

КОЛИЧЕСТВО ООЦИТОВ КАК ПРЕДИКТОР ЧАСТОТЫ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ЦИКЛАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Горелова И. В., Галкина Ю. А., Кузнецова Л. В., Рулёв М. В.,
Зазерская И. Е.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Горелова Инга Вадимовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: ivmosyagina@gmail.com

Статья поступила в редакцию 25.10.2019
и принята к печати 27.12.2019.

Резюме

Актуальность. Данные о влиянии количества полученных ооцитов на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) противоречивы. Частота получения малого количества клеток составляет от 5,6 до 35,1 %. Выявление женщин, которые имеют шансы на наступление беременности, несмотря на данную ситуацию, важно для составления адекватного плана лечения.

Целью данного исследования является оценка частоты наступления беременности в зависимости от количества полученных ооцитов в циклах ВРТ с проведением стимуляции суперовуляции, закончившихся переносом эмбрионов, а также определение характеристик пациенток со сниженным ответом, у которых беременность наступила.

Материалы и методы. В исследование было включено 526 женщин, проходивших лечение бесплодия в отделении ВРТ НМИЦ им. В. А. Алмазова в 2017 году. Пациентки были разделены на три группы в зависимости от количества полученных ооцитов: менее 5; 5–9; 10 и более. В группу 1 (количество ооцитов менее 5) вошло 126 женщин, в группу 2 (от 5 до 9 ооцитов) — 223 женщины и в группу 3 (количество ооцитов 10 и более) — 177 пациенток. Средний возраст пациенток составил 33,37 года (от 22 до 48 лет).

Результаты. Частота получения положительного анализа крови на хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) и наступления клинической беременности была сопоставима во 2 и 3 группе (53,81 и 49,72 % соответственно) и достоверно ниже в 1 группе (41,27 %; $p > 0,05$). Клиническая беременность в 1 группе наступила в 34,13 % случаев, что достоверно отличалось от показателей группы 2 + 3, где плодное яйцо определялось в 47,5 % случаев ($p < 0,05$). В группе женщин с малым количеством ооцитов наиболее важными предикторами наступления беременности оказались количество ооцитов 2 и более, а также уровень антимюллерова гормона (АМГ) выше 1 нг/л.

Выводы. Количество ооцитов является важным предиктором частоты наступления беременности. Шансы на наступление беременности у женщин с малым количеством ооцитов зависят от уровня АМГ и количества полученных ооцитов.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, стимуляция суперовуляции, ЭКО.

Для цитирования: Горелова И.В., Галкина Ю.А., Кузнецова Л.В., Рулёв М.В., Зазерская И.Е. Количество ооцитов как предиктор частоты наступления беременности в циклах вспомогательных репродуктивных технологий. Трансляционная медицина. 2020;7(1):53–58. doi:10.18705/2311-4495-2020-7-1-53-58

////////////////////////////////////
THE NUMBER OF OOCYTES AS A PREDICTOR OF PREGNANCY RATES IN THE CYCLES OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY

Gorelova I. V., Galkina J. A., Kuznetsova L. V., Rulev M. V., Zazerskaya I. E.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Gorelova Inga V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: ivmosyagina@gmail.com

Received 25 October 2019; accepted
27 December 2019.



Abstract

Background. Data on the effect of the number of received oocytes on the outcomes of assisted reproductive technology (ART) programs are contradictory. The frequency of obtaining a small number of cells ranges from 5.6 to 35.1 %. Identifying women who have chances of getting pregnant, despite this situation, is important for drawing up an adequate treatment plan.

Objective of this study is to assess the pregnancy rate depending on the number of retrieved oocytes in ART cycles with ovarian stimulation, which ended with the transfer of embryos, as well as determining the characteristics of patients with a reduced response, in whom the pregnancy occurred.

Design and methods. The study included 526 women who were treated for infertility in the department of ART of the Almazov National Medical Research Centre in 2017. Patients were divided into three groups depending on the number of oocytes retrieved: less than 5, from 5 to 9 and 10 or more. Group 1 (number of oocytes less than 5) included 126 women, group 2 (from 5 to 9) — 223 women and group 3 (number of oocytes 10 and more) — 177 patients. The average age of the patients was 33.37 years (from 22 to 48 years).

Results. The frequency of obtaining a positive blood test and clinical pregnancy rate were comparable in groups 2 and 3 (53.81 % and 49.72 %, respectively) and significantly lower in group 1 (41.27 %, $p > 0.05$). Clinical pregnancy in group 1 occurred in 34.13 % of cases, which was significantly different from the indicators of group 2 + 3, where the gestational egg visualized in 47.5 % of cases ($p < 0.05$). In a group of women with a small number of oocytes, the most important predictors of pregnancy were obtaining 2 or more oocytes, and anti-mullerian hormone (AMH) level above 1 ng / L.

Conclusion. The number of oocytes is an important predictor of pregnancy rate. The chances of becoming pregnant in women with a small number of oocytes depend on the level of AMH and the number of oocytes obtained.

Key words: assisted reproductive technologies, infertility, IVF, stimulation of superovulation.

For citation: Gorelova I.V., Galkina J.A., Kuznetsova L.V., Rulev M.V., Zazerskaya I.E. The number of oocytes as a predictor of pregnancy rates in the cycles of assisted reproductive technology. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2020;7(1):53–58. (In Russ.). doi:10.18705/2311-4495-2020-7-1-53-58

Список сокращений: АМГ — антимюллеров гормон, ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ХГЧ — хорионический гонадотропин человека, ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение.

Введение

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) являются одним из наиболее эффективных методов лечения бесплодия. За разработку метода экстракорпорального оплодотворения доктору Роберту Эдвардсу в 2010 году была присуждена Нобе-

левская премия по физиологии и медицине [1]. Несмотря на то, что история применения этого метода насчитывает уже 40 лет, эффективность лечения, как правило, не превышает 30–50 %. Среди факторов, влияющих на частоту наступления беременности и рождения живого ребенка, описаны возраст матери, индекс массы тела, раса, число антральных фолликулов, наличие родов и невынашивания беременности в анамнезе, причина и длительность бесплодия [2]. В литературе обсуждается влияние количества ооцитов на результаты программ ВРТ: описаны исследования, демонстрирующие связь между этими показателями [1], так и опровергающие ее [3].

Наибольшую сложность при лечении бесплодия представляют пациентки с малым количеством клеток, полученных при стимуляции суперовуляции. Частота недостаточного ответа на стимуляцию по данным разных авторов составляет от 5,6 до 35,1 %. Данная ситуация может быть связана со сниженным овариальным резервом, недостаточной дозировкой или длительностью назначения гонадотропинов (например, у пациенток с ожирением), а также мутацией рецептора фолликулостимулирующего гормона, что приводит к снижению чувствительности фолликулов к гонадотропинам. При возрастном снижении овариального резерва, как правило, существует прямая зависимость между количеством и качеством клеток, в других ситуациях эта связь не так очевидна. Поскольку причины сниженного ответа на стимуляцию могут быть разными, можно предположить, что и шансы на наступление беременности у таких пациенток будут различаться. Определение факторов, которые оказывают влияние на частоту наступления беременности у пациенток с малым количеством клеток, важно для составления плана лечения бесплодия в такой ситуации [4].

Целью данного исследования является оценка частоты наступления беременности в зависимости от количества полученных ооцитов в циклах ВРТ со стимуляцией суперовуляции, закончившихся переносом эмбрионов, а также определение характеристик пациенток со сниженным ответом, у которых беременность наступила.

Материалы и методы

В исследование было включено 526 женщин, которые проходили лечение бесплодия с помощью ВРТ [ЭКО и ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида (ИКСИ)] в отделении ВРТ НМИЦ им. В. А. Алмазова в 2017 году. Отбор пациенток производился в соответствии с Приказом Минздрава России № 107н от 30.08.2012 г.

«О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Критериями исключения из исследования были: использование донорских ооцитов, толщина эндометрия до 6 мм в день введения триггера овуляции, отсутствие ооцитов при трансвагинальной пункции яичника, необходимость отмены переноса с криоконсервацией всех эмбрионов. Пациентки были разделены на три группы в зависимости от количества полученных ооцитов: менее или равно 4; 5–9; 10 и более. В группу 1 (количество ооцитов менее или равно 4) вошло 126 женщин, в группу 2 (от 5 до 9 ооцитов) — 223 женщины, и в группу 3 (количество ооцитов 10 и более) — 177 пациенток.

Всем женщинам был назначен протокол стимуляции суперовуляции с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (антГнРГ). Стимуляция суперовуляции проводилась со 2–3 дня цикла препаратами гонадотропинов (рекомбинантные или мочевые). Доза гонадотропинов подбиралась индивидуально на основании показателей овариального резерва [уровень антимюллерова гормона (АМГ), уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), число антральных фолликулов] и варьировалась в диапазоне от 150 до 250 МЕ. Введение антГнРГ назначали подкожно с момента достижения лидирующим фолликулом размера 14 мм (гибкий протокол). Триггер овуляции (хорионический гонадотропин 10 000 МЕ) вводили при достижении тремя фолликулами размеров 18 мм. Через 36 часов после введения триггера проводилась трансвагинальная пункция яичника и забор ооцитов. В зависимости от наличия или отсутствия мужского фактора бесплодия, проводилась инсеминация ооцитов (выполнена в 55,3 % случаев) или интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (44,7 %). Культивация эмбрионов продолжалась до пятых суток. По желанию пациентки для переноса были выбраны один или два эмбриона хорошего качества. Поддержка лютеиновой фазы (микронизированный прогестерон 600 мг/сутки) назначалась со следующего дня после забора ооцитов. Анализ крови на хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) выполнялся на 14 сутки после переноса эмбрионов. При положительном результате ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось через 21 день после переноса эмбрионов.

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 10.0 («StatSoft», USA). Данные представлены в виде следующих характеристик: среднее значение (M), среднее ква-

двукратное отклонение ($\pm SD$), а при асимметричном распределении в виде: Медиана (максимум; минимум). Критический уровень значимости (p) всех примененных критериев считался равным 0,05. Анализ различий между связанными выборками проводился с помощью непараметрического Т-критерия Вилкоксона, а для сравнения разных групп пациентов применялся тест Манна–Уитни. Для сравнения групп по частоте получения положительного результата ХГЧ, наступления клинической беременности, а также появления других исследуемых событий применялся точный критерий Фишера.

Результаты

Полученные данные представлены в таблице 1. В группе 3 пациентки были моложе, чем в группах 1 и 2, возраст женщин из 1 и 2 группы статистически значимо не отличался. Не было выявлено значимых различий по уровню ФСГ между группами. Средний показатель уровня АМГ был наиболее высоким в группе 3, наиболее низким — в группе 1 ($p < 0,05$). С увеличением количества ооцитов снижалась частота их фертилизации, статистически значимые отличия были выявлены между группами 2 и 3. Доля полученных эмбрионов отличного качества (grade 1) повышалась от группы 1 к группе 3, однако различия не были статистически достоверными. Перенос одного эмбриона был выполнен у 36 % женщин,

а перенос двух эмбрионов у 64 % от общего числа женщин по всем трем группам (табл. 1).

Частота получения положительного анализа крови на ХГЧ [ХГЧ (+)] и наступления клинической беременности была сопоставима во 2 и 3 группе и значимо ниже в 1 группе. Для удобства проведения дальнейшего анализа мы объединили женщин во 2 и 3 группе в одну (группа 2 + 3). Частота получения ХГЧ (+) в 1 группе составила 41,27 %, клиническая беременность наступила в 34,13 % случаев, что значимо отличалось от показателей группы 2 + 3, где частота положительного результата ХГЧ составила 52,0 %, а плодное яйцо определялось в 47,5 % случаев.

В 1 группе у 7,14 % женщин после получения положительного ХГЧ плодное яйцо по данным ультразвукового исследования не визуализировалось (биохимическая беременность). При этом чаще биохимическая беременность диагностировалась у женщин до 35 лет (7,5 % против 6,8 %, $p < 0,05$). В группе 2 + 3 частота биохимической беременности была достоверно ниже (4,5 %) и не зависела от возраста.

Для оценки влияния возраста на частоту наступления беременности пациентки были разделены на две подгруппы: до 35 лет включительно и старше 35 лет. В группе 1 у женщин до 35 лет включительно беременность наступила в 41,8 % случаев, а после 35 лет — в 25,4 %, однако разница

Таблица 1. Результаты статистического анализа групп 1, 2 и 3

Показатель	Группа 1 (n = 51)	Группа 2 (n = 117)	Группа 3 (n = 91)
Возраст, лет	35,10 ± 4,65	33,49 ± 4,53	31,97 ± 3,81*
Уровень АМГ, нг/мл	2,20 ± 2,27	3,61 ± 5,43*	5,32 ± 4,48*
Уровень ФСГ, МЕ/л	7,44 ± 3,39	7,20 ± 2,76	6,31 ± 2,01
Количество полученных ооцитов на пациентку	2,98 ± 0,99	6,80 ± 1,42*	14,43 ± 4,71*
Частота фертилизации	0,70 ± 0,27	0,67 ± 0,20	0,62 ± 0,19*
Количество полученных эмбрионов на пациентку	2,13 ± 0,88	4,40 ± 1,60*	8,62 ± 3,91*
Частота получения эмбрионов топ-качества (grade 1), %	14,29	22,42	39,55
Перенос 1 эмбриона, %	46,83	28,70*	37,85*
Частота положительного анализа крови на ХГЧ, %	41,27	53,81*	49,72
Частота наступления клинической беременности, %	34,13	49,78*	44,63

* $p < 0,05$

не достигла статистической значимости. В группе 2 + 3 у пациенток до 35 лет включительно беременность наступила в 51,4 % случаев, а после 35 лет — в 37,0 %, разница также оказалась статистически недостоверной. При сравнении показателей по группам, в зависимости от возраста, было выявлено, что частота наступления беременности у женщин ≤ 35 лет в группе 1 была значимо ниже, чем в группе 2+3. У пациенток старше 35 лет частота наступления беременности не зависела от количества полученных клеток.

Кроме возраста, у пациенток с малым количеством клеток было изучено влияние базального уровня ФСГ, АМГ и количества полученных ооцитов на вероятность наступления беременности. Уровень ФСГ в первой группе был выше, чем в двух других группах, однако разница не достигла статистической значимости и не повлияла на частоту наступления беременности ($p > 0,05$).

Уровень АМГ, напротив, коррелировал с частотой наступления беременности. У женщин с АМГ ≥ 1 нг/мл беременность наступала чаще: частота наступления беременности составила 39,6 % против 20 % у пациенток с АМГ менее 1 нг/мл.

Количество полученных ооцитов достоверно влияло на частоту наступления беременности. Так при получении одной яйцеклетки она составила 10 %. С увеличением количества ооцитов вероятность наступления беременности возрастала: при получении 2 ооцитов она составила 44,4 % (12 женщин), 3 ооцитов — 28,6 % (12 женщин), достигая 30,3 % (18 женщин) при получении 4 клеток ($p < 0,05$). У женщин с количеством ооцитов более одного на частоту наступления беременности могло повлиять количество переносимых эмбрионов. В связи с этим мы провели анализ подгруппы пациенток, у которых было получено от 2 до 4 ооцитов и перенесен 1 эмбрион. Частота наступления клинической беременности в этой подгруппе составила 27,08 %, что достоверно выше, чем у пациенток, у которых был получен 1 ооцит и перенесен 1 эмбрион ($p < 0,05$).

Обсуждение

Прогнозирование шансов на наступление беременности является одним из ключевых факторов при обсуждении плана лечения у пар с бесплодием. Данное исследование было проведено с целью выявления взаимосвязи между количеством полученных ооцитов и частотой наступления беременности.

По нашим данным, увеличение количества ооцитов приводит к повышению шансов на наступление беременности, причем это касается и пациенток с малым количеством ооцитов (до пяти). Данные ре-

зультаты подтверждаются исследованиями других авторов [1, 5]. В нашей работе мы не выделяли группу с избыточным ответом (более 20–30 фолликулов) в связи с малым количеством выборки. Однако данные крупных исследований показывают, что у таких пациенток при проведении переноса в стимулированном цикле снижается частота наступления беременности, повышается риск тромбозов и осложнений и ухудшаются перинатальные исходы. Причем данный эффект связан не с ухудшением качества клеток, а с аномально высокими уровнями эстрогенов [5, 6]. Таким образом, оптимальное количество ооцитов, которое обеспечивает высокий процент наступления беременности и рождения живого ребенка при проведении переноса эмбрионов в стимулированном цикле, по нашим данным и по результатам других исследований, составляет от 5 до 15 клеток [1].

Второй целью нашей работы было описание прогностически благоприятных факторов у пациенток с малым количеством клеток. Не все женщины из этой группы имеют низкие шансы на наступление беременности. По данным нашего исследования, количество ооцитов 2 и более, а также уровень АМГ выше 1 нг/л являются наиболее значимыми предикторами благоприятного исхода лечения. В клинической практике понимание прогноза пациентки при росте малого количества фолликулов позволяет принять решение о продолжении или прекращении лечения. По мнению Oudendijk JF, наиболее важным фактором, который следует учитывать при принятии решения о продолжении стимуляции суперовуляции и проведении пункции является возраст пациентки. Так, у пациенток старше 35 лет при росте малого количества фолликулов пункцию отменять не рекомендуется, так как прогноз при дальнейших стимуляциях будет таким же неблагоприятным. В то же время у женщин до 35 лет наиболее вероятными причинами бедного ответа являются недостаточная дозировка или длительность назначения гонадотропинов, а также мутация гена рецептора к ФСГ. В таком случае коррекция режима стимуляции при следующей попытке позволит получить адекватное количество ооцитов [4]. В нашем исследовании влияние возраста на частоту наступления беременности у таких пациенток не было доказано, однако это может быть связано с небольшим размером выборки.

Еще одним фактором, влияющим на прогноз наступления беременности, является количество полученных ооцитов. В нашем исследовании из 10 женщин с одним полученным ооцитом беременность наступила только в 1 случае (10 %). Эти

данные согласуются с работами других авторов, которые говорят о крайне низкой частоте наступления беременности у женщин с 1 яйцеклеткой: от 0 до 2,3 % [7, 8]. С увеличением количества ооцитов растет вероятность наступления беременности, достигая 30,3 % при получении четырех клеток по нашим данным и 15,9 % по данным литературы [7].

Заключение

Согласно полученным данным, количество ооцитов является важным предиктором частоты наступления беременности. Однако группа пациенток с малым количеством ооцитов не является однородной. Шансы на наступление беременности в этой когорте женщин зависят от уровня АМГ и количества полученных ооцитов. Также следует учитывать, что частота биохимической беременности (отсутствие визуализации плодного яйца при положительном результате ХГЧ) у пациенток с малым количеством клеток выше, чем у женщин с нормальным ответом на стимуляцию суперовуляции.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Ji J, Liu Y, Tong XH et al. The optimum number of oocytes in IVF treatment: an analysis of 2455 cycles in China. *Hum Reprod.* 2013;28(10):2728–2734.
2. Hariton E, Kim K, Mumford SL et al. Total number of oocytes and zygotes are predictive of live birth pregnancy in fresh donor oocyte in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2017; 108(2): 262–268.
3. Letterie G, Marshall L, Angle M. The relationship of clinical response, oocyte number, and success in oocyte donor cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2005; 22(3):115–117.
4. Oudendijk JF, Yarde F, Eijkemans MJ et al. The poor responder in IVF: is the prognosis always poor?: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2012;18(1):1–11.
5. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N et al. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1768–74.
6. Baker VL, Brown MB, Luke B et al. Association of number of retrieved oocytes with live birth rate and birth weight: an analysis of 231,815 cycles of in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2015;103(4):931–938.e2.
7. Ulug U, Ben-Shlomo I, Turan E et al. Conception rates following assisted reproduction in poor responder patients: a retrospective study in 300 consecutive cycles. *Reprod Biomed Online.* 2003;6(4):439–443.
8. Baka S, Makrakis E, Tzanakaki D et al. Poor responders in IVF: cancellation of a first cycle is not predictive of a subsequent failure. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1092: 418–425.

Информация об авторах:

Горелова Инга Вадимовна, к.м.н., заведующий НИЛ репродуктивных технологий Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Галкина Юлия Александровна, ординатор 2 года обучения, кафедра акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кузнецова Любовь Владимировна, к.м.н., заведующий НИЛ репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Рулёв Максим Викторович, к.м.н., заведующий отделением вспомогательных репродуктивных технологий, врач — акушер-гинеколог, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ирина Евгеньевна Зазерская, д.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Gorelova Inga V., PhD, Head of the Research Laboratory of Reproductive Technologies Institute of Perinatology and Pediatrics Almazov National Medical Research Center;

Galkina Julia A., Resident 2 Years of Training of Department of Obstetrics and Gynecology Almazov National Medical Research Center;

Kuznetsova Lubov V., PhD, Head of the Research Laboratory of Reproduction and Woman's Health, Institute of Perinatology and Pediatrics Almazov National Medical Research Center;

Rulev Maxim V., PhD, Head of the Department of Assisted Reproductive Technologies, Obstetrician Gynecologist, Almazov National Medical Research Center;

Zazerskaya Irina E., MD, PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Almazov National Medical Research Center.