

## ПЕРВЫЙ БАНК ДОНОРОВ ЯЙЦЕКЛЕТОК И РЕАЛИЗАЦИЯ ПРОГРАММЫ “ДОНОРСТВО ЯЙЦЕКЛЕТОК”

В течение трех лет (1996-1999 гг.) в наш Центр обратилось всего 266 женщин репродуктивного возраста, желающих стать донорами яйцеклеток. В результате проведенного двухэтапного отбора в “Банк доноров яйцеклеток” было принято только 45 женщин в возрасте от 20 до 33 лет. С целью изучения ответа яичников на гонадотропную стимуляцию у здоровых женщин с нормальной репродуктивной функцией нами были проанализированы результаты индукции суперовуляции в группе из 14 доноров, которые впервые участвовали в программе. В качестве группы сравнения методом случайной выборки были отобраны 14 женщин, которым проводилась первая попытка ЭКО в связи с трубной формой вторичного бесплодия. В результате проведенного сравнительного анализа не было обнаружено статистически достоверных отличий в продолжительности гонадотропной стимуляции, общей дозе ЧМГ, количестве фолликулов, ооцитов и эмбрионов и частоте развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ).

Достижения в экстракорпоральном оплодотворении позволили бороться с абсолютным бесплодием, обусловленным отсутствием или функциональной непригодностью гамет, с помощью донорских программ. Первое сообщение об использовании донорских ооцитов и эмбрионов у человека было опубликовано в 1983 году [2]. Показания для использования донорских ооцитов могут быть разделены на две основные группы:

1. Отсутствие яйцеклеток, обусловленное естественной менопаузой, синдромом преждевременного истощения яичников, состоянием после овариоэктомии, радио- или химиотерапии, а также генетическими аномалиями (дисгенезия гонад, синдром Шершевского-Тернера)

2. Функциональная неполноценность яйцеклеток у женщин с наследственными заболеваниями, сцепленными с полом (гемофилия, миодистрофия Дюшена, Х-сцепленный ихтиоз, перонеальная миотрофия Шарко-Мари-Труссо) или при неудачных повторных попытках ЭКО и недостаточном ответе яичников.

В мире нет единого взгляда на правовые и медицинские аспекты донорства яйцеклеток. Не все западные страны ввели разрешающие законы на использование донорских ооцитов у человека в ЭКО. Эта программа разрешена в Дании, Франции, Испании, Италии, Великобритании, США и ряде других стран [5]. В отечественном законодательстве рассматривается только донорство спермы.

Остается открытым вопрос о том, кто может быть донором

яйцеклеток. В медицинской практике известно участие следующих групп доноров:

1. Пациенты программы ЭКО, у которых путем стимуляции суперовуляции и последующей пункции фолликулов было получено большое количество яйцеклеток, часть из которых они добровольно отдают реципиентам.

Однако в современных условиях — в связи с возможностью криоконсервации оставшихся эмбрионов и использования их в естественных циклах при неудачных попытках ЭКО. Такой вариант донорства яйцеклеток нам представляется некорректным.

2. Родственницы и знакомые реципиенток.

3. Анонимные доноры.

С практической точки зрения донорство яйцеклеток является зеркальным отражением донорства спермы. В то время как, с медицинской точки зрения донорство яйцеклеток является более сложным и сопряжено с риском для здоровья доноров в связи с возможным развитием осложнений индукции суперовуляции и пункции яичников. Дискутабельными с морально-этической точки зрения остаются вопросы анонимности и оплаты услуг доноров яйцеклеток.

В литературе активно обсуждается вопрос о влиянии возраста реципиентов и доноров на исход процедуры. Некоторые авторы [6] считают, что возраст реципиенток и связанные с ним состояния матки и эндометрия определяют частоту наступления беременности, а возраст доноров, т. е. качество яйцеклеток — частоту невынашивания. Другие авторы [12] считают, что возраст

реципиентов не влияет на частоту наступления беременности.

Wong и соавторы [15], сравнив результаты ЭКО двух групп доноров ооцитов (от 21 до 30 лет и от 31 до 40 лет), не обнаружили разницы ни в частоте наступления беременности, ни в частоте невынашивания между ними. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что возраст доноров не влияет на исход программы, и в качестве доноров яйцеклеток могут участвовать здоровые фертильные женщины вплоть до 40 лет. В то же время, Volarcik K. [13] и соавторы считают, что возраст доноров яйцеклеток старше 35 лет негативно влияет на качество яйцеклеток, нарушая процессы мейотического деления. Эти же авторы [14], изучив частоту наступления беременности и невынашивания у реципиентов до 39 лет и от 40 до 49 лет, сделали заключение, что кроме качества ооцитов на исход процедуры влияет и возраст реципиентов.

Негативное влияние возраста реципиентов на исход процедуры подтвердил и ряд других авторов [7, 16]. В то же время Abdala H. I. и соавторы [1] не обнаружили различий в частоте наступления беременности у реципиентов разного возраста (от 21 до 52 лет). Retokri J. и соавторы [10] также не выявили различий в частоте наступления беременности в зависимости от возраста реципиентов, показаний к донорству ооцитов и количества попыток ЭКО.

Несмотря на большое научное значение приведенных выше данных, их практическое использование при организации программы «Донорство яйцеклетки» ограничено. Мы считаем недопустимым привлечение к донорству женщин старше 34 лет, так как сегодня общепризнан факт увеличения частоты врожденной патологии плодов и детей у матерей старше 35 лет. Сведения о противопоказаниях в оценке влияния возраста реципиента на исход проце-

дуры ЭКО должны быть представлены пациентам на этапе принятия решения, для обеспечения их информированного согласия на проведение процедуры.

В связи с отсутствием в отечественной медицинской практике регламентирующих документов по критериям отбора и обследованию доноров яйцеклеток мы, ориентируясь на данные литературы, приказ МЗ РФ №301 от 28.12.1993 г. по донорству спермы, руководство Американской ассоциации репродуктологов по донорству гамет и эмбрионов [4], создала собственную программу.

Отбор доноров яйцеклеток в нашем центре проводится в два этапа. Первый этап - претендентка на донорство яйцеклеток опрашивается и осматривается врачом. Критериями предварительного отбора являются возраст женщины от 20 до 34 лет, наличие здорового ребенка, субъективное здоровье пациентки. Во время первого посещения кандидат получает исчерпывающую информацию о программе «Донорство яйцеклеток».

Второй этап - при отсутствии медицинских и социальных противопоказаний и обязательном добровольном информированном согласии женщины участвовать в программе проводится тщательное клиническое обследование, которое включает:

1. Исследование на ВИЧ-инфекцию, сифилис, вирус гепатита В и С.
2. Определение IgG и М к токсоплазме, цитомегаловирусу и вирусу герпеса.
3. Выявление ЗППП (мазки на гонококк, хламидии, микоплазму и уреаплазму).
4. Мазок на атипичию с шейки матки.
5. Анализы крови (клинический, биохимический, коагулограмма).
6. Анализы крови на пролактин и ТТГ.
7. Общий анализ мочи.
8. ЭКГ и флюорография.

9. Заключение терапевта о состоянии здоровья и отсутствии противопоказаний к оперативному вмешательству.

10. Исследование кариотипа. Донорами яйцеклеток могут стать женщины, прошедшие оба этапа отбора.

В течение трех лет (1996-1999 гг.) в наш центр обратилось всего 266 женщин репродуктивного возраста, желающих стать донорами яйцеклеток. По разным причинам (наличие медицинских противопоказаний, внешняя непривлекательность или добровольный отказ женщин после разъяснения особенностей участия в программе «Донорство яйцеклеток») в «Банк доноров яйцеклеток» было принято только 45 женщин в возрасте от 20 до 33 лет. Средний возраст в этой группе составил 26,7±0,6 лет. Все женщины имели одного-двух детей. Большинство доноров яйцеклеток - 38 человек (88,5%) замужние женщины, и только 15,5% (7 человек) - одинокие. Из них со средним образованием 28 человек (62,2%), с высшим - 17 (37,8%). Постоянное место работы имели 26 доноров (57,8%), 19 (42,2%) - домохозяйки. Основным мотивом к участию в программе «Донорство яйцеклеток» была материальная заинтересованность.

Программа донорства яйцеклеток дает уникальную возможность для изучения ответа яичников на гонадотропную стимуляцию у здоровых женщин с нормальной репродуктивной функцией. Нами проанализированы результаты индукции суперовуляции в группе из 14 доноров (группа 1), которые впервые участвовали в программе (табл. 1). В качестве группы сравнения методом случайной выборки были отобраны 14 женщин, которым проводилась первая попытка ЭКО в связи с трубной формой вторичного бесплодия (группа 2).

Стимуляция суперовуляции в обеих группах проводилась с помощью длинного протокола. В ка-

Параметры	Группа 1 (n=14) (M±m)	Группа 2 (n=14) (M±m)	p
Возраст	26,9 ± 0,7	28,5 ± 0,6	0,08*
Продолжительность стимуляции	11,4 ± 0,6	10,7 ± 0,4	> 0,05
Доза ЧМГ	37 ± 2,4	36,7 ± 2,4	> 0,05
День пункции	15,8 ± 0,5	16,6 ± 0,8	> 0,05
Количество фолликулов	17,6 ± 1,5	15,4 ± 1,4	> 0,05
Количество ооцитов	15,1 ± 1,3	12,6 ± 1,2	> 0,05
Количество эмбрионов	9,7 ± 0,9	7,6 ± 1,0	0,02
СГЯ	42,9%	35,7%	> 0,05

\* подчеркнутые значения следует оценивать как тенденцию.

**Показания к использованию донорских ооцитов**

Таблица 2

Показания	n	%
Менопауза	5	22,7
Овариоэктомия	3	13,6
Преждевременное истощение яичников	7	31,8
Дисгенезия гонад	1	4,6
Недостаточный ответ яичников в предыдущих попытках ЭКО	6	27,3
Всего	22	100%

честве агониста гонадотропин-рилизинг гормона (а-ГнРГ) нами использовался декапептил в виде ежедневных инъекций с 21-го дня менструального цикла в дозе 0,05 мг в постоянном режиме. Введение человеческого менопаузального гонадотропина (ЧМГ) - Меногона начиналось со 2-3 дня менструального цикла или через 10 дней от начала введения а-ГнРГ в начальной дозе 5-3 ампулы в день. Выбор дня введения овуляторной дозы ХГ (прегнил 10000 ЕД) определялся по ультразвуковым критериям: толщина эндометрия >9 мм и не менее половины фолликулов в когорте диаметром 17 мм и более. Пункция фолликулов и забор яйцеклеток осуществлялись через 34-36 часов.

В результате проведенного сравнительного анализа не было обнаружено статистически достоверных отличий в продолжительности гонадотропной стимуляции, общей дозе ЧМГ, количестве фолликулов, ооцитов и эмб-

рионов.

Несмотря на мнение некоторых авторов [12], что в связи с отсутствием переноса эмбрионов в матку у доноров яйцеклеток синдром гиперстимуляции яичников встречается реже, чем в обычной практике ЭКО, по нашим данным, его частота в этой группе составила 42,9%. Причем СГЯ II степени встретился в 50% случаев, что сравнимо с этими показателями у пациенток после ЭКО (соответственно 35,7% и 40%).

Группу реципиентов составили 22 женщины в возрасте от 26 до 57 лет. Средний возраст в этой группе составил 39,2 года. Первичным бесплодием страдали 12 (54,5%) пациенток, вторичным - 10 (45,5%). Показания к ЭКО с использованием донорских ооцитов указаны в табл. 2.

Программа "Донорство яйцеклеток" проводилась у всех реципиентов по следующему алгоритму:

1. Выбор донора яйцеклеток.

2. Синхронизация менструальных циклов (обычно с помощью эстроген-гестагеновых препаратов).

3. Экстракорпоральное оплодотворение.

4. Ведение беременности и родов.

У 15 больных донорские ооциты в программе ЭКО использовались впервые. Повторные попытки (от 2 до 5) были проведены у 7 пациенток. Анонимная программа донорства яйцеклеток проводилась у 16 реципиентов (72,7%). Знакомые и родственницы были донорами яйцеклеток в 6 случаях (27,3%). Все реципиенты получали заместительную гормональную терапию от 10 лет до 2 месяцев, в среднем 17,9 месяцев. Перенос от 2 до 5 эмбрионов осуществлялся в среднем на 17,7-й день индуцируемого менструального цикла. Толщина эндометрия на день переноса колебалась от 8 до 15 мм и составила в среднем 10,6 мм. Беременность наступи-

Параметры	Группа 1 (n=11)	Группа 2 (n=11)	p
Возраст	42,1±2,4	36,4±2,2	<u>0,08*</u>
Бесплодие I	5 (45,5%)	7 (63,6%)	> 0,05
Бесплодие II	6 (54,5%)	4 (36,4%)	> 0,05
<u>Показания к донорству:</u>			
Менопауза	4(36,4%)	1(9,1%)	> 0,05
Преждевременное истощение яичников	2(18,2%)	5(45,5%)	> 0,05
Овариоэктомия	1(9,1%)	2(18,2)	> 0,05
Дисгенезия гонад	1(9,1%)	0	> 0,05
Недостаточный ответ яичников на ССО в ЭКО	3(27,3%)	3(27,3%)	> 0,05
Гипергонадотропная недостаточность яичников	8(72,7%)	8(72,7%)	> 0,05
Нормогонадотропная недостаточность яичников	3(27,3%)	3(27,3%)	> 0,05
Длит-ть заместительной гормональной терапии (мес.)	11,6±4,2	24,3±11,4	0,3
Иммунокорректирующая терапия	8 (72,7%)	5 (45,5%)	> 0,05
День цикла ЕТ	17,8±0,8	17,7±0,9	> 0,05
Толщина эндометрия	10,6±0,5	10,6±0,7	> 0,05
Кол-во эмбрионов	3,7±0,3	4,1±0,1	> 0,05
<u>Увеличение размеров матки после лечения на (см):</u>			
Длина	6,8±1,8	2,3±1,6	< 0,05
Ширина	4,4±1,2	2,8±1,9	> 0,05
Высота	6,1±1,3	2,7±1,6	<u>0,07</u>

\* подчеркнутые значения следует оценивать как тенденцию.

ла у 11 женщин, что составило 50%. Многоплодная беременность развилась у 4 пациенток (36,4%): у троих – двойня и у одной – тройня.

Сцелью выяснения факторов, оказывающих влияние на частоту наступления беременности, все реципиенты были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли женщины, у которых беременность наступила, во 2-ю – у которых беременность не наступила (табл. 3). Группа беременных реципиентов оказалась несколько старше, чем небеременных. Отличий в частоте первичного и вторичного бесплодия и в показаниях к донорству яйцеклеток в обеих группах выявлено не было.

В обеих группах большинство реципиентов (72,7%) имели гипергонадотропную недостаточность яичников и только у 27,3% донорские ооциты использовались

при нормогонадотропной недостаточности яичников, сопровождавшейся недостаточным ответом яичников на индукцию суперовуляции в программе ЭКО. Эти данные позволяют сделать вывод, что частота наступления беременности не зависит от форм недостаточности яичников, что совпадает с мнением ряда авторов [8].

Продолжительность заместительной гормональной терапии статистически не отличалась в обеих группах реципиенток. Однако увеличение длины матки после проведенного лечения было достоверно больше в группе беременных, чем небеременных (6,8±1,8 мм и 2,3±1,6 мм соответственно, p=0,04). Кроме этого в изменении высоты матки в группе 1 была отмечена тенденция к более значительному увеличению, чем в группе 2 (6,1±1,3

мм и 2,7±1,6 мм соответственно, p=0,07). Эти результаты позволяют предположить, что увеличение размеров матки после проведенной гормонозаместительной терапии и прежде всего ее длины в 1,2 раза или на 16% может рассматриваться как прогностический положительный признак в отношении наступления беременности. В доступной нам литературе нам не удалось встретить аналогичных работ.

Статистических отличий в отношении дня индуцируемого цикла и толщины эндометрия на момент переноса эмбрионов, количества переносимых эмбрионов выявлено не было. День цикла, на который осуществлялся перенос эмбрионов в полость матки, колебался от 13-го до 21-го дня и составил в среднем 17,7±0,9 дня, что можно считать позитивным фактом, косвенно подтверждаю-

щим правильность выбранных нами ультразвуковых критериев окончания гонадотропной стимуляции. Так, по данным Younis J. S. и соавторов [17], адекватную подготовку эндометрия и более высокие результаты можно получить при длительности эстрогензаместительной терапии от 12 до 19 дней. Michalas S. [9] считает, что "окно рецептивности эндометрия" находится между 17-м и 19-м днем индуцируемого менструального цикла.

Весьма перспективным нам представляется изучение иммунологических факторов, препятствующих имплантации генетически чужеродных реципиенту эмбрионов. Согласно полученным результатам исследования в группе беременных 8 реципиенток (72,7%) получили иммунокорректирующую терапию (3 - иммунцитотерапию, остальные 5 - преднизолон), в то время как в группе небеременных подобное лечение было проведено только у 45,5% реципиенток.

Таким образом, программа "Донорство яйцеклеток" является высокоэффективной и позволяет обеспечить частоту наступления беременности у реципиенток в 50% случаев. Она с одинаковым успехом может быть рекомендована как при гипергонадотропной, так и при нормогонадотропной недостаточности яичников. Однако многие вопросы, связанные с факторами, влияющими на успех программы, требуют дальнейшего изучения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Abdala H. I., Wren M. E., Thomas A., Korea L. Age of the uterus does not affect pregnancy or implantation rates; a study of egg donation in women of different ages sharing oocytes from the same donor. *Hum. Reprod.*, 1997, 76(4): 827-829.
2. Buster J. E., Bustilo M. Non-surgical transfer of in vivo fertilised donated ova to five infertile women: report of two pregnancies. *Lancet*, 2 (8343): 1983, 223-224.
3. Can C. L., Devendra S. Oocyte and embryo donation. *Ann Acad Med Singapore*, 21 (4): 545-553, 1992.
4. Guidelines for gamete and embryo donation. *Fertil Steril*, 70 (4), supplement 3, p. 13.
5. Gunning J. Oocyte donation: the legislative framework in Western Europe. *Hum. Reprod.*, 71 (1): 98-102, 1998.
6. Levrán D., Ben-Shlomo I., Dor J., Ben-Rafael Z., Nebel L., Mashiach S. Aging of endometrium and oocytes: observations on conception and abortion rates in an egg donation model. *Fertil. Steril.*, 1991, 56 (6): 1091-1094.
7. Levrán D., Goldstein I., Dor J., Mashiach S., Bider D. Parameters that influence the results of in vitro fertilization/embryo transfer: a study of an egg donation model. *Gynecol Endocrinol.*, 10 (6): 401-406, 1996.
8. Ludic M. L., Liu J. H., Rebar R. W., Thomas M. A., Cedars M. I. Success of donor oocyte in vitro fertilization-embryo transfer in recipients with and without premature ovarian failure. *Fertil. Steril.*, 9 (1): 98-102, 1996.
9. Michalas S., Lautradis D., Drakakis P., Kallianidis K., Milingos S., Deligeoroglou E., Aravantinos D. A flexible protocol for the induction of recipient endometrial cycles in an oocyte donation programme [see comments]. *Hum. Reprod.*, 11 (5): 1063-1066, 1996.
10. Remohri J., Gartner B., Gallardo E., Yalil S., Simron C., Pellicer A. Pregnancy and birth rates after oocyte donation. *Fertil. Steril.*, 11 (40): 717-723, 1997.
11. Sauer M. V., Paulson R. J., Lobo R. A. Rare occurrence of ovarian hyperstimulation syndrome in oocyte donors. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 52 (3), 1996, 259-262.
12. Stolwijk A. M., Zielhuis G. A., Sauer M. V., Hamilton C. J., Paulson R. J. The impact of the woman's age on the success of standard and donor in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, 67 (4): 702-710, 1997.
13. Volarcik K., Sheean L., Goldfarb J., Woods L., Abdul-Karim F. W., Hunt P. The meiotic competence of in-vitro matured human oocytes is influenced by donor age: evidence that folliculogenesis is compromised in the reproductively aged ovary. *Hum. Reprod.*, 13 (1): 154-160, 1998.
14. Volarcik K., Sheean L., Goldfarb J., Woods L., Abdul-Karim F. W., Hunt P. Oocyte donation program: pregnancy and implantation rates in women of different ages sharing oocytes from single donor. *Fertil. Steril.*, 13 (1): 94-97, 1996.
15. Wong I. L., Legro R. S., Lindheim S. R., Paulson R. J., Sauer M. V. Efficacy of oocytes donated by older women in an oocyte donation programme. *Hum. Reprod.*, 56 (6): 820-823, 1996.
16. Yaron Y., Ochshorn Y., Amit A., Kogosowski A., Yovel I., Lessing J. B. Oocyte donation in Israel: a study of 1001 initiated treatment cycles. *Hum Reprod*, 13 (7): 1819-1824, 1998.
17. Younis J. S., Mordel N., Lewin A., Schenker J. G., Laufer N. Artificial endometrial preparation for oocyte donation: the effect of estrogen stimulation on clinical outcome. *J Assist. Reprod. Genet.*, 9 (4): 222-227, 1992.