

## ПРИНЦИПЫ БЕЗОПАСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ С ПОМОЩЬЮ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

© С.С. Паскарь, А.С. Калугина, А.Г. Ткачук

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Паскарь С.С., Калугина А.С., Ткачук А.Г. Принципы безопасного лечения бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – № 4. – С. 83–88. <https://doi.org/10.17816/JOWD69483-88>

Поступила: 10.06.2020

Одобрена: 22.07.2020

Принята: 10.08.2020

▪ Расширение показаний к использованию вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) привело к значительному увеличению объемов программ ВРТ во всем мире. Более 7 млн детей в мире родились при помощи ВРТ. Современная клиническая практика в области репродуктологии направлена не только на повышение эффективности лечения, но и на безопасность лечения. Как и любой другой вид терапии, ВРТ может вызывать негативные побочные эффекты. Правильное прогнозирование рисков осложнения лечения и персонализированный подход обеспечивают абсолютную безопасность лечения бесплодия с помощью экстракорпорального оплодотворения. В последнее десятилетие разработан ряд новых подходов, интегрированных в клиническую практику методов ВРТ: сегментация цикла с последующим переносом эмбрионов и использование селективного переноса одного эмбриона. Новые подходы позволяют контролировать стимуляцию яичников и сократить число перенесенных эмбрионов, в результате удается минимизировать в первую очередь неблагоприятные перинатальные исходы. Прогнозирование рисков и исходов лечения путем математического моделирования способствует созданию оптимальной клинической практики.

▪ **Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии; лечение бесплодия; пациент-ориентированный подход; перенос одного эмбриона.

## TRENDS IN SAFE INFERTILITY TREATMENT WITH ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

© S.S. Paskar, A.S. Kalugina, A.G. Tkachuk

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare  
of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Paskar SS, Kalugina AS, Tkachuk AG. Trends in safe infertility treatment with assisted reproductive technologies. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(4):83-88. <https://doi.org/10.17816/JOWD69483-88>

Received: June 10, 2020

Revised: July 22, 2020

Accepted: August 10, 2020

▪ The expansion of indications for assisted reproductive technology has led to significant implications for assisted reproductive technology (ART) programs worldwide. More than 7 million children in the world were born using ART. Modern clinical practice in the field of reproductive sciences is aimed not only at increasing the effectiveness, but also at the safety of treatment. ART, like any other type of therapy, may be combined with negative side effects. Both the correct prediction of the risks associated with treatment and a personalized approach ensure the absolute safety of infertility treatment using *in vitro* fertilization. In this regard, over the past decade, a number of new research approaches have been noted that use ART methods integrated into clinical practice: cycle segmentation with subsequent embryo transfer and the elective transfer of one embryo. New approaches provide a control in relation to ovarian stimulation and a reduction in the number of transferred embryos, which helps to minimize primarily adverse perinatal outcomes. Predicting the risks and outcomes of treatment using mathematical modeling is the application of good clinical practice.

▪ **Keywords:** assisted reproductive technology; infertility treatment; person-centered approach; single embryo transfer.

## Актуальность

Более 7 млн детей в мире родились при помощи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [1]. Такие результаты внушили уверенность пациентам в эффективность ВРТ. В то же время по-прежнему актуальны вопросы безопасности методов ВРТ и здоровья будущих детей. Из этого следует, что ВРТ, как и другие новые технологии, должны быть направлены не только на результативность, но и на безопасность лечения.

Процесс создания метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) первоначально был связан с трубно-перинеальным фактором бесплодия. Однако в дальнейшем показания к использованию ЭКО стали расширяться. Так, в 1990-х годах появилась методика интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов в цитоплазму яйцеклетки (ИКСИ), которая была разработана для лечения мужского бесплодия.

На сегодняшний день показания к использованию ВРТ достаточно широкие. К ним прежде всего относятся трубный или трубно-перитонеальный факторы бесплодия, относительное бесплодие или субфертильность, наружный генитальный эндометриоз, синдром поликистозных яичников или другие формы ановуляторного бесплодия, старший репродуктивный возраст. Несмотря на то что практика и результаты лечения ЭКО различаются в зависимости от стран, ВРТ претерпели значительные изменения с момента создания в первую очередь за счет увеличения объемов программ ВРТ.

В последнее десятилетие разработан ряд новых подходов, интегрированных в клиническую практику рутинных методов ВРТ, направленных не только на повышение эффективности лечения, но и на обеспечение безопасности лечения. К ним относятся сегментация цикла с последующим переносом эмбрионов, использование селективного переноса одного эмбриона, предимплантационное генетическое тестирование эмбрионов.

Безопасность лечения является гарантией качества современной медицины. ЭКО, как и любой другой вид терапии, может вызывать негативные побочные эффекты. При этом знание рисков лечения помогает выстроить правильный подход к тактике терапии бесплодия [2]. По этой причине на практике необходимо идентифицировать возможные осложнения, связанные с данными видами процедур.

Существует два вида клинических осложнений, возникающих при лечении бесплодия с помощью ВРТ. Во-первых, это общие риски, которые существуют при любой инвазивной процедуре: кровотечение и инфекционные осложнения. Во-вторых, риски, связанные с самим лечением, а именно с контролируемой стимуляцией яичников — развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ).

Dominique de Ziegler et al. подчеркивают, что риски, вызванные лечением, необходимо выявлять еще до начала протокола ВРТ [3]. Правильное прогнозирование рисков лечения и персонализированный подход обеспечивают абсолютную безопасность использования ВРТ.

## Синдром гиперстимуляции яичников

Контролируемая стимуляция яичников составляет важную часть успешного лечения. Несколько когортных исследований показали, что количество ооцитов, полученных при трансвагинальной пункции, служит положительным предиктором наступления беременности и родов [4]. В то же время существует взаимосвязь между количеством ооцитов, полученных во время трансвагинальной пункции, и тяжестью СГЯ, а также риском тромбоэмболических осложнений. Например, известно, что частота развития СГЯ возрастает при количестве ооцитов 18 и более, а риски тромбоэмболических осложнений повышаются при пункции 15 фолликулов и более. Частота наступления беременности увеличивается при получении до 11 ооцитов во время трансвагинальной пункции, а затем не изменяется. Таким образом, баланс между эффективностью и безопасностью является принципиальным подходом и имеет большое значение для пациентов, проходящих лечение ЭКО.

Частота развития тяжелой формы СГЯ варьирует от 2 до почти 9 %. Тромбоэмболические осложнения, как правило, связаны с СГЯ, который может перерасти в угрожающее жизни состояние с повышенным риском тромбоэмболических осложнений. Гиперстимуляция яичников теоретически может возникнуть у любой женщины, проходящей лечение методами ВРТ. Тем не менее некоторые пациентки подвергаются гораздо большему риску. Характеристики пациента, такие как возраст, индекс массы тела и этиология бесплодия, следует учитывать при оценке риска развития СГЯ. В. Luke et al. продемонстрировали, что среди 214 219 циклов ЭКО

возраст женщины младше 35 лет, ановуляторное бесплодие и трубный фактор были связаны с повышенным риском развития гиперстимуляции яичников [5].

Маркеры овариального резерва яичников также могут быть использованы для оценки риска развития гиперстимуляции яичников. В исследовании R. Tal et al. (2014) при проспективном анализе 263 женщин, перенесших ЭКО, более высокие уровни антимюллера гормона (пороговое значение — 3,36 нг/мл) более точно указывали на развитие данного осложнения, чем возраст и индекс массы тела [6].

Синдром гиперстимуляции яичников осложняет контролируемую стимуляцию яичников. В идеале женщин, подверженных риску этого расстройства, необходимо идентифицировать до стимуляции и подобрать им протоколы стимуляции, которые минимизируют риски. Применение протоколов с антагонистами и с заменой триггера овуляции на агонист представляют особенно эффективную стратегию. Другие стратегии, которые обладают некоторым преимуществом, предполагают криоконсервацию всех эмбрионов, а не перенос свежих эмбрионов. В последние годы стратегия «замораживания всех эмбрионов» и сегментация циклов позволили избежать тяжелых форм гиперстимуляции яичников. Тем не менее баланс между эффективностью и безопасностью при стимуляции ЭКО в зависимости от количества ооцитов является актуальным вопросом, который следует обсудить с пациентами до проведения ЭКО.

Важный момент — подбор оптимальной стартовой дозировки препаратов для стимуляции овуляции. Так, у молодых пациентов с низкой массой тела и предполагаемым высоким резервом яичников достаточно трудно найти оптимальный баланс стартовой дозы.

На сегодняшний день существуют специальные прогностические модели, разработанные специально для пациентов с высоким риском СГЯ в ЭКО. Их цель заключается в минимизации и предотвращении осложнений лечения.

Высокий уровень антимюллера гормона или большое количество антральных фолликулов по данным ультразвукового исследования должны быть основанием для изменения протокола стимуляции, чтобы свести к минимуму риск развития СГЯ. В зарубежной литературе есть работы, посвященные персональной стимуляции, правильному выбору доз

и правильной работе с пациентами с мультифолликулярными яичниками [7, 8].

Индивидуализация лечения основана на прогнозировании реакции яичников, которая в значительной степени зависит от овариального резерва. Антимюллеров гормон и количество антральных фолликулов считают наиболее точными и надежными маркерами резерва яичника.

Хорошо известно, что ЭКО без цикла стимуляции, в так называемом естественном цикле, характеризуется невысокой эффективностью. Вместе с тем есть пациенты с «хорошим прогнозом», для которых ЭКО без стимуляции может быть лучшим способом достижения беременности [9].

Пациенты с синдромом поликистозных яичников представляют наиболее распространенную и сложную группу, подверженную риску гиперстимуляции яичников. Однако есть пациенты, которые не принадлежат к этой группе, но при этом у них может возникнуть данный вид осложнений. Предпринимались попытки выявить надежные прогностические маркеры развития СГЯ при гормональной стимуляции в протоколе ЭКО. Так, была разработана модель, состоящая из таких предикторов, как репродуктивный анамнез пациентки, число антральных фолликулов, этиология причины бесплодия, наличие или отсутствие гипотиреоза [10]. При помощи данной модели можно рассчитать вероятность развития СГЯ. Возможность предвидеть и прогнозировать ответ яичников имеет большое значение для благоприятного результата лечения.

Таким образом, использование математических алгоритмов до начала лечения позволит обеспечить контроль в отношении стимуляции яичников [11], создавая тем самым оптимальную отправную точку планируемого лечения.

## Многоплодная беременность

Из-за серьезных рисков осложнений для матери и ребенка [12, 13], а также из-за высоких расходов, связанных с течением беременности [14], многоплодную беременность рассматривают ведущим осложнением ВРТ. В связи с большим количеством многоплодных беременностей в мире возросла потребность в применении стратегий, направленных на рождение одного здорового ребенка после ВРТ.

Вторым принципом безопасного лечения является уменьшение количества многоплодных

беременностей путем применения политики селективного переноса эмбрионов (СПОЭ).

Селективный перенос одного эмбриона в циклах ВРТ представляет наиболее эффективный способ снижения частоты многоплодной беременности [15]. Однако стратегия СПОЭ может повлиять на общие показатели беременности, поэтому применение этой стратегии должно быть математически обосновано. Для решения этой задачи используют тактику индивидуализированной практики переноса эмбрионов, основанную на определении ключевых клинических параметров, влияющих на наступление беременности, с помощью математического моделирования. В связи с этим возник интерес к прогностическим факторам как к способу отбора пациентов для СПОЭ.

В настоящее время Американское общество репродуктивной медицины (от англ. American Society for Reproductive Medicine — ASRM) селективный перенос одного эмбриона рекомендует для большинства пациентов в возрасте до 35 лет с хорошим прогнозом. Хотя вероятность успешного цикла ВРТ снижается с увеличением возраста, пациенты старшего репродуктивного возраста также подвержены риску многоплодной беременности, поэтому их следует рассматривать в качестве кандидатов на перенос одного эмбриона при наличии blastocyst отличного качества [16].

Внедрение национальной политики переноса одного эмбриона в Швеции снизило частоту рождений близнецов после ЭКО на 17 % без ухудшения показателей частоты наступления беременности. В отсутствие соответствующей законодательной базы чаще всего в клиниках отклоняются от стратегии селективного переноса одного эмбриона и идут навстречу пожеланиям пациентов. В 2013 г. среднее число эмбрионов, перенесенных в свежих циклах в Соединенных Штатах, составляло 1,8 для женщин менее 35 лет и 1,9 для женщин от 35 до 37 лет, то есть большинство центров по-прежнему переносят два эмбриона у пациентов с хорошим прогнозом [17].

В настоящее время опыт применения тактики СПОЭ позволил определить группы пациентов с хорошим прогнозом. По данным М.В. Jacobs и Н. Klonoff-Cohen, особое внимание стоит уделить репродуктивному анамнезу женщин [18]. Авторы указывают на прогностические факторы неэффективности ЭКО у молодых пациентов. Например,

отсутствие предыдущих родов, наличие биохимических беременностей или спонтанных выкидышей в репродуктивном анамнезе следует рассматривать как маркер неуспешного лечения ЭКО.

Практика СПОЭ окажет значительное влияние на сокращение числа многоплодных родов, и ее следует придерживаться еще на этапе планирования лечения. Не стоит забывать, что целью лечения бесплодия должно быть рождение одного здорового ребенка. Для внедрения СПОЭ в клиническую практику нужно использовать многогранный подход, включающий обучение и консультирование пациентов, а также инструменты прогнозирования успеха ЭКО.

В течение последнего десятилетия были приложены значительные усилия для того, чтобы свести к минимуму многоплодные беременности и одновременно увеличить количество беременностей одним плодом с применением индивидуализированного подхода в лечении ЭКО в соответствии с тенденцией персонализированной медицины.

## Заключение

Прогноз исхода лечения, несомненно, является весьма полезным инструментом консультирования в руках специалистов по вспомогательной репродукции, поскольку их клинический опыт не всегда может способствовать безопасному прогнозированию вероятности беременности.

Специалистам по лечению бесплодия необходимо рассматривать ВРТ с двух сторон — с позиции успеха и возможных осложнений. Контроль в отношении стимуляции яичников и сокращение числа перенесенных эмбрионов представляет верную стратегию, которая позволит минимизировать неблагоприятные перинатальные исходы. Использование моделей прогнозирования будет способствовать обеспечению универсально принятой оптимальной практики. То, что ЭКО является сложным лечением и требует больших финансовых и психологических затрат, еще больше подчеркивает необходимость применения эффективных подходов в лечении бесплодия.

## Дополнительная информация

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Литература

- Adamson GD, Tabangin M, Macaluso M, de Mouzon J. The number of babies born globally after treatment with the assisted reproductive technologies (ART). *Fertil Steril*. 2013;100(3):42. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.07.1807>.
- Cheung AP. Assisted reproductive technology: both sides now. *J Reprod Med*. 2006;51(4):283-292.
- De Ziegler D, Gambone JC, Meldrum DR, Chapron C. Risk and safety management in infertility and assisted reproductive technology (ART): From the doctor's office to the ART procedure. *Fertil Steril*. 2013;100(6):1509-1517. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.10.020>.
- Magnusson A, Källén K, Thurin-Kjellberg A, Bergh C. The number of oocytes retrieved during IVF: A balance between efficacy and safety. *Hum Reprod*. 2018;33(1):58-64. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex334>.
- Luke B, Brown MB, Morbeck DE, et al. Factors associated with ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and its effect on assisted reproductive technology (ART) treatment and outcome. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1399-1404. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.05.092>.
- Tal R, Seifer DB, Khanimov M, et al. Characterization of women with elevated antimüllerian hormone levels (AMH): correlation of AMH with polycystic ovarian syndrome phenotypes and assisted reproductive technology outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(1):59.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.02.026>.
- Nargund G, Datta AK, Fauser BC. Mild stimulation for *in vitro* fertilization. *Fertil Steril*. 2017;108(4):558-567. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.08.022>.
- Oudshoorn SC, van Tilborg TC, Eijkemans MJ, et al. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 2: The predicted hyper responder. *Hum Reprod*. 2017;32(12):2506-2514. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex319>.
- Von Wolff M. The role of natural cycle IVF in assisted reproduction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(1):35-45. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.10.005>.
- Ashrafi M, Bahmanabadi A, Akhond MR, Arabipour A. Predictive factors of early moderate/severe ovarian hyperstimulation syndrome in non-polycystic ovarian syndrome patients: A statistical model. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(5):1145-1152. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3723-0>.
- Fauser BC. Patient-tailored ovarian stimulation for *in vitro* fertilization. *Fertil Steril*. 2017;108(4):585-591. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.08.016>.
- Olivennes F. Avoiding multiple pregnancies in ART. Double trouble: Yes a twin pregnancy is an adverse outcome. *Hum Reprod*. 2000;15(8):1663-1665. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.8.1663>.
- Gelbaya TA. Short and long-term risks to women who conceive through *in vitro* fertilization. *Hum Fertil (Camb)*. 2010;13(1):19-27. <https://doi.org/10.3109/14647270903437923>.
- Multiple gestation pregnancy. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod*. 2000;15(8):1856-1864. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.8.1856>.
- Cutting R, Morroll D, Roberts SA, et al. Elective single embryo transfer: Guidelines for practice British fertility society and association of clinical embryologists. *Hum Fertil (Camb)*. 2008;11(3):131-146. <https://doi.org/10.1080/14647270802302629>.
- Paulson RJ. Criteria for number of embryos to transfer: A committee opinion. *Fertil Steril*. 2013;99(1):44-46. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.09.038>.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2013 Assisted Reproductive Technology: National Summary Report. Atlanta: US Department of Health and Human Services; 2015. Available from: [https://www.cdc.gov/art/pdf/2013-report/art\\_2013\\_national\\_summary\\_report.pdf](https://www.cdc.gov/art/pdf/2013-report/art_2013_national_summary_report.pdf).
- Jacobs MB, Klonoff-Cohen H, Agarwal S, et al. Predictors of treatment failure in young patients undergoing *in vitro* fertilization. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(8):1001-1007. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0725-1>.

■ **Информация об авторах** (*Information about the authors*)

Светлана Стелиановна Паскарь — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-9308-3241>. SPIN-код: 2010-4379.  
**E-mail:** paskarsvetlana@mail.ru.

Svetlana S. Paskar — Post-Graduate Student. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Neonatology, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-9308-3241>. SPIN-code: 2010-4379.  
**E-mail:** paskarsvetlana@mail.ru.

*Алла Станиславовна Калугина* — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-4796-7812>. SPIN-код: 3214-1641.  
**E-mail:** [alla19021962@gmail.com](mailto:alla19021962@gmail.com).

*Анна Геннадьевна Ткачук* — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-8344-7091>. SPIN-код: 3783-3137.  
**E-mail:** [dr.anna.tkachuk@gmail.com](mailto:dr.anna.tkachuk@gmail.com).

*Alla S. Kalugina* — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Neonatology, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-4796-7812>. SPIN-code: 3214-1641. **E-mail:** [alla19021962@gmail.com](mailto:alla19021962@gmail.com).

*Anna G. Tkachuk* — MD, PhD, Associate Professor. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-8344-7091>. SPIN-code: 3783-3137.  
**E-mail:** [dr.anna.tkachuk@gmail.com](mailto:dr.anna.tkachuk@gmail.com).