

## **Количество яйцеклеток как предиктор синдрома гиперстимуляции яичников и живорождения: анализ 256 381 цикла экстракорпорального оплодотворения**

Райан Г. Стюард, доктор медицины, <sup>a</sup> Лан Лан, доктор философии, <sup>b</sup> Аниш А. Шах, доктор медицины, доктор медицинских наук, <sup>a</sup> Джейсон С. Йе, доктор медицины, <sup>a</sup> Томас М. Прайс, доктор медицины, <sup>a</sup> Джеймс М. Голдфарб, доктор медицины, <sup>c</sup> и Сухил Дж. Муашер, доктор медицины<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Отделение репродуктивной эндокринологии и бесплодия, Отделение акушерства и гинекологии, Медицинский центр Университета Дьюка, Дарем, Северная Каролина; <sup>b</sup> Отделение биостатистики и биоинформатики, Университет Дьюка, Дарем, Северная Каролина; и <sup>c</sup> Центр фертильности университетских больниц, Бичвуд, Огайо

**Цель:** исследовать связь между количеством ооцитов и частотой синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) и живорождения (ЖР) в циклах аутологичного экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

**Дизайн:** ретроспективное когортное исследование.

**Условия:** практика академической репродуктивной медицины.

**Пациенты:** Мы проанализировали данные 256 381 цикла ЭКО с использованием национального реестра Общества вспомогательных репродуктивных технологий за 2008–2010 гг. Пациенты были разделены на пять групп в зависимости от количества полученных ооцитов.

**Основные показатели результата:** для каждой группы рассчитывались показатели СГЯ и ЖР. Обобщенное оценочное уравнение (ООУ) использовалось для оценки различий в СГЯ и ЖР между группами. Кривые рабочих характеристик (ROC) использовались для оценки числа ооцитов как предиктора СГЯ и ЖР.

**Вмешательство(-а):** Нет.

**Результат(-ы):** частота ЖР увеличилась до 15 ооцитов, затем вышла на плато (0–5: 17%, 6–10: 31,7%; 11–15: 39,3%; 16–20: 42,7%; 21–25: 43,8%). %; и > 25 ооцитов: 41,8%). Однако частота СГЯ стала гораздо более клинически значимой после 15 ооцитов (0-5: 0,09%; 6-10: 0,37%; 11-15: 0,93%; 16-20: 1,67%; 21-25: 3,03%; и > 25 ооцитов: 6,34%). Эти тенденции сохранились после корректировки с использованием ООУ. Кривые ROC показали, что, хотя количество ооцитов не используется для прогнозирования ЖР, 15 извлеченных ооцитов - это то количество, которое лучше всего предсказывает риск СГЯ.

**Вывод(-ы):** Получение > 15 ооцитов значительно увеличивает риск СГЯ без повышения частоты ЖР при циклах аутологичного ЭКО. В общем, следует рассмотреть менее агрессивные протоколы стимуляции, особенно у пациентов с высоким уровнем ответа, для оптимизации результатов. (Fertil Steril 2014; 101: 967–73. 2014 Американское общество репродуктивной медицины.)

**Ключевые слова:** количество ооцитов, синдром гиперстимуляции яичников, живорождение, беременность

Используйте смартфон, чтобы отсканировать этот QR-код и подключиться к форуму для обсуждения статьи. \*

**Обсуждение:** вы можете обсудить эту статью с ее авторами и другими членами ASRM по адресу <http://fertstertforum.com/muashersj-oocyte-number-СГЯ-live-birth-ivf/>

Получено 31.10.2013 г.; отредактировано 25 ноября 2013 г.; принято 11 декабря 2013 г.; опубликовано в Интернете 23 января 2014 г. R.G.S. нет информации для раскрытия. L.L. нет информации для раскрытия. A.A.S. нет информации для раскрытия. J.S.Y. нет информации для раскрытия. T.M.P. является консультантом или советником компаний Best, Medacorp, Gerson Lehrman Group, Guidepost и Американского колледжа акушеров и гинекологов. J.M.G. нет информации для раскрытия. S.J.M. нет информации для раскрытия. Запросы на перепечатку: Сухейл Дж. Муашер, доктор медицины, 5704 Файетвилль Роуд, Дарем, Северная Каролина 27713 (электронная почта: muashersj@gmail.com). Fertility and Sterility® Vol. 101, № 4, апрель 2014 г. 0015-0282 / \$ 36,00 Авторские права © Американское общество репродуктивной медицины, 2014 г., опубликовано «Эльсевьер Инк.» <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.026>

Младенцы, рожденные в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в Соединенных Штатах (США) каждый год составляют > 1% родов (1). За исключением материнских и неонатальных осложнений, связанных с многоплодной беременностью в результате переноса более одного эмбриона, никакой другой связанный риск не является причиной большей заболеваемости и смертности, чем синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ). Несмотря на попытки уменьшить бремя этого потенциально летального и полностью ятрогенного осложнения, оно остается серьезной проблемой для здоровья значительного процента пациентов, подвергающихся экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО).

СГЯ не является редким осложнением. Хотя в более ранних исследованиях сообщается о наличии умеренной или тяжелой формы при 10% всех циклов ЭКО, в более поздних публикациях указывается частота 1–5% (2–8). Согласно базе данных Общества вспомогательных репродуктивных технологий (SART), этот диапазон предполагает, что только в 2011 году в США было до 4000 циклов ЭКО с умеренной или тяжелой гиперстимуляцией. Истинная частота СГЯ, вероятно, намного выше. Неверная отчетность может быть результатом отсутствия стандартизированного определения, опасения санкционных мер и того факта, что данные SART, включая показатели осложнений, доступны для общественности. Представляется возможным, что давление на клиницистов по лечению бесплодия с целью обеспечения максимально возможных показателей беременности может иногда приводить к занижению сведений о риске СГЯ.

Часто используемая терминология для классификации СГЯ восходит к терминологии, предложенной Rabau et al. в 1967 г. (9). С тех пор было внесено множество изменений, в первую очередь Schenker и Weinstein в 1978 г. (10) и Golen et al. в 1989 г. (4). Общим для каждого описания тяжелого СГЯ является некоторая комбинация выраженного увеличения яичников, асцита и / или гидроторакса, гемоконцентрации, гиперкоагуляции, нарушения перфузии почек и дисбаланса электролитов. Тем не менее, краткое согласованное определение по-прежнему неясно в литературных источниках SART, Американского общества репродуктивной медицины и Европейского общества репродукции человека и эмбриологии.

Отличительным признаком патофизиологии СГЯ является увеличение проницаемости сосудов, приводящее к экстравазации внутрисосудистой жидкости в третье пространство (11, 12). Пусковым механизмом является опосредованное ХГЧ увеличение фактора роста эндотелия сосудов, ангиогенного цитокина, который стимулирует эндотелий сосудов. Это может являться результатом воздействия экзогенного ХГЧ или ХГЧ, продуцируемого успешно имплантированным эмбрионом. Первый приводит к так называемому «раннему СГЯ», а второй - к «позднему СГЯ» (13).

В дополнение к общепризнанным факторам риска СГЯ, которые включают молодой возраст, худощавую фигуру, синдром поликистозных яичников, лечение высокими дозами гонадотропина, высокие уровни Е2 в сыворотке, добавление ХГЧ в лютеиновой фазе и беременность (14-17), множественные исследования сообщили о его связи с количеством развивающихся фолликулов и извлеченных ооцитов в циклах ВРТ. Поскольку лечение в основном является поддерживающим, профилактика имеет решающее значение. Следовательно, необходимо выявлять пациентов из группы высокого риска. В целом, эти исследования показывают, что: 1) Хотя ни один параметр не является достаточным для оценки риска, полученное число ооцитов, вероятно, будет лучшим индикатором, поскольку это самый прямой показатель реакции яичников; и 2) 10–20 (или более) извлеченных ооцитов - это диапазон, который наилучшим образом предсказывает СГЯ от умеренной до тяжелой степени (2, 3, 5–7, 18–20).

Предложение о применении такого порога поднимает вопрос о том, существует ли он также для показателя живорождения (ЖР), эталона успеха ВРТ. Этот вопрос изучался в нескольких исследованиях (21–23), включая анализ более 400 000 циклов ЭКО из национального регистра ВРТ Великобритании (24). Поскольку сомнительно, является ли полученное количество ооцитов наиболее надежным показателем клинического успеха, в каждом из этих исследований была предпринята попытка коррелировать количество ооцитов и ЖР. Они пришли к выводу, что большее количество ооцитов не всегда лучше, особенно у пациентов с хорошим прогнозом, поскольку частота ЖР не увеличивается значительно после извлечения 6-15 ооцитов в свежих аутологических циклах (21-24). Следует отметить, что оптимальное исследование ЖР будет включать в себя совокупную частоту ЖР в качестве результата. Однако, поскольку база данных SART в настоящее время не обеспечивает связи между свежими и замороженными циклами пациента, эти данные недоступны.

Насколько нам известно, ни одно исследование не изучало взаимосвязь между полученным числом ооцитов и уровнем как СГЯ, так и ЖР. Может наблюдаться полученное количество ооцитов, которое увеличивает показатели ЖР при снижении показателей СГЯ. Если это будет обнаружено и внедрено в обычную практику, то может повысить безопасность ВРТ без ущерба для клинических результатов.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

### **Источник данных**

Это исследование было одобрено Институциональным наблюдательным советом Университета Дьюка. Анонимные данные были получены из реестра SART для всех новых циклов не-донорских ЭКО, проведенных в США с 2008 по 2010 год. SART - независимая организация, способствующая развитию практики ВРТ, которой ежегодно отчитывается более 90% клиник репродуктивной медицины в США. Собранные данные включали демографические характеристики пациенток, диагнозы бесплодия и историю лечения, тестирование овариального резерва, тип цикла и параметры стимуляции, полученное количество ооцитов, частоту оплодотворения, количество и качество перенесенных эмбрионов, данные криоконсервации, исходы беременности и осложнения. Следует отметить, что, поскольку SART не дает точного определения СГЯ, критерии, используемые для его диагностики, могли незначительно отличаться в разных клиниках. Как упоминалось ранее, это могло способствовать занижению статистики.

### **Исходы**

Количество извлеченных ооцитов было разделено на шесть групп: 0–5, 6–10, 11–15, 16–20, 21–25 и > 25. Первичные результаты включали частоту СГЯ (средней и тяжелой степени) и ЖР по группам. Легкая форма СГЯ характерна для большинства женщин, проходящих контролируемую стимуляцию яичников (КСЯ), и поэтому не имеет большого клинического значения, кроме как маркера эффективности лечения (25). Таким образом, о нем обычно не сообщают в SART, и поэтому он не был включен в качестве результата в настоящее исследование. Вторичные результаты включали клиническую беременность (КБ), оплодотворение и криоконсервацию эмбрионов по группам. Клиническая беременность определялась как визуализация внутриутробного гестационного мешка с помощью трансвагинального ультразвукового исследования, совпадающая с положительным результатом сывороточного  $\beta$ -ХГЧ. Живорождение определялось как рождение живого ребенка на сроке гестации 24 недели. Диагноз СГЯ не имел четкого определения.

### **Статистический анализ**

Набор данных включал свежие аутологические циклы. Частота СГЯ, ЖР и КБ рассчитывалась на начальный цикл для каждой группы ооцитов. Описательная статистика представлена для исходных характеристик и вторичных результатов по группам количества ооцитов. Средние значения и стандартные отклонения представлены для непрерывных исходов, а частота и пропорции указаны для категориальных исходов. Тест хи-квадрат использовался для отдельной оценки ассоциации каждой группы ооцитов как с СГЯ, так и с ЖР. Поскольку набор данных включал пациентов с несколькими циклами ЭКО, метод обобщенного оценочного уравнения (ООУ) в контексте многомерной логистической регрессии для коррелированных данных использовался для оценки различий в СГЯ и ЖР между шестью группами с поправкой на исходный возраст пациента, исходный индекс массы тела (ИМТ), максимальный уровень базального фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и исходный статус курения (26, 27). Скорректированные отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ) для СГЯ и ЖР были рассчитаны для оценки относительных шансов для СГЯ и ЖР по сравнению с контрольной группой с 11-15 извлеченными ооцитами. Эта группа была выбрана в качестве эталона, поскольку на нее приходился высокий процент от общего числа циклов, и на основании аналогичных крупных исследований это считалось вероятным диапазоном оптимальных результатов (7, 19, 24). Наконец, были построены кривые операционных характеристик (ROC), чтобы описать взаимосвязь между чувствительностью и специфичностью для полученного количества ооцитов при прогнозировании СГЯ и ЖР. Для анализа использовался статистический пакет SAS (выпуск 9.2; SAS Institute). С двумя первичными конечными точками и пятью группами сравнения ошибка типа 1 составила 0,005 с использованием поправки Бонферрони, чтобы уменьшить вероятность ложных значимых результатов.

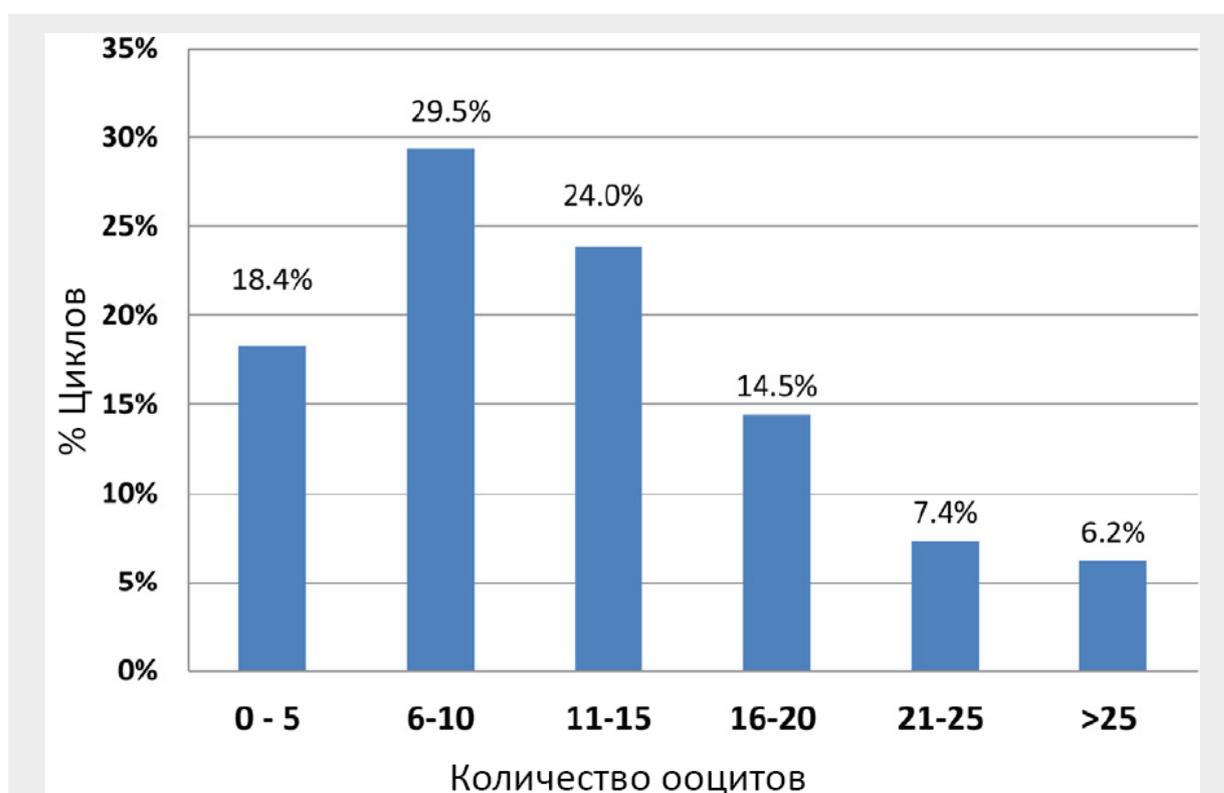
### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Критериям включения соответствовал в общей сложности 257 971 цикл. Из них в 1590 циклах отсутствовали данные о количестве извлеченных ооцитов, и они были исключены, соответственно для анализа остался 256 381 цикл. Общие показатели ХП, ЛБ и СГЯ составили 45,1%, 36,8% и 1,2% соответственно. Из 3104 полных циклов с диагнозом СГЯ 69,3% были классифицированы как умеренной, и 30,7% - как тяжелой степени. Пациенты в возрасте 35 лет составляли 43,1% от общей когорты, а пациенты в возрасте 35–37, 38–40, 41–42 и > 42 лет составляли 14,5%, 21,8%, 11,4% и 9,1% соответственно. Наиболее распространенный диапазон количества извлеченных ооцитов составлял 6–10, что составляет 29,5% от когорты. На группы с 0–5 и 11–15 ооцитами приходилось 18,4% и 24%

циклов соответственно. В целом 28,1% (72 089 циклов) дали > 15 ооцитов, в том числе 6,2% (16005 циклов), в которых было собрано > 25 (Рис. 1).

Показатель живорождения постоянно увеличивался с 17% в группе с 0–5 извлеченных ооцитов до 39,3% в группе с 11–15 ооцитами. Несмотря на статистически значимые различия в ЖР, вследствие большого размера когорты (значения  $P < 0,001$  для общей разницы между группами по критерию хи-квадрат), клинически значимые различия уменьшались по мере того, как частота выходила на плато (42,7%, 43,8% и 41,8% циклов в группах ооцитов 16–20, 21–25 и > 25 соответственно). Эта тенденция резко контрастировала с таковой для СГЯ. Относительно незначительное повышение частоты СГЯ наблюдалось до тех пор, пока не было извлечено более 15 ооцитов, и частота составила 0,93%. Выше этого порога наблюдалось более резкое увеличение частоты: 1,67%, 3,03% и 6,34% циклов в группах ооцитов 16–20, 21–25 и > 25, соответственно, сообщали об умеренном или тяжелом СГЯ (Рис. 2).

Рисунок 1



Распределение количества извлеченных ооцитов на цикл экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) среди членов Общества вспомогательных репродуктивных технологий (SART) с 2008 по 2010 годы.

Стюард. Полученное количество ооцитов, СГЯ и ЖР. *Fertil Steril* 2014.

Рисунок 2



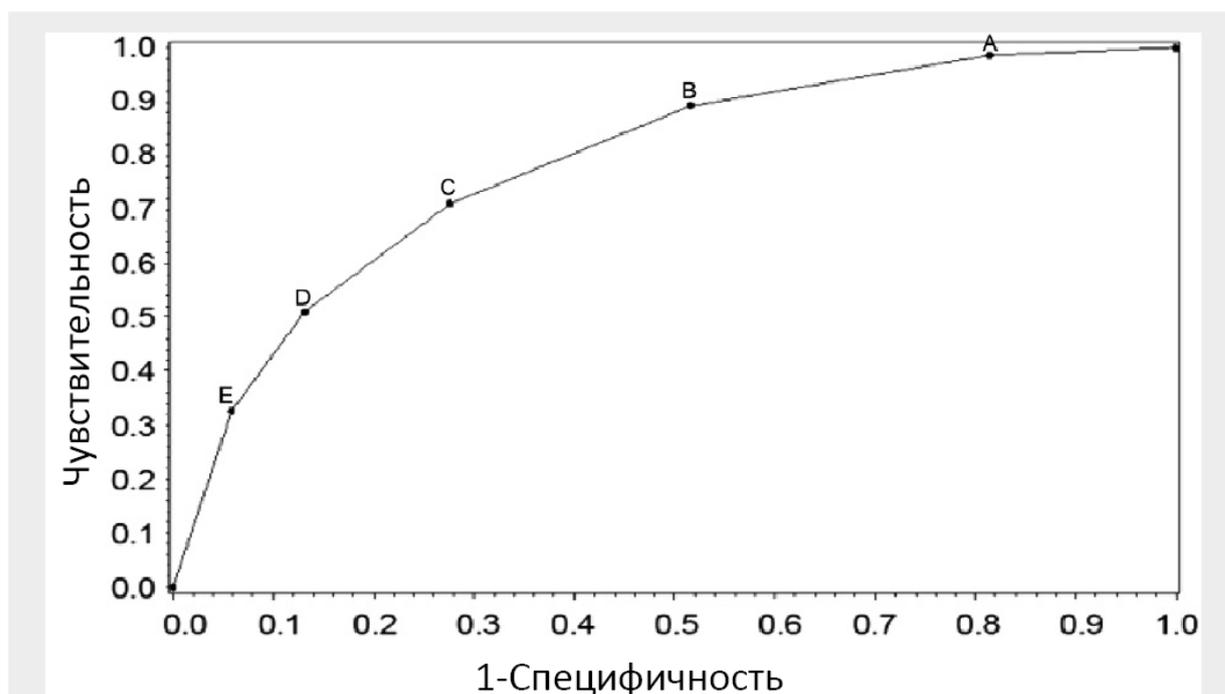
Сходные различия в оценочных показателях ЖР и СГЯ сохранились после проведения ООУ в многомерной логистической регрессии с поправкой на возраст, ИМТ, базальный уровень ФСГ и статус курения. По сравнению с контрольной группой из 11-15 извлеченных ооцитов, группы с 0-5 и 6-10 ооцитами продемонстрировали меньшую вероятность ЖР (ОШ 0,46 [95% ДИ 0,44–0,48] и 0,83 [95% ДИ 0,80–0,85]) соответственно; оба значения  $P < 0,001$  и СГЯ (ОШ 0,09 [95% ДИ [0,05–0,15] и 0,39 [95% ДИ [0,32–0,47]], соответственно; оба значения  $P < 0,001$ ). Однако при извлечении  $> 15$  ооцитов вероятность ЖР начала выходить на плато, а затем уменьшаться (ОШ 1,06 [95% ДИ 1,03–1,1], 1,04 [95% ДИ 1–1,08] и 0,91 [95% ДИ 0,87– 0,95] для групп ооцитов из 16–20, 21–25 и  $> 25$  соответственно; все значения  $P < 0,001$ ), а вероятность СГЯ значительно увеличилась (ОШ 1,62 [95% ДИ 1,41– 1,86], 2,93 [95% ДИ 2,55–3,36] и 6,16 [95% ДИ 5,44–6,98] для групп ооцитов 16–20, 21–25 и  $> 25$  соответственно; все значения  $P < 0,001$ ). Такое повышение риска существовало, несмотря на небольшое различие в количестве перенесенных эмбрионов на группу (2,0–2,6 во всех группах), что, вероятно, учитывает разницу в частоте многоплодных беременностей и любое последующее искажение заболеваемости СГЯ вследствие множественности.

Кроме того, для изучения числа полученных ооцитов как предиктора СГЯ и ЖР были построены кривые ROC. Рассчитывали чувствительность и специфичность возрастающих пороговых значений ооцитов (5, 10, 15, 20 и 25) и строили результирующую кривую ROC (Рис. 3). Оптимальная точка отсечки для СГЯ составляла 15 ооцитов с минимальным расстоянием до точки (0, 1), и чувствительностью и специфичностью 71,1% и 72,4% соответственно. Площадь под кривой ROC (AUC) составила 0,784. Аналогичная кривая

была построена для ЖР. Однако при AUC 0,596 полученное количество ооцитов не точно предсказывало частоту ЖР.

Вторичные исходы и исходный возраст описательно суммированы по группам в Таблице 1. Хотя процент циклов с криоконсервацией и среднее количество криоконсервированных эмбрионов линейно увеличиваются с количеством извлеченных ооцитов, процент циклов с криоконсервацией как минимум двух эмбрионов после свежего переноса (среди этих циклов с избыточными эмбрионами) был сходным во всех циклах с минимум шестью извлеченными ооцитами (71% в группе ооцитов 0–5 и > 96% во всех других группах [данные не показаны]).

Рисунок 3



Кривая операционных характеристик для полученного числа ооцитов как предиктора синдрома гиперстимуляции яичников. Пороговые значения числа ооцитов: A: 5; A: 10; C: 15; D: 20; E: 25. Другие сокращения, как на рисунках 1 и 2.

Стюард. Полученное количество ооцитов, СГЯ и ЖР. *Fertil Steril* 2014.

ТАБЛИЦА 1

Возраст и вторичные исходы по группам извлеченных ооцитов					
Извлечено ооцитов, n	Возраст пациента (г, среднее ± CO)	Эмбрионы 2PN (n, среднее ± CO)	Оплодотворенные ооциты (% , среднее ± CO)	Циклы с замораживанием (%)	Замораживание эмбрионов / циклы с замораживанием (n, среднее ± CO)
0-5	37,7±4,5	2,3±1,2	68±31	5,6	1,7± 0,9
6-10	35,9 ±4,5	4,8± 2,0	60 ±22	22,5	2,4± 1,5
11-15	34,6 ±4,6	7,6± 2,8	59± 21	29,6	3,4 ±2,1
16-20	33,9 ±4,5	10,5± 3,7	59 ±20	55,4	4,5 ±3,0

21-25	33,4± 4,5	13,3± 4,6	58± 20	64,5	5,5± 3,8
> 25	33± 4,5	±	57± 19	74,5	7,8± 5,8
Примечание: 2PN = 2 пронуклеара Стюард. Полученное количество ооцитов, СГЯ и ЖР. Fertil Steril 2014.					

## ОБСУЖДЕНИЕ

Это исследование демонстрирует, что когда в свежих циклах аутологичного ЭКО извлекаются > 15 ооцитов, плато частоты ЖР и частота СГЯ значительно возрастают. Этот результат остается верным после поправки на возраст, ИМТ, базальный уровень ФСГ и статус курения. Кроме того, расчет кривой ROC показал, что 15 - это количество извлеченных ооцитов, которое повышает чувствительность и специфичность в прогнозировании СГЯ. Однако количество ооцитов менее полезно для прогнозирования ЖР. Насколько нам известно, ни одна из предыдущих публикаций не исследовала ЖР и СГЯ, возможно, наиболее значимые исходы в практике ВРТ, с использованием количества полученных ооцитов в качестве потенциального суррогата. Для этого мы проанализировали более 250 000 циклов ЭКО.

Умеренный и тяжелый СГЯ остаются очень реальными рисками, связанными с ХС у пациентов с нормальным и высоким ответом. Сообщается, что в Европе связанный с этим коэффициент материнской смертности составляет приблизительно три смерти на 100 000 циклов ЭКО (28, 29). Тем не менее, с 2008 по 2010 год в SART не поступало сообщений о материнской смертности вследствие СГЯ во время свежих циклов (всего 300 000 циклов ЭКО). Однако значительная заболеваемость СГЯ наблюдается относительно часто. Согласно данным SART, предполагая, что средняя частота СГЯ средней и тяжелой степени составляет 2%, ежегодно в США 2000 женщин испытывают это осложнение.

Как упоминалось ранее, показатели СГЯ, рассчитанные на основе этого и других наборов данных, почти наверняка занижены. Этому пониманию способствуют несколько факторов. Во-первых, ни одно из крупных сообществ, связанных с бесплодием, точно не определяет, что такое умеренное и тяжелое СГЯ. Таким образом, стандартизированная отчетность является проблематичной. Кроме того, поскольку данные SART доступны общественности, некоторые врачи могут неохотно сообщать точную частоту осложнений. Более того, по разным причинам 10% клиник ВРТ в США не сообщают свои данные в SART. Таким образом, мы можем только догадываться об их показателях частоты СГЯ.

Существующая литература, касающаяся использования подобных параметров при оценке СГЯ, подтверждает наши выводы. Обычно исследуются пик сывороточного E2 и большое количество фолликулов (3, 5, 7, 14, 20). В часто цитируемой статье сообщается о 85,5% чувствительности и 69% специфичности риска СГЯ при диаметре фолликулов  $\geq 13$  и  $\geq 11$  мм до извлечения (7). Когда наблюдалось  $\geq 18$  фолликулов и / или уровень E2 в сыворотке составлял  $\geq 5$  000 пг / мл, чувствительность и специфичность повышались до 83% и 84% соответственно. Несмотря на кажущуюся полезность, уровень E2 и количество фолликулов являются более косвенными показателями СГЯ, а также более подвержены субъективности, чем количество извлеченных ооцитов. Те исследователи, кто сосредоточился исключительно на количестве ооцитов, согласны с тем, что 10–20, вероятно, будет «магическим диапазоном», выше которого риск СГЯ становится неприемлемо высоким (18, 19).

Аналогичным образом разработанные исследования были направлены на выявление взаимосвязи между извлеченными ооцитами и ЖР (21, 24, 30). Интересно, что среди них делаются одни и те же основные выводы. ЭКО, по-видимому, является неэффективным процессом, и только небольшое количество извлеченных ооцитов приводит к ЖР, независимо от популяции пациентов. Для свежего аутологичного переноса большее количество ооцитов не всегда желательно и фактически может быть вредным. Особенно в группе пациентов с высоким уровнем ответа наблюдается высокая степень потери ооцитов. Точная причина не ясна, но предлагаемые теории включают более высокий процент незрелых ооцитов, прямое повреждение ооцитов из-за чрезмерного уровня гормонов во время СГЯ или, возможно, потому что многие из этих ооцитов естественным образом подверглись бы атрезии, внутреннему процессу снижения способности к оплодотворению. (21–23, 30). Как и в случае СГЯ, опубликованные данные предполагают, что существует пороговое значение для ЖР, вероятно, в диапазоне от 6 до 15 извлеченных ооцитов, выше которого увеличиваются только расходы и частота осложнений.

Об очень большом исследовании, проведенном с использованием национального регистра ВРТ Великобритании, сообщили Sunkara et al. в 2011 г. (24). Они проанализировали 400 135 циклов за 17-летний период времени, чтобы создать номограмму, которая прогнозирует ЖР для данного количества извлеченных ооцитов и возраста пациента. Они пришли к выводу, что количество ооцитов является сильным коррелятом для ЖР и что частота ЖР достигает пика при 15 и снижается после 20 извлеченных ооцитов, независимо от возраста. По дизайну и выводам это исследование наиболее похоже на настоящее. Однако следует отметить, что, хотя наш анализ указывает на связь между числом ооцитов и ЖР, включая пиковую частоту ЖР около 15, количество ооцитов само по себе не является надежным предиктором ЖР. Более того, исследование Sunkara et al. не включало анализ кривой ROC и не исследовали риск СГЯ.

Каждое из вышеупомянутых исследований имеет свои ограничения. За исключением Sunkara et al., все они были относительно небольшими и состояли из данных, полученных в одном центре. Кроме того, они либо не проводили регрессионного анализа для учета факторов, влияющих на результат (22, 23, 30), либо сделали это не полностью, исключив ковариаты, которые, как известно, влияют на выход ооцитов, такие как ИМТ и статус курения (21, 24). В исследование Patrizio и Sakkas были включены данные ЖР, полученные на эмбрионах, все еще находящихся в криоконсервации (22). Таким образом, они были вынуждены оценить частоту ЖР на основе исторической внутренней статистики замороженных эмбрионов. Кроме того, ни в одном из исследований не изучалась комбинация СГЯ и ЖР. Поэтому экстраполировать выводы этих исследований сложнее.

Для проведения настоящего исследования мы использовали самую большую базу данных ЭКО в США. Количество циклов, а также частота ЖР и СГЯ были аналогичными в 2011 году, последнем году публикации базы данных SART, что служит дополнительным подтверждением наших результатов. Хотя некоторые могут посчитать клиническую неоднородность такой большой когорты слабым местом, это способствует обобщению наших выводов. Еще одна сильная сторона нашего исследования - использование моделирования ООУ. Этот метод фокусируется на эффектах «усредненного по совокупности» и объединяет оценки стандартной ошибки для учета неизмеренной зависимости между результатами (26, 27).

Однако мы признаем некоторые ограничения нашего исследования. Как упоминалось выше, SART не предоставляет специального определения СГЯ. Поэтому каждая клиника

сообщает о своих показателях заболеваемости с некоторой степенью субъективности. Это почти наверняка приводит к изменению и / или занижению данных. Кроме того, мы не анализировали данные о типе протокола стимуляции или дозировке лекарств, двух переменных, которые, как известно, влияют на выход ооцитов и уровень СГЯ. Хотя это могло помочь выяснить связь между количеством ооцитов и СГЯ, особенно у лиц с высоким уровнем ответа, тонкие нюансы, присущие различным протоколам стимуляции, вероятно, затруднили бы выявление важности этой информации. Наконец, как упоминалось ранее, из-за того, что текущая база данных SART не позволяет связывать свежие и замороженные-размороженные циклы для одного и того же пациента, в анализ были включены только свежие циклы. В результате мы не можем сообщить о накопленной частоте ЖР. Возможно, что плато и последующее снижение ЖР после 15 извлеченных ооцитов устраняется увеличением кумулятивной частоты ЖР в результате беременностей при переносе замороженных-размороженных эмбрионов. Тем не менее, даже если целью является криоконсервация избыточных эмбрионов для будущего переноса, существующие данные не предполагают никакой пользы для извлечения более 18 ооцитов (31). Кроме того, наши данные показывают, что почти во всех циклах, в которых были извлечены шесть или более ооцитов, оставалось по крайней мере два эмбриона, которые необходимо было заморозить после свежего переноса, что достаточно для по крайней мере одного переноса замороженных-размороженных эмбрионов. Даже среди пациентов с низким уровнем ответа (0–5 извлеченных ооцитов) в 71% циклов имелось по крайней мере два дополнительных эмбриона, доступных для криоконсервации. Эти наблюдения, казалось бы, уменьшают проблему, созданную неспособностью более подробно разъяснить совокупную частоту ЖР.

По нашему мнению, механизмом первой линии должна быть менее агрессивная стимуляция яичников, чтобы минимизировать частоту умеренного и тяжелого СГЯ у пациентов с высоким уровнем ответа. Однако существуют и другие профилактические меры, и мы предлагаем использовать их в качестве вторичных стратегий. В настоящее время, чтобы снизить риск СГЯ у пациентов с высоким ответом и доноров ооцитов, для окончательного созревания ооцитов обычно используются агонисты ГнРГ. Их эффективность при этом, обеспечивая высокий процент зрелых ооцитов хорошего качества, хорошо задокументирована (32–36). Однако относительно их влияния на исход беременности единого мнения не существует (33, 34, 36). Фактически, текущие рекомендации Копенгагенской рабочей группы по применению агонистов ГнРГ предполагают, что единственными двумя способами, с помощью которых частота текущей беременности после триггера ГнРГ может приблизиться к триггеру ХГЧ, являются: 1) ЛГ во время триггерного действия и / или в лютеиновой фазе, в дополнение к «модифицированному» добавлению E2 и прогестерона; или 2) замораживание всех эмбрионов и их перенос после размораживания в следующем запрограммированном цикле (37). Последняя стратегия, как хорошо известно, не только предотвращает СГЯ, но и недавно была рекомендована как способ улучшения исходов беременности за счет предотвращения нарушения рецептивности эндометрия в новых циклах (38–46). Кроме того, было продемонстрировано, что агонисты дофамина, такие как каберголин («Пфайзер»; Нью-Йорк, Нью-Йорк, США), предотвращают умеренный и тяжелый СГЯ у пациентов с высоким риском (47).

Возможно, более четко, чем когда-либо прежде, результаты настоящего исследования бросают вызов классическому принципу ЭКО в том, что большее количество ооцитов и полученных эмбрионов должно быть основной целью КСЯ. Наши данные показывают, что очень агрессивные режимы стимуляции яичников больше не оправданы как средство для увеличения выхода ооцитов в свежих циклах, особенно у пациентов с хорошим прогнозом.

Это неприемлемо искажает соотношение риска и пользы, по крайней мере, с точки зрения СГЯ и ЖР. То есть отбор более 15 ооцитов, независимо от возраста пациента или других факторов, не обязательно увеличивает количество живорожденных детей, но значительно увеличивает частоту клинически значимого СГЯ и связанной с ним тяжелой заболеваемости. Кроме того, стимуляция, приводящая к большому количеству ооцитов, может влиять на другие факторы, в том числе повышенные затраты на лекарства и лабораторные исследования, возможность возникновения более частых этических дилемм, связанных с избыточными эмбрионами, и повышение уровня стероидных гормонов во время КСЯ, которая, как отмечалось выше, может ухудшить исход беременности из-за плохой восприимчивости эндометрия (38–46).

Учитывая очевидную взаимосвязь между большим количеством извлеченных ооцитов и СГЯ без сопутствующего увеличения частоты ЖР, кажется разумным, что пришло время осознать более распространенное применение менее агрессивных протоколов стимуляции, особенно у пациентов с высоким уровнем ответа. Такая практика, по-видимому, обеспечила бы пресловутое «лучшее из обоих миров» в условиях свежего аутологичного ЭКО, особенно когда запланированные циклы замораживания всех / запрограммированных переносов невозможны или нежелательны. Необходимы дальнейшие крупные проспективные исследования, чтобы подтвердить связь между количеством полученных ооцитов, ЖР и СГЯ.