

УДК: 618.177-089.888.11

DOI: 10.37800/RM.1.2022.23-35

## ЭКО VS. ИКСИ В ЦИКЛАХ, ИСКЛЮЧАЮЩИХ МУЖСКОЙ ФАКТОР: ОПЫТ ИНСТИТУТА РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Т.М. Джусубалиева<sup>1</sup>, К.А. Бекзатова<sup>1</sup>, С.И.Тевкин<sup>1</sup>, Л.Г. Баймурзаева<sup>1</sup>, М.С.Шишиморова<sup>1</sup><sup>1</sup>Институт Репродуктивной Медицины, Алматы, Казахстан

### Аннотация

**Актуальность:** Метод инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ) был введен в клиническую практику в сфере вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) как метод лечения пациентов с мужским фактором бесплодия. На сегодняшний день нет единого научного консенсуса касательно преимуществ ИКСИ по сравнению со стандартным ЭКО в циклах без мужского фактора бесплодия, а также приводятся противоречивые данные о влиянии оплодотворения данным методом на исходы беременностей.

**Цель исследования** – определить эффективность программ ВРТ после оплодотворения методом ИКСИ в циклах без мужского фактора бесплодия, а также установить влияние метода оплодотворения на исходы беременности в программах ВРТ.

**Методы:** Проведен сравнительный анализ эффективности 2505 «свежих» программ ЭКО и ИКСИ в циклах без мужского фактора бесплодия и 340 медицинских карт пациентов, проходивших лечение с 2012 по 2018 год в Институте Репродуктивной Медицины (Алматы, Казахстан). Исследуемая группа была разбита на две возрастные категории: <35 и ≥35 лет.

**Результаты:** Анализ результатов показал достоверное увеличение частоты оплодотворения при ИКСИ по сравнению с ЭКО как у женщин <35 лет (82,4 против 68,4%) так и в группе женщин ≥35 лет (80,7 против 67,7%) ( $p < 0,001$ ). При сравнении частоты клинической беременности после ЭКО или ИКСИ не было выявлено статистических различий в обеих возрастных группах женщин. Частота живорождения составила 32,5 против 33,6% в группе <35 лет и 24,8 против 28,3% у женщин ≥35 лет. При оплодотворении ИКСИ в циклах без мужского фактора бесплодия достоверно чаще наблюдались низкая масса тела при рождении и задержка роста плода.

**Заключение:** В циклах, исключая мужской фактор бесплодия, оплодотворение методом ИКСИ повышает частоту оплодотворения, но не влияет на исход программы ВРТ. Рекомендуется пересмотреть подход рутинного применения и другие показания к ИКСИ у пациентов без мужского фактора бесплодия. После оплодотворения методом ИКСИ повышаются риски задержки роста плода, а также чаще наблюдается рождение детей с низкой массой тела по сравнению беременностями в результате ЭКО.

**Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии, фактор бесплодия, интрацитоплазматическая инъекция (ИКСИ), экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), акушерские осложнения, исходы беременности.

**Введение:** Лечение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) ооцитов человека «суспензией» сперматозоидов нашло широкое применение в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и привело к рождению первых детей «из пробирки». Однако в случаях, когда в образце эякулята отмечалась низкая концентрация или слабая подвижность сперматозоидов, достичь успешного оплодотворения не удавалось. В ряде исследований была показана низкая частота оплодотворения, а также его полное отсутствие в 40% циклов ЭКО, особенно у пар, где мужчины имели низкие показатели спермограммы [1].

С 1992 года для улучшения результативности программ с мужским фактором бесплодия в клиническую практику ВРТ был введен метод инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ). Сообщалось, что частота оплодотворения после ИКСИ была значительно выше и составляла 44% против 18% после субзональной инсеминации (СУЗИ). Также, было установлено, что иммобилизация сперматозоида путем неполного перетирания хвоста о дно чашки Петри, позволяет повысить частоту оплодотворения в ИКСИ до 82% [1].

В результате усовершенствования данной техники, выбор метода оплодотворения в пользу ИКСИ в клинической практике заметно возрос. По мировым данным национальных и региональных реестров, с 1997 по 2004 гг. доля использования метода ИКСИ в среднем увеличилась с 39,6 до 58,9% [2]. В 2017 году, по данным Международного Комитета по Мониторингу ВРТ, частота применения метода ИКСИ составила 69,3%, варьируя в разных странах от 62,1 до 90,1% [3].

Показаниями к проведению оплодотворения методом ИКСИ являются:

1) Мужской фактор бесплодия: олигозооспермия, астенозооспермия, тератозооспермия, смешанный антиглобулиновый тест (МАР-тест), криптозооспермия, азооспермия, материал, полученный в результате инвазивных вмешательств (testicular sperm aspiration – TESA, testicular sperm extraction – TESE и др.);

2) Немужской фактор бесплодия: предыдущие неудачные попытки ЭКО, дисморфизмы ооцитов, размороженные ооциты, преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А), созревание ооцитов in-vitro [1].

Причиной активного выбора данного метода оплодотворения специалистами ВРТ является увеличение частоты оплодотворения при проведении программ по лечению бесплодия. Согласно научным данным, в 5-15% случаев наблюдается полное отсутствие оплодотворения (ПОО) в циклах ЭКО [4]. По данным ряда исследований, метод ИКСИ значительно снижает вероятность ПОО по сравне-

нию с ЭКО и достоверно увеличивает частоту оплодотворения [4-7].

При этом, данные национального реестра США [8] и 155 клиник ВРТ Южной Америки [9] показывают, что в циклах без мужского фактора эффективность метода ЭКО выше по сравнению с ИКСИ. Ретроспективное исследование ряда клиник Австралии также показало более высокую результативность циклов ЭКО по сравнению с ИКСИ [10], а данные опубликованные в Великобритании в 2020 г. наоборот, свидетельствуют об отсутствии достоверной разницы между методами оплодотворения ЭКО и ИКСИ в циклах с немужским фактором [11].

Опубликован ряд работ, в которых показано, что у женщин, достигших беременности в результате проведения программ ЭКО/ИКСИ, частота акушерских осложнений – преждевременные роды, гестационный сахарный диабет, задержка роста плода (ЗРП), преждевременное излитие околоплодных вод и другие – выше, чем в общей популяции при естественном зачатии [12-14]. Исследование K. Nouri и др. показало, что у детей, рожденных после программ ИКСИ, значительно ниже средний вес в сравнении с ЭКО и детьми, зачатыми естественным путем [15].

Необходимо отметить, что с появлением технологий витрификации ооцитов и ПГТ-А, показания к ИКСИ расширились. Данные Центра по контролю и профилактике заболеваний США показывают, что в 60-72% случаев в клиниках ВРТ в циклах без мужского фактора бесплодия использовалось оплодотворение методом ИКСИ [16]. В некоторых клиниках Ближнего Востока существует практика использования ИКСИ в 100% случаях независимо от показаний [17].

В Институте Репродуктивной Медицины (ИРМ) г. Алматы, Казахстан прослеживается тенденция увеличения доли программ в сторону ИКСИ. Так, в 2006 году доля циклов ИКСИ составляла 26%, а к 2018 году она возросла до 66,5%. При выборе метода оплодотворения в программах ВРТ перевес часто на стороне ИКСИ, поскольку такого рода предпочтение отражает желание как врачей, так и бесплодных пар с целью оптимизации результатов программ ВРТ.

**Цель исследования** – определить эффективность программ ВРТ после оплодотворения методом ИКСИ в циклах без мужского фактора бесплодия, а также установить влияние метода оплодотворения на исходы беременности в программах ВРТ.

**Материалы и методы:** Проведен сравнительный анализ эффективности программ ЭКО и ИКСИ в циклах без мужского фактора бесплодия в рамках одноцентрового, ретроспективного, рандомизированного исследования. Проанализированы данные пациентов, проходивших программы ЭКО/ИКСИ с 2012 по 2018 год в ИРМ Алматы.

При проведении ретроспективного исследования были обработаны медицинские карты пациентов, а также данные медицинской информационной системы. Было проанализировано 2505 «свежих» программ, удовлетворяющих критериям включения в исследование, из которых 1693 (67,5%) после проведения оплодотворения методом ЭКО и 812 (32,5%) методом ИКСИ с последующим проведением переноса эмбрионов в полость матки на пятые сутки развития.

Анализируемые данные включали: анамнез, возраст пациентов, количество полученных ооцитов, количество зрелых ооцитов (циклы ИКСИ), частоту нормального оплодотворения, выход blastocyst, данные и результаты

переноса эмбрионов, частота клинической беременности ЧКБ, ранние потери беременности и живорождение. С целью исключить влияние репродуктивного возраста женщин, исследуемую группу разделили на возрастные категории: <35 и ≥35 лет.

Критериями исключения были определены: мужской фактор бесплодия в анамнезе пары, циклы с ПГТ-А, циклы, где на трансвагинальной пункции фолликулов (ТВПФ) получено <5 ооцитов, программы с отсроченным переносом или перенос в криоцикле, крио ооциты и оплодотворение ЭКО и ИКСИ в одной программе.

Проанализированы данные о неонатальных осложнениях: ЗРП, низкая масса тела (НМТ) при рождении, преждевременные роды у пациентов, прошедших программы ЭКО или ИКСИ. В связи с тем, что не все пациенты, успешно прошедшие программу ВРТ продолжили наблюдение за течением беременности в ИРМ, когорта пациентов на данном этапе анализа значительно сократилась, и в результате, на акушерском этапе было проанализировано 340 медицинских карт, из которых 172 после программы ЭКО и 168 после ИКСИ. Ограничения исследования: на акушерском этапе при проведении анализа развития осложнений во время беременности, когорта пациенток не была поделена на возрастные категории, в связи с маленьким объемом выборки.

Рост фолликулов контролировали с помощью вагинального ультразвукового исследования (УЗИ). Спустя 36-38 ч. после введения триггера ХГч проводили ТВПФ. В зависимости от истории болезни пациентов оплодотворение проводили методом ЭКО или ИКСИ, спустя 3±1 ч. после забора ооцит-кумулюсных комплексов. Культивирование и все этапы эмбриологического протокола с ооцитами и эмбрионами проводили с использованием линейки сред ORIGIO (Дания). Перед проведением оплодотворения методом ИКСИ выполняли денудацию ооцитов от согопа radiata. Процедуру ИКСИ проводили в манипуляционной среде на инвертированном микроскопе Olympus IX73 (Olympus Corporation, Япония) при температуре нагревательной поверхности 37°C±0,5.

Оплодотворение методом ЭКО проводили через 3-4 часа после получения ооцитов. Оценку оплодотворения проводили через 16-18 часов после инсеминации/инъекции, на наличие двух пронуклеусов и двух полярных тел [18]. Нормально оплодотворенные зиготы культивировали в группах с использованием одноступенчатой среды в миниинкубаторах PLANER (Великобритания) в газовой фазе 6,0% CO<sub>2</sub>, 5% O<sub>2</sub> и 89% N<sub>2</sub> до пятых суток развития.

На пятый день культивирования качество blastocyst оценивали по классификации Гарднера, в которой учитывается объем внутриклеточной массы, трофэктодермы и степень экспансии [19]. На перенос отбирали blastocyst только отличного и хорошего качества категории AA, AB, BA, BB, а оставшиеся blastocyst хорошего и отличного качества криоконсервировали на пятые и/или шестые сутки. Для витрификации blastocyst использовали наборы Cryotop® Vitrification Kit и открытые носители типа Cryotop® (Kitazato, Япония). Перенос эмбрионов в полость матки в обеих группах проводили на 5-й день культивирования в среде UTM™ (Origio, Дания) под контролем УЗИ.

Анализ на ХГч проводился на 14 день после переноса эмбрионов. При положительном результате (ХГч+), через 10 дней проводили УЗИ для визуализации плодного яйца и подтверждения клинической беременности. Результаты

данного исследования оценивали по следующим параметрам: частота нормального и аномального оплодотворения, частота формирования blastocyst, частота клинической беременности на перенос и частота живорождения.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного пакета для проведения статистического анализа STATISTICA v.10.0 для Windows. Для оценки достоверности различий между двумя выборочными распределениями полученные результаты сравнивали в подгруппах с помощью стандартных методов вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента. Полученные различия частот в выборочных распределениях для анализируемого признака при парных сравнениях, считали статистически достоверными при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . При проведении данного исследования размер выборки предварительно не рассчитывали.

Включённые в исследование пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

**Результаты:** Клинико-эмбриологические результаты реализации программ ВРТ в рамках исследования представлены в таблице 1. Так, статистически значимой разницы в среднем возрасте пациенток в группах оплодотворения методами ЭКО или ИКСИ для обеих категорий женщин (<35 и  $\geq 35$  лет) отмечено не было ( $p > 0,05$ ). В показателе среднее количество полученных ооцитов на ТВПФ не наблюдалось статистических различий в зависимости от возраста женщин и метода оплодотворения. Показатели частоты нормального оплодотворения в циклах без мужского фактора бесплодия показали достоверное увеличение частоты нормального оплодотворения после проведения ИКСИ в обеих возрастных группах (68,4 против 82,4% в группе <35 лет и 67,7 против 80,7% в группе  $\geq 35$  лет,  $p < 0,001$ ). Частота аномального оплодотворения была достоверно выше после проведения ЭКО в обеих возрастных группах (9,3 против 2,5% в группе <35 лет и 8,9 против 2,4% в группе  $\geq 35$  лет,  $p < 0,001$ ).

Таблица 1 – Клинико-эмбриологические результаты программ ВРТ у женщин различных возрастных групп в зависимости от метода оплодотворения

Показатели:	Возраст и метод оплодотворения в программах ВРТ					
	< 35		P-value	$\geq 35$		P-value
	ЭКО	ИКСИ		ЭКО	ИКСИ	
Средний возраст женщин (лет $\pm$ SD)	29,2 $\pm$ (3,29)	29,4 $\pm$ (3,22)	0,2099	37,9 $\pm$ (2,38)	37,9 $\pm$ (2,31)	0,9971
Среднее количество ооцитов ( $\pm$ SD)	13,8 $\pm$ (8,38)	11,8 $\pm$ (7,12)	>0,05	9,1 $\pm$ (5,73)	8,5 $\pm$ (5,08)	> 0,05
Частота оплодотворения, %	68,4 (11235/16419)	82,4 (4123/5006)	< 0,001	67,7 (3147/4650)	80,7 (1392/1725)	< 0,001
Частота аномального оплодотворения, %	9,3 (1518/16419)	2,5 (125/5006)	< 0,001	8,9 (415/4650)	2,4 (42/1725)	< 0,001
Частота ПОО, %	1,1 (13/1182)	1,8 (10/544)	0,2141	5,8 (30/511)	4,5 (12/268)	0,4141
Частота формирования blastocyst, %	51,3 (5758/11235)	51,7 (2132/4123)	0,5096	50,1 (1576/3147)	46,8 (652/1392)	$\leq 0,05$
Частота отмены ET, %	4,2 (50/1182)	7,7 (42/544)	< 0,01	11,4 (58/511)	14,6 (39/268)	0,199

Выбор метода оплодотворения ооцитов в программах ВРТ не повлиял на частоту ПОО. При этом, у пациенток старшего репродуктивного возраста ( $\geq 35$  лет) ПОО встречалось чаще при любом методе оплодотворения (5,8% после ЭКО и 4,5% после ИКСИ) по сравнению с женщинами до 35 лет (1,1% после ЭКО и 1,8% после ИКСИ). Однако статистических различий между группами ЭКО и ИКСИ не обнаружено.

Частота формирования blastocyst была достоверно выше в группе женщин  $\geq 35$  лет после проведения ЭКО по сравнению с ИКСИ (50,1 против 46,8%,  $p \leq 0,05$ ). Анализ частоты формирования blastocyst в группе женщин <35 лет не показал достоверного увеличения в зависимости от метода оплодотворения (51,3 против 51,7%,  $p > 0,05$ ).

Оценка частоты отмены переносов в программах ВРТ при сравнении различных методов оплодотворения в циклах без мужского фактора бесплодия показал статистически значимое увеличение частоты отмен у женщин <35 лет в группе

ИКСИ по сравнению с ЭКО (7,7 против 4,2%,  $p < 0,01$ ). Хотя у женщин  $\geq 35$  лет, данный показатель был выше (14,6% после ИКСИ против 11,4% после стандартного ЭКО), достоверной разницы в зависимости от метода оплодотворения в данной возрастной группе не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).

Данные исследования показали, что метод оплодотворения в программах ВРТ (ЭКО или ИКСИ, в циклах без мужского фактора бесплодия) не повлиял на показатель ЧКБ в обеих возрастных группах, статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ) (рисунок 1).



Рисунок 1 – Эффективность программ ВРТ у женщин различных возрастных групп в зависимости от метода оплодотворения

Показатель живорождения (рисунок 1) при проведении программы ЭКО или ИКСИ в циклах без мужского фактора бесплодия не показал достоверного увеличения в зависимости как от метода оплодотворения, так и от возраста женщин ( $p > 0,05$ ).

Результаты анализа неонатальных осложнений выявили статистически значимые различия в частоте ЗРП ( $p < 0,001$ ) и НМТ при рождении ( $p \leq 0,05$ ) в зависимости от способа оплодотворения. Так, риск ЗРП и НМТ при рождении были достоверно выше при наступлении беременности после ИКСИ (беременность после ИКСИ: риск ЗРП – 44,1%, НМТ – 16,7%; беременность после ЭКО: риск ЗРП – 20,9%, НМТ – 6,9%) (таблица 2). Не обнаружено достоверных различий ( $p > 0,05$ ) в частоте преждевременных родов после проведения программ ЭКО или ИКСИ. Когорта пациенток для оценки неонатальных осложнений не была поделена на возрастные категории, в связи с маленьким объёмом выборки.

Таблица 2 – Частота неонатальных осложнений у обследованных женщин после проведения оплодотворения методом ЭКО или ИКСИ

Неонатальные осложнения	Программы		P-value
	ЭКО	ИКСИ	
Низкая масса тела при рождении, %	6,9 (6/86)	16,7 (14/84)	$\leq 0,05$
Задержка роста плода, %	20,9 (18/86)	44,1 (37/84)	$< 0,001$
Преждевременные роды, %	3,5 (3/86)	4,8 (4/84)	0,6783

**Обсуждение:** Анализ полученных результатов показал статистически значимое увеличение частоты оплодотворения после ИКСИ по сравнению с ЭКО. Полученные данные согласуются с опубликованными результатами, где уровень оплодотворения после ИКСИ был достоверно выше ( $p < 0,001$ ), чем при классическом ЭКО, и составил 67,5 против 47,8%, соответственно [6]. В другом исследовании в результате проведения программ ВРТ у женщин старшего репродуктивного возраста в циклах без мужского фактора бесплодия частота оплодотворения также была достоверно выше после ИКСИ и составила 71% против 50% после оплодотворения методом ЭКО [20].

Проведенный анализ показал, что после ЭКО частота аномального оплодотворения статистически выше, чем после ИКСИ. Это можно объяснить особенностью метода, т.к. при стандартной инсеминации вероятность полиспермии возрастает ( $p < 0,001$ ).

В исследовании 1547 программ ЭКО и ИКСИ без мужского фактора бесплодия частота ПОО в циклах ЭКО составила 17,5%, по сравнению с 4,8% при оплодотворении методом ИКСИ [7]. Однако при анализе результатов 155 клиник Латинской Америки не было выявлено различий в частоте ПОО между методами оплодотворения в циклах с немужским фактором (ЭКО – 3,37%, ИКСИ – 4,49%) [9].

В данном исследовании частота формирования blastocyst при сравнении различных методов оплодотворения в циклах без мужского фактора бесплодия была достоверно выше ( $p \leq 0,05$ ) в группе женщин  $\geq 35$  лет после проведения ЭКО по сравнению с ИКСИ. При этом, в группе женщин  $< 35$  лет достоверного увеличения показателя частоты формирования blastocyst не наблюдалось. Полученные результаты согласуются с опубликованными ранее данными, где не наблюдалось достоверных различий в частоте достижения до blastocyst после ЭКО (54,4%) в сравнении с группой, где

проводилось оплодотворение методом ИКСИ (53,3%) [21].

Сообщалось, что женщинам старшего репродуктивного возраста при проведении программ ВРТ рекомендуется, независимо от фактора бесплодия, проводить оплодотворения методом ИКСИ, так как с увеличением возраста количество и качество получаемых ооцитов заметно снижается [22]. Однако в рандомизированном контролируемом исследовании на сиблинговых ооцитах пациентов старше 38 лет не было выявлено никаких значительных различий в частоте оплодотворения, выходе бластоцист и ЧКБ в зависимости от метода оплодотворения [23].

Анализ результатов данного исследования также показал, что частота случаев отмены переносов вследствие низкого качества бластоцист или остановки эмбрионов в развитии статистически значимо увеличивается ( $p < 0,01$ ) у женщин  $< 35$  лет в группе ИКСИ по сравнению с ЭКО. Однако в программах ВРТ у женщин  $\geq 35$  лет достоверного ( $p > 0,05$ ) увеличения частоты отмены переносов в зависимости от метода оплодотворения не наблюдалось. Данный показатель был выше после проведения ИКСИ, чем после стандартного ЭКО. Отмечено, что ИКСИ – инвазивная процедура, при которой ооцит может быть оплодотворен сперматозоидом более низкого качества и впоследствии это может повлиять на дальнейшее развитие эмбриона, в то время как обычное ЭКО – результат естественного отбора сперматозоидов. Альтернативная причина – вероятность дегенерации ооцита во время проведения микроманипуляции в результате механической травмы, попадания излишков среды или воздействия токсичных компонентов различных синтетических сред, применяемых для программы ИКСИ.

В нашем исследовании показатели ЧКБ между ЭКО и ИКСИ в обеих возрастных группах статистически не отличались. В исследовании J.L. Yovich и др. также не были выявлены статистические различия ( $p = 0,104$ ) между показателями ЧКБ после ЭКО и ИКСИ (36,1 против 51,7%) [7].

Одним из ключевых показателей эффективности программ ВРТ является частота живорождения. Анализ результатов данного исследования не выявил достоверных различий по данному показателю между группами ЭКО и ИКСИ в циклах без мужского фактора бесплодия. Данные Европейского ретроспективного мультицентрового исследования программ ВРТ у женщин с нормальным гормональным ответом показали, что частота живорождения после ЭКО статистически не отличалась ( $p = 0,8$ ) и составила 35% против 34% после оплодотворения методом ИКСИ [24].

Вопрос эффективности и пользы повсеместного применения метода ИКСИ независимо от анамнеза неоднократно поднимался в научных сообществах. Так, в заключении Американского Общества Репродуктивной Медицины говорится, что рутинное использование ИКСИ не имеет эффективности у пациентов с немужским фактором бесплодия, за исключением тех, у кого в анамнезе были случаи неудачного оплодотворения после ЭКО [25]. Более высокие финансовые затраты пациентов на проведение ИКСИ – другой важный аспект, который необходимо учитывать при планировании программы ВРТ. Кроме того, время, затрачиваемое эмбриологом на проведение ИКСИ, значительно больше, чем на оплодотворение методом ЭКО.

Анализ акушерских осложнений показал, что угроза раннего самопроизвольного патологического прерывания беременности наблюдается в 43-55% случаев у женщин после проведения программы ВРТ по сравнению с 20% женщин со спонтанно наступившей беременностью. Авторами было показано влияние возраста и лечения методами ВРТ на развитие осложнений. Так, у беременных женщин  $\geq 35$  лет в 1,55 раза увеличивается вероятность угрозы раннего самопроизвольного патологического прерывания, а при достижении беременности с помощью ВРТ вероятность развития данного осложнения увеличивается в 2,34 раза. При оценке риска развития ЗРП не наблюдалось статистически значимых отличий у женщин различных возрастных групп в зависимости от выбора способа оплодотворения ( $p > 0,05$ )

[26]. Согласно проведенному нами исследованию, частота акушерских осложнений достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) возникла у женщин после оплодотворения ИКСИ по сравнению с программой ЭКО.

В ряде работ сообщается, что у детей, рожденных в программах ВРТ, наблюдаются более высокие риски гипотрофии, недоношенности, перинатальной заболеваемости и смертности, а также врожденных пороков развития по сравнению с детьми, рожденными после спонтанной беременности. У родительских пар с диагнозом бесплодие в анамнезе риск развития врожденных аномалий у детей, рожденных в программах ВРТ увеличивается на 30-40% по сравнению с детьми, зачатыми естественным путем, где этот показатель составляет 25% [27-28]. Все еще окончательно не ясно, связано ли увеличение рисков возникновения врожденных пороков после программ ВРТ с причинами бесплодия, возрастом пациентов, генетикой или выбранным методом оплодотворения. Повышенный уровень соматических заболеваний (например, сердечно-сосудистых), может отмечаться и у детей после ВРТ, однако у большинства детей, рожденных после программ ВРТ, не выявлено каких-либо соматических патологий [29-30]. В одном из исследований говорится, что возможными причинами увеличения частоты различных нарушений у детей, рожденных после ВРТ, являются патологические изменения в репродуктивных системах родителей. То есть, нарушения у детей, рожденных после ВРТ, вызваны экспрессией определенных генов, которая и передается с половыми клетками. Это доказывает отсутствие влияния программ ВРТ на увеличения заболеваемости у детей. Так, частота врожденных дефектов у бесплодных пар, которым удалось добиться беременности без ВРТ, почти такая же, как у пар, в которых беременность наступила после лечения в клинике.

Также было показано, что именно нарушения репродуктивной функции у бесплодных пар, а не методы оплодотворения, являются причиной увеличения различных нарушений у детей, рожденных после ВРТ [31]. Однако данные по этому вопросу не однозначны, так при анализе частоты врожденных пороков развития у детей после ЭКО по сравнению с самопроизвольными беременностями не было выявлено факторов, которые бы свидетельствовали об отрицательном влиянии методов ВРТ. Наоборот, в исследовании, где сравнивали детей, рожденных после естественной беременности и программ ЭКО/ИКСИ, доля больных детей, кому потребовалось последующее проведение различных хирургических вмешательств с дальнейшей госпитализацией, была выше после ВРТ [32].

Опубликованные данные настолько противоречивы, что в настоящее время трудно определить, увеличиваются ли указанные риски вследствие лечения с помощью ВРТ (результат гормональной стимуляции, микро-манипуляций с гаметатами, проведения оплодотворения ЭКО или ИКСИ, культивирования *in vitro*, витрификация) или это результат патологических изменений в репродуктивной функции бесплодных пар (возраст, нарушения в кариотипе, нарушения гаметогенеза, проблемы с вынашиванием и т.д.).

**Заключение:** Анализ полученных результатов показал, что в циклах, исключая мужской фактор бесплодия, оплодотворение методом ИКСИ повышает частоту оплодотворения, но при этом не влияет на исход программы ВРТ. Рекомендуется пересмотреть рутинное применение ИКСИ в циклах без мужского фактора бесплодия и по другим показаниям. При планировании программы ВРТ необходимо информировать пациентов относительно рисков каждого из методов оплодотворения и дополнительных финансовых расходов при выполнении процедуры ИКСИ. Так, у беременных женщин после оплодотворения методом ИКСИ в программах без мужского фактора бесплодия увеличиваются риски развития ЗРП и НМТ ребёнка при рождении. Поэтому целесообразно включать таких пациенток в группу риска для определения тактики антенатального наблюдения и предупреждения осложнений.

## ЕРЛЕР ФАКТОРЫСЫЗ ЦИКЛДАРДАҒЫ ЭКҰ VS. ИКСИ. РЕПРОДУКТИВТІК МЕДИЦИНА ИСТИТУТЫНЫҢ ТӘЖІРИБЕСІ.

Т.М. Джусубалиева<sup>1</sup>, К.А. Бекзатова<sup>1</sup>, С.И.Тевкин<sup>1</sup>, Л.Г. Баймурзаева<sup>1</sup>, М.С.Шишиморова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Репродуктивтік Медицина Институты, Алматы, Қазақстан Республикасы

### Аңдатпа

**Өзектілігі:** Ооцит цитоплазмасына сперматозоидты енгізу әдісі (ИКСИ), бедеуліктің ерлер факторы бар пациенттерді емдеу әдісі ретінде қосалқы репродуктивті технологиялар (ҚРТ) саласында клиникалық тәжірибеге енгізілді. Бүгінгі күнге дейін ИКСИ әдісінің артықшылығына қатысты біртұтас ғылыми консенсус жоқ, бедеуліктің ерлер факторы жоқ циклдегі стандартты ЭКҰ-мен салыстырғанда, сондай-ақ бұл әдіспен ұрықтандырудың жүктіліктің ағымы мен нәтижелеріне қарама-қайшы деректер келтірілген.

**Мақсаты:** Бедеуліктің ерлер факторы жоқ циклдарда ИКСИ арқылы ұрықтанғаннан кейін ҚРТ бағдарламаларының тиімділігін анықтау, сондай-ақ ҚРТ бағдарламаларында ұрықтандыру әдісінің жүктілік нәтижелеріне әсерін анықтау.

**Әдістер:** Репродуктивтік Медицина Институтында (Алматы, Қазақстан) 2012-2018 жылдар аралығында емделген пациенттердің 340 медициналық картасы мен бедеуліктің ерлер факторы жоқ циклдардағы 2505 «қатырылмаған» ЭКҰ және ИКСИ бағдарламасының тиімділігіне салыстырмалы талдау жүргізілді. Зерттеу тобы екі жас санатына бөлінді: below 35 және above 35 жас.

**Нәтижелер:** Бағдарламалардың тиімділігінің нәтижелерін талдау ЭКҰ-мен салыстырғанда ИКСИ арқылы ұрықтандыру жиілігінің айтарлықтай жоғарылағанын көрсетті, below 35 жаста асқан әйелдерде – 82,36 қарсы 68,43%-ға, сондай-ақ above 35 жас – 80,7 қарсы 67,68%, сәйкесінше ( $p < 0,001$ ). Жүктіліктің клиникалық көрсеткіштерін салыстыру кезінде ЭКҰ немесе ИКСИ-ден кейін 35 жастағы топта сәйкесінше 46,02-ге қарсы 50,62% -ға және әйелдерге 35-44,1%-ға қарсы 43,05%-ға қарсы статистикалық айырмашылықтар болған жоқ. Тірі туылғандардың жиілігі below 35 жас тобында 32,54-ке қарсы 33,62%-ды, әйелдерде above 35-тен 24,88-ға қарсы 28,31% құрады. ИКСИ ұрықтандыру кезінде, бедеуліктің ерлер факторы жоқ циклдарда пациенттерде туу салмағының төмендігі және ұрықтың өсуінің тежелуі сияқты асқынулар айтарлықтай жиі байқалады.

**Қорытынды:** Алынған нәтижелерді талдау бедеуліктің ерлер факторын қоспағандағы циклдарда ИКСИ әдісімен ұрықтандыру жиілігін арттыратынын, бірақ ҚРТ бағдарламасының нәтижесіне әсер етпейтінін көрсетті. Ерлер бедеулік факторы және басқа да қажетті көрсеткіштері жоқ пациенттерде ИКСИ әдісін қолдануды қайта қарау ұсынылады. Жүкті әйелдерде ИКСИ әдісімен ұрықтандырудан кейін ұрықтың өсуінің тежелу қаупі артады, сондай-ақ ЭКҰ бағдарламасында жүктілікке қол жеткізген әйелдермен салыстырғанда дене салмағы төмен балалардың туылуы жиі кездеседі.

**Түйінді сөздер:** қосалқы репродуктивті технологиялар, бедеулік факторы, интрацитоплазмалық инъекция (ИКСИ), экстракорпоралдық ұрықтандыру (ЭКҰ), акушерлік асқынулар, жүктілік ағымы, жүктіліктің нәтижесі.

**Кіріспе:** Адам ооцитін экстракорпоральды ұрықтандыру (ЭКҰ) әдісімен бедеулікті шәует жасушасының «суперспензиясымен» емдеу көмекші репродуктивті технологиялар (КРТ) бағдарламасында кеңінен қолданылады және «сынама арқылы» алғашқы балалардың туылуына алып келді. Алайда, шәует үлгісінің төмен шоғырлануы немесе әлсіз қозғалмалылығы байқалады, сәтті ұрықтандыруға қол жеткізу мүмкін болмайтын. Зерттеулер қатарында ұрықтандырудың төмен жиілігі, сондай-ақ ЭКҰ циклдерінің 40% толық болмауы, әсіресе ерлердің шәует граммасының [1] көрсеткіштері төмен жұптарда көрсетілді.

1992 жылдан бастап белсіздік факторы бар бағдарламалардың нәтижелігін жақсарту үшін, КРТ емханалық тәжірибесіне ооцит цитоплазмасына шәует жасушасын инъекциялау (ОЦШИ) әдісі енгізілді. ОЦШИ кейін ұрықтандыру жиілігі айтарлықтай жоғары болды және қосалқы аймақтық инсеминациялаудан (ҚОАИ) кейін 18% салыстырғанда 44% құрады. Сондай-ақ құйрықты Петри тостағанының түбін толық үйкемеу арқылы шәует жасушасын шашырата отырып, ОЦШИ-да ұрықтандыру жиілігін 82% [1] дейін көтеруге болады.

Аталған техниканы жетілдіру нәтижесінде емханалық тәжірибеде ОЦШИ пайдасына ұрықтандыру әдісін таңдау айтарлықтай өсті. Ұлттық және аймақтық тізімдердің әлемдік деректері бойынша 1997 жылдан 2004 жж. аралығында ОЦШИ әдісін пайдалану үлесі орташа алғанда 39,6-дан 58,9% -ға дейін өсті [2]. 2017 жылғы КРТ Мониторинг жөніндегі халықаралық комитет деректері бойынша ОЦШИ әдісін қолдану жиілігі 69,3%, әр елде 62,1-дан 90,1%-ға дейін құбылады [3].

ОЦШИ әдісімен ұрықтандыру жүргізу көрсеткіштері мыналар:

1) Белсіздік факторы: олигозооспермия, астенозооспермия, тератозооспермия, аралас антиглобулинді тест (МАР-тест), криптозооспермия, азооспермия, инвазиялық араласу нәтижесінде алған материал (testicular sperm aspiration – TESA, testicular sperm extraction – TESE және т.б.);

2) Ерлер емес белсіздік факторы: ЭКҰ алдыңғы сәтсіз әрекеттері, ооциттердің дисморфизмі, ерітілген ооциттер, анеуплоидиядағы алдын ала имплантталған генетикалық тестілеу (ПГТ-А), in-vitro ооциттердің пісіп жетілуі [1].

КРТ мамандарының ұрықтандырудың осы әдісін белсенді таңдаудағы себебі – белсіздікті емдеу бағдарламасын жүргізу кезінде ұрықтандыру жиілігін ұлғайту. Ғылыми деректерге сәйкес, 5-15% жағдайда ЭКҰ циклдерінде ұрықтандырудың толық болмауы (ҰТБ) байқалады [4]. Бірқатар зерттеу деректеріне сәйкес, ОЦШИ әдісі ЭКҰ-мен салыстырғанда ҰТБ ықтималын айтарлықтай төмендетеді және ұрықтандыру жиілігін анық ұлғайтады [4-7].

Бұл ретте АҚШ ұлттық тізілімінің [8] және Оңтүстік Америка КРТ 155 емханасының деректері көрсеткендей, ерлер факторы жоқ циклдерде ЭКҰ әдісінің тиімділігі ОЦШИ-мен салыстырғанда жоғары. Австралияның бірқатар емханасын ретроспективті зерттегенде ОЦШИ-мен

салыстырғанда ЭКҰ циклдерінің анағұрлым жоғары нәтижелігін көрсетті [10], ал 2020 жылы Ұлыбританияда жарияланған деректер керісінше ерлер емес факторы бар циклдерде ЭКҰ және ОЦШИ ұрықтандыру әдістерінің арасында анық айырмашылықтың жоқ екенін білдіреді [11].

Бірқатар жарияланған жұмыс көрсеткендей, ЭКҰ/ОЦШИ бағдарламаларын жүргізу нәтижесінде жүкті болған әйелдердің акушерлік асқыну жиілігі – мерзімінен бұрын босану, гестациялық қант диабеті, ұрық дамуының кешігуі (ҰДК), қағанақ суының мерзімінен бұрын ағылуы және басқасы – табиғи жолмен ұрықтану кезіндегі жалпы популяцияда жоғары [12-14]. К. Nouri зерттеуі және басқасы көрсеткендей, ОЦШИ бағдарламаларынан кейін туылған балалардың орташа салмағы ЭКҰ-мен және табиғи жолмен ұрықтанған балалармен салыстырғанда айтарлықтай төмен [15].

Ооциттерді витрификациялау технологияларының және ПГТ-А пайда болуымен ОЦШИ-ға көрсеткіштер кеңейді. АҚШ Ауруларды бақылау және алдын алу орталығының деректері көрсеткендей, КРТ емханаларында 60-72% жағдайда белсіздік факторы жоқ циклдерде ОЦШИ әдісімен ұрықтандыру пайдаланылды [16]. Таяу Шығыстың кейбір емханаларында көрсетімдерге қарамастан 100% жағдайда ОЦШИ пайдалану тәжірибесі бар [17].

Қазақстан, Алматы қаласындағы Репродуктивтік Медицина институтында (РМИ) бағдарлама үлесін ОЦШИ жағына қарай ұлғайту үрдісі байқалады. Мысалы, 2006 жылы ОЦШИ циклдерінің үлесі 26%, 2018 жылға қарай ол 66,5% өсті. КРТ бағдарламаларында ұрықтандыру әдісін таңдаған кезде, көбіне ОЦШИ жағына басым тартады, себебі мұндай таңдау КРТ бағдарламаларының нәтижелерін оңтайландыру мақсатында дәрігерлердің де, бедеу жұптардың да қалауын көрсетеді.

**Зерттеу мақсаты** – белсіздік факторы жоқ циклдерде ОЦШИ әдісімен ұрықтандырудан кейін КРТ бағдарламаларының тиімділігін анықтау, сондай-ақ ұрықтандыру әдісінің КРТ бағдарламаларындағы жүктілік нәтижесіне әсерін белгілеу.

**Материалдар және әдістер:** Бір орталықты, ретроспективті, рандомизацияланған зерттеу аясында белсіздік факторы жоқ циклдерде ЭКҰ және ОЦШИ бағдарламаларының тиімділігіне салыстырмалы талдау жасалды. 2012 жылдан 2018 жылдар аралығында Алматы қаласында РМИ-да ЭКҰ/ОЦШИ бағдарламасынан өткен пациенттердің деректеріне талдау жасалды.

Ретроспективті зерттеу жүргізу кезінде пациенттердің медициналық карталары, сондай-ақ медициналық ақпараттық жүйенің деректері өңделді. Зерттеуге қосу критерийлеріне сәйкес келетін 2505 «жаңа» бағдарламаға талдау жасалды, олардың 1693-не (67,5%) ЭКҰ әдісімен ұрықтандыру жүргізгеннен кейін және 812 (32,5%) ОЦШИ әдісімен дамудың бесінші тәулігіне жатыр қуысына эмбрионды бұдан кейін тасымалдай отырып талдау жасалды.

Талдау жасалатын деректерге мыналар кіреді: анамнез, пациенттің жасы, алған ооциттердің саны, жетілген ооциттердің саны (ОЦШИ циклдері), қалыпты ұрықтандыру жиілігі, бластоцист шығуы, эмбриондарды тасымалдау деректері мен нәтижелері, емханалық жүктілік жиілігі (ЕЖЖ), жүктілікті ерте жоғалту және тірі туу. Әйелдердің репродуктивті жасына әсер етуді болдырмау мақсатында, зерттеу жүргізілетін топты <35 және ≥35 жас санатына бөлді.

Болдырмау критерийлері анықталды: жұп анамнезінде белсіздік факторы, ПГТ-А бар циклдер, фолликулдардың трансқынаптық пункциясында <5 ооцит келетін циклдер, тасымалдауы кейінге қалдырылған бағдарламалар немесе криоциклдегі тасымал, бір бағдарламада крио ооциттер және ЭКҰ және ОЦШИ ұрықтандыру.

Нәрестелік асқынулар туралы деректерге талдау жасалды: ҰҚД, туған кезде дененің аз салмағы (ДАС), ЭКҰ немесе ОЦШИ бағдарламасынан өткен пациенттердің мерзімінен бұрын босануы. Осыған байланысты, КРТ бағдарламасынан сәтті өткен пациенттердің барлығы РМИ-да жүктілік кезінде қаралуды жалғастырған жоқ, талдаудың осы кезеңінде пациенттердің когортасы айтарлықтай қысқарды және нәтижесінде акушерлік кезеңде 340 медициналық картаға талдау жасалды, олардың 172-не ЭКҰ бағдарламасынан кейін және 168-не ОЦШИ-дан кейін. Зерттеудегі шектеулік: жүктілік кезінде асқынудың дамуына талдау жүргізу кезінде акушерлік кезеңде іріктеудің шағын көлеміне байланысты пациенттердің когортасы жас санатына бөлінген жоқ.

Фолликулдың өсуін қынаптық ультрадыбыстық зерттеудің (УДЗ) көмегімен бақыланды. ХГч триггерін жүргізгеннен кейін 36-38 сағат өткен соң ТВПФ жүргізілді. Пациенттердің ауру тарихына байланысты ұрықтандыру ооцит-кумуляс кешендерін алғаннан кейін 3±1 сағаттан соң ЭКҰ немесе ОЦШИ әдісімен жүргізілді. Өсіруді және ооциттері мен эмбриондары бар эмбриологиялық хаттаманың барлық кезеңін ORIGIO (Дания) орта желісін пайдалана отырып жүргізді. ОЦШИ әдісімен ұрықтандыруды жүргізер алдында ооциттерді corona radiata жалаңаштауды орындады. ОЦШИ рәсімін Olympus IX73 (Olympus Corporation, Жапония) инверттелген микроскопта манипуляциялық ортада беті 37°C±0,5 қыздырылған температурада жүргізді.

ЭКҰ әдісімен ұрықтандыруды ооциттерді алғаннан кейін 3-4 сағаттан соң жүргізді. Ұрықтандыруды бағалауды инсеминациядан/инъекциядан кейін 16-18 сағаттан соң екі пронуклеус пен екі полярлы дененің бар жоғына жүргізді [18]. Қалыпты ұрықтанған жасушаны дамудың бесінші тәулігіне дейін 6,0% CO<sub>2</sub>, 5% O<sub>2</sub> және 89% N<sub>2</sub> газ фазасында PLANER (Ұлыбритания) миниинкубаторындағы бір сатылы органы пайдалана отырып топтарға таратты.

Таратудың бесінші күні бластоцист сапасын Гарднер жіктмесіне сәйкес бағалады, онда жасуша ішіндегі салмақтың, трофэктодерманың көлемі және экспансия сатысы ескеріледі [19]. Тасымалдауға AA, AB, BA, BB санатындағы сапасы жоғары және жақсы бластоциттерді ғана іріктелді, ал сапасы жоғары және жақсы қалған бластоцисттерді бесінше және/немесе алтыншы тәулікте криоконсервіледі. Бластоцисттерді витрификациялау үшін, Cryotop® Vitriification Kit жинағы мен Cryotop® (Kitazato, Жапония) түріндегі ашық тасығыштарды пайдаланды. Эмбриондарды екі топтағы жатыр қуысына тасымалдауды УДЗ бақылауымен UTM™ (Origio, Дания) ортада таратудың 5-ші күні жүргізді.

ХГч талдау эмбриондарды тасымалдағаннан кейін 14-күнге жасалды. Нәтиже оң болса (ХГч+), ұрық жұмыртқасын қарап, емханалық жүктілікті растау үшін УДЗ жүргізгеннен кейін 10 күннен соң. Аталған зерттеу нәтижелерін мына параметрлер бойынша бағалады: қалыпты және ауытқымалы ұрықтандыру жиілігі, бластоцистті қалыптастыру жиілігі, тасымалдауға емханалық жүктілік

жиілігі және тірі туу жиілігі.

Деректерді статистикалық өңдеу Windows үшін STATISTICA v.10.0 статистикалық талдау жүргізетін бағдарламалық пакетті пайдалана отырып орындалды. Екі іріктемелі үлестіру арасындағы айырмашылықтардың шынайылығын бағалау үшін, алған нәтижелерді Стьюдент t-критерийі қолданылған вариациялық статистиканың қалыпты әдістерінің көмегімен шағын топтарда салыстырды. Жұпты салыстыруда талдау жасалатын белгі үшін іріктемелі үлестірудегі жиіліктердің алған айырмашылығы  $p \leq 0,05$  мәнділігі деңгейінде статистикалық түрде анық болып есептелді. Аталған зерттеуді жүргізу кезінде іріктеме мөлшері алдын ала есептелген жоқ.

Зерттеуге қосылған пациенттерді зерттеуге қатысуға ақпараттық келісім берді.

**Нәтижелер:** Зерттеу аясында КРТ бағдарламаларын іске асырудың емханалық-эмбриологиялық нәтижелері 1-кестеде көрсетілген. Мысалы, әйелдердің екі санаты үшін ЭКҰ немесе ОЦШИ әдістерімен ұрықтандыру топ-

тарында пациенттердің орташа жасындағы (<35 және  $\geq 35$  жас) статистикалық маңызды айырмашылық ( $p > 0,05$ ) белгіленген жоқ. Көрсеткіште ТВПФ-да алған ооциттердің орташа саны әйелдер жасына және ұрықтандыру әдісіне байланысты статистикалық айырмашылық байқалған жоқ. Белсіздік факторы жоқ циклдерде қалыпты ұрықтандыру жиілігінің көрсеткіштері жасқа байланысты екі топта ОЦШИ жүргізгеннен кейін қалыпты ұрықтандыру жиілігінің анық ұлғаюын көрсетті (<35 жас тобында 82,4% қарағанда 68,4 және  $\geq 35$  жас тобында 80,7% қарағанда 67,7,  $p < 0,001$ ).

1-кесте – Жасқа қарай әртүрлі топтардағы әйелдердің КРТ бағдарламаларының емханалық-эмбриологиялық нәтижелері ұрықтандыру әдісіне байланысты.

Көрсеткіштер:	КРТ бағдарламаларындағы ұрықтандыру жасы және әдісі					
	< 35		P-value	$\geq 35$		P-value
	ЭКҰ	ОЦШИ		ЭКҰ	ОЦШИ	
Әйелдердің орташа жасы (лет $\pm$ SD)	29,2 $\pm$ (3,29)	29,4 $\pm$ (3,22)	0,2099	37,9 $\pm$ (2,38)	37,9 $\pm$ (2,31)	0,9971
Ооциттердің орташа саны ( $\pm$ SD)	13,8 $\pm$ (8,38)	11,8 $\pm$ (7,12)	>0,05	9,1 $\pm$ (5,73)	8,5 $\pm$ (5,08)	> 0,05
Ұрықтандыру жиілігі, %	68,4 (11235/16419)	82,4 (4123/5006)	< 0,001	67,7 (3147/4650)	80,7 (1392/1725)	< 0,001
Ауытқымалы ұрықтандыру жиілігі, %	9,3 (1518/16419)	2,5 (125/5006)	< 0,001	8,9 (415/4650)	2,4 (42/1725)	< 0,001
ҰТБ жиілігі, %	1,1 (13/1182)	1,8 (10/544)	0,2141	5,8 (30/511)	4,5 (12/268)	0,4141
Бластоцист қалыптастыру жиілігі, %	51,3 (5758/11235)	51,7 (2132/4123)	0,5096	50,1 (1576/3147)	46,8 (652/1392)	$\leq 0,05$
ЕТ болдырмау жиілігі, %	4,2 (50/1182)	7,7 (42/544)	< 0,01	11,4 (58/511)	14,6 (39/268)	0,199

КРТ бағдарламаларында ооциттерді ұрықтандыру әдісін таңдағанда ҰТБ жиілігіне әсер еткен жоқ. Бұл ретте репродуктивті үлкен жастағы пациенттерде ( $\geq 35$  жас) ҰТБ 35 жасқа дейінгі әйелдермен салыстырғанда (ЭКҰ кейін 1,1% және ОЦШИ кейін 1,8%) кез келген ұрықтандыру әдісі кезінде (ЭКҰ кейін 5,8% және ОЦШИ кейін 4,5%) жиі кездеседі. Алайда ЭКҰ және ОЦШИ топтарының арасындағы статистикалық айырмашылықтар байқалған жоқ.

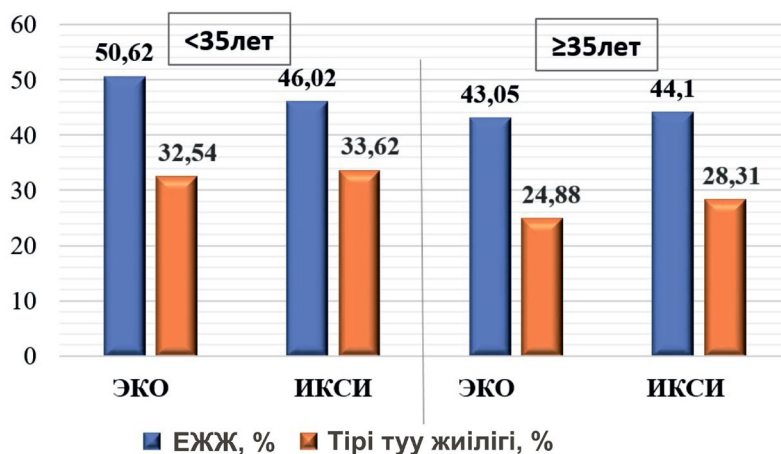
Бластоцистті қалыптастыру жиілігі ОЦШИ-мен салыстырғанда (46,8% қарағанда 50,1,  $p \leq 0,05$ ) ЭКҰ жүргізгеннен кейін  $\geq 35$  жастағы әйелдер тобында анық жоғары.  $\geq 35$  жастағы әйелдер тобындағы бластоцистті қалыптастыру жиілігін талдау ұрықтандыру әдісіне байланысты анық ұлғайтылғанын көреткен жоқ (51,7% қарағанда 51,3,  $p > 0,05$ ).

Белсіздік факторы жоқ циклдерде ұрықтандырудың әртүрлі әдістерін салыстырған кезде КРТ бағдарламаларында тасымалдауды болдырмау жиілігін бағалау ЭКҰ-мен (4,2% қарағанда 7,7,  $p < 0,01$ ) салыстырғанда ОЦШИ тобында <35 жастағы әйелдерде болдырмау жиілігінің статистикалық маңызды ұлғаюын көрсетті. <35 жастағы әйелдерде аталған



көрсеткіш жоғары болса да (қалыпты ЭКҰ кейін 11,4% қарағанда ОЦШИ кейін 14,6%), аталған жас тобында ұрықтандыру әдісіне байланысты анық айырмашылық байқалған жоқ ( $p>0,05$ ).

Аталған зерттеу көрсеткендей, КРТ бағдарламаларында (ЭКҰ немесе ОЦШИ, белсіздік факторы жоқ циклдерде) ұрықтандыру әдісі жасқа байланысты екі топтағы ЕЖЖ көрсеткішіне әсер еткен жоқ, статистикалық маңызды айырмашылық анықталған жоқ ( $p>0,05$ ) (1-сурет).



1-сурет – Ұрықтандыру әдісіне байланысты жасқа қарай әртүрлі топтағы әйелдердің КРТ бағдарламасының тиімділігі

Белсіздік факторы жоқ циклдерде ЭКҰ немесе ОЦШИ бағдарламасын жүргізу кезінде тірі туу көрсеткіші (1-сурет) ұрықтандыру әдісіне де, сондай-ақ әйелдердің жасына да байланысты анық ұлғаюды көрсеткен жоқ ( $p>0,05$ ).

Нәрестелік асқынуга жасалған талдау нәтижелері туылған кезде ҰДК ( $p<0,001$ ) және ( $p\leq 0,05$ ) ДАС жиілігіндегі статистикалық айырмашылықтар ұрықтандыру тәсіліне байланысты. Мысалы, туылу кезінде ҰДК және ДАС қаупі ОЦШИ кейін жүктілік басталған кезде анық жоғары (ОЦШИ кейін жүктілік: ҰДК қаупі 44,1%, ДАС – 16,7%; ЭКҰ кейін жүктілік: ҰДК қаупі – 20,9%, ДАС – 6,9%) (2-кесте). ЭКҰ немесе ОЦШИ бағдарламаларын жүргізгеннен кейін мерзімінен бұрын босану жиілігінде ( $p>0,05$ ) анық айырмашылықтар табылған жоқ. Нәрестелік асқынуды бағалау үшін пациенттердің когортасы іріктеменің шағын көлеміне байланысты жас санатына бөлінген жоқ.

2-кесте – ЭКҰ немесе ОЦШИ әдісімен ұрықтандыруды жүргізгеннен кейін тексерілген әйелдердің нәрестелік асқынулар жиілігі

Нәрестелік асқыну	Бағдарламалар		P-value
	ЭКҰ	ОЦШИ	
Туылу кезіндегі дененің аз салмағы, %	6,9 (6/86)	16,7 (14/84)	$\leq 0,05$
Ұрықтың дамуын кешіктіру, %	20,9 (18/86)	44,1 (37/84)	$< 0,001$
Мерзімінен бұрын босану, %	3,5 (3/86)	4,8 (4/84)	0,6783

**Талқылау:** Алған нәтижелерді талдағанда ЭКҰ-мен салыстырғанда ОЦШИ кейін ұрықтандыру жиілігінің статистикалық маңызды ұлғайтылғанын көрсетті. Алған деректер жарияланған нәтижелермен келісіледі, мұндағы ОЦШИ кейін ұрықтандыру деңгейі классикалық ЭКҰ-ға қарағанда анық жоғары ( $p<0,001$ ) және сәйкесінше 47,8% қарағанда 67,5 құрайды [6]. КРТ бағдарламаларын жүргізу нәтижесінде белсіздік факторы жоқ циклдерде басқа зерттеуде репродуктивті үлкен жастағы әйелдерде ұрықтандыру жиілігі де ОЦШИ кейін анық жоғары және ЭКҰ әдісімен ұрықтандырудан кейін 50% қарағанда 71% құрайды [20].

Жасалған талдау көрсеткендей, ЭКҰ кейін ауытқыма-лы ұрықтандыру жиілігі ОЦШИ кейін болатын ұрықтан-

дыруға қарағанда статистикалық тұрғыдан жоғары. Бұл жағдайды әдістің ерекшелігімен түсіндіруге болады, себебі қалыпты инсеминациялау кезінде полиспермия ықтималы өседі ( $p<0,001$ ).

Белсіздік факторы жоқ ЭКҰ және ОЦШИ 1547 бағдарламасының зерттеуінде ЭКҰ циклдерінде ҰТБ жиілігі ОЦШИ әдісімен ұрықтандыру кезіндегі 4,8% салыстырғанда 17,5% [7]. Алайда Латын Америкасының 155 емханасының нәтижелеріне талдау жүргізу кезінде ерлер емес факторы бар циклдерде (ЭКҰ – 3,37%, ОЦШИ – 4,49%) ұрықтандыру әдістерінің арасындағы ҰТБ жиілігінде айырмашылықтар анықталды [9].

Аталған зерттеуде белсіздік факторы жоқ циклдерде ұрықтандырудың әртүрлі әдістерін салыстыру кезінде

бластоцисттерді қалыптастыру жиілігі ОЦШИ-мен салыстырғанда ЭКҰ жүргізгеннен кейін  $\geq 35$  жастағы әйелдер тобында анық жоғары ( $p \leq 0,05$ ). Бұл ретте  $\geq 35$  жастағы әйелдер тобында бластоцистті қалыптастыру жиілігі көрсеткішінің анық ұлғайғаны байқалған жоқ. Алған нәтижелер бұған дейін жарияланған деректермен келісіледі, мұнда ОЦШИ әдісімен ұрықтандыру (53,3%) жүргізілген топпен салыстырғанда ЭКҰ (54,4%) кейін бластоцистке дейін қосымша өсу жиілігінде анық айырмашылықтар байқалған жоқ [21].

Репродуктивті үлкен жастағы әйелдерге КРТ бағдарламаларын жүргізу кезінде бедеулік факторына қарамастан, ОЦШИ әдісімен ұрықтандыру жүргізуге кеңес беріледі, себебі жас ұлғайған сайын алатын ооциттердің саны мен сапасы айтарлықтай төмендейді [22]. Алайда жасы 38 асқан пациенттердің сиблингіті ооциттеріне жасалған рандомизацияланған бақыланатын зерттеуде ұрықтандыру әдісіне байланысты ұрықтандыру жиілігінде, бластоцисттердің және ЕЖЖ шығуында айтарлықтай ешқандай айырмашылық табылған жоқ.

Аталған зерттеу нәтижелеріне жасалған талдау көрсеткендей, бластоцисттер сапасының төмен болуы немесе эмбриондар дамуының тоқтатуы салдарынан тасымалды болдырмау жағдайларының жиілігі ЭКҰ-мен салыстырғанда ОЦШИ тобында  $< 35$  жастағы әйелдерде статистикалық маңызды ұлғаяды ( $p < 0,01$ ). Алайда КРТ бағдарламаларында  $< 35$  жастағы әйелдерде ұрықтандыру әдісіне байланысты тасымалды болдырмау жиілігінің анық ұлғаяуы ( $p > 0,05$ ) байқалған жоқ. Аталған көрсеткіш стандартты ЭКҰ-ға қарағанда ОЦШИ жүргізілгеннен кейін жоғары болды. ОЦШИ – ооцит сапасы анағұрлым нашар шәует жасушасымен ұрықтандырылған және салдарынан эмбрионның бұдан кейін дамуына әсер етуі мүмкін инвазивті рәсім, ал әдеттегі ЭКҰ – шәует жасушасын табиғи жолмен іріктеу нәтижесі. Балама себеп – механикалық жаракат, орта қалдығының түсуі немесе ОЦШИ бағдарламасы үшін қолданылатын әртүрлі синтетикалық орталардың уытты компоненттерінің әсер етуі нәтижесінде микроманипуляция жүргізу кезінде ооциттің дегенерациялану ықтималы.

Біздің зерттеуде жасқа байланысты екі топта ЭКҰ және ОЦШИ арасындағы ЕЖЖ көрсеткіші статистикалық тұрғыдан айырмашылығы жоқ. J.L. Yovich зерттеуінде және т.б. ЭКҰ және ОЦШИ (51,7% қарағанда 36,1) кейін ЕЖЖ көрсеткіштерінің арасындағы статистикалық айырмашылықтар ( $p = 0,104$ ) табылған жоқ [7].

КРТ бағдарламалары тиімділігінің негізгі көрсеткіштерінің бірі тірі туу жиілігі болып табылады. Аталған зерттеу нәтижелеріне жасалған талдау белсіздік факторы жоқ циклдерде ЭКҰ және ОЦШИ топтарының арасындағы осы көрсеткіш бойынша нақты айырмашылықтарды анықтаған жоқ. Гормондық жауабы қалыпты әйелдердегі КРТ бағдарламаларын еуропалық ретроспективті мультиорталық зерттеу деректері ЭКҰ кейін тірі туу жиілігі статистикалық тұрғыдан ерекшеленбегенін ( $p = 0,8$ ) көрсетті және ОЦШИ әдісімен ұрықтандырудан кейін 34% қарағанда 35% құрады [24].

ОЦШИ әдісін кеңінен қолданудың тиімділігі мен пайдасы туралы мәселе анамнезге қарамастан ғылыми қоғамдастықтарда бірнеше рет көтерілген. Мысалы,

Америкалық Репродуктивті Медицина Қоғамының қорытындысында, анамнезінде ЭКҰ кейін сәтсіз ұрықтандыру жағдайлары болған адамдарды қоспағанда, ОЦШИ-ді күнделікті пайдаланса, ерлер емес белсіздік факторы бар пациенттерде тиімділігі жоқ деп айтылады [25]. ОЦШИ жүргізуге арналған пациенттердің анағұрлым жоғары қаржылық шығыны - КРТ бағдарламасын жоспарлау кезінде ескеру қажет тағы бір маңызды аспект. Бұдан басқа, эмбриологтың ОЦШИ жүргізуге жұмсайтын уақыты ЭКҰ әдісімен ұрықтандыруға қарағанда едәуір көп.

Акушерлік асқынуларды талдау көрсеткендей, жүктіліктің өздігінен ерте патологиялық үзілуі қаупі жүктілікті күтпеген әйелдердің 20% салыстырғанда КРТ бағдарламасын жүргізгеннен кейін әйелдерде 43-55% жағдайда байқалатынын көрсетті. Авторлар жас мөлшерінің және КРТ әдістерімен емдеудің асқынудың дамуына әсерін көрсетті. Мысалы,  $\geq 35$  жастағы жүкті әйелдерде өздігінен ерте патологиялық үзілу қаупі 1,55 есеге артады, ал КРТ көмегімен жүктілікке жеткен кезде бұл асқынудың даму ықтималы 2,34 есеге артады. ҰДК даму тәуекелін бағалау кезінде ұрықтандыру тәсілін таңдауға байланысты әртүрлі жас топтарындағы әйелдерде статистикалық маңызды айырмашылықтар байқалған жоқ ( $p > 0,05$ ) [26]. Біз жүргізген зерттеуге сәйкес, акушерлік асқынудың жиілігі ЭКҰ бағдарламасымен салыстырғанда ОЦШИ-ді ұрықтандырғаннан кейін әйелдерде едәуір жиі ( $p < 0,001$ ) пайда болды.

Бірқатар жұмыста КРТ бағдарламаларында туылған балалардың гипотрофия, шала туылу, перинаталдық сырқаттанушылық және өлім-жітім, сондай-ақ күтпеген жүктіліктен кейін туған балалармен салыстырғанда туа біткен даму кемістіктері жоғары қаупі байқалады. Анамнезінде бедеулік диагнозы қойылған ата-аналарда табиғи жолмен туылған балалармен салыстырғанда ауытқулардың даму қаупі 30-40% артады, бұл көрсеткіш 25% құрайды [27-28]. КРТ бағдарламасынан кейін туа біткен ақаулардың пайда болу қаупінің артуы пациент бедеулігінің себептеріне, жасына, генетикасына немесе ұрықтандырудың таңдалған әдісіне қатысының бар-жоғы әлі нақты белгісіз. Соматикалық аурулардың (мысалы, жүрек-қан тамырлары) жоғары деңгейі КРТ кейінгі балаларда да байқалуы мүмкін, алайда КРТ бағдарламасынан кейін туған балалардың көпшілігінде қандай да бір соматикалық патологиялар анықталған жоқ [29-30]. Зерттеулердің бірінде КРТ кейін туылған балалардағы әртүрлі бұзушылықтар жиілігінің жоғарылауының ықтимал себептері ата-аналардың репродуктивті жүйелеріндегі патологиялық өзгерістер болып табылады. Яғни, КРТ кейін туылған балалардағы бұзушылықтар жыныстық жасушалармен берілетін белгілі бір гендердің экспрессиясынан туындайды. Бұл КРТ бағдарламасының балалардағы сырқаттанушылықтың өсуіне әсерінің жоқтығын дәлелдейді. Сонымен, КРТ-сыз жүктілікке қол жеткізе алатын бедеу жұптардағы туа біткен ақаулардың жиілігі емханада емделгеннен кейін жүктілік пайда болған жұптармен бірдей.

Сондай-ақ, КРТ кейін туылған балалардағы әртүрлі бұзушылықтардың көбеюіне себеп ұрықтандыру әдістері емес, бедеу жұптардағы репродуктивті функцияның бұзылуы деп көрсетілген [31]. Алайда, бұл мәселе бойынша деректер бір мәнді емес, сонымен ЭКҰ кейін балалар-

дың туа біткен даму ақауларының жиілігін талдау кезінде өздігінен болатын жүктілікпен салыстырғанда КРТ әдістерінің теріс әсерін көрсететін факторлар анықталған жоқ. Керісінше, табиғи жүктіліктен және ЭКОО/ОЦШИ бағдарламаларынан кейін туған балаларды салыстырған зерттеуде әрі қарай емдеуге жатқыза отырып, әртүрлі хирургиялық араласуларды бұдан кейін жүргізуді қажет еткен науқас балалардың үлесі КРТ кейін жоғары болды [32].

Жарияланған деректердің қарама-қайшы болғаны соншалық, қазіргі уақытта аталған қауіптің КРТ (гормондық ынталандыру, гаметалармен микро-манипуляциялар, ЭКҰ немесе ОЦШИ ұрықтандыруды жүргізу, *in vitro* тарату, витрификациялау нәтижесі) көмегімен емдеу салдарынан ұлғайғанын анықтау қиын немесе бұл бедеу жұптардың репродуктивті функциясындағы патологиялық өзгерістердің нәтижесі (жасы, кариотиптегі бұхушылықтар, гаметогенездің бұзылуы, жүктілік проблемалары және т.б.).

**Қорытынды:** Алған нәтижелерге жасалған талдау көрсеткендей, белсіздік факторын болдырмайтын циклдерде ОЦШИ әдісімен ұрықтандырудың ұрықтандыру жиілігін арттыратынын, бірақ бұл ретте КРТ бағдарламасының нәтижесіне әсер етпейтінін көрсетті. Белсіздік факторы жоқ циклдерде ОЦШИ-дің күнделікті қолданылуын қайта қарауға кеңес беріледі. КРТ бағдарламасын жоспарлау кезінде пациенттерді ұрықтандыру әдістерінің әрқайсысының тәуекеліне және ОЦШИ рәсімін орындау кезінде қосымша қаржылық шығысқа қатысты хабардар ету қажет. Мысалы, ОЦШИ әдісімен ұрықтандырудан кейін жүкті әйелдерде бедеулік факторы жоқ бағдарламаларда бала туылса, ҰДК және ДАС даму қаупі артады. Сондықтан да, антенатальды бақылау тактикасын анықтау және асқынулардың алдын алу үшін мұндай пациенттерді қауіп тобына қосқан жөн.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Pereira N., Palermo G. Intracytoplasmic sperm injection. Indications, Techniques and Applications. / ed. Palermo G.D., Sills E.S. – 1st ed. – Springer, Cham, 2018. – P. 9-14. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-70497-5>.
2. Wyns C., Gliozheni O., Hambartsoumian E., Strohmmer H., Petrovskaya E., Tishkevich O., Bogaerts K., Wyns C., Balic D., Antonova I., Pelekanos M., Rezabek K., Markova J., Lemmen J., Söritsa D., Gissler M., Pelkonen S., Pessione F., De Mouzon J., Tandler A., Kalantaridou S., Urbancsek J., Kosztolanyi G., Bjorgvinsson H., Mocanu E., Cloherty J., Scaravelli G., De Luca R., Lokshin V., Karibayeva S., Magomedova V., Bausyte R., Masliukaite I., Schilling C., Calleja-Agius J., Moshin V., Motrenko Simic T., Vukicevic D., Smeenk J. M. J., Petanovski Z., Romundstad L.B., Janicka A., Calhaz-Jorge C., Mesquita Guimaraes J. M., Laranjeira A. R., Rugescu I., Doroftei B., Korsak V., Radunovic N., Tabs N., Virant-Klun I., Saiz I.C., Prados Mondéjar F., Bergh C., Weder M., Buttarelli M., Primi M., Ryan H., Baranowski R., Gryshchenko M., Bergh C., Calhaz-Jorge C., De Geyter C., Kupka M.S., Motrenko T., Rugescu I., Smeenk J., Tandler-Schneider A., Vidakovic S., Goossens V. ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE // *Hum. Reprod. Open.* – 2020. – Vol. 2020(3). – P. 1-17. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa032>.
3. Adamson G.D., Zegers F., de Mouzon J., Ishihara O., Dyer S., Banker M., Chambers G., Kupka M. ICMART Preliminary World Report 2017. – June 26-July 1, 2021. – P. 5. <https://www.icmartivf.org/wp-content/uploads/ICMART-ESHRE-WR2017-Preliminary.pdf>.
4. Krog M., Prior M., Carlsen E., Loft A., Forman J., Pinborg A., Andersen A. N. Fertilization failure after IVF in 304 couples – A case-control study on predictors and long-term prognosis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. – Vol. 184. – P. 32-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.10.037>.
5. Abbas A.M., Hussein R.S., Elsenity M.A., Samaha I.I., El Etriby K.A., Abd El-Ghany M.F., Khalifa M.A., Abdelrheem S.S., Ahmed A.A., Khodry M.M. Higher clinical pregnancy rate with in-vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in treatment of non-male factor infertility: Systematic review and meta-analysis // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* – 2020. – Vol. 49(6). – P. 1010706. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101706>.
6. Johnson L.N., Sasson I.E., Sammel M.D., Dokras A. Does intracytoplasmic sperm injection improve the fertilization rate and decrease the total fertilization failure rate in couples with well-defined unexplained infertility? A systematic review and meta-analysis // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 100(3). – P. 704-711. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.04.038>.
7. Yovich J.L., Conceicao J.L., Marjanovich N., Ye Y., Hinchliffe P.M., Dhaliwal S.S. Keane K.N. An ICSI rate of 90% minimizes complete failed fertilization and provides satisfactory implantation rates without elevating fetal abnormalities // *Reprod. Biol.* – 2018. – Vol. 18(3). – P. 301-311. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2018.05.002>.
8. Boulet S.L., Mehta A., Kissin D.M., Warner L., Kawwass J.F., Jamieson D.J. Trends in Use of and Reproductive Outcomes Associated With Intracytoplasmic Sperm Injection // *JAMA.* – 2015. – Vol. 313(3). – P. 255. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.17985>.
9. Schwarze J., Jeria R., Crosby J., Villa S., Ortega C., Pommer R. Is there a reason to perform ICSI in the absence of male factor? Lessons from the Latin American Registry of ART // *Hum. Reprod. Open.* – 2017. – Vol. 2017(2). – P. 1-5. <https://doi.org/10.1093/hropen/hox013>.
10. Sustar K., Rozen G., Agresta F., Polyakov A. Use of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in normospermic men may result in lower clinical pregnancy and live birth rates // *Austral. New Zeal. J. Obstet. Gynaecol.* – 2019. – Vol. 59(5). – P. 706-711. <https://doi.org/10.1111/ajo.13004>.
11. Supramaniam P.R., Granne I., Ohuma E.O., Lim L.N., Mcveigh E., Venkatakrishnan R., Becker C.M., Mittal M. ICSI does not improve reproductive outcomes in autologous ovarian response cycles with non-male factor subfertility // *Hum. Reprod.* – 2020. – Vol. 35(3). – P. 583-594. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez301>.

12. Pinborg A., Wennerholm U.B., Romundstad L.B., Loft A., Aittomaki K., Söderström-Anttila V., Nygren K.G., Hazekamp J., Bergh C. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have an adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Upd.* – 2013. – Vol. 19. – P. 87-104. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms044>.
13. Sullivan-Pyke C.S., Senapati S, Mainigi M.A., Barnhart K.T. In vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes. // *Seminars Perinatol.* – 2017 – Vol. 41(6). – S. 345-353. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.07.001>.
14. Kamath M.S., Kirubakaran R., Mascarenhas M., Sunkara S.K. Perinatal outcomes after stimulated versus natural cycle IVF: a systematic review and meta-analysis. // *Reprod. BioMed. Online.* – 2018 – Vol. 36(1). – P. 94-101. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.09.009>.
15. Nouri K., Ott, J., Stoegbauer L., Pietrowski D., Frantal S., Walch, K. Obstetric and perinatal outcomes in IVF versus ICSI-conceived pregnancies at a tertiary care center - a pilot study // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 11(1). – P. 1-6. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-84>.
16. Dieke A.C., Mehta A., Kissin D.M., Nangia A.K., Warner L., Boulet S.L. Intracytoplasmic sperm injection use in states with and without insurance coverage mandates for infertility treatment, United States, 2000–2015 // *Fertil. Steril.* – 2018. – Vol. 109(4). – P. 691-697. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.12.027>.
17. Dyer S., Chambers G., De Mouzon J., Nygren K., Zegers-Hochschild F., Mansour R., Ishihara O., Banker M., Adamson G. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010 // *Hum. Reprod.* – 2016. – Vol. 31(7). – P. 1588-1609. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew082>.
18. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators // *Reprod. BioMed. Online.* – 2017. – Vol. 35(5). – P. 494-510. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.015>.
19. Balaban B., Brisson D., Calderon G., Catt J., Conaghan J., Cowan L., Ebner T., Gardner D., Hardarson T., Lundin K., Cristina Magli M., Mortimer D., Mortimer S., Munne S., Royere D., Scott L., Smits J., Thornhill A., Van Blerkom J., Van Den Abbeel E. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26(6). – P. 1270-1283. <https://doi.org/10.1093/humrep/der037>.
20. Farhi J., Cohen K., Mizrahi Y., Weissman A., Razieli A., Orvieto R., Should ICSI be implemented during IVF to all advanced-age patients with non-male factor subfertility? // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 17(1). – P. 1-5. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0474-y>.
21. Wang C., Buyalos R., Hubert G., Shamonki M., Blastocyst euploidy rates are not affected by intracytoplasmic sperm injection (ICSI) versus conventional insemination // *Fertil. Steril.* – 2021. – Vol. 116(3). – P. e144. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.400>.
22. Neri Q., Rosenwaks Z., Palermo G. To ICSI or Not to ICSI // *Seminars Reprod. Med.* – 2015. – Vol. 33(02). – P. 092-102. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1546825>.
23. Haas J., Miller T. E., Nahum R., Aizer A., Kirshenbaum M., Zilberberg E., Lebovitz O., Orvieto R. The role of ICSI vs. conventional IVF for patients with advanced maternal age—a randomized controlled trial // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2020. – Vol. 38(1). – P. 95-100. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01990-5>.
24. Drakopoulos P., Garcia-Velasco J., Bosch E., Blockeel C., De Vos M., Santos-Ribeiro S., Makriganakis A., Tournaye H., Polyzos N. P. ICSI does not offer any benefit over conventional IVF across different ovarian response categories in non-male factor infertility: a European multicenter analysis // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2019. – Vol. 36(10). – P. 2067-2076. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01563-1>.
25. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) for non-male factor indications: a committee opinion // *Fertil. Steril.* – 2020. – Vol. 114(2). – P. 239-245. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.032>.
26. Подзолкова Н.М., Скворцова М.Ю., Прилуцкая С.Г. Беременность после ЭКО: факторы риска развития акушерских осложнений // *Проблемы репродукции.* – 2020 – Т.26, № 2. – С. 120-131 [Podzolkova N.M., Skvorcova M.Yu., Priluckaya S.G. Beremennost' posle E'KO: faktory riska razvitiya akusherskix oslozhnenij // *Problemy reprodukcii.* – 2020 – Т.26 №2. – С. 120-131 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/repro202026021120>.
27. Кешишян Е. С., Царегородцев А. Д., Зиборова М. И. Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2014 – Т. 59, №5. – С. 15-25. [Keshishyan E.S., Tsaregorodtsev A.D., Ziborova M.I. Sostoyanie zdorov'ya i razvitie detej, rozhdennyh posle ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya // *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* – 2014 - Т.59, №5. - С. 15-22 (in Russ.)]. <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/230>.
28. Whitelaw N., Bhattacharya S., Hoad G., Horgan G. W., Hamilton M. and Haggarty P. Epigenetic status in the offspring of spontaneous and assisted conception // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29(7). – P. 1452-1458. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu094>.
29. Bouillon C., Fauque P. [Follow-up of children conceived by assisted reproductive technologies (in French)] // *Archives de Pédiatrie.* – 2013. - Vol. 20(5). – P. 575-579. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2013.02.003>.
30. Simpson J. Birth defects and assisted reproductive technologies // *Seminars Fetal Neonatal Med.* – 2014. – Vol. 19(3). – P. 177-182. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2014.01.001>.
31. Jaques A.M., Amor D.J., Baker H.G., Healy D.L., Ukoumunne O. C., Breheny S., Garrett C., Halliday J.L. Adverse obstetric and perinatal outcomes in subfertile women conceiving without assisted reproductive technologies // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94(7). – P. 2674-2679. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.02.043>.
32. Rimm A.A., Katayama A.C., Katayama K.P. A meta-analysis of the impact of IVF and ICSI on major malformations after adjusting for the effect of subfertility // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2011. – Vol. 28(8). – P. 699-705. <https://doi.org/10.1007/s10815-011-9583-z>.

## IVF VS. ICSI IN CYCLES EXCLUDING THE MALE FACTOR INFERTILITY: EXPERIENCE OF THE INSTITUTE OF REPRODUCTIVE MEDICINE

T.M. Jussubaliyeva<sup>1</sup>, K.A. Bekzatova<sup>1</sup>, S.I. Tevkin<sup>1</sup>, L.G. Baimurzaeva<sup>1</sup>,  
M.S. Shishimorova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Reproductive Medicine, Almaty, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Relevance:** Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) has been introduced into the clinical practice of assisted reproductive technologies (ART) as a treatment for patients with male factor infertility. Nowadays, there is no scientific consensus regarding the benefits of ICSI compared to standard IVF in non-male factor infertility cycles. Also, there is conflicting data on the effect of the fertilization method on the course and outcomes of pregnancies.

**The study aimed to** determine the effectiveness of ART programs after fertilization by ICSI in non-male factor infertility cycles and establish the effect of this insemination method on pregnancy outcomes.

**Methods:** We analyzed the results of 2505 fresh IVF/ICSI cycles with non-male factor infertility and 340 medical records of pregnancies in patients treated from 2012 to 2018 at the Institute of Reproductive Medicine (Almaty, Kazakhstan) to compare their effectiveness. The study cohort was divided into two age categories: below 35 and above 35 years of age.

**Results:** The performed analysis have shown a significant increase in the fertilization rate (FR) after ICSI compared to IVF in both female age categories ('below the age of 35': 82.36 vs. 68.43%, 'above the age of 35' – 80.7 vs. 67.68 %, respectively ( $p < 0.001$ )). The data demonstrated there was no statistical difference ( $p > 0.05$ ) in the clinical pregnancy rate (CPR) between IVF and ICSI in both female age categories ('below the age of 35' – 46.02 vs. 50.62%, 'above the age of 35' – 44.1 vs. 43.05%, in IVF vs. ICSI, respectively). In addition, there was no statistical difference ( $p > 0.05$ ) in the live birth rate in both female age categories ('below the age of 35' – 32.54 vs. 33.62%, 'above the age of 35' – 24.88 vs. 28.31%, in IVF vs. ICSI, respectively). It was also noted that in pregnancies resulting from non-male factor ICSI cycles, patients significantly more frequently ( $p \leq 0.05$ ) experience natal complications such as low birth weight and fetal growth retardation (FGR).

**Conclusion:** In non-male factor cycles, the ICSI method increases the fertilization rate but does not affect the outcome of the ART cycle. We recommend reconsidering the routine use of ICSI in patients with non-male factor infertility and other indications for ICSI. In our study, the risks of fetal growth retardation or/and low birth weight were increased in pregnancies resulting from the ICSI cycle compared to women who achieved pregnancy after an IVF cycle.

**Keywords:** assisted reproductive technologies, infertility factor, intracytoplasmic injection (ICSI), in vitro fertilization (IVF), obstetric complications, pregnancy outcomes.

### Данные авторов

**Т.М. Джусубалиева** – директор Института Репродуктивной Медицины, врач акушер-гинеколог высшей категории, кандидат медицинских наук, эксперт ВОЗ по репродуктивному здоровью, Алматы, Казахстан; jussubaliyeva.t@irm.kz, <https://orcid.org/0000-0001-8194-764X>

**К.А. Бекзатова** – помощник генетика в лаборатории ПГД, в Институте Репродуктивной Медицины, Алматы, Казахстан; bekzatova.k@irm.kz, <https://orcid.org/0000-0001-8495-647X>

**С.И. Тевкин** – кандидат биологических наук, эмбриолог лаборатории ВРТ, Институт Репродуктивной Медицины, Алматы, Казахстан, tevkins@rambler.ru / <https://orcid.org/0000-0003-4876-0327>

**Л.Г. Баймурзаева** – зав. поликлинического отделения, врач акушер-гинеколог высшей категории, Алматы, Казахстан baimurzaeva.l@irm.kz, <https://orcid.org/0000-0003-4285-0823>

**М.С. Шишиморова** – канд. биол. наук, генетик, руководитель по науке Института репродуктивной медицины, Алматы, Казахстан, shishimorova\_m@irm.kz, <https://orcid.org/0000-0002-8957-2851>

**Корреспондирующий автор:** Бекзатова Камила Адидовна, bekzatova.k@irm.kz, ул. Толе би 99, Алматы 050012, Республика Казахстан.

### Вклады авторов:

вклад в концепцию – Т.М. Джусубалиева, М.С. Шишиморова

научный дизайн – Т.М. Джусубалиева, М.С. Шишиморова

исполнение заявленного научного исследования – К.А. Бекзатова

интерпретация заявленного научного исследования – К.А. Бекзатова, С.И. Тевкин, Л.Г. Баймурзаева, М.С. Шишиморова

создание научной статьи – К.А. Бекзатова, С.И. Тевкин, Л.Г. Баймурзаева, М.С. Шишиморова

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование исследования:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.