УДК 618.177-089.888.11:618.25:611.013 DOI: 10.17816/2072-2354.2018.18.3.65-70

ОПЫТ СНИЖЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЯ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В ПРОГРАММАХ ЭКО И ИКСИ

Н.В. Сараева[2], Н.В. Спиридонова[1], М.Т. Тугушев[2], О.В. Шурыгина[1]

[1] ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России;
[2] ЗАО «Медицинская компания ИДК», группа компаний «Мать и Дитя», Самара, Россия

Для цитирования: Сараева Н.В., Спиридонова Н.В., Тугушев М.Т., Шурыгина О.В. Опыт снижения показателя многоплодной беременности в программах ЭКО и ИКСИ // Аспирантский вестник Поволжья. – 2018. – № 5–6. – С. 65–70. doi: 10.17816/2072-2354.2018.18.3.65-70

Поступила в редакцию: 28.07.2018 Принята к печати: 10.09.2018

▪ В статье представлен опыт работы клиники по снижению показателя многоплодной беременности в программах ЭКО, ЭКО + ИКСИ. Уменьшение доли циклов с переносом двух эмбрионов на вторые и третьи сутки развития и увеличение доли циклов с переносом одного эмбриона на пятые сутки развития привело к снижению частоты многоплодной беременности в клинике с 29 % в 2006 г. до 6 % в 2017 г. Показано, что перенос одного эмбриона на пятые сутки развития снижает показатель многоплодной беременности без существенного снижения общего показателя клинической беременности. На основании проведенного анализа разработан алгоритм выбора суток переноса эмбриона и определено количество переносимых эмбрионов.

▪ **Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии; многоплодная беременность; перенос одного эмбриона; элективный перенос одного эмбриона.

THE EXPERIENCE OF REDUCING THE INDEX OF MULTIPLE PREGNANCIES IN THE IVF AND ICSI PROGRAMS

N.V. Saraeva[2], N.V. Spiridonova[1], M.T. Tugushev[2], O.V. Shurygina[1]

[1] Samara State Medical University;
[2] "Medical Company IDK", Group of Companies "Mother and Child", Samara, Russia

For citation: Saraeva NV, Spiridonova NV, Tugushev MT, Shurygina OV. The experience of reducing the index of multiple pregnancies in the IVF and ICSI programs. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya.* 2018;(5-6):65-70. doi: 10.17816/2072-2354.2018.18.3.65-70

Received: 28.07.2018 Accepted: 10.09.2018

▪ The article presents the experience of the ART clinic in reducing the index of multiple pregnancy after the IVF, the IVF + ICSI programs. The decrease in the share of cycles with two embryos transfer on the 2 and 3 days of development and increasing in the share of cycles with one blastocyst transfer led to decrease of the multiple pregnancies rate in the clinic from 29% in 2006 to 6% in 2017. It is shown that one blastocyst transfer reduces the multiple pregnancy rate without a significant reduction in the overall clinical pregnancy rate. With reference to the performed analysis the algorithm of selecting of the day of embryo transfer and the number of embryos transferred embryos was developed.

▪ **Keywords:** assisted reproductive technology; multiple pregnancy; single embryo transfer; elective single embryo transfer.

Консенсусом Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) определено, что целью репродуктивной медицины является помощь супружеским парам с бесплодием в рождении здорового ребенка [9]. Для достижения этой цели методы лечения бесплодия должны быть эффективными и безопасными. Поэтому оценка эффективности и безопасности вмешательств является одним из важнейших элементов клинических исследований. Учитывая, что многоплодная беременность является доказанным фактором риска осложнений течения беременности и родов и значительно повышает риск материнских и перинатальных осложнений, необходимо направить усилия на уменьшение частоты случаев многоплодной беременности [1, 3, 5, 12]. В репродуктивной медицине примером сочетания эффективности и безопасности лечения может являться показатель

одноплодной беременности и родов на начало лечения [10].

Для пациентов с хорошим прогнозом наступления беременности элективный перенос одного эмбриона (eSET) минимизирует риск многоплодной беременности [8, 13]. С одной стороны, уменьшение количества эмбрионов, переносимых в свежих циклах, снижало бы показатель многоплодных родов, с другой — это, вероятно, снизило бы и показатель рождаемости. Тем не менее выполнение последовательного переноса только одного эмбриона (SET) может уменьшить количество родов, но при этом сохранить показатель рождаемости. Последовательный SET включает в себя проведение элективного переноса одного свежего эмбриона, криоконсервации дополнительных эмбрионов для последующего использования, а затем проведение замороженного цикла SET, если свежий цикл eSET не приводил к беременности и родам.

Риск многоплодной беременности после программы ЭКО зависит от возраста женщины (возраст ооцита), среднего количества эмбрионов, полученных по отношению к количеству полученных ооцитов, количества перенесенных эмбрионов и качества эмбриона [14]. Несомненно, количество перенесенных эмбрионов является самым важным фактором.

Работы за последние 15 лет показали, что политика переноса одного эмбриона отличного качества в стимулированных циклах представляется наиболее эффективной мерой для снижения частоты многоплодной беременности [6, 16].

Перенос одного эмбриона стал приоритетной задачей лечения методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) независимо от того, на какие сутки культивирования проводится перенос эмбриона в конкретной клинике [15]. Для максимального повышения вероятности беременности первостепенное значение имеет способность выбора эмбриона с наивысшим потенциалом развития. Такая способность значительно сократит время до достижения беременности и облегчит ранжирование оставшихся эмбрионов, которые подвергаются криоконсервации, для обеспечения в последующем переноса в первую очередь потенциально качественного эмбриона [7].

Исторически перенос эмбрионов на третьи сутки культивирования был стандартной практикой по двум основным причинам: невысокое качество эмбрионов на заре становления ВРТ и наблюдение, что в отличие от приматов эмбрионы человека, помещенные в матку ранее положенного срока, дают высокий процент имплантации. Однако при переносе двух эмбрионов на третьи сутки культивирования частота многоплодной беременности может достигать 30–40 % у пациенток молодого репродуктивного возраста с отличным качеством эмбрионов [11].

Веский аргумент для переноса эмбриона на стадии бластоцисты — это более высокий потенциал имплантации по сравнению с эмбрионами на стадии дробления. Сторонники переноса бластоцисты уверены, что только самые жизнеспособные эмбрионы доживают до 5–6 дней культивирования. Это приведет к большей вероятности имплантации и потребует меньшего количества эмбрионов для переноса, тем самым снижая частоту дорогостоящей многоплодной беременности.

В Российской Федерации действующим приказом Министерства здравоохранения рекомендован перенос не более двух эмбрионов. Перенос трех эмбрионов возможен по решению консилиума после информирования пациентов о высоких рисках невынашивания беременности и инвалидности среди недоношенных детей.

Задачей лечащего врача и эмбриолога является предоставление супружеской паре полной информации о рисках многоплодной беременности и родов. В практике работы центра лечения бесплодия ЗАО «МК ИДК» такой подход в подавляющем большинстве случаев помогает убедить пациентов с высоким прогнозом на беременность на перенос одного эмбриона с криоконсервацией оставшихся эмбрионов.

Цель исследования — разработать оптимальный алгоритм переноса одного эмбриона в программах ЭКО, ИКСИ для снижения показателя многоплодной беременности.

Материалы и методы

На первом этапе исследования был проведен клинико-статистический анализ циклов ЭКО и ЭКО + ИКСИ в динамике с 2006 по 2017 г. На протяжении нескольких лет проводился постепенный переход на продленное культивирование эмбрионов — уменьшение количества циклов с переносом двух эмбрионов на вторые и третьи сутки культивирования и увеличение доли циклов с переносом эмбрионов на пятые сутки культивирования (рис. 1).

Уменьшение доли циклов с переносом двух эмбрионов на вторые и третьи сутки развития и увеличение доли циклов с переносом одного эмбриона на пятые сутки развития привело к снижению частоты многоплодной беременности в клинике с 29 % в 2006 г. до 6 % в 2017 г. (рис. 2) [2, 4].

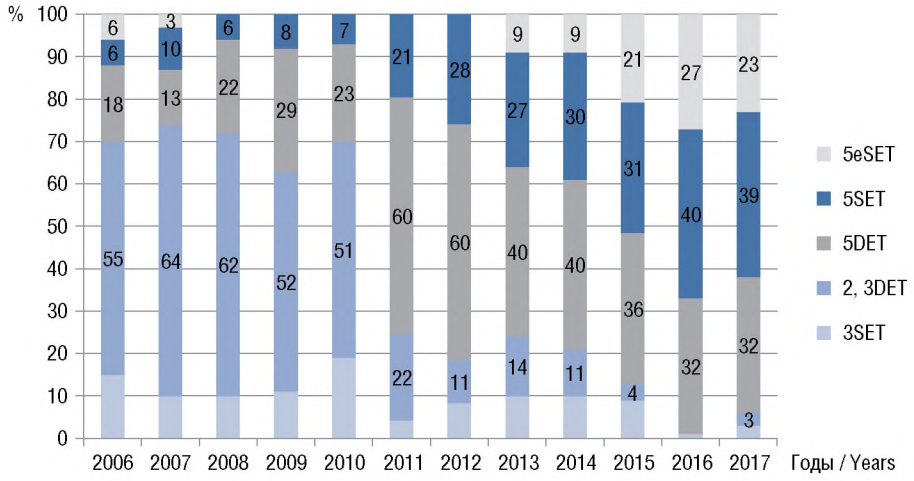

Рис. 1. Динамика количества переносимых эмбрионов и суток переноса в программах ЭКО, ЭКО + ИКСИ в «Медицинской компании ИДК» с 2006 по 2017 г.: 5eSET — элективный перенос одной бластоцисты; 5SET — неэлективный перенос одной бластоцисты; 5DET — перенос двух бластоцист; 2, 3DET — перенос двух эмбрионов на 2–3 сутки; 3SET — перенос одного эмбриона на третьи сутки

Fig. 1. Dynamics of the number of embryos transfer and the day of the transfer in the IVF, IVF + ICSI programs in "Medical Company IDK" from 2006 to 2017: 5eSET — elective one blastocyst transfer; 5SET — non-elective one blastocyst transfer; 5DET — double blastocyst transfer; 2, 3DET — double embryo transfer on day 2–3; 3SET — one embryo transfer on day 3

На втором этапе проведен ретроспективный анализ 1284 циклов ЭКО и ЭКО + ИКСИ с переносом эмбрионов на стадии бластоцисты, проведенных в 2013, 2014 и 2015 гг. Учитывался перенос одного эмбриона — SET (single embryo transfer) и перенос двух эмбрионов — DET (double embryo transfer) на пятые сутки культивирования.

Основную группу составили 786 пациенток с переносом одного эмбриона на пятые сутки культивирования (5SET); группу контроля составили 498 пациенток с переносом двух эмбрионов на пятые сутки культивирования (5DET).

В группе с переносом одного эмбриона отдельно выделялись две подгруппы — с элективным переносом одного эмбриона (5eSET) — 547 переносов и с неэлективным переносом одного эмбриона (5SET) — 239 переносов. Элективным переносом считается перенос одного эмбриона, когда возможен выбор (у супружеской пары получено более

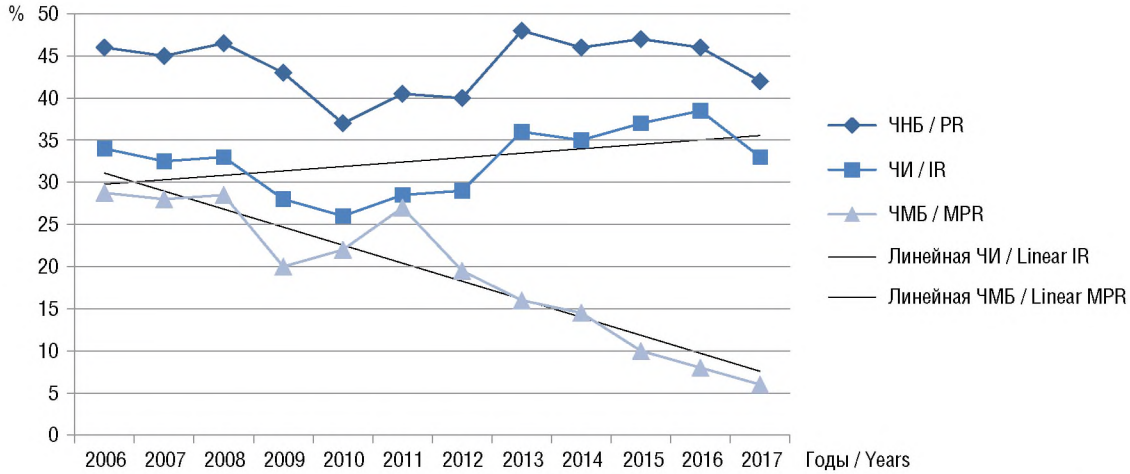

Рис. 2. Динамика результативности в программах ЭКО, ЭКО + ИКСИ в «Медицинской компании ИДК» с 2006 по 2017 г.: ЧНБ — частота наступления беременности; ЧИ — частота имплантации; ЧМБ — частота многоплодной беременности

Fig. 2. Dynamics of the results in the IVF, IVF + ICSI programs in "Medical Company IDK" from 2006 to 2017: PR — pregnancy rate; IR — implantation rate; MPR — multiple pregnancy rate

Таблица 1 / Table 1

Результативность переноса одного эмбриона (5SET и 5eSET) и двух эмбрионов
The results of one embryo transfer (5SET and 5eSET) and two embryos transfer

Параметры	Перенос одного эмбриона		Перенос двух эмбрионов
	5SET(1)	5eSET(2)	(3)
Количество циклов	786		498
	547	239	
Количество беременностей (ЧНБ)	397 (51 %) $p = 0{,}077$		288 (57,8 %) $p_{1-3} = 0{,}005$ $p_{2-3} = 0{,}395$
	249 (46 %)	148 (62 %) $p_{1-2} = 0{,}002$	
Кол-во многоплодных беременностей (ЧМБ)	2 (1 %) $p = 0{,}002$		79 (27,4 %)

одного эмбриона отличного качества). При этом в 100 % случаев проводится криоконсервация одного или нескольких эмбрионов.

Анализируемые показатели: частота беременности на перенос эмбриона, частота многоплодной беременности в зависимости от вида переноса эмбрионов.

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 проведено сравнение частоты наступления беременности при переносе одного и двух эмбрионов на стадии бластоцисты. При этом в группе 5eSET частота наступления беременности была максимальной и составила 62 %. В группе 5SET частота наступления беременности была достоверно ниже и составила 46 %. При переносе двух эмбрионов на пятые сутки культивирования частота наступления беременности составила 57,8 %.

Как видно из таблицы 1, частота наступления беременности не отличалась в группах переноса одного эмбриона суммарно (51 %) и в группе переноса двух эмбрионов (57,8 %), при этом при переносе двух эмбрионов показатель многоплодной беременности составил 27,4 %, в группах переноса одного эмбриона было только два случая монозиготной двойни.

Полученные нами данные совпали с данными иностранных коллег, в работах которых показаны результаты переноса одного и двух эмбрионов на стадии дробления. Так, в работах De Sutter et al. отмечено, что переход на перенос одного эмбриона привел к снижению частоты многоплодной беременности с 30 до 21 %, но при этом общий показатель беременности остался неизменным, соответственно 35 и 34 % [6].

Tiitinen et al. получили лучший результат, чем группа De Sutter: показатель многоплодной беременности снизился до 10 %, без существенного снижения показателя клинической беременности [16].

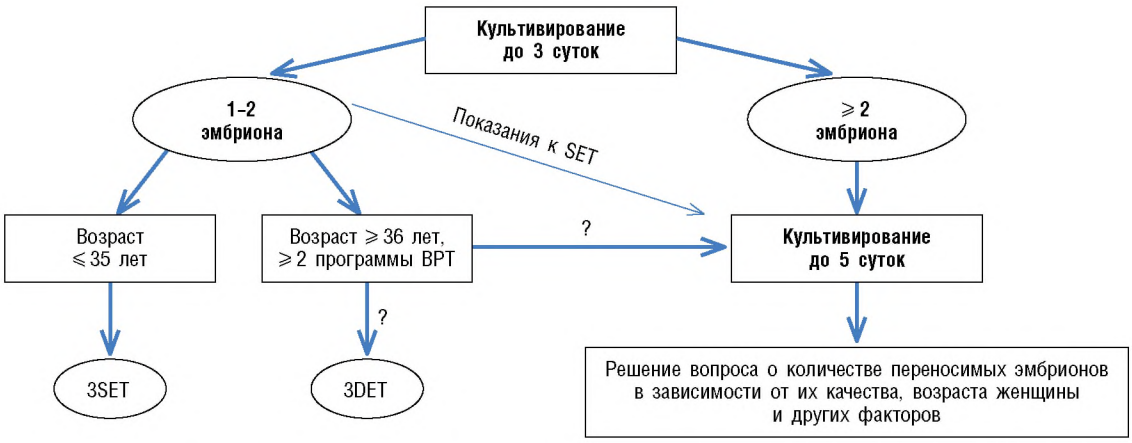

Рис. 3. Алгоритм выбора времени суток и количества эмбрионов для переноса в программах ЭКО, ЭКО + ИКСИ

Fig. 3. Algorithm of the selection of the time of the day and the number of embryos for the transfer on IVF, IVF + ICSI programs

Результатом этапных исследований является алгоритм выбора времени суток переноса эмбрионов, количества переносимых эмбрионов с учетом количества эмбрионов на третьи сутки культивирования (рис. 3).

При наличии одного эмбриона на третьи сутки культивирования возможен перенос эмбриона в этот же день (3 SET). В случае если пациентка позднего репродуктивного возраста, с неудачными программами ВРТ в анамнезе, возможен перенос двух эмбрионов на третьи сутки культивирования (3 DET).

Если у супружеской пары получено несколько эмбрионов хорошего и отличного качества на третьи сутки культивирования, оптимальной тактикой является проведение продленного культивирования эмбрионов до пяти суток. На пятые сутки культивирования лечащим врачом и эмбриологом совместно с супружеской парой принимается решение о количестве переносимых эмбрионов в зависимости от их качества, возраста женщины, количества программ ВРТ в анамнезе и других дополнительных факторов.

Выводы

1. Перенос одного эмбриона существенно снижает риск многоплодной беременности в программах ЭКО, ЭКО + ИКСИ.
2. Перенос одного эмбриона на пятые сутки культивирования в программах ЭКО, ЭКО + ИКСИ существенно не снижает частоту клинической беременности по сравнению с переносом двух эмбрионов на пятые сутки культивирования.
3. Продленное культивирование эмбрионов может позволить выбрать один эмбрион для переноса с максимальным потенциалом имплантации.
4. При наличии нескольких эмбрионов отличного и хорошего качества на пятые сутки культивирования всегда оправдано проведение переноса одного эмбриона с криоконсервацией оставшихся эмбрионов/эмбриона.

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Калинкина О.Б., Спиридонова Н.В., Юнусова Ю.Р., Аравина О.Р. Многофакторный анализ риска развития акушерских и перинатальных осложнений у пациенток с ожирением и избыточной массой тела // Известия Самарского научного центра РАН. – 2015. – Т. 17. – № 5–3. – С. 793–797. [Kalinkina OB, Spiridonova NV, Yunusova YR, Aravina OR. Multifactorial risk analysis of gestational complications development and outcome of pregnancy in women with increased body mass index and obesity. *Izv Samar Naucn Centra Ross Akad Nauk*. 2015;17(5-3):793-797. (In Russ.)]
2. Кузичкина (Сараева) Н.В., Пекарев В.А., Краснова О.В, Пастухова Е.А. К вопросу о снижении частоты многоплодной беременности / Материалы XVI международной конференции Российской Ассоциации Репродукции Человека; Ростов-на-Дону, 7–9 сентября 2006 г. – Ростов-на-Дону, 2006. – С. 31. [Kuzichkina (Saraeva) NV, Pekarev VA, Krasnova OV, Pastukhova EA. K voprosu o snizhenii chastotyi mnogoplodnoy beremennosti. In: Proceedings of the 16th International Conference of the Russian Association of Human Reproduction; Rostov-na-Donu, 7–9 Sep 2006. Rostov-na-Donu; 2006. P. 31. (In Russ.)]
3. Линева О.И., Шляпников М.Е., Спиридонова Н.В. Пути решения научных аспектов проблемы охраны репродуктивного здоровья семьи в регионе // Самарский медицинский журнал. – 2008. – Т. 4–5. – № 15. – С. 55. [Lineva OI, Shlyapnikov ME, Spiridonova NV. Puti resheniya nauchnykh aspektov problemy okhrany reproduktivnogo zdorov'ya sem'i v regione. *Samarskiy meditsinskiy zhurnal*. 2008;4-5(15):55. (In Russ.)]
4. Сараева Н.В., О.В. Шурыгина, Пекарев В.А. Многоплодная беременность в программах ВРТ: путь от количества к качеству / Материалы XXV юбилейной международной конференции Российской ассоциации репродукции человека; Сочи, 9–12 сентября 2015 г. – Сочи, 2015. – С. 221. [Saraeva NV, Shuryigina OV, Pekarev VA. Mnogoplodnaya beremennost' v programmakh VRT: put' ot kolichestva k kachestvu. In: Proceedings of the 25th anniversary international conference of the Russian Association of Human Reproduction; Sochi, 9–12 Sep 2015 g. Sochi; 2015. P. 221. (In Russ.)]
5. Anderson P, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study G. Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s. *JAMA*. 2003;289(24):3264-3272. doi: 10.1001/jama.289.24.3264.
6. De Sutter P, Van der Elst J, Coetsier T, Dhont M. Single embryo transfer and multiple pregnancy rate reduction in IVF/ICSI: a 5-year appraisal. *Reprod Biomed Online*. 2003;6(4):464-469.
7. Gardner DK, Meseguer M, Rubio C, Treff NR. Diagnosis of human preimplantation embryo viability. *Hum Reprod Update*. 2015;21(6):727-747. doi: 10.1093/humupd/dmu064.
8. Kissin DM, Kulkarni AD, Mneimneh A, et al. Embryo transfer practices and multiple births resulting from assisted reproductive technology: an opportunity for prevention. *Fertil Steril*. 2015;103(4):954-961. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.127.
9. Land JA, Evers JL. Risks and complications in assisted reproduction techniques: Report of an ESHRE

consensus meeting. *Hum Reprod*. 2003;18(2):455-457. doi: 10.1093/humrep/deg081.
10. Min JK, Breheny SA, MacLachlan V, Healy DL. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The singleton, term gestation, live birth rate per cycle initiated: the BESST endpoint for assisted reproduction. *Hum Reprod*. 2004;19(1):3-7. doi: 10.1093/humrep/deh028.
11. Kim MS, Kim JH, Jee BC, et al. Factors affecting occurrence of twin pregnancy after double embryo transfer on day 3. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(8):1223-1228. doi: 10.1111/jog.12687.
12. Ombelet W, De Sutter P, Van der Elst J, Martens G. Multiple gestation and infertility treatment: registration, reflection, and reaction — the Belgian project. *Hum Reprod Update*. 2005;11(1):3-14. doi: 10.1093/humupd/dmh048.
13. Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology, and Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Elective single-embryo transfer. *Fertil Steril*. 2012;97(4):835-842. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.11.050.
14. Templeton A. IVF success rates — the importance of data presentation. *Reprod Biomed Online*. 2003;7(Suppl 2):14-16.
15. Thurin A, Hausken J, Hillensjo T, et al. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in *in vitro* fertilization. *N Engl J Med*. 2004;351(23):2392-2402. doi: 10.1056/NEJMoa041032.
16. Tiitinen A, Unkila-Kallio L, Halttunen M, Hyden-Granskog C. Impact of elective single embryo transfer on the twin pregnancy rate. *Hum Reprod*. 2003;18(7):1449-1453. doi: 10.1093/humrep/deg301.

Информация об авторах

Наталья Владимировна Сараева — врач акушер-гинеколог ЗАО «Медицинская компания ИДК», группа компаний «Мать и Дитя», Самара, соискатель кафедры акушерства и гинекологии ИПО Самарского государственного медицинского университета. E-mail: kuzichkina@gmail.com.

Наталья Владимировна Спиридонова — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ИПО. E-mail: nvspiridonova@mail.ru.

Марат Талгатович Тугушев — главный врач ЗАО «Медицинская компания ИДК», группа компаний «Мать и Дитя», Самара, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики Самарского государственного медицинского университета. E-mail: m.tugushev@yahoo.com.

Оксана Викторовна Шурыгина — доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии и эмбриологии Самарского государственного медицинского университета. E-mail: oks-shurygina@yandex.ru.

Information about the authors

Natalia V. Saraeva — Obstetrician of IDK Medical Company, group of the companies “Mother and Child”, Samara, Postgraduate student, Obstetrics and Gynecology Department of IPE, Samara State Medical University. E-mail: kuzichkina@gmail.com.

Natalia V. Spiridonova — Doctor of Medicine, Professor, Head of the Obstetrics and Gynecology Department, IPE, Samara State Medical University. E-mail: nvspiridonova@mail.ru.

Marat T. Tugushev — Chief Physician of IDK Medical Company, group of the companies “Mother and Child”, Samara, Candidate of Medicine, Head of the Department of Reproductive Medicine, Clinical Embryology and Genetics, Samara State Medical University. E-mail: m.tugushev@yahoo.com.

Oksana V. Shurygina — Doctor of Medicine, Professor, Histology and Embryology Department, Samara State Medical University. E-mail: oks-shurygina@yandex.ru.