

Особенности проведения программ вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старше 40 лет за счет средств обязательного медицинского страхования

Д.А.Кулешова^{✉1,2}, Н.Ю.Мелехова², Т.А.Густоварова¹, А.Н.Иванян¹, А.Л.Чернякова², С.Б.Крюковский¹

¹ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России.

214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28;

²ООО Медицинский центр «Гиней». 214000, Россия, Смоленск, ул. Пржевальского, д. 6/25

Целью исследования явилась оценка эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), проведенных в рамках Территориальной программы государственных гарантий оказания медицинской помощи гражданам Российской Федерации, у пациенток старше 40 лет. Проведен анализ 80 программ ВРТ за счет средств обязательного медицинского страхования (40 пациенток в возрасте 40 лет и старше, 40 пациенток младше 40 лет). Изучались данные анамнеза, клинического и гинекологического обследования, гормонального статуса, ультразвукового исследования, параметры фолликулогенеза в протоколе стимуляции, число и качество полученных ооцитов, эмбрионов. Выявлена тенденция снижения с возрастом количества эмбрионов высокого качества. Эффективность программ ВРТ у женщин данной возрастной группы невысока (20%), что требует расширения применения циклов с донорскими ооцитами.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, возраст, обязательное медицинское страхование.

[✉]darja-gruzdova@rambler.ru

Для цитирования: Кулешова Д.А., Мелехова Н.Ю., Густоварова Т.А. и др. Особенности проведения программ вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старше 40 лет за счет средств обязательного медицинского страхования. Гинекология. 2016; 18 (5): 50–52.

Features of the art programs funded by the CHI in women over 40 years of age

D.A.Kuleshova^{✉1,2}, N.Yu.Melehova², T.A.Gustovarova¹, A.N.Ivanyan¹, A.L.Chernyakova², C.B.Krukovsky¹

¹Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 214019, Russian Federation, Smolensk, ul. Krupskoj, d. 28;

²LLC Medical Center «Guinea». 214000, Russian Federation, Smolensk, ul. Przhevalskogo, d. 6/25

Purpose of the study is assessment of the effectiveness of the ART programs funded by the Compulsory Health Insurance Fund among patients older than 40 years of age. 80 ART programs at the expense of the mandatory health insurance funds (40 patients at the age of 40 and older, 40 patients younger than 40 years) have been analyzed. We have analyzed the data of the anamnesis, clinical and gynecological examinations, hormonal status, ultrasound scans, parameters of folliculogenesis in stimulation protocol, number and quality of the oocytes and embryos. There's a tendency of age-related decrease in number and quality of the embryos. The effectiveness of the ART programs in women of this age group is not high (20%), which requires an expansion of using the donor oocytes/cycles.

Key words: assisted reproductive technology; age, compulsory health insurance.

[✉]darja-gruzdova@rambler.ru

For citation: Kuleshova D.A., Melehova N.Yu., Gustovarova T.A. et al. Features of the art programs funded by the CHI in women over 40 years of age. Gynecology. 2016; 18 (5): 50–52.

Введение

Ежегодно Российская ассоциация репродукции человека и Европейская ассоциация репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) публикуют сводные отчеты по количеству проведенных циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), показателям наступления беременности и другим по различным странам и регионам в соответствии с делением по возрасту – до 34, 35–39 и более 40 лет, принятым ESHRE. Половина пациенток старшего и позднего репродуктивного возраста в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)/программах с использованием метода интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ) – женщины старше 40 лет [1]. Согласно данным Национального регистра ВРТ число женщин 40 лет и старше, включенных в цикл ЭКО/ИКСИ, с каждым годом значительно увеличивается без тенденции к снижению (см. рисунок).

Необходимо учитывать, что физиологический процесс угасания функциональной активности яичников является одной из важнейших преград на пути эффективности программ ВРТ. Помимо возрастающего риска бедного ответа яичников реализации терапевтического потенциала ЭКО в позднем репродуктивном периоде препятствует и «возрастное» ухудшение качества ооцитов, уменьшающее процент нормального оплодотворения в них, а следовательно, и снижающее качество полученных эмбрионов. Согласно данным M.Szafarowska, M.Jerzak (2013 г.) [2], расхождение хроматина, деконденсация хромосом ядер ооцитов ведут к снижению их качества и в дальнейшем – к неправильному гаметогенезу, оплодотворению, аномальной имплантации и несвоевременному развитию эмбриона, что влечет за со-



бой уменьшение частоты зачатий. Кроме того, выявлено, что у женщин старшего репродуктивного возраста имеет место нарушение перфузии крови в клеточном микроокружении, что приводит к гипоксии созревающих ооцитов и запуску цепочки реакций окислительного стресса.

Доказанным является тот факт, что беременность после 40 лет – это беременность высокого риска. Течение беременности у женщин старшего возраста сопряжено с риском хромосомных аномалий плода, самопроизвольного прерывания беременности, преждевременных родов [3],

Таблица 1. Факторы бесплодия у пациенток, включенных в программу ВРТ за счет средств ОМС

Фактор	1-я группа				2-я группа			
	1a (n=20)		1b (n=20)		2a (n=18)		2b (n=22)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Трубно-перитонеальный	16*	80	14	70	1*	5,6	20	91
Мужской	3	15	3	15	6	33,3	1	4,5
Эндокринный	–	–	–	–	11	61,1	1	4,5
Сочетанный	1	5	3	15	–	–	–	–

* $p < 0,05$.

недоношенности и низкой массы тела новорожденных, а также с высокой частотой осложнений гестационного процесса и родового акта. У данной категории пациенток высок риск перинатальной и материнской смертности [4].

Таким образом, вопрос проведения программ ВРТ у женщин старше 40 лет продолжает оставаться дискуссионным. До сих пор нет однозначного ответа на вопрос, стоит ли проводить лечение, если эффективность близка к нулю.

Кроме того, расширение показаний для проведения программ ВРТ за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС), согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 30.08.2012 №107н «О порядке использования ВРТ, противопоказаниях и ограничениях к их применению» [5], с одной стороны, дает шанс на желанную беременность для большего числа женщин, в том числе и пациенток старшей возрастной группы, с другой – требует оптимизации затрат на лечение таких пациенток.

Целью исследования явилась оценка эффективности программ ВРТ, проведенных в рамках Территориальной программы государственных гарантий оказания медицинской помощи гражданам РФ, у пациенток старше 40 лет.

Материалы и методы

В исследование были включены 80 пациенток, прошедших программу ВРТ за счет средств ОМС. Возраст женщин составил от 25 до 45 лет. Всем исследуемым проводили клиническое и гинекологическое обследование в соответствии со стандартами и порядками оказания медицинской помощи, исследовали концентрацию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона, эстрадиола, антимюллерова гормона на 2–3-й день менструального цикла, определяли ультразвуковые параметры яичников – объем яичников и количество антральных фолликулов в них (antral follicle count – AFC). Всем пациенткам проводили индукцию суперовуляции в программе ЭКО, всего 80 циклов, 30 из которых с использованием длинного протокола с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) (трипторелин), 50 – с применением короткого протокола с антагонистами ГнРГ (цетрореликс, ганиреликс). В процессе проведения программы ЭКО оценивали параметры фолликулогенеза, число и качество полученных ооцитов, количество эмбрионов и их качество по общепринятой классификации. В исследуемую 1-ю группу были отобраны 40 пациенток в возрасте от 40 до 45 лет, которым было проведено лечение бесплодия с помощью программ ВРТ за счет средств ОМС. В группу контроля (2-ю) путем случайной выборки были включены 40 пациенток младше 40 лет, также взятые в программу ВРТ за счет средств ОМС. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета Statistica 10 for Windows. Для каждого вариационного ряда рассчитывали среднюю (M) и ошибку средней арифметической (m). Оценку достоверности различий результатов исследования проводили по критерию Манна–Уитни, критерию χ^2 . Разницу считали достоверной, если величина p не превышала 0,05.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст женщин 1-й группы составил $40,85 \pm 0,18$ года. В данной выборке число пациенток с первичным (1a) и вторичным (1b) бесплодием было равным – 20 (50%). Средний возраст пациенток 2-й группы составил $33,33 \pm 0,61$ года, минимальный возраст – 25 лет, максималь-

ный – 39 лет. У 18 (45%) пациенток (2a) контрольной выборки – первичное бесплодие, вторичное (2b) – у 22 (55%).

Возраст супругов пациенток 1-й группы от 28 до 59 лет и в среднем составил $39,67 \pm 0,79$ года. У супругов исследуемых контрольной выборки возраст от 25 до 53 лет, $36,33 \pm 0,89$ в среднем ($p > 0,05$).

Длительность бесплодия у пациенток 40 лет и старше составила от 2,5 до 20 лет, в среднем $10,32 \pm 0,96$, в группе контроля она была достоверно меньше $7,38 \pm 0,58$ года ($p < 0,05$). Следует отметить, что ведущим фактором бесплодия у пациенток старше 40 лет и женщин с вторичным бесплодием в возрасте до 40 лет был трубно-перитонеальный. У исследуемых 2a-группы лидирующим было эндокринное бесплодие, кроме того, трубное бесплодие в сравнении с пациентками 1a-группы встречалось достоверно реже.

Распределение пациенток по факторам бесплодия отражено в табл. 1.

Анализ структуры экстрагенитальной патологии пациенток, включенных в программу ВРТ, в нашем исследовании не выявил широкого спектра и высокой частоты встречаемости разных соматических заболеваний. У исследуемых основной группы наиболее распространенным заболеванием явилась нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу – 10 (25%). В обеих группах выявлена патология щитовидной железы: диффузный нетоксический зоб в 2 (5%) и 5 (12,5%) случаях соответственно, хронический аутоиммунный тиреоидит – у 1 (2,5%) и 2 (5%) соответственно, узловой зоб – у 2 (5%) женщин 1-й группы.

При оценке менструальной функции и гинекологической заболеваемости было выявлено, что возраст менархе в основной группе варьировал от 12 до 15 лет и составил в среднем $13,93 \pm 0,07$ года, у пациенток моложе 40 лет – от 11 до 16 лет и соответствовал $13,45 \pm 0,18$ года ($p > 0,05$).

При оценке акушерско-гинекологического анамнеза у пациенток с вторичным бесплодием, включенных в программу ВРТ за счет средств ОМС, достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$). Обращает на себя внимание высокая частота случаев медицинских абортотворений в обеих группах – 12 (60%) и 8 (36%) соответственно, а также число эктопических беременностей – 5 (25%) и 9 (41%) соответственно, вероятно, обусловленная высокой частотой встречаемости хронического сальпингоофорита у данных пациенток (табл. 2). Частота самопроизвольных выкидышей и замерших беременностей в обеих когортах составила 4 (20%) и 1 (5%) случаев соответственно для исследуемых 1b-группы и 2 (9%) и 3 (13,6%) – для 2b-группы ($p > 0,05$).

Следует отметить, что женщины старше 40 лет чаще имеют отягощенный гинекологический анамнез, что отражается в снижении их репродуктивного потенциала. Длительно текущие воспалительные процессы органов малого таза, сопровождаемые нарушением перфузии фолликулярного аппарата яичников и выраженным склерозом тканей, генитальный эндометриоз, оперативные вмешательства в области малого таза существенно снижают овариальный резерв [6]. Как представлено в табл. 2, спектр гинекологической патологии среди пациенток 40 лет и старше, включенных в программу ВРТ, был довольно широк. По распространенности гинекологических заболеваний исследуемые данной возрастной группы достоверно не отличались от контрольной выборки.

При оценке метода индукции овуляции (ИО) было выявлено, что в 1-й группе у 13 (32,5%) женщин был применен короткий протокол с антагонистами ГнРГ, у 27 (67,5%) – длинный с агонистами ГнРГ. Следует отметить, что бере-

Таблица 2. Структура гинекологической патологии в анамнезе у пациенток, включенных в программу ВРТ за счет средств ОМС

Заболевания	1-я группа (n=40)		2-я группа (n=40)	
	абс.	%	абс.	%
Миома матки	5	12,5	6	15
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия шейки матки	3	7,5	7	17,5
Хронический сальпингофорит	26	65	20	50
Аномальные маточные кровотечения	1	2,5	5	12,5
Гиперпластические процессы эндометрия	2	5	–	–
Наружный генитальный эндометриоз	2	5	5	12,5
Синдром поликистозных яичников	1	2,5	5	12,5
Полип эндометрия	9	22,5	3	7,5
Апоплексия яичника	1	2,5	–	–
Пузырный занос	1	2,5	–	–
Хронический эндометрит	–	–	3	7,5
Двурогая матка	–	–	1	2,5

Таблица 3. Клинико-эмбриологические результаты циклов ЭКО у пациенток 40 лет и старше

Возраст	Число пациенток	AFC	Базальный ФСГ	Доза рекомбинантного ФСГ	Число ооцитов	Число эмбрионов	Число эмбрионов кл. 1	Частота наступления беременности
40–41	33	5,2±1,2	7,83±0,54	2223,48±190,28	5,27±0,54	1,85±0,09	0,6±0,2	7 (21%)
42–43	5	2,7±0,45	8,57±1,2	2045,06±440,56	2,20±0,65	1,60±0,27	0,4±0,1	1 (20%)
44–45	2	2,5±0,31	10,24±1,78	3300±424,56	2,5±0,71	1	0	0

менность наступила у 5 (18,5%) пациенток, включенных в длинный протокол ИО, с коротким протоколом – у 3 (23%). В группе контроля (2-й) стимуляция суперовуляции у 37 (92,5%) пациенток проводилась по протоколу с антагонистами ГнРГ и лишь у 3 (7,5%) – длинный протокол. Число полученных беременностей составило 9 (24%), протокол ИО – короткий, при использовании длинного протокола получена 1 (33,3%) беременность. Частота наступления беременности при использовании короткого и длинного протоколов как в 1-й группе, так и во 2-й достоверно не отличалась. При анализе суммарных доз рекомбинантного и мочевого ФСГ можно отметить, что во 2-й группе его среднее количество составило 1744,88±97,96 ЕД, а в 1-й – 2258,50±154,62 ЕД ($p>0,05$). Число полученных ооцитов – 2,85±0,57 и 5,3±0,58 ($p>0,05$).

Пациенток 1-й группы распределили по подгруппам 40–41, 42–43, 44–45 лет. В исследование включены женщины с базальным уровнем ФСГ<15 мЕД/л (недонорские циклы). На 3-й день менструального цикла в протоколе стимуляции оценивалось количество антральных фолликулов (AFC). Оплодотворение *in vitro* осуществляли по стандартной методике. Перенос эмбрионов в матку проводили на 3-й день после получения ооцитов при получении 1 эмбриона и на 5-е сутки – при получении 2 и более эмбрионов. Клинико-эмбриологические результаты циклов ЭКО пациенток 1-й группы представлены в табл. 3.

Достоверных различий в оцениваемых параметрах (AFC, базальный ФСГ, доза ФСГ, число ооцитов и число полученных эмбрионов) в подгруппах пациенток не получено. Выявлена тенденция снижения с возрастом числа эмбрионов высокого качества. Следует отметить, что беременность была получена у 7 (21%) пациенток 1-й подгруппы и 1 (20%) – 2-й подгруппы, у пациенток 44–45 лет получить беременность не удалось.

Заключение

Таким образом, одним из главных прогностических факторов эффективности лечения бесплодия методом ВРТ яв-

ляется возраст женщины. Для пациенток 40 лет и старше необходимо учитывать параметры овариального резерва с целью определения репродуктивного потенциала и возможности получения беременности с использованием собственных ооцитов женщины. Отсутствие финансовых возможностей для проведения программ ЭКО/ИКСИ в более раннем возрасте приводит к позднему обращению за квалифицированной помощью и низкой частоте наступления беременности у данной категории пациенток. Возможность проведения программ ВРТ за счет средств ОМС у женщин позднего репродуктивного возраста не компенсирует естественных репродуктивных потерь ввиду невысокой их эффективности (20%), однако дает шанс на желанную беременность для таких пациенток. При этом частота наступления беременности при использовании короткого и длинного протоколов примерно одинакова. Лечение бесплодия у таких женщин требует выбора оптимальной тактики и расширения применения программ ВРТ с донорскими ооцитами.

Литература/References

1. Материалы http://www.rabr.ru/registr_otchet.php1http://www.rabr.ru/d_registr_otchet/pdf
2. Szafarowska M, Jerzak M. Ovarian aging and infertility. *Ginekol Pol* 2013; 84 (4): 298–304.
3. Hassold T, Hunt P. Maternal age and chromosomally abnormal pregnancies: what we know and what we wish we knew. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21 (6): 703–8.
4. Jacobsson B et al. Advance maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 727–33.
5. Приказ Минздрава России от 10.12.2013 №916н «О перечне видов высокотехнологической медицинской помощи». / *Приказ Минздрава России от 10.12.2013 №916н «О перечне видов высокотехнологической медицинской помощи». [in Russian]*
6. Khoufache K, Michaud N, Harir N et al. Anomalies in the inflammatory response in endometriosis and possible consequences: a review. *Minerva Endocrinol* 2012; 37 (1): 75–92.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кулешова Дарья Андреевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО СГМУ, E-mail: darja-gruzdova@rambler.ru

Мелехова Наталья Юрьевна – д-р мед. наук, проф., проректор ЧУ ДПО «Институт последипломного медицинского образования», глав. врач ООО МЦ «Гинея», E-mail: melechova@yandex.ru

Густоварова Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО СГМУ, E-mail: tanya.prof@yandex.ru

Иванян Александр Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО СГМУ, E-mail: ivanyan@bk.ru

Чернякова Анна Леонидовна – врач акушер-гинеколог; репродуктолог; ООО МЦ «Гинея», E-mail: chemyakova@yandex.ru

Крюковский Сергей Борисович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического и стоматологического фак-тов ФГБОУ ВО СГМУ, E-mail: agpsf@smolgnu.ru