

# БИОЛОГИЧНИ АСПЕКТИ НА ИН ВИТРО ОПЛОЖДАНЕТО ПРИ ПАЦИЕНТКИ С НАМАЛЕН ОВАРИАЛЕН РЕЗЕРВ

Гергана Ингилизова<sup>1,2</sup>, Иван Костов<sup>1</sup>, Иван Лазаров<sup>1,2</sup>, Даниела Велкова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Първа специализирана акушеро-гинекологична болница за активно лечение „Св. София“ и

<sup>2</sup>Многопрофилна болница за активно лечение „Вита“, София

## BIOLOGICAL ASPECTS OF IN VITRO FERTILIZATION IN PATIENTS WITH POOR OVARIAN RESERVE

Gergana Ingilizova<sup>1,2</sup>, Ivan Kostov<sup>1</sup>, Ivan Lazarov<sup>1,2</sup>, Daniela Velkova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>St. Sofia First Specialized Obstetric and Gynecologic Hospital for Active Treatment of Sofia and

<sup>2</sup>Vita Multiprofile Hospital for Active Treatment of Sofia

### РЕЗЮМЕ

Лошият яйчников отговор на контролираната овариална хиперстимулация (КОХ) обикновено се изразява с отслабване на фоликуларния отговор, което води до намален брой аспирирани яйцеклетки. Намаленият яйчников резерв се дефинира със следните характеристики: 1) напреднала възраст на пациентката или друг рисков фактор за слаб овариален отговор, 2) предишен лош овариален отговор и 3) отклонения от нормалните стойности при проведено изследване на овариалния резерв. Целта на настоящия обзор е да се обобщат литературните данни по отношение на влиянието на намаления яйчников резерв върху броя и качеството на получените яйцеклетки и предимплантационни ембриони в IVF/ICSI цикли при тази група пациентки и да предначертае бъдещи насоки за действие и проучване в тази област, за да се изготвят прогностични критерии за оценка на изхода от процедурата на асистирана репродукция и подобряване на резултатите от биологична гледна точка.

**Ключови думи:** слаб овариален отговор, намален овариален резерв, овоцити, ембриони, ин витро оплождане

### ВЪВЕДЕНИЕ

Въпреки напредъка в асистираните репродуктивни технологии (АРТ), слабият овариален отговор на стимулацията с гонадотропинови препарати остава значим проблем в съвременното лечение на стерилитета, особено при ин витро оплождането (IVF). При тази процедура е желателно да бъдат получени по-голям брой яйцеклетки, които да осигурят по-голям брой ем-

### ABSTRACT

Poor ovarian response to a controlled ovarian hyperstimulation (COH) results, usually, in a reduced follicular response which leads to a diminished number of retrieved oocytes. The low ovarian reserve is defined by the following characteristics: i) older patients or patients with another risk factor leading to low ovarian reserve, ii) previous poor ovarian response, and iii) deviation from the normal levels of the examined ovarian reserve. The aim of the present survey is to review the literature data about the influence of the poor ovarian response on the quantity and quality of the retrieved oocytes and preimplantational embryos during IVF/ICSI cycles in a particular group of patients as well as to highlight future directions for procedures and research in this field in order to elaborate prognostic criteria for the assessment of procedural outcome of assisted reproduction and for the improvement of the results from a biological viewpoint.

**Key words:** low ovarian reserve, poor ovarian response, oocytes, embryos, in vitro fertilization

бриони за селекция и съответно - по-висок процент на клинични бременности. Слабата фоликуларна селекция в резултат на овариална стимулация може да бъде наблюдавана при около 25% от IVF-циклите (11).

Адекватната контролирана овариална стимулация е от първостепенно значение при АРТ. Следователно анализът на овариалния резерв на пациентките е задължителен, за да се изготви

най-добрият овариален стимуляционен протокол. При намален яйчников резерв индуцирането на растежа на голям брой фоликули е предизвикателство. Намаленият яйчников резерв при по-възрастни и при млади пациентки представлява най-често срещаният етиологичен фактор. Един от основните проблеми е в това, как да бъде прогнозиран слабият овариален отговор и въпреки че съществуват редица тестове, няма изключително точен тест до момента.

*Влияние на намаления овариалния резерв върху броя и качеството на аспирираните овоцити при АРТ-процедура*

Количеството и качеството на яйцеклетките силно повлияват резултата от АРТ-процедурите. Някои маркери на овариалния резерв - базална стойност на серумните нива на фоликулостимулиращия хормон (FSH), на антимюлеровия хормон (AMH) и брой на базалните антрални фоликули са показатели с добра прогностична стойност по отношение на броя на яйцеклетките, които биха могли да индуцират растеж при КОХ с гонадотропинови препарати (1). Възрастта на жената има обаче по-висока прогностична стойност за качеството на тези яйцеклетки. При жени на възраст над 40 години процентът на постигнатите бременности като цяло е нисък, дори и сред онези, които произвеждат голям брой яйцеклетки. Намалването на процентите на бременността с напредването на възрастта на жената е свързано с намаляване на овариалния резерв и влошаването на качеството на яйцеклетките (14). На тази възраст количеството не компенсира качеството. Нормалният резултат от изследването на овариалния резерв при тази възрастова група пациентки не би могъл да е успокоителен, тъй като пониженото качество на яйцеклетките в повечето случаи ограничава възможността за успешна бременност, независимо от броя им. За разлика от тях, младите жени с намален яйчников резерв могат да постигнат висок процент на успеваемост в резултат на ин витро-процедури въпреки ограничения брой на аспирирани овоцити, тъй като самите овоцити при тези пациентки са с по-добро качество (13).

Някои проучвания показват, че жените с намален овариален фоликуларен резерв са изложени на риск от трисомия на плода независимо от възрастта. Авторите изказват предположението, че намаленият яйчников резерв е първоначален фактор за развитието на синдрома на Даун (2,4,15). Освен това при тези пациентки процентите на спонтанни аборти са значително по-ви-

соки в сравнение с пациентките с нормален овариален резерв (6). Известно е, че вероятността за слаб овариален отговор спрямо стимуляционните протоколи се увеличава с възрастта на жената (4). Приемът на дехидроепиандростерон (DHEA) подобрява овариалната функция, увеличава шансовете за постигане на бременност чрез намаляване на анеуплоидиите и понижава процента на спонтанните аборти (3).

Налице е връзка между ниското съдържание на митохондриалната ДНК и лошото качество на ембрионите при пациентки с овариална недостатъчност (7).

Слабият овариален отговор не е очевидно свързан с понижено качество на овоцитите. Получените ембриони от яйцеклетките на тези пациентки показват понижен потенциал за имплантация и износване на бременността до термина за раждане (9).

*Влияние на техниките на инсеминиране на яйцеклетките върху резултата от АРТ-процедурата при пациентки с намален яйчников резерв*

Сравняването между приложението на стандартната IVF-процедура и на ICSI-техника установява сходни проценти на оплождане при тези два метода (8). Не се наблюдава статистически достоверна разлика и по отношение на броя и качеството на получените ембриони, както и на процентите на имплантация. Нито броят на аспирираните овоцити, нито възрастта на пациентките показва връзка с процентите на оплождане в резултат от приложението на IVF или ICSI. Броят на случаите със 100% неуспешно оплождане също не се различава при двете техники. Следователно методът на инсеминиране на овоцитите не е свързан с изхода от АРТ-процедурата при пациентките със слаб овариален отговор и не е показание за рутинно приложение на ICSI.

*Влияние на намаления овариален резерв върху качеството на предимплантационните ембриони при АРТ-процедура*

Хормоналната стимулация при пациентките с намален яйчников резерв обикновено се извършва с високи дози гонадотропинови препарати. За съжаление се аспирират малко на брой яйцеклетки, трансферират се малко на брой ембриони с лошо качество и следователно процентът на очакваните бременности е нисък (5). При пациентките със слаб овариален отговор спрямо хормоналната стимулация се наблюдава нисък потенциал за постигане на бременност независимо от качеството на трансферираните ембриони или от възрастта.

Установено е, че нивото на антимюлеровия хормон има прогностична стойност по отношение на броя на овоцитите и ембрионите, но не и на качеството на ембрионите и възможността за постигане на бременност след IVF/ICSI (12).

#### IVF на спонтанен цикъл

IVF на спонтанен цикъл би могло да представлява лесен и евтин подход при лечението на пациентки с намален овариален резерв. Въпреки че не съществуват голям брой задълбочени проучвания, сравняващи IVF-процедурите на спонтанен цикъл с IVF-цикли с КОХ при пациентките с намален яйчников резерв, се счита, че ефикасността на IVF-процедурата на спонтанен цикъл в голяма част от случаите би могла да се възпрепятства от ненавременния пик на лутеинизиращия хормон (ЛН) (10). Приложението на антагонистите на гонадотропин-релизинг хормон в късната фоликуларна фаза, което намалява риска от преждевременно повишаване на нивата на ЛН, както и усъвършенстването на лабораторните условия и техниките на инсеминиране повишават процента на спонтанните IVF-цикли, завършили с ембриотрансфер, и правят процедурата значително по-ефективна от финансова гледна точка.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резултатите от IVF/ICSI-процедури се различават между пациентките на възраст над 40 години с нормални нива на FSH и младите пациентки с повишени нива на FSH. Това трябва да бъде взето под внимание при лечението и изготвянето на стимулационните протоколи. Намаленият овариален резерв при младите жени не трябва да се разглежда като изключителен критерий, тъй като те все още имат удовлетворителни проценти на успеваемост, въпреки че при тях рискът от преустановяване на цикъла е увеличен. До момента не е установена ясна зависимост между качеството на яйцеклетките и предимплантационните ембриони и изхода от АРТ-процедурите при пациентките с намален овариален резерв.

Данните в литературата по отношение на биологичните аспекти, свързани с IVF-процедурите при пациентки с намален овариален резерв, са все още оскъдни. Ако приемем, че след подходящо проведена хормонална стимулация дадена пациентка със слаб овариален отговор произведе удовлетворителен брой яйцеклетки, остава отворен въпросът за това, какъв е правилният подход за действие в ембриологичната лаборатория за постигане на по-голям брой ембриони с добро качество за ембриотрансфер и по-високи про-

центи на имплантация. Все още данните относно техниките за инсеминиране на яйцеклетките при тази група пациентки, приложението на асистираното излюпване и култивирането на ембрионите до стадия на бластоцист са противоречиви. Необходимо е успоредно с усъвършенстването на протоколите за стимулация да бъдат изготвени и ясни прогностични критерии и подходи за действие от биологична гледна точка, които категорично биха довели до по-голям брой успешни бременности при тези пациентки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Bancsi, L. F., F. J. Broekmans, M. J. Eijkemans, et al. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve.- *Fertil. Steril.*, 77, 2002, No 2, 328-336.
2. Bartmann, A. K., F. M. Araujo, O. Iannetta, et al. Down syndrome and precocious menopause.- *J. Assist. Reprod. Genet.*, 22, 2005, No 3, 129-131.
3. Gleicher, N., D. H. Barad. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in diminished ovarian reserve (DOR).- *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 9, 2011, 67. doi: 10.1186/1477-7827-9-67.
4. Haadsma, M. L., T. M. Mooij, H. Groen, et al. A reduced size of the ovarian follicle pool is associated with an increased risk of a trisomic pregnancy in IVF-treated women.- *Hum. Reprod.*, 25, 2010, No 2, 552-558.
5. Kumbak, B., S. Kahraman, G. Karlikava, et al. In vitro fertilization in normoresponder patients with endometriomas: comparison with basal simple ovarian cysts.- *Gynecol. Obstet. Invest.*, 65, 2008, No 3, 212-216.
6. Levi, A. J., M. F. Raynault, P. A. Bergh, et al. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve.- *Fertil. Steril.*, 76, 2001, No 4, 666-669.
7. May-Panloup, P., M. F. Chrétien, C. Jacques, et al. Low oocyte mitochondrial DNA content in ovarian insufficiency.- *Hum. Reprod.*, 20, 2005, No 3, 593-597.
8. Moreno, C., A. Ruiz, C. Simón, et al. Intracytoplasmic sperm injection as a routine indication in low responder patients.- *Hum. Reprod.*, 13, 1998, No 8, 2126-2129.
9. Nichi, M., R. de Cassia Sávio Figueira, D. Paes de Almeida Ferreira Braga, et al.

- Decreased fertility in poor responder women is not related to oocyte morphological status.- *Arch. Med. Sci.*, 7, 2011, No 2, 315-320.
10. Schimberni, M., F. Morgia, J. Colabianchi, et al. Natural-cycle in vitro fertilization in poor responder patients: a survey of 500 consecutive cycles.- *Fertil. Steril.*, 92, 2008, No 4, 1297-1301.
  11. Setti, A. S., D. P. de Almeida Ferreira Braga, R. de Cássia Savio Figueira, et al. Are poor responders patients at higher risk for producing aneuploid embryos in vitro?- *J. Assist. Reprod. Genet.*, 28, 2011, No 5, 399-404.
  12. Smeenk, J. M., F. C. Sweep, G. A. Zielhuis, et al. Antimüllerian hormone predicts ovarian responsiveness, but not embryo quality or pregnancy, after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection.- *Fertil. Steril.*, 87, 2007, No 1, 223-226.
  13. Toner, J. P. Ovarian reserve, female age and the chance for successful pregnancy.- *Minerva Ginecol.*, 55, 2003, No 5, 399-406.
  14. Thum, M. Y., H. I. Abdalla, D. Taylor. Relationship between women's age and basal follicle-stimulating hormone levels with aneuploidy risk in in vitro fertilization treatment.- *Fertil. Steril.*, 90, 2008, No 2, 315-321.
  15. Weghofer, A., D. Barad, J. Li J, et al. Aneuploidy rates in embryos from women with prematurely declining ovarian function: a pilot study.- *Fertil. Steril.*, 88, 2007, No 1, 90-94.

**Адрес за кореспонденция:**

Гергана Ингилизова  
ПСАГБАЛ „Св. София“  
гр. София 1330  
ул. „Михалаки Ташев“ № 2  
e-mail: [ingilizova@mail.bg](mailto:ingilizova@mail.bg)  
тел.: 0887204480