

Я. А. КОВАЛЕНКО, А. В. МАЛЬКО, И. И. РЯЗАНЦЕВ, Д. Г. ТРУНЯН,  
Е. Ф. ФИЛИППОВ, В. А. КРУТОВА

## ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТОК НА КАЧЕСТВО ПОЛУЧАЕМЫХ ООЦИТОВ, ЭМБРИОНОВ И ИСХОДОВ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Базовая акушерско-гинекологическая клиника Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Зиповская 4/1, г. Краснодар, Россия, 350072.

### АННОТАЦИЯ

**Цель.** Изучение влияния возраста пациенток на количество и качество получаемых ооцитов, качество эмбрионов и исходы лечения после проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ).

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ эмбриологических протоколов 688 пар с возрастом пациенток от 19 до 43 лет, у которых лечение бесплодия проводилось методами экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов. В анализ включены данные по количеству и качеству полученных ооцитов, их оплодотворению, способу оплодотворения и информация об исходах программы ЭКО и ПЭ. Эффективность лечения бесплодия оценивалась по частоте наступления беременности.

**Результаты.** Доля пациенток старшей возрастной группы (старше 35 лет) составила 25,1%. У данных пациенток наблюдается снижение показателей, которые оценивались при проведении анализа данных: количество полученных ооцитов, количество оплодотворенных ооцитов; количество эмбрионов хорошего качества. Главный показатель оценки эффективности программ ЭКО и ПЭ – частота наступления беременности, также снижается с увеличением возраста пациенток.

**Заключение.** Проведенный анализ данных подтверждает снижение эффективности лечения бесплодия методами ЭКО и ПЭ у пациенток старше 35 лет. Для пациенток разного возраста необходимо применение разных методов вспомогательных репродуктивных технологий: отмена переноса с криоконсервацией всех эмбрионов, перенос одного эмбриона отличного качества и применение программ ЭКО и ПЭ с донорскими ооцитами.

**Ключевые слова:** поздний репродуктивный возраст, качество ооцитов, качество эмбрионов, экстракорпоральное оплодотворение, частота наступления беременности (ЧНБ)

**Для цитирования:** Коваленко Я.А., Малько А.В., Рязанцев И.И., Трунян Д.Г., Филиппов Е.Ф., Крутова В.А. Влияние возраста пациенток на качество получаемых ооцитов, эмбрионов и исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 18-22. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-18-22

**For citations:** Kovalenko Y.A., Malko A.V., Ryazantsev I.I., Trunyan D.G., Filippov E.F., Krutova V.A. Effect of the age of patients on quality of oocytes, embryos and outcomes of assisted reproductive technologies programs. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(1): 18-22. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-18-22.

Y. A. KOVALENKO, A. V. MALKO, I. I. RYAZANTSEV, D. G. TRUNYAN, E. F. FILIPPOV, V. A. KRUTOVA

EFFECT OF THE AGE OF PATIENTS ON QUALITY OF OOCYTES, EMBRYOS AND OUTCOMES  
OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES PROGRAMS

*Fundamental Obstetric-Gynecological Clinic of Kuban State Medical University of Ministry of Healthcare  
of the Russian Federation, Zipovskaya str., 4/1, Krasnodar, Russia, 350072.*

### ABSTRACT

**Aim.** The aim of this study was to investigate the effect of the age of patients on the quantity and quality of their oocytes, quality of embryos and the results of in vitro fertilization and embryo transfer.

**Materials and methods.** We conducted retrospective analysis of 668 embryo records of couples with women aged from 19 to 43, who were treated by in vitro fertilization and embryo transfer. In this analysis we included the data of the quantity and quality of their oocytes, their fertilization, methods of fertilization and the results of in vitro fertilization and embryo transfer. The efficiency of treatment was estimated by the pregnancy rate.

**Results.** The amount of elder group of patients (aged 35 years and older) was 25,1%. For this group we observed the decrease of studied parameters: quantity of oocytes, quantity of fertilized oocytes, and quantity of "good" (viable) oocytes. The main indicator of IVF & ET efficiency, the pregnancy rate also declined with the increase of the age of patients.

**Conclusion.** We analyzed the obtained data and confirmed the decline in efficient treatment of infertility by in vitro fertilization and embryo transfer in the group of patients aged 35 years and older. It is necessary to apply different reproductive methods for the patients of different ages: cancelling of embryo transfer with cryopreservation, transfer of a certain best quality embryo, applying the programs of IVF & ET with donor oocytes.

**Keywords:** late reproductive age, oocyte quality, embryo quality, in vitro fertilization, pregnancy rate

## Введение

В настоящее время бесплодие является актуальной проблемой для очень большого числа людей – как женщин, так и мужчин. Только в 2015 году в России проведено более 100000 циклов ЭКО и ПЭ, и с каждым годом эта цифра увеличивается [1].

Современная медицина сделала большие шаги и добилась значительных успехов в вопросе лечения бесплодия. Высокая эффективность и доступность лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) позволяет оказывать помощь пациентам разного возраста, как с женским, так и с мужским фактором бесплодия. Пациентки старшей возрастной группы (старше 35 лет) составляют значительную часть от общего количества пациенток, нуждающихся в помощи ВРТ. У пациенток старшей возрастной группы чаще других встречаются такие диагнозы как миомы матки, гиперплазии эндометрия, недостаточность функции яичников. Даже при отсутствии выраженной патологии фертильность после 38 лет жизни женщины снижается. Так же, исходя из данных S.Richardson и соавторов, после 36 лет в яичниках женщин происходит увеличение вдвое скорости атрезии фолликулов [1].

Частота наступления беременности снижается с увеличением возраста пациенток [2].

Таким образом, возраст пациенток оказывает значительное влияние на исход программ ЭКО и ПЭ. По имеющимся данным частота наступления беременности (ЧНБ) после 35 лет снижается до 18,5%, по сравнению с пациентками до 35 лет, у которых ЧНБ составляет 40,0% [3, 4, 5, 6].

Основные факторы, обуславливающие снижение ЧНБ – это цитогенетические – специфическая дегенерация (апоптоз) ооцитов, усиливающаяся после 35-37 лет и генетические изменения – хромосомные аномалии, накопление которых также происходит с увеличением возраста пациенток (моносомии, трисомии, хромосомные aberrации) [7, 8, 9]. Известно, что с возрастом женщины снижается ответ яичников на стимуляцию овуляции, уменьшается количество эмбрионов развившихся до стадии бластоцисты, и реже наступает оплодотворение и беременность [10].

Согласно последним данным возрастной фактор влияет на снижение фертильности и минимизирует вероятность успешного исхода в использовании программ ЭКО и ПЭ чаще ввиду ухудшения

качества созревающих ооцитов, происходящего на фоне снижения овариального резерва [11].

По данным Назаренко Т.А. и соавторов рекомендуется использование донорских ооцитов в программах ЭКО для пациенток старшей возрастной группы, т.к. применение донорских ооцитов, полученных в результате стимуляции молодых женщин – доноров, у возрастных пациенток сопровождается увеличением ЧНБ и уменьшением спонтанного прерывания беременностей на ранних сроках [12].

**Цель исследования:** изучить влияния возраста пациенток на количество и качество получаемых ооцитов, качество эмбрионов и исходы лечения после проведения процедуры ЭКО и ПЭ.

## Материалы и методы

Произведен анализ проведенных протоколов ЭКО и ПЭ, а так же данных об исходах беременности у пациенток отделения ВРТ Базовой акушерско-гинекологической клинки ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России за 2016 год.

Выделены 2 категории пациенток. Первая категория включает 490 пациенток в возрасте от 19 до 43 лет, которые проходили лечение бесплодия методом ЭКО и ПЭ.

Критерии включения в исследование:

1. программа ЭКО и ПЭ;

Критерии исключения:

1. программы ЭКО в естественном цикле;

2. программы ЭКО с донорскими ооцитами;

3. программы ЭКО с суррогатным материнством.

Ко второй категории были отнесены 198 пациенток в возрасте от 19 до 43 лет после программ переноса криоконсервированных эмбрионов.

Критерии исключения:

1. переносы криоконсервированных эмбрионов, полученных из донорских ооцитов;

2. переносы криоконсервированных донорских эмбрионов;

3. переносы криоконсервированных эмбрионов суррогатным матерям.

Пациенты каждой категории были разделены на 5 групп в соответствии с возрастом. Данные представлены в таблице.

Для пациенток первой категории проводился анализ следующих показателей:

1. количество полученных ооцитов;

2. количество зрелых ооцитов;

**Распределение пациенток по возрастным группам**  
**The amount of patients by age groups**

Группа	Возраст, лет	Количество пациенток	
		Категория 1. Циклы со стимуляцией суперовуляции	Категория 2. Циклы с переносом криоконсервированных эмбрионов
Группа 1	19-25	11	4
Группа 2	26-30	176	72
Группа 3	31-35	180	65
Группа 4	36-40	98	37
Группа 5	41-43	25	19

3. количество оплодотворенных ооцитов;  
 4. способ оплодотворения (ЭКО или ИКСИ);  
 5. количество эмбрионов хорошего качества;  
 6. частота наступления беременности;  
 7. частота многоплодных беременностей (двойни);  
 8. частота неразвивающихся беременностей.

Для пациенток второй категории проводился анализ следующих показателей:

1. частота наступления беременности;  
 2. частота многоплодных беременностей (двойни);  
 3. частота неразвивающихся беременностей.

При комбинированном оплодотворении ЭКО+ИКСИ пациентка относилась к группе с оплодотворением методом ИКСИ.

К категории эмбрионов хорошего качества относились эмбрионы с количеством бластомеров от 6 до 9 и качеством А и В для 3-го дня переноса, и эмбрионы качества 3ВВ и выше для 5-го дня переноса.

Оценка эмбрионов на 3-й день развития производилась через 72 часа после получения ооцитов основанная на количестве бластомеров и степени фрагментации (A. Van Steirghem et al., 1995). Оценка эмбрионов на 5-й день развития производилась через 120 часов после получения ооцитов в соответствии с классификацией бластоцист по Гарднеру [13].

### Результаты и обсуждение

Доля пациенток возрастной группы (старше 35 лет) составляла 25,1% от первой категории и 28,3% от пациенток второй категории.

Среднее количество полученных ооцитов на 1 пациентку составляло: в группе 1 – 13,1, группе 2 – 13,3, группе 3 – 8,8, группе 4 – 7,4, группе 5 – 6,6. Процент зрелых ооцитов от общего числа полученных ооцитов: в группе 1 – 87,5%, группе 2 – 84,2%, группе 3 – 73,3%, группе 4 – 85,2%, группе 5 – 84,8%. Количество полученных ооцитов начинает снижаться в группе 3. У пациенток после 40 лет среднее количество ооцитов снижается вдвое по сравнению с пациентками в возрасте до 30 лет. Однако проведенный анализ данных показал, что

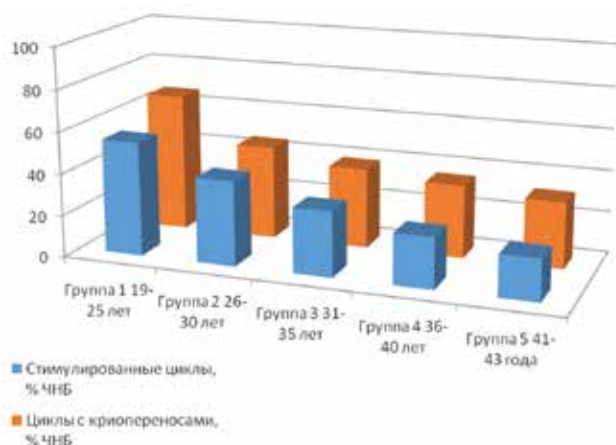
процентное соотношение зрелых ооцитов не снижалось в зависимости от возраста, что может свидетельствовать о большей равномерности роста фолликулов при общем уменьшении их числа.

Результаты анализа качества ооцитов, полученных от пациенток исследуемых возрастных групп, показывают увеличение частоты их дегенеративных форм у женщин старше 35 лет. В таких ооцитах встречаются деформация и лизис структурных компонентов, фрагментация и образования вакуолей и другие признаки ухудшения качества ооцитов.

Процент оплодотворенных ооцитов составил: в группе 1 – 83,5%, группе 2 – 76,6%, группе 3 – 83,8%, группе 4 – 76,6%, группе 5 – 68,6%. В группах 1, 2, 3 и 4 доля оплодотворения методом ИКСИ была практически одинакова – от 69,0% до 73,0%. В группе 5 доля оплодотворения методом ИКСИ резко снизилась до 8,0%. Увеличение числа процедур оплодотворения методом ИКСИ можно объяснить малым количеством получаемых ооцитов и неоднократными попытками ЭКО и ПЭ в анамнезе. Процент эмбрионов хорошего качества составил: в группе 1 – 51,2%, группе 2 – 41,3%, группе 3 – 43,5%, группе 4 – 37,0%, группе 5 – 41,7%. Процент оплодотворенных ооцитов и эмбрионов хорошего качества ниже у пациенток старшей возрастной группы.

Частота наступления беременности в первой категории пациенток составила: в группе 1 – 54,6%, группе 2 – 40,6%, группе 3 – 31,2%, группе 4 – 24,4%, группе 5 – 20,0%. Одновременно, анализ ЧНБ среди пациенток второй категории показал следующее: в группе 1 – 66,6%, группе 2 – 45,0%, группе 3 – 38,5%, группе 4 – 35,1%, группе 5 – 31,8%. Данные представлены на рисунке.

Анализ данных свидетельствует о снижении частоты наступления беременности с увеличением возраста пациенток. Таким образом, старший репродуктивный возраст является неблагоприятным фактором, влияющим на снижение эффективности лечения бесплодия. При применении протоколов с переносом криоконсервированных эмбрионов ЧНБ выше, чем в стимулированных циклах, но также снижается с возрастом. Для по-



**Рис.** Частота наступления беременностей у исследуемых групп пациенток.

**Fig.** Pregnancy rate in the studied groups of patients.

лучения более высоких показателей ЧНБ у возрастных пациенток имеет смысл применение циклов с отменой переноса, криоконсервацией всех хороших эмбрионов и дальнейшем переносе замороженных эмбрионов.

Процент неразвивающихся беременностей среди пациенток из стимулированных циклов: в группе 1 – 10,7%, группе 2 – 3,7%, группе 3 – 8,9%, группе 4 – 4,2%, группе 5 – 20,0%. Среди пациенток из циклов с криопереносами: в группе 1 – 0,0%, группе 2 – 0,0%, группе 3 – 8,9%, группе 4 – 4,2%, группе 5 – 0%. Частота многоплодных беременностей среди пациенток из стимулированных циклов: в группе 1 – 16,7%, группе 2 – 2,8%, группе 3 – 3,9%, группе 4 – 12,4%, группе 5 – 0,0%. Среди пациенток из циклов с криопереносами: в группе 1 – 0,0%, группе 2 – 11,1%, группе 3 – 8,0%, группе 4 – 7,7%, группе 5 – 6,7%.

Анализ показателей неразвивающихся и многоплодных беременностей затруднен в связи с единичным количеством таких случаев. У пациенток старше 40 лет происходит резкое увеличение процента неразвивающихся беременностей как в стимулированных циклах, так и в циклах с криопереносами. Для снижения частоты наступления многоплодных беременностей и исключения осложнений, связанных с ними, пациенткам в возрасте до 40 лет рекомендуется производить селективный перенос одного эмбриона. У пациенток старше 40 лет многоплодных беременностей при анализе данных не выявлено. В наши дни применение переноса одного эмбриона хорошего качества является распространенной методикой и все больше находит применение в практике работы клиник ВРТ по всему миру. В таких случаях ЧНБ снижается, и составляет 50%, по сравнению с переносом двух эмбрионов отличного качества, где ЧНБ составляет 70% [14].

Анализ результатов показал, что в группах старшего репродуктивного возраста у пациенток после 35 лет происходит снижение исследуемых показателей: количество полученных ооцитов,

процент оплодотворенных ооцитов и количество эмбрионов хорошего качества. Снижение этих показателей приводит и к снижению ЧНБ как главного показателя эффективности применения методов ВРТ.

Таким образом, возраст пациенток значительным образом влияет на результаты и исходы лечения бесплодия с помощью программ ЭКО и ПЭ. Это позволяет делать прогнозы и выстраивать тактику применения методов ВРТ.

## Заключение

На основании проведенного исследования можно сделать следующий вывод. Возраст пациенток влияет на качество ооцитов, эмбрионов и исход программ ВРТ. У пациенток старшей возрастной группы (старше 35 лет) эти показатели значительно снижаются. Это необходимо учитывать при подготовке пациенток к циклам ВРТ и прогнозировании их результатов. При лечении бесплодия с помощью ВРТ нужно подбирать для каждой конкретной пациентки наиболее эффективные методы ВРТ, такие как отмена переноса с криоконсервацией всех эмбрионов, перенос одного эмбриона отличного качества и применение программ ЭКО и ПЭ с донорскими ооцитами.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Richardson S., Senikas V., Nelson J. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocr Metab.* 1987; 65: 1231-1237.
- Российская Ассоциация Репродукции Человека [Электронный ресурс]. Регистр ВРТ. Отчет за 2015 год: URL: [http://www.rahr.ru/registr\\_otchet.php](http://www.rahr.ru/registr_otchet.php). (дата обращения 25.12.2017). [Russian Association of Human Reproduction [Electronic resource]. Register VRT. Report for 2015: URL: [http://www.rahr.ru/registr\\_otchet.php](http://www.rahr.ru/registr_otchet.php). (date of access 25.12.2017) (In Russ.).]
- Боярский К.Ю. Старение репродуктивной системы и результативность вспомогательных репродуктивных технологий. *Проблемы репродукции.* 1996; 2(4): 57-62. [Boyarskiy K.Yu. Starenie reproduktivnoy sistemy i rezul'tativnost' vspomogatel'nykh reproduktivnykh tehnologij. *Problemy reproduksii.* 1996; 2(4): 57-62. (in Russ.).]
- Кустаров В.Н., Боярский К.Ю. Влияние возраста на частоту наступления беременности в программе ЭКО. *Проблемы репродукции.* 1999; (1): 46-9. [Kustarov V.N., Boyarskiy K.Yu. Age effect on fertilization rate using IVF program. *Problemy reproduksii.* 1999; (1): 46-9 (In Russ.).]
- Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г., Фанченко Н.Д., Соловьева Н.Г., Муллабаева С.М., Белоусова Н.Ю. Значение оценки овариального резерва в лечении бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста. *Проблемы репродукции.* 2005; (2): 56-9. [Nazarenko T.A., Mishieva N.G., Fanchenko N.D., Solov'eva N.G., Mullabaeva S.M., Belousova N.Yu. Significance of ovarian reserve assessment in treatment of infertility in women of the late reproductive age. *Problemy reproduksii.* 2005; (2): 56-9 (In Russ.).]
- Тишкевич О.Л., Жабинская А.Б., Малышева Е.В. Клинико-эмбриологическая оценка результатов экстракорпорального

оплодотворения в зависимости от возраста пациенток. Проблемы репродукции. 2004; (2): 33-7. [Tishkevich O.L., Zhabinskaya A.B., Malysheva E.V. Clinical-and-embriologic assessment of in vitro fertilization outcome depending on patients' age. Problemy reproduktivnoi. 2004; (2): 33-7 (In Russ.)].

7. Боярский К.Ю., Василевская С.Е. Цитогенетический анализ ооцитов, полученных у старшей возрастной группы в программе ЭКО. Проблемы репродукции. 1998; 4(2): 34-36. [Boyarskiy K.Yu., Vasilevskaya S.E. Citogeneticheskij analiz oocitov, poluchennyh u starshej vozrastnoj gruppy v programme EKO. Problemy reproduktivnoi. 1998; 4(2): 34-36. (In Russ.)].

8. Battaglia D.E., Goodwin P., Klein N.A., Soules M.R. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. Hum Reprod. 1996; 11(10): 2217-22.

9. Wells D., Delhanty J.D. Comprehensive chromosomal analysis of human preimplantation embryos using whole genome amplification and single cell comparative genomic hybridization. Hum Reprod. 2000; 6(11): 1055-62.

10. Белоцерковцева Л.Д., Коноваленко Л.В., Корнеева Е.В., Бондарева Е.В., Шишанок О.Ю. Влияние возраста пациенток на частоту биологических потерь в программах ЭКО: опыт работы. Проблемы репродукции. 2008; (3): 53-6. [Belotserkovtseva L.D., Konovalenko L.V., Korneeva E.V., Bondareva E.V., Shishanok O.Yu. Effect of women's age on the frequency of biological losses in implications of IVF program: investigation experience. Problemy reproduktivnoi. 2008; (3): 53-6 (In Russ.)].

11. Крстич Е.В., Крстич М., Юдаев В.Н. Влияние качества ооцитов и состояния овариального резерва на терапевтический потенциал экстракорпорального оплодотворения у па-

циенток позднего репродуктивного возраста. Альманах клинической медицины. 2014; 1(31): 70-75. DOI:10.18786/2072-0505-2014-31-70-75. [Krstic E.V., Krstic M., Yudaev V.N. Vlijanie kachestva oocitov i sostojanija ovarial'nogo rezerva na terapevticheskij potencial jekstrakorporal'nogo oplodotvorenija u pacientok pozdneho reproduktivnogo vozrasta. Almanac of clinical medicine. 2014; 1(31): 70-75. DOI:10.18786/2072-0505-2014-31-70-75 (In Russ.)].

12. Назаренко Т.А., Финогенова Е.Я., Осина О.А. Донация ооцитов в программе ЭКО и ПЭ. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия (теоретические и практические подходы). Кулаков В.И., Леонов Б.В., ред. М.: МИА; 2000. [Nazarenko T.A., Finogenova E.Ya., Osina O.A. Oocytes donation using IVF and ET programs. In vitro fertilization and its new directions in treatment of female and male infertility (theoretic and practical approaches). Kulakov V.I., Leonov B.V., editors. Moscow: MIA; 2000. (In Russ.)].

13. Gardner DK, Schoolcraft WB. In vitro culture of human blastocysts. In Jansen R, Mortimer D (eds). Toward Reproductive Certainty: Fertility and Genetics Beyond 1999 London: Parthenon Publishing. 1999: 378-38.

14. David K. Gardner (D.Phil), Michelle Lane, Ph. D., John Stevens, Terry Schlenker, William B Schoolcraft. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. Fertility and Sterility, June 2000; 73(6): 1155-1158.

*Поступила / Received 09.01.2018  
Принята в печать / Accepted 11.02.2018*

*Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest*

**Контактная информация:** Малько Анна Владимировна; тел.: (861) 275-57-67, +7 (988) 283-03-03; e-mail: klinika@bagk-med.ru; Россия, 350072, г. Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1.

**Corresponding author:** Anna V. Malko; tel.: (861) 275-57-67, +7 (988) 283-03-03; e-mail: klinika@bagk-med.ru; 4/1, Zipovskaya str., Krasnodar, Russia, 350072.