

А.Н. Рыбина^{1,2}, С.Ш. Исенова², В.Н. Локшин¹¹МКЦР «PERSONA»,² Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова
Кафедра акушерства и гинекологии №2**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В МИРЕ И КАЗАХСТАНЕ**

Бесплодие является актуальной проблемой во всем мире. Одним из аспектов проблемы бесплодия является старший репродуктивный возраст женщин, обращающихся за медицинской помощью. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) имеют наибольшую эффективность среди методов преодоления бесплодия. Однако, несмотря на развитие медицины, улучшение диагностики бесплодия и появление новых методов его лечения, частота бесплодия в мире не имеет тенденции к снижению.

Ключевые слова: бесплодие, старший репродуктивный возраст, вспомогательные репродуктивные технологии

Бесплодие является актуальной проблемой акушерства, гинекологии и репродуктологии во всем мире, в том числе в Казахстане, т.к. частота его в мире не имеет тенденции к снижению и начинает конкурировать с невынашиванием как причина снижения рождаемости в популяции [1-10].

В человеческой популяции всегда существовали бесплодные пары. Бесплодие всегда было значимой, не только социальной, проблемой, однако не существовало каких-либо эффективных методов преодоления бесплодия до второй половины XX века [1-8]. Попытки преодоления бесплодия осуществлялись с конца 18 века, так в 1795 г. J. Hanter впервые осуществил искусственную инсеминацию, введя эякулят во влагалище женщины, муж которой страдал гипоспадией. Процедура закончилась наступлением беременности [11].

В 19 и 20 веках продолжались работы с половыми клетками млекопитающих и человека. Но успех пришел только в 70-х годах XX века к британским ученым Роберту Эдвартсу и Патрику Стептоу [11].

25 июля 2018 г. исполнилось 40 лет Луизе Браун – первому в мире ребенку «из пробирки», доказавшей своим появлением на свет возможность оплодотворения и культивирования человеческих эмбрионов вне организма матери. Развитие репродуктологии открыло новые возможности сохранения фертильности как для женщин, так и для мужчин. На сегодняшний день в мире используются такие технологии как ЭКО, ИКСИ, биопсия яичка и его придатка, донорство половых клеток, суррогатное материнство, сохранение фертильности у онкологических больных путем криоконсервации половых клеток – сперматозоидов и яйцеклеток, криоконсервация ткани яичника с последующей аутотрансплантацией, генетическая диагностика эмбрионов перед их переносом в полость матки, на экспериментальном уровне проведено редактирование генома человеческих эмбрионов [4,7,8,11,13]. Продолжаются разработки новых методов, способных повысить эффективность вспомогательных репродуктивных технологий.

Развитие репродуктологии в Казахстане имеет довольно длительную историю с 50-х годов 20 века. Первое специализированное учреждение по проблемам бесплодного брака было открыто в 1987 г. Центр репродукции человека (ГЦРЧ) в г. Алма-Ата занимался проблемами планирования семьи, пренатальным скринингом, внедрением новых технологий лечения бесплодного брака, в том числе мужского бесплодия. В 1988 г. впервые в Казахстане была проведена внутриматочная инсеминация спермой донора. 5 октября 1995 г. в ГЦРЧ впервые была открыта лаборатория ЭКО. И уже 31 июля 1996 г. был рожден первый в Казахстане ребенок «из пробирки» [14].

В последующие годы отмечается бурное развитие репродуктологии в Казахстане с внедрением мировых передовых методов и технологий : в 1997 г. получена первая беременность при донации ооцитов; в 1998 г. – первая беременность с помощью суррогатного материнства; в 1999 г. получена первая беременность при использовании ИКСИ; в 2001 г. начата криоконсервация эмбрионов и в 2002 г. получена первая беременность с использованием криоконсервированных эмбрионов; в 2003 г. получена первая беременность с использованием ТЕЗЕ; в 2006 г. внедрена преимплантационная генетическая диагностика эмбрионов методом FISH [14].

С развитием репродуктологии в Казахстане увеличивалось и количество медицинских организаций, оказывающих помощь бесплодным парам при помощи ВРТ [7,14]. Динамика увеличения количества центров ЭКО представлена на рисунке 1.



Рисунок 1 – Количество центров ЭКО в Казахстане по данным КАРМ 2017 г.

Ежегодно увеличивается количество циклов ВРТ в Казахстане, рисунок 2.



Рисунок 2 – Динамика количества циклов ВРТ в Казахстане по данным КАРМ 2017 г.

С увеличением количества центров ЭКО и ростом количества программ ВРТ увеличивается количество детей, рожденных в результате применения ВРТ, рисунок 3.



Рисунок 3 – Количество детей, рожденных в результате ЭКО по госпрограмме, данные КАРМ

С развитием репродуктологии совершенствуется и законодательная база. В 2009 г. утвержден Кодекс о здоровье народа и системе здравоохранения Республики Казахстан, в котором определены основные понятия и методы ВРТ [15], в Приказах МЗ РК №627 и №162 определены основные правила ВРТ [16,17]. С 2010 г. ЭКО входит в Гарантированный объем бесплатной медицинской помощи по государственным программам «Саламатты Казахстан» и «Денсаулык», количество выделяемых государственных программ ЭКО так же растет [18]. Как показано на Рисунке 3, год от года увеличивается количество детей, рожденных в результате ЭКО и ПЭ в рамках ГОБМП [7,14].

Несмотря на развитие медицинской науки, появление новых методов преодоления бесплодия, его частота в мире не имеет тенденции к снижению [4,5,6,7,8]. На рисунке 4 представлена частота бесплодия в мире по данным литературы.

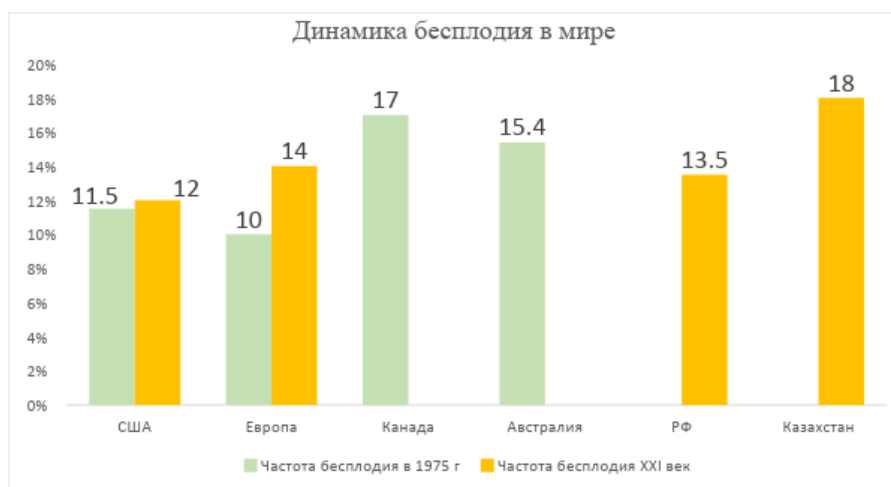


Рисунок 4 – Частота бесплодия в мире по данным литературы

О достоверной частоте бесплодия в мире говорить очень сложно, в связи с особенностями и неоднородностью критериев, применяемых для определения бесплодия, различиями в оценке бесплодия между демографическими, эпидемиологическими и крупномасштабными исследованиями населения [12]. Однако, по данным литературы, в том числе ВОЗ, в мире 8-14% супружеских пар репродуктивного возраста страдают бесплодием [2,4,5,6,12]. По данны ВОЗ в 2010 г. 48,5 мдн пар страдали бесплодием [2,6],

причем количество это увеличится в 2,5 раза в связи с сокращением сроков диагностики бесплодия с 5 до 2 лет. В настоящее время в мире от 72,4 до 80 млн человек бесплодны [2,6,12].

Таким образом, частота бесплодия в мире и в нашей Республике не снижается, несмотря на усовершенствование методов диагностики и лечения бесплодия, в том числе и вспомогательных репродуктивных технологий. Что, по-видимому, связано с увеличением числа бесплодных пар в мире в результате улучшения диагностики, учета случаев, введением регистрационных форм, а также поздним обращением за медицинской помощью.

Согласно ВОЗ репродуктивным считается возраст женщин 15 - 49 лет, способность к зачатию и деторождению в различных возрастных группах может значительно отличаться. Поэтому репродуктивный возраст женщин принято делить: 15-19 лет – период ранней репродуктивной активности; 20-34 лет – период наивысшей репродуктивной активности; 35-44 лет – период затухающей репродуктивной активности; 45-49 лет – период поздней репродуктивной активности [3].

На рисунке 5 представлена результативность вспомогательных репродуктивных технологий в мире по данным Европейской ассоциации репродукции человека и эмбриологии (ESHRE).



Рисунок 5 – Динамика результативности ЭКО в мире по данным ESHRE

Несмотря на бурное развитие вспомогательных репродуктивных технологий, появление новых методов, результативность программ вспомогательных репродуктивных технологий в целом не возрастает. Как видно из Рисунка 5, частота наступления беременности при помощи ВРТ остается постоянной в разных странах мира [19]. С 2010 г. Казахская ассоциация репродуктивной медицины (КАРМ) подает данные о результативности программ ВРТ в ESHRE. В связи с весьма значительными ограничениями на законодательном уровне во многих европейских странах (запрет донорства ооцитов, суррогатного материнства, ПГД) результативность в странах Европы значительно ниже, чем в России и Казахстане [7,14,20].

Доказано, что основная причина неудач – старший репродуктивный возраст пациенток, обращающихся за помощью. Это связано с тем, что, зачастую, современные женщины откладывают реализацию своей репродуктивной функции на более поздний возраст [21,22].

В настоящее время в связи с отсрочкой брака и рождения детей многие пары обращаются к вспомогательным репродуктивным технологиям [18], это приводит к тому, что средний возраст женщин, обращающихся к вспомогательным репродуктивным технологиям, составляет в среднем ≥ 36 лет [7,14]. Доля женщин старше 40 лет, использующих вспомогательные репродуктивные технологии, год от года растет. По данным ESHRE 15,7% женщин старше 40 лет проходили экстракорпоральное оплодотворение в 2009 г. [17], в 2012 г. – 17,2% [19]. Norbert Gleicher и коллеги отмечают увеличение возраста женщин с бесплодием в развитых странах. Авторы указывают на стремящуюся к нулю частоту родов у женщин старше 42 лет и отсутствие клинических беременностей в возрасте 46-53 лет [23].

L.L. van Loendersloot и соавторы в своем систематическом обзоре и мета-анализе выделили предикторы результативности программ ЭКО: возраст женщины, длительность бесплодия, тип бесплодия, базальный уровень ФСГ, количество полученных ооцитов. Возраст женщины, базальный уровень ФСГ и длительность бесплодия отрицательно влияют на частоту наступления беременности после ВРТ. Однако, уровень ФСГ и количество полученных ооцитов – тоже зависят от возраста. Соответственно, возраст женщины является одним из сильнейших предикторов результативности программы ВРТ. Влияние качества переносимых эмбрионов на результативность программ ВРТ авторам не представлялось возможным определить в связи с разнородностью изучаемых данных литературы [22].

На рисунке 6 представлено исследование сингапурских авторов, которые ретроспективно изучили 3412 циклов ЭКО в разных возрастных группах и выявили, что частота наступления беременности у женщин достоверно снижается с увеличением возраста.

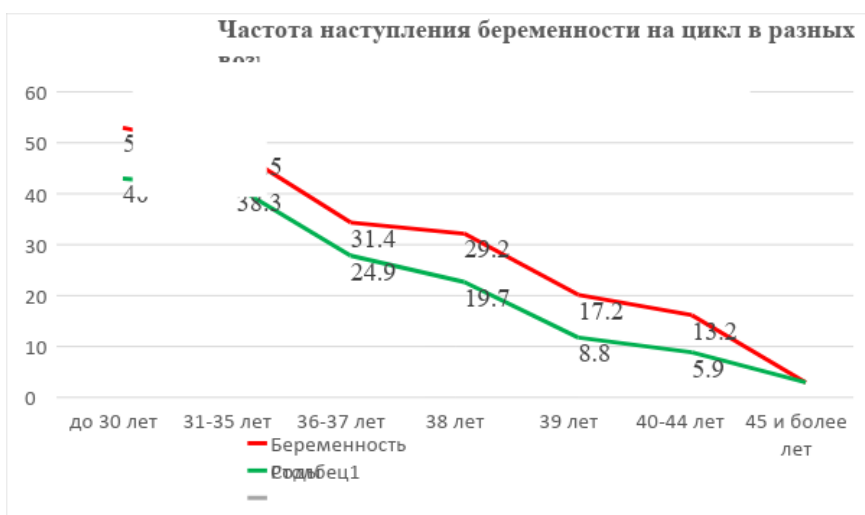


Рисунок 6 - Частота наступления беременности на цикл ВРТ в разных возрастных группах по данным Tse Yeun Tan и соавторов, 2014 г.

Как видно из рисунка 7, наблюдается резкое снижение частоты наступления беременности после 40 лет, а после 43 лет этот показатель неумолимо стремиться к нулю [24]. В возрасте 45 лет и старше только половине женщин был проведен перенос эмбрионов в полость матки, и не было ни одной положительной программы. Также наблюдалось увлечение потерь беременности с 15,1% в 30 лет до 2 раза к 38 годам. В 40-44 лет частота потери беременности составила 55,3% [24]. Таким образом, видно, что частота наступления беременности с возрастом снижается, а потери беременности растут.

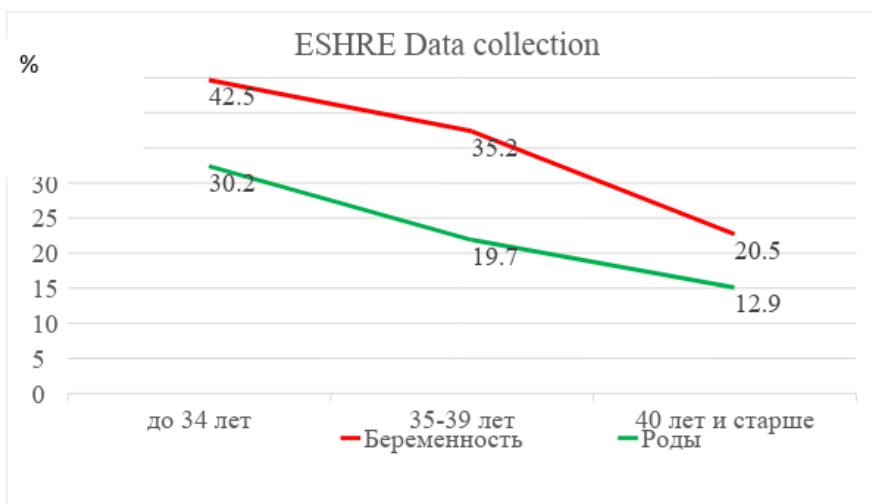


Рисунок 7 - Частота наступления беременности на цикл ВРТ в разных возрастных группах по данным официальной статистики ESHRE

Аналогичные данные приводятся в отчетах ESHRE – Европейского общества репродукции человека и эмбриологии. На рисунке 7 представлен официальный отчет ESHRE, который включал данные 1111 центров из 34 стран, в том числе Казахстан. По данным отчета 46,5% женщин были в возрасте до 34 лет, частота наступления беременности составила 29,6%, частота родов – 22,7%. Женщины в возрасте 35-39 лет составили 36,3%, беременность наступила у 25,2%, частота живорождения составила 18,1%. В возрасте 40 лет и старше было 17,3% пациенток, при этом у 13,5% беременность наступила, и только 8,1% родили живого ребенка. Наибольший процент женщин 40 лет и старше, проходивших программу ЭКО, наблюдался в Греции, Италии и Литве. Частота родов составила от 0,8% в Чехии до 17,3% в Ирландии. По данным нашей Республики женщины в возрасте до 34 лет составили 54,7%, частота наступления беременности – 42,5%, частота родов – 30,2%; пациентки 35-39 лет составили 34,2%, беременность у них наступила в 35,2% случаев, роды – в 19,7%; женщины 40 лет старше составили 11,1%, частота наступления беременности составила 20,5% и только у 12,9% произошли роды [21].

По данным ежегодного отчета Российской Ассоциации Репродукции Человека (РАРЧ) по Регистру ВРТ за 2016 г. в Российской Федерации было начато 113976 циклов ВРТ, из них 34110 циклов проведено у женщин старшего репродуктивного возраста (29,9%). Частота наступления беременности у женщин в возрасте 35-39 лет составила 27,2%, частота родов – 18,8%. В возрастной группе женщин старше 40 лет – 13,5% и 7,4% соответственно [25].

На основании выше изложенного, можно сделать вывод, что программа ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста сопряжена с повышенным риском получения малого количества ооцитов, малого количества эмбрионов, отсутствием эмбрионов, пригодных для переноса, низкой частотой имплантации, высокой частотой невынашивания. Для увеличения шансов наступления беременности женщинам старше 35 лет необходимо большее количество эмбрионов, т.е. большее количество программ ЭКО, большее число переносов в полость матки, это приводит к увеличению финансовых потерь, но не к повышению частоты наступления беременности и никак не снижает риск рождения ребенка с хромосомной аномалией. Для снижения финансового бремени и риска хромосомной патологии у плода можно использовать донорские ооциты, но большинство женщин хотят иметь собственного генетического ребенка.

Таким образом, основным фактором, влияющим на результативность программ ВРТ и рождение здорового ребенка у пациенток старшего репродуктивного возраста, является возраст и необходимо продолжать разработку эффективных методов, позволяющих улучшить результативность ВРТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Т.А. Назаренко. Стимуляция яичников. – М.: 2015. – 288 с.
- 2 ВОЗ. Сексуальное здоровье. Всемирная организация здравоохранения, 2014 URL: <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/ru/>.
- 3 Информационный бюллетень ВОЗ №334, сентябрь 2013 г.
- 4 Chandra, A., Martinez, G. M., Mosher, W. D., Abma, J. C., & Jones, J. (2005). Fertility, family planning, and reproductive health of U.S. women: Data from the 2002 National Survey of Family Growth // Vital Health Statistics. – 2002. - №23(25). – P. 151-160.
- 5 Ушакова, Г.А. Репродуктивное здоровье населения и национальная безопасность России / Г.А. Ушакова, С.И. Елгина // Новые технологии в акушерстве и гинекологии: материалы науч. форума. — М.: 1999. - С. 222-223.
- 6 Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. – 2010. - №12. - С. 877-953.
- 7 Локшин В.Н., Джусубалиева Т.М. Бесплодие и вспомогательные репродуктивные технологии. – Алматы: 2015. – 275 с.
- 8 В.Н. Локшин, С.Ш. Исенова, А.Н. Рыбина, А. Малик, Ф. Акимжан Современные возможности повышения эффективности программ ВРТ у женщин старшего репродуктивного возраста // Репродуктивная медицина. – 2017. - №3(32). - С. 67-73.
- 9 Даубасова И.Ш. Актуальные вопросы бесплодия, лечение и профилактика // Вестник КазНМУ. – 2013. – №3(2). – С. 2-3.
- 10 Волков Н.И. Клиника, диагностика и лечение бесплодия у женщин с наружным генитальным эндометриозом // Пути развития современной гинекологии: тез. докл. - М.: 1995. - С.159-168.
- 11 Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко Бесплодный брак. Современный подход к диагностике и лечению: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 774 с.
- 12 В.Е. Радзинского Бесплодный брак. Версии и контраверсии. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 297 с.
- 13 Forty years of IVF // Fertil Steril. – 2018. - №110(2). – P. 185-324.
- 14 В.Н. Локшин, Т.М. Джусубалиева Клиническая практика в репродуктивной медицине. – Алматы: 2015. – 269 с.
- 15 Кодекс Республики Казахстан О здоровье народа и системе здравоохранения от 18.09.2009 г №193-IV
- 16 Приказ МЗ РК №162 от г от 30 марта 2011 г. № 162 «О внесении изменений и дополнений к Приказу МЗ РК от 30 октября 2009 г. №627 «Правила проведения вспомогательных репродуктивных методов и технологий»
- 17 Приказ №624 МЗ РК
- 18 Государственная программа «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015 гг
- 19 A.P. Ferraretti V. Goossens M. Kupka S. Bhattacharya J. de Mouzon J.A. CastillaK. Erb V. Korsak A. Nyboe Andersen The European IVF-monitoring (EIM). Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE // Human Reproduction. – 2013. - Vol.28, Issue 9. – P. 2318-2331.
- 20 C. Calhaz-Jorge C. de Geyter M.S. Kupka J. de Mouzon K. Erb E. MocanuT. Motrenko G. Scaravelli C. Wyns - The European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) // Human Reproduction. – 2016. – Vol.31, Issue 8. – P. 1638-1652.
- 21 Speroff L. The effect of aging on fertility // Curr Opin Obstet Gynecol. – 1994. - №6. – P. 115-120.
- 22 L.L. van Loendersloot, M. van Wely, J. Limpens, P.M.M. Bossuyt, S. Repping, and F. van der Veen. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis // Human Reproduction. – 2010. - Vol.16, №6. – P. 577-589.
- 23 Gleicher N, Kushnir VA, Weghofer A, Barad DH. The “graying” of infertility services: an impending revolution nobody is ready for // Reprod Biol Endocrinol. – 2014. - №12. – P. 63-72.
- 24 Tse Yeun Tan, Matthew Sie Kuei Lau, Seong Feei Loh, Heng Hao Tan - Female ageing and reproductive outcome in assisted reproduction cycles // Singapore Med J. – 2014. - №55(6). – P. 305-309.
- 25 Регистр ВРТ РАРЧ URL: http://www.rahr.ru/registr_otchet.php

А.Н. Рыбина^{1,2}, С.Ш. Исенова², В.Н. Локшин¹

¹МКЦП «PERSONA»

²С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті

№2 акушерлік және гинекология кафедрасы

ӘЛЕМДЕГІ ЖӘНЕ ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ РЕПРОДУКТИВТІ ТЕХНОЛОГИЯЛАРДЫҢ ЗАМАНАУИ АСПЕКТІЛЕРІ

Түйін: Бедеулік бүкіл әлемде өзекті мәселе. Бедеулік мәселесінің аспектілерінің бірі - медициналық көмекке жүгінетін әйелдердің егде жастағы ұрпақ. Бедеулікті жеңу әдістері арасында көмек көрсетілетін репродуктивті технологиялар өте тиімді. Дегенмен, медицина дамуына қарамастан, бедеулікті диагностикалауды жақсарту және оны емдеудің жаңа әдістерінің пайда болуы әлемдегі бедеулік жиілігі төмендей бермейді.

Түйінді сөздер: бедеулік, репродуктивті жас, көмекші репродуктивті технология

A.N. Rybina^{1,2}, S.S. Isenova², V.N. Lokshin¹

¹International clinical center of reproduction «PERSONA»

²Asfendiyarov Kazakh National medical university

Department of Obstetrics and Gynecology №2

MODERN ASPECTS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN THE WORLD AND KAZAKHSTAN

Resume: Infertility is a worldwide pressing problem. One of the aspects of the problem of infertility is the advanced maternal age of women seeking medical help. Assisted reproductive technologies are most effective among methods for overcoming infertility. Despite the development of medicine, improvement in the diagnosis of infertility and the emergence of new methods of its treatment, the frequency of infertility in the world does not tend to decrease.

Keywords: infertility, advanced maternal age, assisted reproductive technologies