

УДК: 618.177-089.888.11
DOI: 10.37800/RM.3.2022.24-33

ЖЕНЩИНЫ 40+ В «СВЕЖИХ» НЕДОНОРСКИХ ПРОГРАММАХ ВРТ: ШАНС НА УСПЕХ?

С.И. Тевкин¹, М.С. Шишиморова¹, Т.М. Джусубалиева¹
¹Институт Репродуктивной Медицины, Алматы, Республика Казахстан

Аннотация

Актуальность: За последние десятилетия резко увеличилось количество женщин старше 40 лет, прибегающих к помощи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Естественное снижение фертильности у женщин вызвано рядом факторов: уменьшением количества ооцитов, снижением качества ооцитов/эмбрионов, увеличением количества хромосомных анеуплоидий и частоты ранних потерь беременностей.

Цель исследования – проанализировать результаты и эффективность «свежих» программ ВРТ со своими ооцитами у женщин старше 40 лет.

Методы: Проведен анализ клинических и лабораторных данных 435 программ ВРТ у супружеских пар в которых возраст супруги был старше 40 лет, проходивших лечение бесплодия методами ЭКО/ИКСИ с 2016 по 2019 год в Институте Репродуктивной Медицины (Алматы, Казахстан).

Результаты: У пациенток старше 40 лет с собственными ооцитами наблюдалась высокая частота снятия с программ по различным причинам – 57,5% случаев, из них наибольшая доля отмен приходилась на эмбриологический этап (40%) и по результатам проведения ПГД/аСГН (34%). Частота формирования бластоцист была достоверно выше ($p < 0,05$) в группе 40-42 лет – 48 против 38% в группе 43-46 лет. Сравнительный анализ показал достоверное ($p < 0,01$) снижение частоты клинической беременности с увеличением возраста: 8,7% у женщин 43-46 лет против 32,3% в группе 40-42 лет.

С увеличением репродуктивного возраста женщин достоверно также снижалась ($p < 0,001$) доля циклов с криоконсервацией бластоцист (4,3% в группе 43-46 лет против 33,3% в группе 40-42 лет). Частота имплантации на 7 и 12 недель гестации была достоверно выше у пациенток в возрасте 40-42 лет – 21,3 и 14% против 5,7 и 2,8% у пациенток 43-46 лет ($p < 0,01$ и $p < 0,001$). Частота живорождения в «свежих» программах ЭКО/ИКСИ со своими ооцитами также была достоверно выше у пациенток 40-42 лет – 22,6 против 4,3% у пациенток 43-46 лет ($p < 0,01$).

Заключение: Прослеживается четкая взаимосвязь между увеличением репродуктивного возраста женщины при проведении программ ВРТ со своими ооцитами в «свежих» циклах и значительным снижением репродуктивного потенциала у пациенток старше 40 лет.

Ключевые слова: старший репродуктивный возраст, старший женский возраст, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), бесплодие, анеуплоидии, исходы беременности.

Введение: Старший репродуктивный возраст женщин (advanced maternal age – АМА) это актуальная клиническая и социальная проблема. За последние десятилетия значительно увеличилось количество женщин старше

40 лет, прибегающих к помощи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), чтобы родить здорового ребенка. Это связано с отсроченным материнством т.е. увеличением возраста, в котором женщины решают стать матерью. Основными причинами такой отсрочки могут быть получение образования и повышение профессиональной квалификации, карьерный рост и значительная занятость, недостаточная социальная обеспеченность и отсутствие мотивации к материнству. Многие пары планируют ребенка в повторном браке или в более позднем возрасте. Существует заблуждение о том, что проведение программы ВРТ возрастным женщинам более эффективно и может компенсировать зачатие ребенка естественным путем. Однако, как при естественном зачатии, так и в программах ВРТ результативность показателей резко снижаются с увеличением возраста матери [1, 2].

Ошибочное понимание об эффективности ЭКО в старшем репродуктивном возрасте, возникает из-за малого количества знаний и растущей популярности процедур ВРТ, а это является сложной задачей для специалистов в этой области, которые свидетельствуют о значительном росте числа женщин, планирующих беременность после 35 лет [3]. Согласно консенсусу научного сообщества для получения желаемого результата, возраст женщины является одним из главных предикторов успеха программ ВРТ. С возрастом фертильность женщин снижается, в то время как частота выкидышей и хромосомных аномалий, наоборот, следуют противоположной тенденции – увеличиваются (рисунок 1) [1, 4]. Материнский возраст не оказывает незначительного влияния на частоту оплодотворения [5, 6], но может негативно отражаться на развитии эмбрионов до стадии бластоцисты [7, 8] вследствие увеличения частоты анеуплоидий (30-90%), которые напрямую связаны с генетическим статусом половых клеток возрастных женщин [9, 10].

Вероятность получения одной зуплоидной бластоцисты крайне низка и может составлять менее 5% у женщин старше 45 лет [8, 11]. Вероятной причиной этого, может быть постепенное истощение запаса яичников и снижение способности ооцитов/эмбрионов приводить к живорождению, за счет некорректного расхождения хромосом во время мейоза в процессе созревания [1, 12-14]. Увеличение репродуктивного возраста женщины ведёт к снижению овариального резерва и повышению частоты анеуплоидий и (рисунок 1), в связи с чем возрастным пациенткам необходимо прибегать к накоплению ооцитов – «Банкинг ооцитов» или проходить несколько программ для получения хотя бы одной зуплоидной бластоцисты, в отличие от молодых, где результата можно достичь с первой попытки по сравнению с молодыми, для выбора хотя бы одного зуплоидного эмбриона в программах ВРТ.

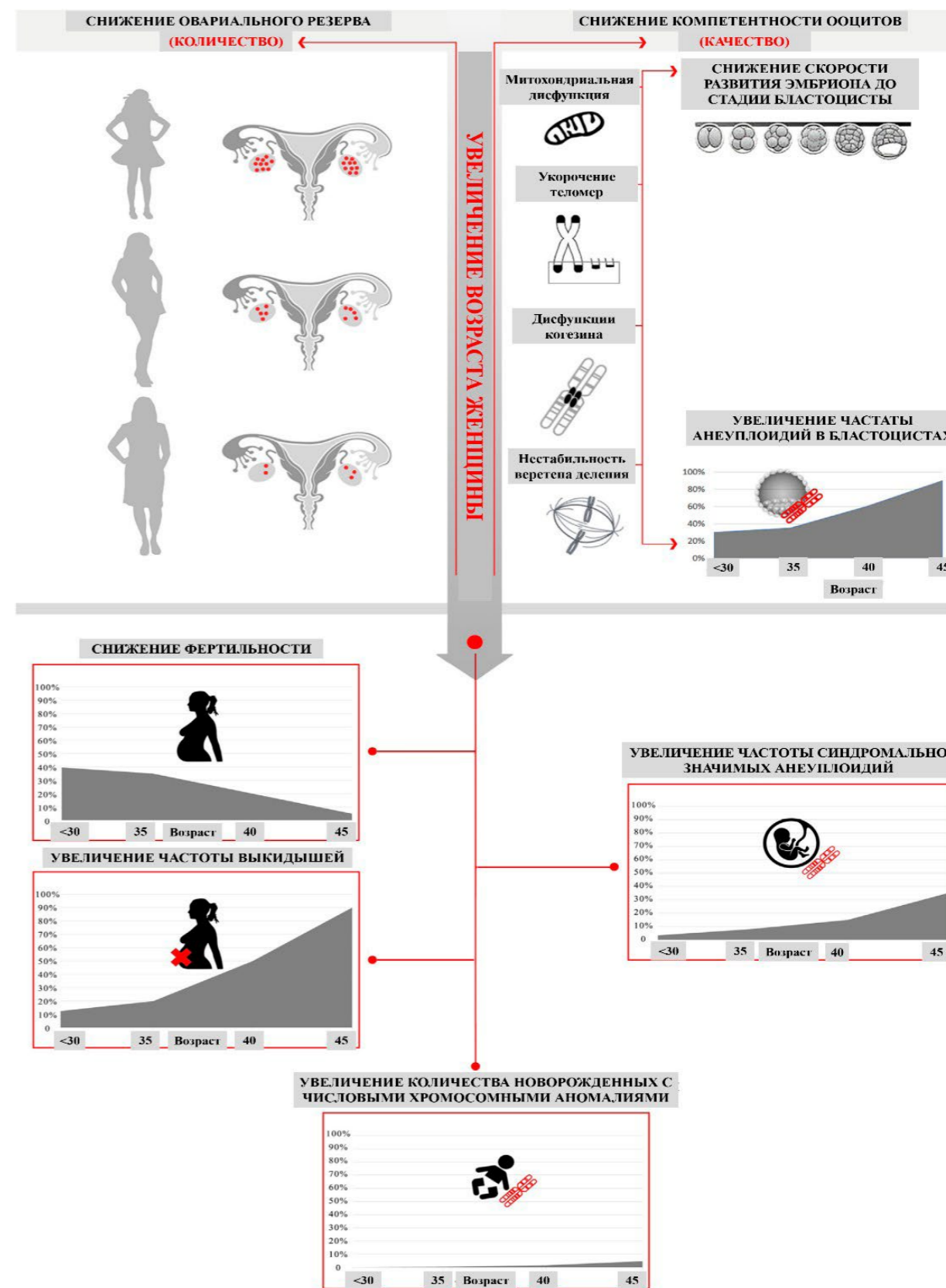


Рисунок 1 – Возможные механизмы, влияющие на количество и качество ооцитов/эмбрионов, вызванные возрастными изменениями у женщин [1]

Подсчитано, что для женщин в возрасте 35–37, 38–40, 41–42 и старше 42 лет необходимо получить около 5, 7, 10 и 20 ооцитов соответственно, чтобы выбрать хотя бы один зуплоидный эмбрион [1, 2, 4, 12]. В связи с этим, для увеличения шансов на положительный результат программ ВРТ у возрастных женщин важна корректная оценка овариального резерва и ответа яичников на стимуляцию. С этой целью разработан комплексный подход оценки овариального резерва, при котором следует учитывать такие прогностические параметры как – базальный фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), антимюллеров гормон (АМГ) и количество антральных фолликулов (АФК) [2].

Таким образом существует положительная корреляция между старшим репродуктивным возрастом женщины и сниженным репродуктивным потенциалом. Это естественное снижение фертильности у женщин вызвано рядом факторов: уменьшением количества ооцитов, снижением качества ооцитов/эмбрионов, увеличением количества хромосомных анеуплоидий и частоты ранних потерь беременностей. Кроме того, поздневозрастная беременность связана с повышенными рисками для матери и плода: выкидыши, гипертензия, преэклампсия, гестационный диабет, предлежание плаценты, отслойка плаценты, кесарево сечение, нарушения генотипа, преждевременные роды, низкий вес плода при рождении и заболеваемость новорожденных [15].

Цель исследования – проанализировать результаты и эффективность «свежих» программ ВРТ со своими ооцитами у женщин старше 40 лет.

Материалы и методы: Проведено одноцентровое ретроспективное рандомизированное исследование. В соответствии с поставленной целью проанализированы клинические и лабораторные данные 435 циклов супружеских пар в возрасте от 40 до 46 лет с диагнозом бесплодие, проходивших программы ЭКО/ИКСИ с 2016 по 2019 год в Институте Репродуктивной Медицины г. Алматы. В рамках проведения данного исследования были изучены следующие параметры: клинико-эмбриологические показатели, частота клинической беременности (ЧКБ) на перенос, ранние потери беременностей и частота живорождения после переноса эмбрионов на пятый день развития в «свежих» циклах ВРТ с у пациенток со своими ооцитами в возрастных группах 40–42 лет (группа А) и 43–46 лет (группа В).

Критерии включения: пациентки с диагнозом бесплодие, связанное с трубно-перитонеальным фактором (ТПФ), мужским фактором (МФ), сочетанным фактором (СФ), а также идиопатическое бесплодие, возраст женщин от 40 лет на момент прохождения программ ЭКО/ИКСИ с использованием собственных ооцитов.

Критерии исключения: использование донорских гамет (ооциты и сперма донора), программы, в которых материал, получен в результате инвазивных вмешательств (testicular sperm aspiration – TESA, testicular sperm extraction – TESE и др.), циклы с суррогатным материнством, программы с переносом эмбрионов после преимплантационного генетического тестирования анеуплоидий (ПГТ-А) или сравнительной геномной гибридизации (array Comparative Genomic Hybridization – aCGH), про-

граммы с отсроченным переносом или перенос в криоцикле, а также программы с использованием витрифицированных крио ооцитов.

Индукцию суперовуляции проводили стандартными схемами стимуляции: длинные и короткие протоколы с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) или короткие протоколы с антагонистами ГнРГ, в которых применяли обычные стартовые и курсовые дозы гонадотропинов в соответствии с фолликулярным резервом и возрастными данными. В качестве триггера овуляции назначали хорионический гонадотропин человека (ХГч), рекомбинантный ХГч или аналог ГнРГ.

Рост фолликулов контролировали с помощью вагинального ультразвукового исследования (УЗИ). Трансвагинальная пункция фолликулов (ТВПФ) проводилась спустя 36–38 ч. после введения триггера ХГч. На всех этапах эмбриологического протокола работа с ооцитами и эмбрионами проводилась с использованием линейки сред ORIGIO (Дания). В зависимости от истории болезни пациентов оплодотворение проводили методом ЭКО/ИКСИ, спустя 3±1 ч. после забора ооцит-кумулясных комплексов (ОКК). Оплодотворение методом ИКСИ проводили в манипуляционной среде на инвертированном микроскопе Olympus IX73 (Olympus Corporation, Япония) с температурой нагревательной поверхности 37°C±0,5.

После инсеминации/инъекции через 16–18 часов оценивали оплодотворение на наличие двух пронуклеусов и двух полярных тел. Нормально оплодотворенные зиготы культивировали до пятых/шестых суток развития в группах с использованием культуральных сред ORIGIO (Дания) в миниинкубаторах PLANER (Великобритания) в газовой фазе 6,0% CO₂, 5% O₂ и 89% N₂. Качество бластоцист оценивали на пятый/шестой день культивирования по классификации Gardner, которая учитывает степень экспансии, качество внутриклеточной массы (ВКМ) и трофэктодермы (ТЭ) [16]. Витрификацию бластоцист проводили, используя наборы Cryotop® Vitrification Kit VT801 и открытые носители типа Cryotop® (Kitazato, Япония). Перенос эмбрионов (ПЭ) в полость матки в обеих группах проводили на 5-й день культивирования в среде UTM™ (Origio, Дания) под контролем УЗИ.

На 14 день после переноса эмбрионов сдавали анализ на ХГч. При положительном результате (ХГч+), через 10 дней проводили УЗИ для визуализации плодного яйца (ПЯ) и подтверждения клинической беременности.

Методы статистического анализа: обработка данных выполнена с использованием программы статистического анализа STATISTICA v.10.0 для Windows. Для оценки достоверности различий между выборочными распределениями (для выборок разного объема) полученные результаты сравнивали в подгруппах с помощью стандартных методов вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента. Для анализируемого признака при парных сравнениях в исследовании использовали уровень значимости (p), т.е. имеющиеся различия частот в совокупностях, считали статистически достоверными при пороговом уровне значимости p≤0,05. Расчета размера выборки: проводя данное исследование, размер выборки предварительно не рассчитывали.

Участовавшие в исследовании пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты: При проведении данного ретроспективного исследования были обработаны медицинские карты пациенток и данные медицинской информационной системы «Medialog». Средний возраст пациенток на момент получения яйцеклеток составил – 41,5 ± 1,4 года, а средний возраст мужчин – 41,7 ± 1,6 года. Было проанализировано 435 «свежих» программ ВРТ у женщин

старше 40 лет, из которых 273 удовлетворяли критериям включения: 116 (42,5%) завершилось ПЭ в полость матки на пятые сутки развития и 157 (57,5%) сняты с программ после выполнения ТВПФ по разным причинам.

Структура частоты отмены программ ВРТ у пациенток со своими ооцитами в возрасте от 40 до 46 лет представлена на рисунке 2.



Рисунок 2 – Структура причин отмены программ ВРТ у женщин старше 40 лет (n=157)

При анализе отмены программ после выполнения ТВПФ у пациенток старше 40 лет с не донорскими ооцитами было выявлено, что наибольшее количество отмена ПЭ происходит на эмбриологическом этапе (40%) по причине отсутствия оплодотворения, дробления, или остановки эмбрионов в развитии и по результатам проведения ПГД/аCGH (34%). Также факторами отмены программ у возрастных пациенток послужили: в 13% случаев проблемы с эндометрием, у 12% женщин риск развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) и другие причины (1%).

Сравнение клинико-эмбриологических результатов программ ЭКО/ИКСИ пациенток различных возрастных групп представлены в таблице 1. У пациенток в возрасте 40–42 лет было получено статистически зна-

чительно (p<0,001) большее количество ооцитов на ТВПФ по сравнению с женщинами в возрасте 43–46 лет (92,6 против 82,7%, соответственно). Анализ таких показателей как: количество полученных зрелых ооцитов, частота нормального оплодотворения и частота дробления не показал достоверной разницы (p>0,05) в зависимости от возраста.

Частота формирования бластоцист была достоверно выше в группе женщин 40–42 лет по сравнению с пациентками 43–46 лет (48 против 38%, p≤0,05). При анализе доли циклов с криоконсервацией бластоцист наблюдалось достоверное снижение количества программ с криоконсервацией при увеличении репродуктивного возраста женщин (4,3% в группе 43–46 лет против 33,3% в группе 40–42 лет, соответственно; p<0,001).

Таблица 1 – Клинико-эмбриологическая оценка результатов программ ЭКО/ИКСИ у пациенток различных возрастных групп

Показатели	Возрастные группы		P-value
	40–42 (Группа А)	43–46 (Группа В)	
Аспирировано фолликулов, сред. (±SD)	7,1±1,5	6,1±2,9	P>0,05
Получено ооцитов, сред. (±SD)	6,9±1	6±2,8	P>0,05
Получено ооцитов на трансвагинальной пункции фолликулов (n) %	92,6 (653/705)	82,7 (149/180)	P<0,001
Получено зрелых ооцитов (M2), %	80,4 (525/653)	83,2(124/149)	P>0,05
Частота оплодотворения (2PN), %	84,2 (442/525)	87,1 (108/124)	P>0,05
Частота дробления, %	99,1 (438/442)	97,2 (105/108)	P>0,05
Частота формирования бластоцист, %	48 (210/438)	38 (40/105)	P≤0,05
Циклы с криоконсервацией бластоцист, %	33,3 (31/93)	4,3 (1/23)	P<0,001

В таблице 2 представлена оценка эффективности программ с собственными ооцитами в «свежих» циклах ЭКО/ИКСИ у женщин различных возрастных групп. Не наблюдалось разницы в среднем количестве перенесенных эмбрионов в обеих возрастных группах.

Анализ результатов переносов бластоцист на пятый день развития показал достоверное снижение ЧКБ с увеличением возраста женщины: 8,7% в группе В (43-46 лет) против 32,3% в группе А (40-42 лет) ($p < 0,01$).

Таблица 2 – Эффективность «свежих» не донорских программ ЭКО/ИКСИ у женщин различных возрастных групп: 40-42 и 43-46 лет

Показатели	Возрастные группы		P-value
	40-42 (Группа А)	43-46 (Группа В)	
Циклов с ПЭ	93	23	-
Перенесено эмбрионов	150	35	-
Среднее число эмбрионов на перенос	1,6	1,7	-
ЧКБ/ПЭ, %	32,3 (30/93)	8,7 (2/23)	$P < 0,01$
ЧИ на 7 неделе гестации, %	21,3 (32/150)	5,7 (2/35)	$P < 0,01$
ЧИ на 12 неделе гестации, %	14 (21/150)	2,8 (1/35)	$P < 0,001$
Ранние потери беременностей (≤ 12 недель гестации), %	48 (210/438)	38 (40/105)	$P \leq 0,05$
Частота живорождения, %	22,6 (21/93)	4,3 (1/23)	$P < 0,01$

Аббревиатуры: ПЭ – перенос эмбрионов; ЧКБ – частота клинической беременности; ЧИ – частота имплантации

У пациенток в возрасте 40-42 лет частота имплантации в 7 и 12 недель гестации была статистически выше по сравнению с женщинами 43-46 лет и составила 21,3 и 14% против 5,7 и 2,8%, соответственно; $p < 0,01$ и $p < 0,001$. Не выявлено достоверных различий ($p > 0,05$) в частоте ранних потерь беременностей в группе женщин 40-42 лет – по сравнению с женщинами 43-46 лет.

Частота живорождения (таблица 2) в «свежих» программах ЭКО/ИКСИ со своими ооцитами при переносе эмбрионов на пятый день развития у пациенток 40-42 лет была достоверно выше, по сравнению с группой пациенток 43-46 лет и составила 22,6 против 4,3%, соответственно ($p < 0,01$).

Обсуждение: Женщины старше 40 лет представляют собой наиболее сложную когорту пациентов, проходящих лечение в программах ВРТ, число которых во всем мире постоянно растет. Шансы на наступление беременности в циклах ЭКО/ИКСИ во многом зависят от качества полученных ооцитов и последующего их развития до стадии бластоцисты с целью выбора, подходящего на перенос. По литературным данным с увеличением возраста уменьшается количество ооцитов, получаемых на ТВПФ: в среднем около 10-ти яйцеклеток получают у пациенток 25 - 29 лет и значительно меньше (в среднем до 6) у женщин в возрасте 40 - 46 лет [3, 5, 17].

В проведенном исследовании статистически больше получено ооцитов на ТВПФ (от числа аспирированных фолликулов) у пациенток 40-42 лет по сравнению с жен-

щинами в возрасте 43-46 лет (92,6 против 82,7%, соответственно), при этом анализ: количества полученных зрелых ооцитов, частоты нормального оплодотворения и частоты дробления не показал статистически значимой разницы ($p > 0,05$) в зависимости от возраста. Полученные нами результаты согласуются с опубликованными ранее данными, где не наблюдалось достоверных различий в количестве полученных на ТВПФ зрелых ооцитов и частоте дробления, при этом частота оплодотворения у женщин в возрастной группе 43-46 лет была значительно ниже по сравнению с группой женщин 40-42 лет. Опубликованные данные также свидетельствуют о том, что зрелость ооцита не всегда является надежным предиктором качества яйцеклеток и последующего потенциала развития [1, 4].

Результаты проведенного нами исследования согласуются с данными ряда работ, в которых показатель ЧНБ у пациенток старше 42 лет в программах ЭКО/ИКСИ достоверно ниже в сравнении с женщинами 40-42 лет [2, 4]. Отмечено, что по мере увеличения репродуктивного возраста женщин добиться высоких показателей ЧКБ становится все сложнее, так у женщин в возрасте от 25 до 29 лет эффективность программ ВРТ составляет в среднем около 33%, у женщин в возрасте 30-34 лет около 31%, для женщин 35-39-ти летнего возраста – 26%, а у женщин в возрасте 40-46 лет только – 12%. При анализе программ ВРТ со своими ооцитами у женщин старше 40 лет Sunderam с соавт. отметили, что по мере увеличения

возраста наблюдается снижение ЧНБ, живорождения и живорождения одним ребенком (рисунок 3). Так, среди женщин в возрасте 40 лет ЧНБ составила 23%, живорождение около 16% и доля циклов ВРТ, приведших к живорождению одного ребенка – 13%, а то как с увеличением возраста данные показатели неуклонно снижаются,

то среди женщин старше 44 лет ЧНБ составляла 3%, живорождение около 1% и доля рождения одного живого ребенком составлял около 1% [3].



Рисунок 3 – Эффективность «свежих» программ ВРТ со своими ооцитами у женщин старше 40 лет [3]

Сообщается, что у женщин, проходивших лечение методами ВРТ, ЧНБ зависит от возраста и колеблется в пределах 40% у женщин в возрасте 25 - 29 лет, 32% у женщин в возрасте 35 - 39 лет и 17% у женщин 40-46 лет [5].

В нашем исследовании наблюдается лишь тенденция к увеличению частоты ранних потерь беременностей в группе женщин 43-46 лет по сравнению с женщинами 40-42 лет, достоверных различий не обнаружено ($p > 0,05$). В исследовании L. O'Shea с соавт. отмечается статистически значимое снижение частоты клинических беременностей и увеличение частоты ранних потерь беременности до 12 недель (так, у женщин 40-42 лет частота потерь составляла 34,23%, а у 43-45-летних увеличивалась до 56,23%). В работах ряда авторов также доказано, что подавляющее большинство выкидышей в первом триместре беременности, является результатом хромосомных аномалий в ооцитах, в следствие увеличения репродуктивного возраста женщин [1-3, 5].

Частота живорождения является одним из ключевых показателей эффективности программ ВРТ. Анализ результатов проведенного исследования выявил достоверное увеличение ($p < 0,01$) частоты живорождения у пациенток 40-42 лет в «свежих» программах ЭКО/ИКСИ со своими ооцитами, по сравнению с группой женщин в возрасте 43-46 лет (22,6 против 4,3%, соответственно). Наши данные согласуются с результатами работы, в кото-

рой также сообщается, что происходит снижение частоты живорождения с увеличением возраста женщин: от 30% в 35 лет до 15% в 40 лет и 1% среди пациенток в возрасте старше 40 лет [3].

Одним из основных факторов, затрудняющих наступление беременности в старшем репродуктивном возрасте является увеличение количества хромосомных аномалий (анеуплоидий) в ооцитах, влияющих на дальнейшее развитие эмбрионов. Авторами было показано, что частота анеуплоидий у женщин моложе 35 лет в эмбрионах 5-го дня составила – 31,7%, в 35-37 лет – 44,2%, в 38-40 лет – 43,1%, у 41-42 летних женщин – 76,3%, а старше 42 лет – 84,8%, соответственно, вследствие чего, с увеличением возраста происходит значительное увеличение частоты потерь беременностей в возрастных группах: 41-42 лет – 38,1%, старше 42 лет – 52,7% [18].

Анализ результатов данного исследования показал, что наибольшее количество отмен ПЭ у пациенток старше 40 лет со своими ооцитами происходит на эмбриологическом этапе (40%) и по результатам проведения ПГД/аCGH (34%), что является очевидным. Наши данные согласуются с результатами работы, в которой также сообщается, что у женщин старше 40 лет более 50% циклов ЭКО/ИКСИ заканчиваются отменой [6]. Это связано с влиянием увеличения возраста женщины на качество ооцитов/эмбрионов, приводящих к нарушениям клеточных

механизмов и протекающих в них процессов: снижение количество энергетических органелл клетки (митохондрий), приводит к снижению скорости развития эмбрионов до стадии бластоцисты, а высокая частота неправильной сегрегации хромосом в ооцитах в процессе мейоза, к увеличению количества хромосомных аномалий [1, 8, 9].

Следует отметить, что при планировании лечения в программах ВРТ со своими ооцитами у возрастных женщин старше 40 и для оценки её «репродуктивной реальности» их необходимо обязательно информировать о возможных сопутствующих факторах риска:

1. При естественном зачатии, а также в программах ВРТ результативность снижается с увеличением возраста женщины. Вероятность наступления беременности при естественном спонтанном зачатии с увеличением возрастом женщины снижается и составляет 28% в 25 лет, 20% в 33 года, 10% в возрасте 40 лет и 5% после 43 лет.
2. Прогрессирующая беременность у женщин старше 40 лет чаще осложняется выкидышем, гестационным диабетом, преэклампсией, преждевременными родами, кесаревым сечением и низкой массой тела при рождении.
3. С увеличением возраста количество выкидышей увеличивается с 15% у женщин моложе 30 лет до 55% у женщин старше 40 лет [18].

Учитывая все вышеизложенное отмечается, что в ряде опубликованных работ, четко показано, что возрастным порогом для достижения беременности у женщин со своими ооцитами в программах ВРТ является возраст 44 года [18-20].

Один из вариантов сохранения фертильности женщин в старшем репродуктивном возрасте – это создание резерва и хранение криоконсервированных собственных ооцитов в более молодом возрасте (20-30 лет), когда достаточно высокая эффективность программ ВРТ. Однако криоконсервация ооцитов не гарантирует наступление беременности, а наличие рисков, связанных с гормональной стимуляцией яичников, трансвагинальной пункцией и вынашиванием беременности в возрасте старше 40 лет, зачастую удерживает женщин от использования этого «резервного плана» [6]. Низкие показатели успешности программ ВРТ у женщин старшего репродуктивного возраста часто приводят к переносу двух эмбрионов, что связано с риском многоплодной беременности, поэтому перед началом проведения программ ВРТ эту стратегию следует тщательно проанализировать. Другими стратегиями, которые в настоящее время находятся в центре внимания пациентов старшего репродуктивного возраста являются суррогатное материнство и/или возможность использования донорских ооцитов/эмбрионов [21, 22].

Новые достижения в области ВРТ, такие как использование донорских ооцитов, технологии ПГТ-А позволяют возрастным женщинам достичь желаемой беременности, но наряду с тем, необходимо учитывать и связанные с ней серьезные риски: спонтанные аборт, хромосомные аномалии плода, преждевременные роды, недоношенность и низкая масса тела при рождении, а также с высокая частота осложнений беременности и родов, перинатальная и материнская смертность [6, 18].

Заключение: Возраст женщины является одним из главных факторов, влияющих на эффективность лечения бесплодия методами ВРТ. Анализ полученных результатов показал, что в «свежих» циклах ЭКО/ИКСИ репродуктивный потенциал у женщин со своими ооцитами в группе пациенток 43-46 лет значительно снижен по сравнению с женщинами 40-42 лет: достоверно ниже частота формирования бластоцист, доля циклов с криоконсервацией бластоцист, ЧКБ, ЧИ и частота живорождения. Это исследование позволит улучшить информированность пациенток старшего репродуктивного возраста об исходах программ, снижении эффективности протоколов ВРТ в пределах исследуемого порогового значения, а также о повышении риска ранних потерь беременности и выкидышей, высокой частоты осложнений при беременности и родах, связанных с увеличением репродуктивного возраста женщины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cimadomo D., Fabozzi G., Vaiarelli A., Ubaldi N., Ubaldi F., Rienzi L. Impact of maternal age on oocyte and embryo competence // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2018. – Vol. 29(9). – P. 327. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00327>.
2. Seshadri S., Morris G., Serhal P., Saab W. Assisted conception in women of advanced maternal age // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2021. – Vol. 70. – P. 10-20. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.06.012>.
3. Sunderam S., Kissin D., Crawford S., Folger S., Boulet S., Lee W., Barfield W. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States // *MMWR. Surveill. Summ.* – 2018. – Vol. 67(3). – P. 1-28. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6703a1>.
4. Shea L., Hughes C., Mocanu E. Advanced maternal age and assisted reproductive technologies in an Irish population // *Ir. Med. J.* – 2015. – Vol. 108(8). – P. 243-246. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26485833/>.
5. Grondahl M., Christiansen S., Kesmodel I., Agerholm E., Lemmen G., Lundstrom P., Bogstad J., Raaschou-Jensen M., Ladelund S. Effect of women's age on embryo morphology, cleavage rate and competence-A multicenter cohort study // *PLoS. One.* – 2017. – Vol. 12(4). – Art. ID e0172456. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172456>.
6. Ubaldi F., Cimadomo D., Vaiarelli A., Fabozzi G., Venturella R., Maggiulli R., nMazzilli R., Ferrero S., Palagiano A., Rienzi L. Advanced maternal age in IVF: Still a challenge? The present and the future of its treatment // *Front. Endocrin.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1-18. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00094>.
7. Mazzilli R., Cimadomo D., Vaiarelli A., Capalbo A., Dovere L., Alviggi E., Dusi L., Foresta C., Lombardo F., Lenzi A., Tournaye H., Alviggi C., Rienzi L., Ubaldi M. Effect of the male factor on the clinical outcome of intracytoplasmic sperm injection combined with preimplantation aneuploidy testing: observational longitudinal cohort study of 1,219 consecutive cycles // *Fertil. Steril.* – 2017. – Vol. 108(6). – P. 961-972. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.08.033>.
8. Ubaldi M., Cimadomo D., Capalbo A., Vaiarelli A., Buffo L., Trabucco E., Ferrero S., Albani E., Rienzi L., Levi Setti E. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy testing in women older than 44 years: a multicenter experience // *Fertil. Steril.* – 2017. – Vol. 107(5). – P. 1173-1180. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.03.007>.
9. Franasiak M., Forman J., Hong H., Werner D., Upham M., Treff R., Scott R. Jr. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 101(3). – P. 656-663. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.11.004>.
10. Capalbo A., Hoffmann E., Cimadomo D., Ubaldi F., Rienzi L. Human female meiosis revised: new insights into the mechanisms of chromosome segregation and aneuploidies from advanced genomics and time-lapse imaging // *Hum. Reprod. Upd.* – 2017. – Vol. 23(6). – P. 706-722. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx026>.
11. Vaiarelli A., Cimadomo D., Ubaldi N., Rienzi L., Ubaldi F. What is new in the management of poor ovarian response in IVF? // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 30(3). – P. 155-162. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000452>.
12. Keefe D. Telomeres, reproductive aging, and genomic instability during early development // *Reprod. Sci.* – 2016. – Vol. 23(12). – P. 1612-1615. <https://doi.org/10.1177/1933719116676397>.
13. Keefe D., Kumar M., Kalmbach K. Oocyte competency is the key to embryo potential // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 103(2). – P. 317-322. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.115>.
14. Cheng J., Liu Y. Age-related loss of cohesion: causes and effects // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18(7). – P. 1578. <https://doi.org/10.3390/ijms18071578>.
15. Laopaiboon M., Lumbiganon P., Intarut N., Mori R., Ganchimeg T., Vogel J., Souza J., Gulmezoglu A. WHO Multicountry Survey on Maternal Newborn Health Research Network. Advanced maternal age and pregnancy outcomes: a multicountry assessment // *BJOG.* – 2014. – Vol. 121(1). – P. 49-56. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12659>.
16. Wang W., Cai J., Liu L., Xu Y., Liu Z., Chen J., Jiang X., Sun X., Ren J. Does the transfer of a poor quality embryo with a good quality embryo benefit poor prognosis patients? // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 18(1). – P. 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00656-2>.
17. HFEA. Fertility treatment 2014-2016: trends and figures (PDF file) // London. HFEA. – 2016. <http://ifqtesting.blob.core.windows.net/umbraco-website/1783/fertility-treatment-2014-trends-and-figures.pdf>.
18. Pierce N., Mocanu E. Female age and assisted reproductive technology // *Global Reprod. Health.* – 2018. – Vol. 3(2). – P. 1-3. <https://doi.org/10.1097/GRH.0000000000000009>.
19. Cabry R., Merviel P., Hazout A., Belloc S., Dalleac A., Copin H., Benkhalifa M. Management of infertility in women over 40 // *Maturitas.* – 2014. – Vol. 78(1). – P. 17-21. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.02.014>.
20. Gleicher N., Kushnir V., Weghofer A., Barad D. The “graying” of infertility services: an impending revolution nobody is ready for // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 9(63). – P. 1-12. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-63>.
21. Sunkara S., Chinta P., Kamath M. Perinatal outcomes following assisted reproductive technology // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2019. – Vol. 12(3). – P. 177-181. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_83_19.
22. Banker M., Mehta V., Sorathiya D., Dave M., Shah S. Pregnancy outcomes and maternal and perinatal complications of pregnancies following in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection using own oocytes, donor oocytes, and vitrified embryos: A prospective follow-up study // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2019. – Vol. 9(4). – P. 241-249. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.197666>.

40+ ӘЙЕЛДЕР «ҚАТЫРЫЛМАҒАН» ДОНОРЛЫҚ ЕМЕС ҚРТ БАҒДАРЛАМАЛАРЫНДА: ЖЕТІСТІККЕ ЖЕТУ МҮМКІНДІГІ?

С.И.Тевкин¹, М.С.Шишиморова¹, Т.М. Джусубалиева¹

¹Репродуктивтік Медицина Институты, Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы

Аннотация

Өзектілігі: Соңғы жылдары 40 жастан асқан әйелдердің қосалқы репродуктивті технологиялардың (ҚРТ) көмегіне жүгінуі күрт өсті. Әйелдерде репродуктивті қорының табиғи төмендеуі бірқатар факторларға байланысты: ооциттер санының азаюы, ооциттер/эмбриондар сапасының төмендеуі, хромосомалық анеуплоидиялар санының көбеюі және жүктіліктің ерте жоғалу жиілігі

Мақсаты: 40 жастан асқан әйелдерде өз ооциттерімен ҚРТ «қатырылмаған» бағдарламаларының нәтижелерін талдау, клиникалық-эмбриологиялық деректерді, клиникалық жүктілік жиілігін (КЖЖ), имплантация жиілігін (ИЖ), жүктіліктің ерте жоғалуын және тірі тууды бағалау.

Әдістер: Репродуктивтік Медицина Институтында (Алматы, Қазақстан) 2016 жылдан бастап 2019 жылға дейін ЭКО/ИКСИ әдістерімен бедеулікті емдеген, әйелінің жасы 40 жастан асқан ерлі-зайыптыларда ҚРТ бағдарламасының 435 клиникалық және зертханалық деректеріне талдау жүргізілді.

Нәтижелер: Өз ооциттері бар 40 жастан асқан пациенттерде әртүрлі себептер бойынша бағдарламалардан алып тастаудың жоғары жиілігі байқалды – 57,5% жағдай, оның ішінде эмбриондарды жатыр қуысына көшіруді (ЭК) тоқтатудың ең көп үлесі эмбриологиялық кезеңді (40%) және ПГД/СГН жүргізу нәтижелері бойынша ЭК тоқтатуды (34%) құрады. Блостоцисттің қалыптасу жиілігі 43-46 жастағы пациенттермен салыстырғанда (тиісінше, 38% қарсы 48) 40-42 жас тобында сенімді жоғары болды ($p \leq 0,05$).

Салыстырмалы талдау жасы ұлғайған сайын клиникалық жүктілік жиілігінің айтарлықтай ($p < 0,01$) төмендеуін көрсетті: 43-46 жастағы әйелдерде 8,7%-ға, 40-42 жастағы топтағы 32,3%-ға қарсы.

Сондай-ақ, әйелдердің репродуктивтік жасының ұлғаюымен ($p < 0,001$) блостоцист криоконсервациясы бар циклдердің үлесі (тиісінше, 40-42 жас тобындағы 33,3% - ға қарсы 43-46 жас тобындағы 4,3%) едәуір төмендейтіні атап өтілді. Имплантация жиілігі (ИЖ) 40-42 жастағы пациенттерде гестацияның 7 және 12 аптасында ($p < 0,01$ және $P < 0,001$) 43-46 жастағы әйелдермен салыстырғанда едәуір жоғары болды және тиісінше 5,7 және 2,8% - ға қарсы 21,3 және 14% - ды құрады. Осындай үрдіс ЭКО/ИКСИ «қатырылмаған» бағдарламаларында тірі туу жиілігін салыстыру кезінде байқалды, онда 40-42 жастағы пациенттерде өз ооциттерімен бұл көрсеткіш 43-46 жастағы пациенттер тобымен салыстырғанда (тиісінше 4,3% - ға қарсы 22,6) сенімді жоғары ($p < 0,01$) болды.

Қорытынды: 40 жастан асқан пациенттерде өздерінің ооциттерімен «қатырылмаған» циклдарда ҚРТ бағдарламаларын жүргізу кезінде әйелдің ұрпақты болу жасының ұлғаюы мен ұрпақты болу әлеуетінің айтарлықтай төмендеуі арасындағы нақты өзара байланыс байқалады.

Түйінді сөздер: үлкен ұрпақты болу жас, үлкен әйелдер жасы, қосалқы репродуктивті технологиялар, бедеулік, анеуплоидия, жүктіліктің нәтижелері.

FEMALE PATIENTS OVER 40 IN FRESH NON-DONOR ART CYCLES: A CHANCE FOR SUCCESS?

S.I. Tevkin¹, M.S. Shishimorova¹, T.M. Jussubaliyeva¹

¹Institute of Reproductive Medicine, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Relevance: The number of women of advanced maternal age (>40) who chooses to use assisted reproductive technologies (ART) has increased dramatically over the past decades. Several factors can naturally decrease female fertility: a decrease in the number of oocytes, a decrease in the quality of oocytes/embryos, an increase in the number of chromosomal aneuploidies, and the rate of early pregnancy losses.

The study aimed to analyze the results and efficiency of “fresh” non-donor ART cycles of females over 40.

Methods: The study involved clinical and laboratory analysis of 435 non-donor IVF/ICSI cycles performed in female patients aged <40 years in 2016-2018 at the Institute of Reproductive Medicine (Almaty, Kazakhstan).

Results: High rate (57.5%) of cycle cancellation due to various reasons was observed in female patients of advanced maternal age with non-donor oocytes. The largest portion of embryo transfer (ET) cancellations occurred at the embryological stage (40%). The second-largest cause of ET cancellations was based on the results of PGT-A/aCGH (34%). The blastulation rate was significantly higher ($p \leq 0.05$) in women aged 40-42 vs. those aged 43-46 years – 48 vs. 38%, respectively. Comparative analysis showed a significant decrease in the clinical pregnancy rate ($p < 0.01$) with age: 8.7% in women aged 43-46 vs. 32.3% in women aged 40-42 years.

The proportion of cycles with cryopreservation of blastocysts also significantly decreased with an increase in the female age – 4.3% at 43-46 years vs. 33.3% at 40-42 years ($p < 0.001$). Implantation rate at 7 and 12 weeks of gestation was significantly higher in patients aged 40-42 years compared to females aged 43-46 years and amounted to 21.3 and 14% versus 5.7 and 2.8% ($p < 0.01$ and $p < 0.001$). The live birth rate in “fresh” IVF/ICSI cycles with non-donor oocytes was also significantly higher in patients aged 40-42 – 22.6 vs. 4.3% in patients aged 43-46.

Conclusion: There is a clear correlation between an increase in the female reproductive age in ART programs with non-donor oocytes and a decrease in the reproductive potential in patients over 40 years.

Keywords: advanced reproductive age, advanced maternal age, assisted reproductive technologies, infertility, aneuploidies, pregnancy outcomes.

Данные авторов:

Тевкин Сергей Иванович (корреспондирующий автор) – канд. биол. наук, эмбриолог лаборатории ВРТ Института репродуктивной медицины, Алматы, Казахстан; тел. +7-747-436-7339, tevkins@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4876-0327>

Мария Сергеевна Шишиморова – канд. биол. наук, генетик, руководитель по науке Института репродуктивной медицины, Алматы, Казахстан; тел. +7 (727) 234-34-34, shishimorova_m@irm.kz, <https://orcid.org/0000-0002-8957-2851>

Джусубалиева Тамара Муфтаховна – директор Института репродуктивной медицины, врач акушер-гинеколог высшей категории, канд. мед. наук, эксперт ВОЗ по репродуктивному здоровью, Алматы, Казахстан; тел. +7 (727) 234-34-34, jussubaliyeva.t@irm.kz, <https://orcid.org/0000-0001-8194-764X>

Адрес для корреспонденции: Тевкин С.И., Институт Репродуктивной Медицины, 050012, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Толе би 99.

Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Тевкин С.И., Шишиморова М.С.**

научный дизайн – **Тевкин С.И.**

исполнение заявленного научного исследования – **Тевкин С.И., Шишиморова М.С.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Тевкин С.И., Шишиморова М.С.**

создание научной статьи – **Тевкин С.И., Шишиморова М.С., Джусубалиева Т.М.**

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование исследования: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.