



УДК: 612.64.57(575.1)

Мафтунна ИСЛАМБЕКОВА,

Базовый докторант, Национальный Университет Узбекистана, эмбриолог

Email: maftunaislam6@gmail.com

Андрей КУЛЛЫЕВ,

PhD, Эмбриолог.

«Израильский медицинский центр репродуктивной медицины и семейного здоровья»,

Email: cmgembryo@gmail.com

На основе рецензии Рахимовой З.К. к.м.н., репродуктолог, акушер-гинеколог высшей категории.

REDUCING OBSTETRIC AND PERINATAL RISK DURING IVF: STRATEGY FOR TRANSFERING A SINGLE EMBRYO AT THE BLASTOCYST STAGE TO AVOID MULTIPLE PREGNANCY

Annotation

IVF was officially approved in Uzbekistan in 2019. All over the world, including here, at the initial stage of IVF implementation, preference was given to the transfer of two or more embryos at the cleavage stage. Low implantation rates of cleavage stage transfers have led to the transfer of multiple embryos to achieve an acceptable clinical pregnancy rate, leading to an increase in the number of multiple pregnancies. Multiple pregnancies entail preterm birth, which leads to the birth of premature babies with low body weight and a high likelihood of illness, disability, and mortality. Embryo transfer at the blastocyst stage allows selective transfer of a single embryo, which increases the implantation potential, increases clinical pregnancy rates, simultaneously increases the number of singleton pregnancies. The frequency of multiple pregnancies with IVF decreases.

Key words. IVF, Blastocyst stage, cleavage stage, single embryo transfer, eSET, multiple embryo transfer.

EKUDA AKUSTRIK VA PERINATAL XAVFNI KAMAYTIRISH: EGIZ VA UN DAN ORTIQ HOMILARLIKNING OLDINI OLISH UCHUN BLASTOSISTA DAVRIDAGI BITTA EMBRION TRANSFER QILISH STRATEGIYASI

Annotatsiya

O'zbekistonda IVF rasman 2019 yilda tasdiqlangan. Butun dunyoda, shu jumladan, bizda ham, IVFni amalga oshirishning dastlabki bosqichida, ikki yoki undan ortiq embrionlarni bo'linish bosqichida embriotransfer qilishga ustunlik berildi. Bo'linish bosqichidagi embrionlarning implantatsiya ko'rsatkichi past bo'lganligi sababli homiladorlik ko'rsatkichini oshirish uchun bir nechta embrionlar transferiga olib keldi, bu egiz homiladorlik sonining ko'payishiga olib keldi. Ko'p homiladorlik erta tug'ruqqa sabab bo'ladi, bu kam tana vazni va kasallik, nogironlik va o'lim ehtimoli yuqori bo'lgan erta tug'ilgan chaqaloqlarning tug'ilishiga olib keladi. EKUDA blastotsist bosqichida embrion ko'chirilishi bitta embrionni tanlab ko'chirish imkonini beradi, bu implantatsiya potentsialini oshiradi, klinik homiladorlik darajasini oshiradi, ko'p homiladorlik chastotasini kamaytiradi.

Kalit so'zlar: IVF, blastotsist bosqichi, bo'linish bosqichi, bitta embrion transferi, eSET, bir nechta embrion ko'chirish.

СНИЖЕНИЕ АКУШЕРСКОГО И ПЕРИНАТАЛЬНОГО РИСКА ПРИ ЭКО: СТРАТЕГИЯ ПЕРЕНОСА ОДНОГО ЭМБРИОНА НА СТАДИИ БЛАСТОЦИСТЫ ДЛЯ ИЗБЕЖАНИЯ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Аннотация

ЭКО было официально разрешено в Узбекистане в 2019 году. Во всём мире в том числе и у нас на начальном этапе реализации ЭКО предпочтение отдавалось переносу двух и более эмбрионов на стадии дробления. Низкие показатели имплантации переноса на стадии дробления привели к переносу нескольких эмбрионов для достижения приемлемого клинического показателя наступления беременности, что привело к увеличению числа многоплодных беременностей. Многоплодная беременность влечёт за собой преждевременные роды, которые приводят к рождению недоношенных детей с низкой массой тела и с высокой вероятностью заболеваний, инвалидности и смертности. Перенос эмбриона на стадии бластоцисты позволяет осуществить селективный перенос одного эмбриона при этом повышается потенциал имплантации, увеличиваются показатели клинической беременности, одновременно увеличивается количество одноплодных беременностей, следовательно уменьшается частота многоплодных беременностей при ЭКО.

Ключевые слова: ЭКО, стадия бластоцисты, стадия дробления, перенос одного эмбриона, eSET, перенос нескольких эмбрионов.

Введение. С тех пор, как в 1978 году родился первый ребенок, зачатый с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), ВРТ развивалась и завоевала популярность во всем мире.

ЭКО было официально разрешено в Узбекистане в 2019 году. Последние 5 лет ознаменованы широким распространением в лечении бесплодия вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Стремительное развитие эмбриологии, дало возможность, реализовывать функцию деторождения при таких формах бесплодия, которые ранее считались абсолютно бесперспективными для лечения.

На заре вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) основной целью было достижение беременности. Показатели успеха были низкими, и перенос нескольких эмбрионов стал обычной практикой, при этом количество многоплодных беременностей в 20 раз выше, чем при естественном зачатии.

Многоплодная беременность связана с более высокой материнской смертностью и заболеваемостью, а также с перинатальными проблемами, такими как преждевременные роды и низкий вес при рождении

Материнская заболеваемость и смертность при многоплодной беременности возрастают в 3-7-раз по сравнению с одноплодной. Частота поздних аборт и родов в сроке 28-32 недели беременности при двойне в 2-4-раза выше, чем при одноплодной беременности.

Совершенствование программ ВРТ позволило повысить уровень имплантации и, как следствие, частоту наступления беременности. В настоящее время показатели успеха вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) резко возросли, отчасти благодаря достижениям в лабораторных методах, таких как культивирование эмбрионов до стадии бластоцисты и витрификация.

Материалы и методы исследования. Развитие эмбриона человека. Процесс созревания ооцитов (яйцеклеток) человека происходит в яичнике.

Зрелый ооцит человека (фолликулярный эпителий (кумулюс) частично удален) (рис.1): Все ооциты окружены защитной блестящей оболочкой.

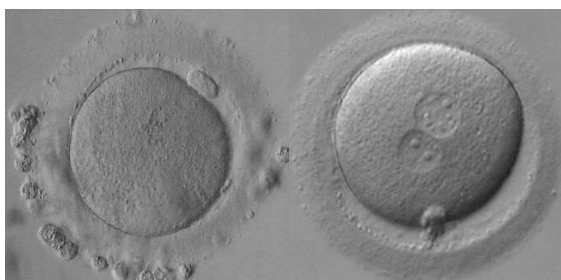


Рис.1

Рис.2

Через 16-18 часов после оплодотворения *in vitro* (добавления сперматозоидов к ооцитам - ЭКО или инъекции сперматозоида в ооцит - ИКСИ) можно наблюдать стадию презиготы - ооцит с двумя пронуклеусами (рис.2) (мужским и женским), генетический материал которых пока еще не слился. В условиях *in vivo* оплодотворение происходит в ампулярном отделе маточной трубы.

На 2-е сутки развития эмбрион человека состоит из 2х, 3х или 4х бластомеров. На этой стадии можно оценить качество эмбриона по степени фрагментации (объему эмбриона, занимаемому безъядерными фрагментами цитоплазмы), чем их больше - тем ниже считается потенциал этого эмбриона к имплантации и дальнейшему развитию. Помимо фрагментации оценивается форма и относительные размеры бластомеров. (рис.3)



Рис.3 Рис.4

Еще через сутки эмбрион в норме уже состоит из 6-8 бластомеров, однако допускается и 4 бластомера, если на 2-е сутки эмбрион был 2х-клеточным(рис.4)

На 4-е сутки развития эмбрион человека состоит уже как правило из 10-16 клеток, межклеточные контакты постепенно уплотняются и поверхность эмбриона сглаживается (процесс компактизации) - начинается стадия морулы (от лат. *morulae* - тутовая ягода). Именно на этой стадии *in vivo* эмбрион попадает из маточной трубы в полость матки. К концу 4-х суток развития внутри морулы постепенно образуется полость - начинается процесс кавитации(рис.5)



Рис.5 Рис.6 Рис.7

С того момента, как полость внутри морулы достигает 50% ее объема, эмбрион называется бластоцистой. Бластоциста состоит из двух клеточных популяций - трофобласт (однослойный эпителий, окружающий полость) и внутренняя клеточная масса (плотный комок клеток). Клетки трофобласта дадут в дальнейшем начало всем внезародышевым оболочкам развивающегося плода, а из внутренней клеточной массы будут формироваться все ткани и органы будущего ребенка(рис.6)

Чем больше полость бластоцисты и лучше развита внутренняя клеточная масса и трофобласт - тем больше ее потенциал к имплантации. Когда полость бластоцисты достигает значительного размера, истончившаяся за счет растяжения блестящая оболочка разрывается и начинается процесс хэтчинга (выклева) эмбриона из блестящей оболочки. Только после окончания этого процесса бластоциста способна имплантироваться (прикрепиться) в эндометрий матки. Имплантация происходит как правило на 6-7 день развития эмбриона, считая день оплодотворения нулевым (рис.7).

Исследование проводилось в первом репродуктивном центре, который исторически признан первой клиникой экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в нашей республике.

Мы провели подробный ретроспективный анализ данных за 2019 и 2023 годы, в ходе которого отслеживали переносы эмбрионов за 2019 и 2023 годы. Этот подход позволил нам систематически изучить и сравнить результаты процедур переноса эмбрионов на начальных стадиях становления ЭКО в нашей республике с предыдущим - 2023 годом, на основе имеющихся записей и данных. В нашем исследовании приняли участие 848 женщин, в возрасте 18-48 лет, средний возраст 33 года.

Для забора яйцеклеток использовался метод трансвагинального доступа к яичникам под ультразвуковым контролем.

Мужской эякулят был получен методом TESE - тестикулярная экстракция сперматозоида, mTESE – микрохирургическая аспирация сперматозоидов из придатка яичка и обычным методом – методом мастурбации.

Ооциты оплодотворялись методом классического ЭКО и ИКСИ.

Полученные эмбрионы оценивались с помощью классификации Гарднера.

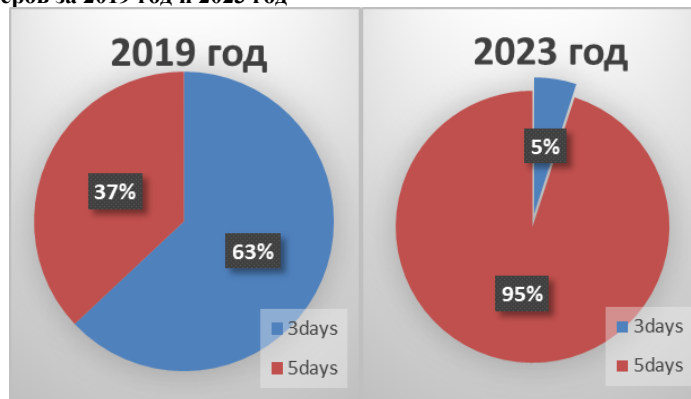
Эмбрионы культивировались методом культивирования в одношаговой среде и в сухих инкубаторах. Для переноса эмбрионов использовалась одинаковая среда и специальный стерильный катетер. Использовались два вида эмбриотрансферов: перенос свежего эмбриона и криоперенос.

Результаты исследования и обсуждение. Динамика переноса эмбрионов изменилась с 2019 по 2023 год. Среднее количество перенесённых эмбрионов снизилось с 2,065 до 1,527, что отражает постепенный переход к стратегии переноса одного эмбриона. Анализ также выявил сдвиг предпочтений между трёхдневными и пятидневными эмбрионами. Если в 2019 году соотношение составляло 63% к 37% в пользу трёхдневных эмбрионов, то к 2023 году эти показатели снизились до 5% к 95% в пользу пятидневных эмбрионов, что способствовало повышению потенциала имплантации.

Наш ретроспективный анализ выявил более высокую частоту имплантации при переносе на стадии бластоцисты (40%) по сравнению с переносом на стадии дробления (22%).

Внедрение eSET в нашей клинике потребовало тесного сотрудничества со специалистами-репродуктологами и консультирования пациентов, чтобы обеспечить понимание преимуществ eSET и рисков для здоровья, связанных с многоплодной беременностью. Переход к переносу на пятый день потребовал концептуального изменения от «каждый оплодотворенный яйцеклетка должна быть перенесена» на «должны быть перенесены эмбрионы, развившиеся в бластоцисты».

Сравнение эмбриотрансферов за 2019 год и 2023 год



Перенос трёхдневных и пятидневных эмбрионов

Рис.8

Рис.9

За 2019 год перенос трёх дневных эмбрионов составлял 63%, а перенос пяти дневных составлял 37%(рис.8). В 2023 году перенос трёх дневных эмбрионов составляет 5%, а перенос пяти дневных увеличился до 95%(рис.9).

По результатам мировых исследований и по нашему опыту, бластоцисты приживаются в среднем в два раза чаще чем эмбрионы на вторые-третьи сутки.

Сравнение количества перенесённых эмбрионов

В 2019 году перенос одного эмбриона составлял 15%, перенос двух эмбрионов составлял 70%, перенос трёх эмбрионов составлял 14%, перенос четырёх эмбрионов составлял 1%.(рис.10)

В 2023гду перенос 1эмбриона составил 48%, перенос двух эмбрионов составил 51%, перенос трёх составил 1%, что на 13 % меньше чем в 2019 году. Переносов четырёх эмбрионов не было за 2023 год(рис.11)

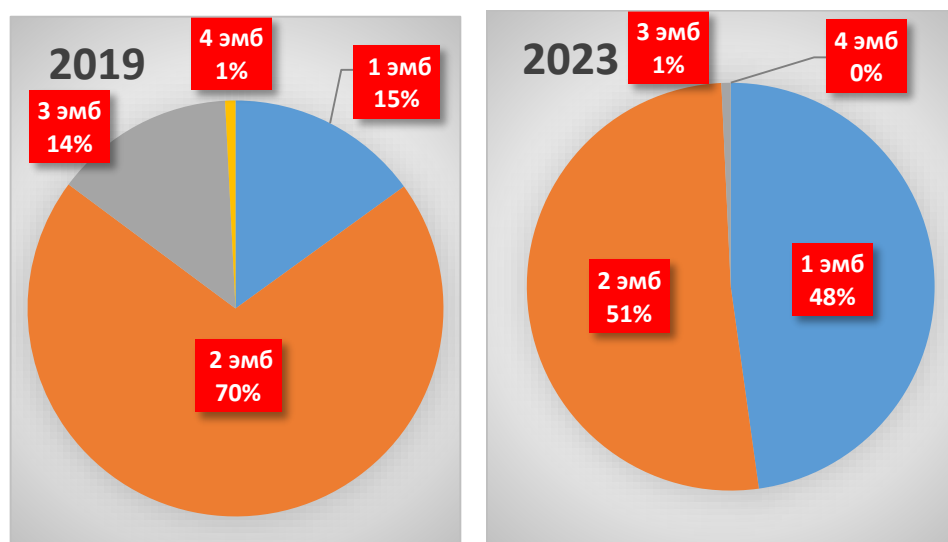


Рис.10 Рис.11

Постепенно повышается доля переносов одного эмбриона и уменьшается доля переносов двух эмбрионов. На данный момент мы полностью отказались от переноса более двух эмбрионов.

В Соединённых Штатах: Американское общество репродуктивной медицины рекомендуют перенос одного эмбриона большинству пациентов с ЭКО. Многоплодная беременность признана серьезной проблемой, связанной с ВРТ.

В Европе растёт внедрение переноса одного эмбриона, способствующих благополучию как матерей, так и младенцев.

В Казахстане (Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан) - В полость матки переносят не более 2(двух) эмбрионов.

В России (приказ №803 Минздрава России) - допускается перенос не более 2-х эмбрионов.

Заключение. Исходя из результатов исследования, можно сделать вывод что эмбрионы пятого дня развития – бластоцисты, приживаются в два раза чаще чем эмбрионы третьего дня развития, у них высокий потенциал имплантации. Поэтому в эмбриолабораториях нужно культивировать эмбрионы до пятого дня, т.к. что будет с эмбрионами третьего дня, дойдут они до пятых суток, дадут ли бластоцисту не известно. Чем больше эмбрионы будут расти на глазах эмбриолога, тем больше информации у нас о нём будет. В результате чего эмбриологи могут сделать селективный перенос одного самого лучшего эмбриона.

В протоколах ЭКО не следует переносить более двух эмбрионов так как при переносе двух эмбрионов высок риск многоплодной беременности; Желательно переносить эмбрион на стадии бластоцисты; Лучше морозить эмбрионы на пятый день развития;

Мы отказались от переноса на стадии дробления 2 и более эмбрионов в пользу переноса одной высококачественной бластоцисты на 5-й день. Изменения в стратегии переноса эмбрионов отражают эволюцию практики в Узбекистане, подчеркивая более добросовестный подход к процедуре и снижая акушерские и перинатальные риски.

ЛИТЕРАТУРА

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978;312:366. doi: 10.1016/s0140-6736(78)92957-4.
2. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, et al. ART in Europe, 2015: results generated from European registries by ESHRE† *Hum Reprod Open*. 2020;2020:hoz038. doi: 10.1093/hropen/hoaa038.
3. Registro Nacional de Actividad 2018-Registro SEF Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (MSCBS) [17 Nov 2020 Disponible en. Fecha de consulta.
4. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: the European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) *Hum Reprod*. 2018;33:1586–601. doi: 10.1093/humrep/dey242.]
5. Registro FIV-ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad . Sociedad Española de Fertilidad (SEF) Año; 2002. [17 Nov 2020].
6. Gerris J, Adamson GD, De Sutter P, Racowsky C, editors. *Single embryo transfer*. Cambridge: Cambridge University Press; 2008.
7. Kreyenfeld M, Konietzka D, editors. *Childlessness in Europe: contexts, causes, and consequences*. Springer International Publishing; 2017
8. Comparative analysis of medically assisted reproduction in the EU: regulation and technologies (SANCO/2008/C6/051) [29 Oct 2020
9. Präg P, Mills MC. Assisted Reproductive technology in Europe: usage and Regulation in the Context of Cross-border Reproductive Care. In: Kreyenfeld M, Konietzka D, editors. *Childlessness in Europe: contexts, causes, and consequences*. Springer International Publishing; 2017. pp. 289–309.
10. Владислав Корсак: Руководство по вспомогательным репродуктивным технологиям для врачей и эмбриологов 2015г.