

EKSTRAKORPORAL MAYALANMADAN
SONRA BAŞ VERƏN PERİNATAL FƏSADLAR

Rzakuliyeva L.M., Aslanova R.A.*

*Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu**Mamalıq və ginekologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan*

Məqalədə ekstrakorporal mayalanmanın aparılmasından sonra baş verən perinatal fəsadların müxtəlif məsələlərini əks etdirən ədəbiyyat icmalı təqdim olunmuşdur. Bu problem üzrə aparılan tədqiqatların aşkar edilməsi üçün elmi ədəbiyyatın sisteməlik axtarışı PubMed/MEDLINE, EMBASE, COCHRANE və eLIBRARY («yardımçı reproduktiv texnologiyalar», «ekstrakorporal mayalanma», «perinatal fəsadlar» açar sözlər üzrə) məlumatlar bazasında həyata keçirilmişdir.

Açar sözlər: yardımçı reproduktiv texnologiyalar, ekstrakorporal mayalanma, perinatal fəsadlar.

Müasir dövrdə reproduktiv sağlamlığın pozulması problemi təkcə mama-ginekoloji təcrübədə aktual deyildir, həmçinin sosial-demoqrafik və iqtisadi əhəmiyyət daşıyır. Sonsuzluq özündə ictimai səhiyyənin qlobal problemini ehtifa edərək dünyada təqribən 48 milyon ər-arvad cütlüyünü və reproduktiv yaşlı 186 milyon şəxsi əhatə edir [9, 10]. Statistik hesablamalara görə, 8-29% ər-arvad cütlüyündə özbaşına hamiləlik baş vermir [7, 10]. Problemin aktuallığı onunla şərtlənmişdir ki, bütün dünyada sonsuzluqdan əziyyət çəkən ər-arvad cütlüyünün sayı durmadan artır.

Cütlüyün sonsuzluğu müxtəlif səbəblərlə bağlıdır: birincili və ikincili sonsuzluq, hamiləliyin başa çatmaması, perinatal itkilər [10]. Sonsuzluğun konkret səbəblərinin aşkar edilməsi və sonradan onların korreksiyası çox vaxt təbii yolla hamiləliyin baş verməsinə şərait yaradır, lakin bir sıra hallarda yardımçı reproduktiv texnologiyaların (YRT) tətbiq edilməsinə ehtiyac yaranır.

Çoxsaylı tədqiqatların məlumatları onu təsdiq edir ki, müasir dünyada YRT-nin istifadəsinə tələbat daima artır [13, 16, 17]. Bu, əsas etibarilə xronik stress ilə müşayiət olunan şəhər həyat ritmi ilə bağlıdır – o, sağlam qidalanma prinsiplərini pozmaqla sağlamlıq indeksini aşağı salır ki, bu da hamiləliyin baş verməsi şanslarına mənfi təsir göstərir. YRT proqramlarına sonsuzluğun səbəbləri verifikasiya olunan və fertilliyin reallaşması strategiyası müəyyən edilən qadınlar daxil edirlər [16, 17].

Klinik təcrübədə YRT metodlarının, o cümlədən ekstrakorporal mayalanma (EKM) və embrionun köçürülməsi (EK) metodlarının tətbiq olunması son onilliklərdə reproduktiv təbabətin ən mühüm nailiyyətlərindən biri olmuşdür.

*e-mail: rahshanda@yahoo.com

Ekstrakorporal mayalanma hazırda tam əsaslı olaraq qadın, kişi və qarışıq sonsuzluğun faktiki hər hansı formalarını dəf etməyə imkan verən ən effektiv alət kimi nəzərdən keçirilir. EKM metodunun tətbiq olunması bir çox ər-arvad cütlüklərində hamiləliyin baş verməsinə nail olmağa imkan vermişdir [7, 16]. Aparılan çoxlu sayda tədqiqatların məlumatlarına əsasən, YRT-dan sonra hamiləliyin baş verməsinin orta tezliyi bütün dünyada 30-40%-ə yaxın təşkil edir [9, 10, 16].

EKM proqramı effektiv mayalanmanı təmin edir, lakin bu zaman hamiləliyin təqibi və induksiya olunmuş hamiləlik keçirən pasiyentlərdə doğuşun aparılması taktikası üzrə optimal yanaşmaların axtarılması problemini yaradır. EKM proqramında iştirak etdikdə hamiləliyin baş verməsi yalnız birinci mərhələ sayılır, ondan sonra hamiləliyin saxlanması və sağlam uşağın doğulması məsələləri də az əhəmiyyətli sayılmır [6, 16, 23]. Sonsuz olan ər-arvad cütlüklərində reproduktiv sağlamlığın korreksiyası özündə təkcə arzu olunan hamiləliyin baş verməsini, təhlükəsiz doğuşun təmin edilməsini deyil, həm də sağlam nəslin inkişaf etməsini cəmləşdirməlidir [6, 7, 17]. Reproduktiv texnologiyaların metodlarının tətbiq edilməsindən sonra inkişaf edən hamiləliyin gedişinin xüsusiyyətləri bir tərəfdən – sonsuzluğun etioloji amilləri ilə, digər tərəfdən – superovulyasiyanın stimulyasiyası proqramında hormonterapiyanın istifadə edilməsi ilə şərtlənmişdir.

YRT-nin tətbiq edilməsindən sonra qənaətbəxş perinatal fəsadlar hestasiyasının ≥ 37 həftəlik müddətində birdövlü doğuşların olması və doğulduqda bədən çəkisinin ≥ 2500 qr təşkil etməsi sayılır [12,

15]. Lakin ananın və dölün orqanizminə YRT-nin təsirləri axıradək öyrənilməmişdir. Ədəbiyyat məlumatlarına əsasən, EKM və EK-dən sonra yüksək faizlə perinatal itkilər və yenidoğulmuşların xəstələnməsi qeyd olunur [1, 16, 23]. Uşaqların sağlamlığının xüsusilə dəyərli olmasını nəzərə alaraq, perinatal fəsadların göstəricilərinin yaxşılaşmasına yönəldilmiş hamiləliyin və doğuşların təqibi taktikası hazırlanır.

YRT proqramı ilə dünyaya gələn yenidoğulmuşların sağlamlıq vəziyyəti hazırkı gündə kifayət qədər öyrənilməmişdir, onların xəstələnməsi üzrə məlumatlar isə bir-birinə ziddir. Hazırda uşaqların sağlamlığı bilavasitə EKM və ya valideynlərin nigahlarında sonsuzluğun birincili səbəbləri ilə bağlı olub-olmaması haqqında vahid bir fikir yoxdur. EKM vasitəsilə doğulmuş uşaqların sağlamlığına həsr edilmiş ədəbiyyat məlumatları birmənalı deyildirlər, çünki uşaqların sağlamlığı problemlərinin müxtəlif amillərlə qarşılıqlı əlaqəsi məsələsi açıq olaraq qalır [6, 11, 12, 23].

Birinci – onu qeyd etmək lazımdır ki, YRT-nin tətbiq olunması sayəsində dölün mayalanması, inkişaf etməsi və yetişməsi fizioloji normadan kəskin şəkildə fərqlənən şəraitlərdə baş verir. Embriyunun implantasiyaöünü mərhələdə ətraf mühitin müxtəlif amillərinə qarşı həssaslığı çox yüksəkdir və bu, dölün patologiyalarının formalaşmasının səbəbi ola bilər [1, 15, 23]. İkincisi – EKM qrupundan olan uşaqlarda neonatal dövrün patoloji gedişinə aşağıdakılar şərait yaradır: böyük reproduktiv yaş və ananın somatik qeyri-rifah halı, ağırlaşmış mama-ginekoloji anamnez, yumurtalıqların aktivliyinin stimulyasiyası, vaxtındanəvvəl baş verən doğuşlar və çoxdöllük [1, 5]. Üçüncüsü – qadının çoxmərhələli şəkildə dərman hazırlığı və induksiya olunmuş hamiləliyin hormonal vasitələrlə müşayiət olunması [15, 23]. YRT-nin, o cümlədən EKM-nin tətbiqindən sonra baş verən hamiləliklərin fəsadlarının və uşaqların vəziyyətlərinin təhlili zamanı bir neçə mühüm məqamlar ayırd edilmişdir [1, 3-6, 14, 15]: perinatal aspektlər; anadangəlmə anomaliyaların yaranması tezliyi; epigenetik pozğunluqlar və uşaq onkoloji xəstələnməsi; sağlamlığın uzaq fəsadları.

Perinatal aspektlər. Mamalıq təcrübəsində başlıca qeyri-qənaətbəxş perinatal fəsadlara bunlar aiddir: yarımqıq doğulma, hestasiya yaşında yeni-

doğulmuşun aşağı bədən çəkisi, doğulduqda aşağı bədən çəkisi, anadangəlmə anomaliyaların olması, beyin qan dövranının pozulması və doğulduqda tənəffüs poğunluqları sindromu, yüksək perinatal ölüm səviyyəsi [5, 11, 12, 15]. EKM-dən sonra baş verən hamiləliklər zamanı operativ doğuşların tezliyi populyasion tezlikdən 1,5 dəfə çox olur, ona görə də, belə uşaqlarda sinir sisteminin perinatal zədələnmələrinin riski yüksəkdir ki, bu da özünü periventrikulyar leykomalyasiyalar, infeksiya proseslər, erkən və gec neonatal xəstələnmə və ölüm göstəricisi ilə bürüzə verir [12, 18, 22]. Ölü doğuşlar da həmçinin qeyri-əlverişli perinatal fəsadlara aiddir. Bir çox müəlliflər qeyd edirlər ki, EKM-dən sonra inkişaf edən birdöllü hamiləlik zamanı ölü doğuş və neonatal ölüm göstəriciləri ümumi populyasiyadakı göstəricilərdən fərqlənmir, çoxdöllü hamiləlik zamanı isə bu göstəricilər doğuş anında hestasiyanın müddətindən və yenidoğulmuşların bədən çəkisindən asılıdır [5, 15, 18]. Bundan başqa, EKM sayəsində doğulmuş uşaqlarda intranatal asfiksiyanın, bətdaxili hipoksiyanın, patoloji hiperbilirubinemiyanın və tənəffüs pozğunluqları sindromunun yüksək tezliyə malik olması aşkar edilir [6, 12, 15]. Bu, ilk növbədə poliembriyal köçürmələr zamanı çoxdöllük ilə izah edilir. Bu vəziyyətlər, bir qayda olaraq, uşaqlara əlavə qulluq göstərilməsini tələb edir və uşağın gələcək inkişafına və sağlamlığına mənfi təsir göstərə bilər [5].

Anadangəlmə inkişaf qüsurlarının yaranması riski. YRT metodlarının köməyi ilə doğulmuş uşaqlarda anadangəlmə inkişaf qüsurları (AİQ) problemi daha çox aktualdır, çünki sistemik icmalların və metanalizlərin məlumatlarına əsasən, induksiya olunmuş hamiləlikdən doğulmuş uşaqlarda AİQ-nin tezliyi spontan hamiləlikdən yüksəkdir [3, 4, 20, 22]. Ədəbiyyat məlumatlarına əsasən, YRT-dən sonra doğulmuş uşaqlarda inkişaf qüsurlarının tezliyi populyasion göstəricilərdən 15-40% yüksəkdir [4]. hadisələrin təqribən yarısında AİQ-nin inkişafını hər hansı konkret səbəblə əlaqələndirmək olmur. Lakin bəzi risk amilləri onların inkişafında müəyyən rol oynaya bilər. Müəyyən edilmişdir ki, anadangəlmə inkişaf qüsurlarının formalaşması üçün risk amilləri ola bilər: anada sidik-ifrazat sisteminin xronik iltihabi xəstəlikləri, anamnezdə «ölmüş» hamiləlik, anamnezdə özbaşına düşüklər, kişi sonsuzluq amili, fetoplasentar çatışmazlıq,

hamiləliyin pozluması təhlükəsi, hamiləlik vaxtı kolpit [3].

EKM zamanı daha tez-tez rast gələn qüsurlara qida borusunun və anusun atreziyası aiddir [3, 4]. Müəyyən edilmişdir ki, EKM nəticəsində baş verən həm birdövlü, həm də çoxdövlü hamiləlikdən doğulmuş uşaqlarda anorektal qüsurların yüksək inkişaf riski qeydə alınır. İnkişaf qüurları arasında həmçinin sinir borusunun qüsurları və anadangəlmə ürək qüsurları üstünlük təşkil edir [4]. YRT sayəsində doğulmuş uşaqlarda görmə orqanlarının anadangəlmə qüsurları 26% halda aşkar edilmişdir ki, buraya anadangəlmə katarakta, görmə sinirinin hipoplaziyası, tor qişanın idiopatik atrofiyası, anadangəlmə qlaukoma, mikroftalmiya ilə birlikdə koloboma və retinoblastoma daxildir [3, 8]. EKM uşaqlarda retinopatiyanın inkişafı üçün risk amili hesab edilir [3]. AİQ-nin tezliyinin aşağı salınması üçün qadınların süni mayalandırmaya qədər hərtərəfli müayinəsinin aparılması və müalicəsi, hamiləlik vaxtı pasiyentlərin vaxtlı-vaxtında və səylə təqib olunması, prenatal diaqnostikanın vaxtında aparılması vacibdir.

Epigenetik pozulmalar və uşaq onkoloji xəstəlikləri. Müasir dövrdə EKM vasitəsilə doğulmuş uşaqların sağlamlığının epigenetik pozulmalarla mümkün əlaqəsi getdikcə aktual məsələyə çevrilir. Belə ki, genom imprintinqinə - ananın və ya atanın allel genlərinin ekspressiyasının tənzimlənməsi mexanizminə böyük diqqət verilir. Imprintinq embrionun böyüməsinin, cift və neyrodavranış funksiyalarının tənzimlənməsində əhəmiyyətli rol oynayır. Bu genlərdə baş verən mutasiya patoloji plasentasiya və dölün anomal böyüməsi şəklində ağırlaşmalar törədə bilər [12, 13, 21]. Qametogenez vaxtı baş verən epigenetik modifikasiyalar imprintinqin birincili markerləri qismində iştirak edirlər.

Son illər ədəbiyyatda YRT tətbiq etməklə doğulmuş uşaqlarda onkoloji xəstəliklərin yaranması riskinə böyük diqqət ayrılır [11, 19, 21]. YRT-dan sonra doğulmuş uşaqların sayının artması ilə bərabər belə uşaqlarda embrional şişlərin, o cümlədən leykozların, neyroblastomanın, retinoblastomanın, histiositomanın riskinin artması barəsində

məlumatlar meydana çıxmışdır. Çoxsaylı tədqiqat işlərində qeyd edilir ki, bu xəstəliklərin yüksək riski reproduktiv texnologiyaların aparılması proseduru ilə bağlı deyildir, bir çox amillərin, məsələn, yarımçıq doğulma və asfiksiyanın fəsadı sayılır. Bundan başqa, müəlliflərin fikrincə, uşaq onkoloji patologiyası valideynlərin bəzi xüsusiyyətləri, xüsusilə də onların qeyri-fertil statusu ilə izah edilir [6-8, 21].

Sağlamlığın uşaq fəsadları. EKM vasitəsilə doğulmuş uşaqların fiziki parametrlərini qiymətləndirən işlərin əksəriyyətində orta populyasiyon göstəricilərlə müqayisədə nəzərə çarpan fərqləri qeyd edilmir [14, 19]. Bəzi tədqiqat işlərində [8, 20] 2 yaşa qədər olan bu uşaqların bədən çəkisinə və uzunluğuna görə xeyli geri qalması göstərilmişdir ki, bu, çoxdövlü hamiləliklərin və vaxtından əvvəl baş verən doğuşların nisbətən böyük sayı ilə izah edilir. Tədqiqatçıların əksəriyyəti uşaqların ümumi populyasiyası ilə müqayisədə uşaq xəstələnməsinin göstəricilərində fərqləri aşkar etmirlər [14, 19]. Eyni zamanda ədəbiyyatda EKM-dən sonra doğulmuş uşaqlarda ürək-damar və endokrin patologiyanın inkişafının artan riski barəsində məlumatlar verilir [20]. EKM-dən sonra vaxtında doğulmuş uşaqlarda nevroloji fəsadların qiymətləndirilməsi üzrə aparılan tədqiqatların (18 yaşa qədər) əksəriyyəti kontrol qrupdan fərqləri aşkar etmir [2, 6, 11].

Beləliklə, YRT metodlarının hamiləliyin gedişinə təsiri və bu qrupdan olan qadınlarda perinatal fəsadların qiymətləndirilməsi mübahisəli məsələ olaraq qalır. Çox təəssüf ki, EKM-ə sağlam cütlüklər gəlmirlər, EKM-dən sonra baş verən hamiləlik – yüksək riskli hamiləlikdir, son illər isə YRT-ə böyük reproduktiv yaşlı pasiyentlər müraciət edirlər. EKM böyük sayda sonsuz cütlüklərə nəsil sahibi olmaq imkanını verir. Lakin bu metodla doğulmuş uşaqların sağlamlığı üçün əlavə risklərin olması istisna edilmir. Ədəbiyyat məlumatları EKM-dən sonra doğulmuş uşaqlarda müxtəlif perinatal və epigenetik pozulmaların, inkişaf qüsurlarının, o cümlədən bu vəziyyətlərin fəsadlarının – neonatal və körpə xəstələnməsi və ölümünün yaranması riskinin yüksək olmasını təsdiq edir.

ƏDƏBİYYAT – ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Аржанова О.Н., Пайкачева Ю.М., Рулева А.В., Капустин Р.В., Ничипорук Н.Г. Причины акушерских осложнений у пациенток после вспомогательных репродуктивных

технологий // Журнал акушерства и женских болезней, 2017; 3:66:25-33.

2. Бохан Т.Г., Силаева А.В., Терехина О.В. Влияние здо-

- ровья матери на психическое развитие и здоровье детей, рожденных с помощью экстракорпорального оплодотворения, в лонгитуде // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология, 2022; 13(4): 407-420.
3. Замора В.В. Патоморфология пороков развития у детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения // Forcipe. 2020; 3(S1): 646-647
4. Кузьмичев К.А., Тюмина О.В., Чертухина О.Б. Врожденные пороки развития и хромосомные аномалии у детей после ЭКО // Здоровье и образование в XXI веке. 2018; 20(1): 82-86.
5. Лаврентьева К.И., Трифонова Н.С., Жукова Э.В., Александров Л.С. Особенности течения многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023; 22(3): 5-10.
6. Лежнина И.В., Токарев А.Н., Подлевских Т.С., Беляков В.А. Состояние здоровья детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66 (4): 214-215.
7. Лысенко И.М. Бесплодный брак и здоровье детей, родившихся в результате вспомогательных репродуктивных технологий // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2019; 18(3):211-216.
8. Малышкина А.И., Матвеева Е.А., Филькина О.М., Ермакова И.С. Состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся после экстракорпорального оплодотворения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019; 64 (1): 39-45.
9. Оразов М.Р., Радзинский В.Е. Локшин В.Н. Бесплодный брак. Версии и контраверсии. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 404 с.
10. Подзолкова Н.М. Бесплодие. Диагностика, современные методы лечения. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 144 с.
11. Проватар Н.П., Кузьмин В.Н., Каширская Е.И., Пименова Н.Р. Анализ состояния здоровья детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения // Лечащий врач. 2022; 5-6: 54-56.
12. Рудакова Е.Б., Замаховская Л.Ю., Стрижова Т.В., Трубникова О.Б., Татарина Л.В. Исходы экстракорпорального оплодотворения как мультифакториальная проблема клинической репродуктологии // Медицинский совет. 2015; 9:84-91.
13. Чараева А.В., Макарова Н.П., Драпкина Ю.С., Калинина Е.А. Новые достижения в понимании молекулярных механизмов имплантации эмбриона человека в программах экстракорпорального оплодотворения // Акушерство и гинекология. 2023; 3: 21-28.
14. Bergh C, Wennerholm U.B. Long-term health of children conceived after assisted reproductive technology // Upsala Journal of Medical Sciences. 2020; 125(2):152-157
15. Berntsen S, Larsen EC, la Cour Freiesleben N, Pinborg A. Pregnancy outcomes following oocyte donation // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2021 Jan;70: 81-91.
16. Chmel R.Jr., Āekal M. Assisted reproductive methods – current status and perspectives // Ceska Gynekol. 2020; 85(4):244-253
17. Gliozheni O, Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE // Human Reproduction. 2017; 32(10):1957-1973
18. Ishii R, Shoda A, Kubo M, Okazaki S. Identifying a possible factor for the increased newborn size in singleton pregnancies after assisted reproductive technology using cryopreserved embryos, in comparison with fresh embryos // Reproductive Medicine and Biology. 2018; 17(3): 307-314.
19. Malyshkina A, Matveeva E. The state of health of children of the first year of life born after in vitro fertilization // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2019;64(1):39-45
20. Moreno-Sepulveda J, Checa MA. Risk of adverse perinatal outcomes after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis // J Assist Reprod Genet. 2019 Oct;36(10):2017-2037
21. Novakovic B, Lewis S, Halliday J, Kennedy J et al. Assisted reproductive technologies are associated with limited epigenetic variation at birth that largely resolves by adulthood // Nat Commun. 2019; 10(1):3922.
22. Sha T, Yin X, Cheng W, Massey I. Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: a metaanalysis // Fertility and Sterility. 2018; 109(2):330-342.
23. Silaeva A. Mother's health as a factor in the mental development and health of children born through in vitro fertilization. Tomsk, 2021, 213 p.

РЕЗЮМЕ

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Рзакулиева Л.М., Асланова Р.А.

*Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей им. А.Алиева,
кафедра акушерства и гинекологии, Баку, Азербайджан*

В статье представлен обзор литературы, отражающий вопросы перинатальных исходов после проведения экстракорпорального оплодотворения. Систематический поиск научной литературы проводился в базах дан-

ных PubMed/MEDLINE, EMBASE, COCHRANE и eLIBRARY для выявления исследований по данной проблеме (по ключевым фразам «вспомогательные репродуктивные технологии», «экстракорпоральное оплодотворение», «перинатальные исходы»).

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, перинатальные исходы, новорожденные.

SUMMARY

PERINATAL OUTCOMES AFTER IN VITRO FERTILIZATION

Rzakuliyeva L.M., Aslanova R.A.

*Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev,
Department of Obstetrics and Gynecology, Baku, Azerbaijan*

The article presents a literature review reflecting the issues of perinatal outcomes after in vitro fertilization. A systematic search of the scientific literature was conducted in the PubMed/MEDLINE, EMBASE, COCHRANE and eLIBRARY databases to identify studies on this issue (using the key phrases “assisted reproductive technologies”, “in vitro fertilization”, “perinatal outcomes”).

Keywords: assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, perinatal outcomes, newborns.

Redaksiyaya daxil olub: 03.10.2023

Çapa tövsiyə olunub: 24.10.2023

Rəyçi: t.ü.e.d. P.M.Əliyeva