



УДК: 618.177-089.888.11-07

Поступила 24.04.2016

К вопросу о выборе селективного переноса одного эмбриона при помощи математического моделирования (обзор литературы)

С.С. Паскар¹, А.С. Калугина^{1,2}¹Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; ²Клиника «Ава-Петер», Санкт-Петербург, Россия

Эмпирически сложилось так, что для достижения приемлемых показателей беременности практикуется перенос нескольких эмбрионов для большинства пациентов. В частности, в Соединенных Штатах Америки в 2000 году более двух третей всех процедур вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) проводились с переносом трех или более эмбрионов. За первые десятилетия развития ВРТ число многоплодных беременностей выросло на три четверти. Таким образом, ВРТ повлекли за собой высокий риск многоплодной беременности и связанных с ней негативных последствий.

Многоплодная беременность представляет риск для здоровья как матери, так и ребенка [1–4]. Именно осложнения, связанные с многоплодной беременностью, являются одним из самых неблагоприятных исходов вспомогательных репродуктивных технологий [5]. Многочисленные исследования, посвященные проблеме многоплодной беременности, показывают, что многоплодная беременность связана с увеличением частоты преждевременных родов, гестоза, преждевременной отслойки плаценты, анемии, гестационного сахарного диабета, артериальной гипертензии, преэклампсии, задержки роста плода/плодов, а также внутриутробной гибели плода/плодов. Материнская заболеваемость и смертность при многоплодной беременности в 3–7 раз выше по сравнению с одноплодной, а риск развития гестоза у пациенток при многоплодии достигает 45%. Течение многоплодной беременности нередко осложняется задержкой роста одного или обоих плодов, частота которой в 10 раз выше таковой при одноплодной беременности. Одним из специфических осложнений при многоплодии является внутриутробная гибель одного из плодов, которая может наблюдаться на любом сроке беременности.

Многоплодная беременность ставит перед акушерами многочисленные вопросы, относящиеся к ведению пациенток высокого риска. Опубликованные исследования отмечают неоднозначные акушерские, неонатальные и долгосрочные исходы многоплодных беременностей. Немалый вклад в неблагоприятные перинатальные исходы вносят преждевременные роды. Около половины беременностей двойней и до 80% тройней прерываются до 36 недель. Существенную роль имеет и тот факт, что дети от многоплодной беременности занимают особое место среди новорожденных. У близнецов нередко наблюдается более высокая частота неонатальной заболеваемости и смертности, нарушение адаптации, поражение центральной нервной системы.

Озабоченность по поводу долгосрочного здоровья детей после лечения бесплодия с помощью ВРТ лежала в основе этических и клинических дебатов с момента рождения первого ребенка после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). С учетом того, что многоплодие рассматривается в качестве основного осложнения ВРТ, и в связи с ростом негативных последствий многоплодной беременности, обусловленных медицинскими, социальными и экономическими факторами, возросла потребность в разработке стратегий, направленных на рождение одного здорового ребенка после ВРТ.

Оптимальной стратегией было признано ограничение числа перенесенных эмбрионов. В течение ряда лет доля трансфертов с тремя или более эмбрионами снизилась с 70% до 39% [6]. Начиная с 2002

года приблизительно на 1%–2% каждый год увеличивалась доля переноса одного эмбриона среди пациентов моложе 35 лет и к 2009 году в США составляла 10%. В то же время в Европе, где и был предложен перенос одного эмбриона, в 2005 году 20% от всех переносов были селективными переносами одного эмбриона. Этот показатель значительно варьировал в зависимости от стран; самый высокий процент переноса одного эмбриона наблюдался в Швеции (69%), Финляндии (50%) и Бельгии (48%).

Единственным эффективным методом для снижения частоты многоплодной беременности является селективный перенос одного эмбриона (СПОЭ) в циклах ВРТ [7, 8]. Однако применение стратегии СПОЭ должно быть математически обосновано и не должно влиять на общие показатели беременности. Решением этой проблемы является использование индивидуализированной практики переноса эмбрионов, основанной на идентификации ключевых клинических и лабораторных параметров, путем математического моделирования. В связи с этим, возник интерес к прогностическим факторам как к способу отбора пациентов для СПОЭ.

Впервые попытки ограничить количество эмбрионов при переносе были предприняты европейскими исследователями. А. Templeton и J.K. Morris опубликовали ключевой документ, продемонстрировав, что у молодых женщин, перенос более чем двух эмбрионов не дает последующего увеличения частоты наступления беременности [9].

В дальнейшем было предложено для достижения приемлемых показателей беременности при СПОЭ проводить отбор пациентов на основе возраста женщины и качества эмбриона [10]. Эту практическую задачу поставили перед собой нидерландские исследователи и создали одну из первых прогностических моделей для оптимизации отбора пациентов при СПОЭ [11]. А именно, при ретроспективном анализе 642 протоколов ВРТ с переносом двух эмбрионов с помощью метода, разработанного исследователями Н. Zhou и С.Р. Weinberg, были построены модели, которые позволяют рассчитать вероятность общих показателей беременности, вероятность одноплодной и многоплодной беременности после переноса двух эмбрионов [12, 13]. В ходе данного исследования выделены пять прогностических факторов: возраст женщины, число ооцитов, полученных при пункции, а также морфология перенесенного эмбриона и день переноса. Несмотря на то, что тип бесплодия (первичного или вторичного) значимо коррелировал с длительностью бесплодия и возрастом женщины, ни тип, ни длительность бесплодия не вошли в конечные модели. Практическое применение данной математической модели продемонстрировано на следующем клиническом примере. Так, у женщины тридцатилетнего возраста вероятность беременности с двумя эмбрионами лучшего качества в случае СПОЭ составляла 25%, а при переносе двух эмбрионов составляла 35%, из которых только 21% – вероятность одноплодной беременности. Если рассматривать успех экстракорпорального оплодотворения с точки зрения достижения одноплодной беременности, СПОЭ в данном случае предпочтительней. В том случае, если эмбрионы не лучших характеристик, то перенос двух эмбрионов может увеличить вероятность одноплодной беременности по сравнению с СПОЭ. Тогда, для 30-летней женщины с двумя



эмбрионами низкого качества, процент одноплодной беременности после переноса двух эмбрионов был равен 17% по сравнению с 12% при СПОЭ. Таким образом, в данной работе обосновывается идея связи риска многоплодной беременности с молодым возрастом пациенток и хорошими характеристиками переносимых эмбрионов.

Позднее опубликованы результаты одного из исследований, выполненного в Бельгии, которые показывают, что действительно характеристики эмбриона можно использовать в качестве предиктора прогнозирования беременности [14]. Было также установлено, что возраст женщин не влиял на частоту наступления беременности, но значительно изменял показатель ранних потерь беременности. Следует отметить, что в исследовании принимали участие женщины в возрасте до 38 лет.

Дискуссионным продолжал оставаться вопрос о целесообразности распределения пациентов в группы с хорошим или плохим прогнозом на основании лишь двух предикторов: возраста женщины и характеристик эмбриона [15]. L.D. Ottosen и соавторы полемизируют о необходимости изучения дополнительной информации, например, такой как более подробная характеристика морфологии эмбрионов, результаты преимплантационного генетического скрининга (ПГС) и более подробная характеристика бесплодных пар.

Так, исследование о прогнозировании результатов имплантации среди молодых пациенток выявило, что женщины, проходящие первый цикл ЭКО, имели более высокие показатели имплантации (32,3%), чем женщины, проходящие второй цикл лечения (26,5%) [16]. Это дало основание говорить о включении нового прогностического маркера в дополнение к возрасту и качеству эмбрионов. В пользу выбора селективного переноса одного эмбриона данный маркер имел весомое значение, так как женщины, начинающие первый протокол лечения с помощью ВРТ, должны рассматриваться, прежде всего, как целевая группа, ориентированная на перенос одного эмбриона.

Достаточный практический опыт переноса одного эмбриона способствовал созданию прогностической модели для пациентов данной группы [17]. При построении модель прогнозирования включала в себя потенциальные прогностические факторы: характеристики пациентов (женский возраст, предыдущая беременность, причины бесплодия, продолжительность менструального цикла, индекс массы тела), факторы, связанные с лечением (методы оплодотворения, количество ооцитов, продолжительность стимуляции, суммарная доза рФСГ, толщина эндометрия в день инъекции хорионического гонадотропина) и факторы, связанные с качеством эмбриона (день переноса, степень фрагментации). Многофакторный анализ определил значимость таких параметров, как индекс массы тела, суммарная доза рФСГ, количество полученных ооцитов, а также наличие эмбрионов высокого качества. Эти данные были предложены в качестве предикторов наступления беременности после переноса одного эмбриона. В отличие от предыдущих исследований было отмечено [9, 11], что возраст не являлся независимым прогностическим фактором наступления беременности. Настоящая работа обобщила практический опыт достижения беременности после СПОЭ и представила новые предикторы наступления беременности, на которые необходимо акцентировать внимания при выборе индивидуализированной практики переноса эмбрионов.

Введение концепции СПОЭ после ВРТ привело к улучшению показателей неонатальной и материнской смертности, в то время как общий показатель беременности при СПОЭ снизился на одну треть по сравнению с переносом двух эмбрионов [18]. Однако если рассматривать исходы СПОЭ в совокупности с последующим криопротоколом, то общий показатель беременности при СПОЭ и при переносе двух эмбрионов будет сопоставим. S.A. Roberts и соавторы опубликовали большое когортное исследование, в котором были рассмотрены и проанализированы результаты лечения ВРТ при СПОЭ с последующим криопротоколом при первой неуспешной попытке [19]. Оценивая 16096 протоколов лечения среди 9040 бесплодных пар, авторы приходят к выводу, что полный цикл лечения ВРТ (СПОЭ и последующий криопротокол) позволил достигнуть показателей беременности, сопоставимых переносу двух эмбрионов для всех пациентов. Достоинством данной работы является также оценка

отношения пациентов к стратегии ограничения числа эмбрионов. В результате полный цикл лечения воспринимался пациентами скептически и дополнительные процедуры при СПОЭ были обременительны. Авторы видят причину этого в том, что многоплодная беременность рассматривается пациентами как положительный результат. Такое заключение было ранее продемонстрировано в работах американских авторов [20–23], и настоящее исследование подтверждает эту точку зрения [19]. Решение этой проблемы требует обучения пациентов специалистами и информирование их о том, что оптимальный результат цикла ВРТ – рождение здорового ребенка, в то время как многоплодная беременность влечет за собой риски для здоровья.

В ряде исследований на основе математических моделей рассчитана экономическая эффективность СПОЭ для некоторых групп пациентов. Так, в американском исследовании была спрогнозирована разница в затратах и результатах лечения при СПОЭ и переносе двух эмбрионов [26]. Были проанализированы 14398 протоколов ВРТ, выполненных в 2012–2013 гг. у пациенток моложе 35 лет, впервые начавших лечение бесплодия. Данное исследование продемонстрировало экономическую выгоду СПОЭ. Несмотря на то, что СПОЭ приводит к более высоким затратам на лечение ВРТ по сравнению с переносом двух эмбрионов (\$ 176,1 млн против \$ 157,2 млн), медицинские расходы при ведении одноплодной беременности существенно ниже (\$ 209,8 млн против \$ 423,8 млн), что привело к снижению общих расходов (\$386,0 млн по сравнению с \$ 580,9 млн). Таким образом, выбор в пользу СПОЭ среди молодых пациентов экономически обоснован и на данном этапе нуждается в поддержке государственным финансированием.

На сегодняшний день клиническая практика требует рассмотрения СПОЭ для тщательно отобранных групп пациентов. Поэтому особое внимание уделено поискам предикторов успешного лечения среди молодых пациентов с хорошим прогнозом. Как сообщают M.V. Jacobs и H. Klonoff-Cohen, подробный гинекологический анамнез в этой группе пациентов имеет большое значение [25]. В недавно опубликованной статье авторы указывают на прогностические факторы неэффективности ЭКО у молодых пациентов. Так, отсутствие предыдущих родов, наличие биохимических беременностей или спонтанных выкидышей в гинекологическом анамнезе рассматривалось как маркер неуспешного лечения ЭКО среди молодых пациентов. В исследовании отмечено, что ни одна женщина с первичным бесплодием не достигла рождения ребенка в результате лечения ВРТ, в то время как в современных клинических рекомендациях по СПОЭ вопрос о репродуктивном анамнезе не обсуждается. Данное исследование продемонстрировало значение тщательно проанализированного репродуктивного анамнеза пациентов при выборе тактики СПОЭ.

Заключение

Многоплодная беременность и связанные с ней риски привели к переоценке практики переноса нескольких эмбрионов. Прогрессивное принятие концепции СПОЭ позволило снизить количество многоплодных беременностей в результате лечения бесплодия с помощью ВРТ и сохранить приемлемую частоту наступления беременности в определенных группах пациентов. Однако показания к выбору СПОЭ требуют достаточной информации о прогностических факторах, а также соответствующих моделей результатов лечения и продолжают оставаться одной из дискуссионных проблем современной репродуктологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rauh-Hain J.A., Rana S., Tamez H., Wang A., Cohen B., Cohen A. et al. Risk for developing gestational diabetes in women with twin pregnancies. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2009; 22: 293–299. DOI: 10.1080/14767050802663194.
2. Sibai B.M., Hauth J., Caritis S., Lindheimer M.D., MacPherson C., Klebanoff M. et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 182: 938–942. DOI: 10.1016/S0002-9378(00)70350-4.
3. Russo F.M., Pozzi E., Pelizzoni F., Todyrenchuk L., Bernasconi D.P., Cozzoline S. et al. Stillbirths in singletons, dichorionic and monozygotic twins: a comparison of risks and causes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 170: 131–136. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.06.014.



4. *Mastroiacovo P, Castilla E.E., Arpino C., Botting B., Cocchi G., Goujard J. et al.* Congenital malformations in twins: an international study. *Am. J. Med. Genet.* 1999; 83: 117–24. DOI: 10.1002/(sici)1096-8628(19990312)83:23<117::aid-ajmg7>E3.0.co;2-4.
5. *Lemos E.V., Zhang D., Van Voorhis B.J., Hu X.H.* Healthcare expenses associated with multiple vs. singleton pregnancies in the United States. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 209: 586.e1–11. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.10.005.
6. *Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology and Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.* Elective single-embryo transfer. *Fertil. Steril.* 2012; 97: 835–842. DOI:10.1016/j.fertnstert.2011.11.050.
7. *Coetsier T., Dhont M.* Avoiding multiple pregnancies in in-vitro fertilization: who's afraid of single embryo transfer? *Hum. Reprod.* 1998; 13: 2663–2664. DOI: 10.1093/humrep/13.10.2663.
8. *Cutting R., Morroll D., Roberts S.A., Pickering S., Rutherford A.* Elective single embryo transfer: guidelines for practice British Fertility Society and Association of Clinical Embryologists. *Hum. Fertil. (Camb).* 2008; 11: 1–16. DOI: 10.1080/14647270802302629.
9. *Templeton A., Morris J.K., Parslow W.* Factors that affect outcome of in-vitro fertilization. *Lancet.* 1996; 348: 1402–1406. DOI:10.1016/S0140-6736(96)05291-9 1998.
10. *Gerris J., De Neubourg D., Mangelschots K., Van Royen E., Van de Meerssche M., Valkenburg M.* Prevention of twin pregnancy after in-vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection based on strict embryo criteria: a prospective randomized clinical trial. *Hum. Reprod.* 1999; 14: 2581–2587. DOI: 10.1093/humrep/14.suppl_3.8-a.
11. *Hunault C.C., Eijkemans M.J., Pieters M.H., Te Velde E.R., Habbema J.D., Fauser B.C.* A prediction model for selecting patients undergoing in vitro fertilization for elective single embryo transfer. *Fertil. Steril.* 2002; 77: 725–732. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)03243-5.
12. *Zhou H., Weinberg C.R.* Evaluating effects of exposures on embryo viability and uterine receptivity in in vitro fertilization. *Stat. Med.* 1998; 17: 1601–1612. DOI: 10.1002/(sici)1097-0258(19980730)17:14<C1601::aid-sim870>3.0.co;2-2.
13. *Speirs A.L., Lopata A., Gronow M.J., Kellow G.N., Johnston W.I.* Analysis of the benefits and risks of multiple embryo transfer. *Fertil. Steril.* 1983; 39: 468–471. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)46933-5.
14. *De Neubourg D., Gerris J., Mangelschots K., Van Royen E., Verduyssen M., Elseviers M.* Single top quality embryo transfer as a model for prediction of early pregnancy outcome. *Hum. Reprod.* 2004; 19 (6): 1476–1479. DOI: 10.1093/humrep/deh283.
15. *Ottosen L.D., Kesmodel U., Hindkjaer J., Ingerslev H.J.* Pregnancy prediction models and eSET criteria for IVF patients – do we need more information? *J. Assist. Reprod. Gen.* 2007; 24: 29–36. DOI: 10.1007/s10815-006-9082-9.
16. *Thurin A., Hausken J., Hillensjo T., Jablonowska B., Pinborg A., Strandell A. et al.* Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2392–2402. DOI: 10.1056/nejmoa041032.
17. *Verberg M.F., Eijkemans M.J., Macklon N.S., Heijnen E.M., Fauser B.C., Broekmans F.J.* Predictors of ongoing pregnancy after single-embryo transfer following mild ovarian stimulation for IVF. *Fertil. Steril.* 2008; 89: 1159–1165. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.05.020.
18. *Kallen B., Finnstrom O., Lindam A., Nilsson E., Nygren K.G., Otterblad O.P.* Trends in delivery and neonatal outcome after in vitro fertilization in Sweden: data for 25 years. *Hum. Reprod.* 2010b; 25: 1026–1034. DOI:10.1093/humrep/deq003.
19. *Roberts S.A., McGowan L., Mark Hirst W., Vail A., Rutherford A., Lieberman B.A. et al.* Reducing the incidence of twins from IVF treatments: predictive modelling from a retrospective cohort. *Hum. Reprod.* 2011; 26 (3): 569–575. DOI:10.1093/humrep/deq352.
20. *Gleicher N., Campbell D.P., Chan C.L., Karande V., Rao R., Balin M. et al.* The desire for multiple births in couples with infertility problems contradicts present practice patterns. *Hum. Reprod.* 1995; 10: 1079–1084. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136098.
21. *Goldfarb J., Kinzer D.J., Boyle M., Kurit D.* Attitudes of in vitro fertilization and intrauterine insemination couples toward multiple gestation pregnancy and multifetal pregnancy reduction. *Fertil. Steril.* 1996; 65: 815–820. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)58220-x.
22. *Pinborg A., Loft A., Schmidt L., Andersen A.N.* Attitudes of IVF/ICSI-twin mothers towards twins and single embryo transfer. *Hum. Reprod.* 2003; 18: 621–627. DOI: 10.1093/humrep/deg145.
23. *Porter M., Bhattacharya S.* Investigation of staff and patients' opinions of a proposed trial of elective single embryo transfer. *Hum. Reprod.* 2005; 20: 2523–2530. DOI: 10.1093/humrep/dei094.
24. *Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology, Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine.* Elective single-embryo transfer. *Fertil. Steril.* 2012; 97: 835–842. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.11.050.
25. *Jacobs M.B., Klonoff-Cohen H., Agarwal S., Kritz-Silverstein D., Lindsay S., Garzo V.G.* Predictors of treatment failure in young patients undergoing in vitro fertilization. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016; 33 (8): 1001–1007. DOI: 10.1007/s10815-016-0725-1.
26. *Crawford S., Boulet S.L., Mneimneh A.S., Perkins K.M., Jamieson D.J., Zhang Y. et al.* Costs of achieving live birth from assisted reproductive technology: a comparison of sequential single and double embryo transfer approaches. *Fertil. Steril.* 2016; 105 (2): 444–450. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.032.

Аннотация

В статье приведен анализ взглядов исследователей на пути оптимизации выбора селективного переноса одного эмбриона. На сегодняшний день с использованием математического методов достаточно изучены некоторые прогностические факторы, а также показана экономическая эффективность селективного переноса одного эмбриона.

Ключевые слова: ВРТ, селективный перенос одного эмбриона, прогностические модели.

Сведения об авторах:

Паскарь Светлана Стелиановна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, 197022, Россия;

Калугина Алла Станиславовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, 197022, Россия; Заместитель главного врача по акушерству, гинекологии и репродуктивной медицине, Клиника «Ава-Петер», Невский проспект, 22–24, Санкт-Петербург, 191186, Россия.

Для контактов:

Паскарь Светлана Стелиановна, e-mail: paskarsvetlana@mail.ru.

Как цитировать:

Паскарь С.С., Калугина А.С. К вопросу о выборе селективного переноса одного эмбриона при помощи математического моделирования (обзор литературы). *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга.* 2017; (2):87–90.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Received 24.04.2016

Choice for single embryo transfer: mathematical modelling (literature review)

S.S. Paskar¹, A.S. Kalugina^{1,2}¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; ²«Ava-Peter» Clinic, Saint Petersburg, Russia**Abstract**

This literature review provides an analysis of the views of researchers on the path of optimizing the choice of elective single embryo transfer. Today, with the help of mathematical analysis, several predictive factors have been studied and shown to be cost-effective of elective single embryo transfer.

Key words: ART, Elective single embryo transfer, Prediction models.

Referents

See above.

Authors:

Paskar Svetlana S., PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology and Neonatology, of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8, L'va Tolstogo street, St. Petersburg, 197022, Russia;

Kalugina Alla S., DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology and Neonatology, of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia; Deputy Chief Medical Officer of «AVA-Peter» Clinic, 22-24 Nevsky pr., Saint-Petersburg, 191186, Russia.

Corresponding author:

Paskar Svetlana S., e-mail: paskarsvetlana@mail.ru

Suggested citation for this article:

Paskar S.S., Kalugina A.S. Choice for single embryo transfer: mathematical modelling (literature review). Akusherstvo i ginecologija Sankt-Peterburga. 2017; (2):87-90.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.