

КОРОТЧЕНКО

Ольга Евгеньевна

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ
РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ И ПРИВЫЧНЫМ
ВЫКИДЫШЕМ В АНАМНЕЗЕ
НА ОСНОВАНИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ
ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА

14.01.01- акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Долгушина Наталия Витальевна

Официальные оппоненты:

Доброхотова Юлия Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, заведующая

Калугина Алла Станиславовна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, кафедра акушерства, гинекологии и неонатологии лечебного факультета, профессор

Ведущая организация: ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита состоится «16» апреля 2019 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.125.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» по адресу 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации http://sciense.ncagp.ru/upfiles/pdf/KorotchenkoOE_diss.pdf

Автореферат разослан «___» _____ 201 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, доцент

Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Привычный выкидыш (ПВ) - это потеря 2-х и более беременностей до 22 недель гестации, которое наблюдается у 2-5% супружеских пар (Сидельникова В.М, 2002). Причинами ПВ являются анеуплоидии эмбриона, гормональные нарушения и пороки развития гениталий у женщины, инфекционно-воспалительные заболевания, тромбофилии и иммунологические нарушения (El Nacheh H, 2017). Анеуплоидии эмбриона/плода занимают примерно 10% в структуре ПВ (Jia C.-W, 2015). При этом анеуплоидии могут быть связаны с поздним репродуктивным возрастом женщины, различной экстрагенитальной патологией и заболеваниями репродуктивной системы. Единственным способом лечения ПВ, связанного с повторной анеуплоидией эмбрионов, является применение методик вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с проведением преимплантационного генетического скрининга (ПГС) для отбора эуплоидных эмбрионов и переноса их в полость матки.

В отличие от преимплантационной генетической диагностики (ПГД), которая показана парам с высоким риском врожденных аномалий у потомства, ПГС проводится с целью профилактики у потомства врожденных аномалий, не связанных с носительством известных мутаций. В клинической практике показаниями для проведения ПГС являются: возраст матери более 35 лет, ПВ, повторные неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения и неудовлетворительное качество эмбрионов в предыдущих программах ВРТ (Collins S.C, 2017). ПГС является методом, предотвращающим перенос эмбрионов с аномальным числом хромосом (анеуплоидии и числовые нарушения кариотипа). Благодаря этому методу диагностики возможно производить селекцию эуплоидных эмбрионов, что, в свою очередь, увеличивает частоту наступления беременности, уменьшает репродуктивные потери и риск рождения детей с генетическими нарушениями. Именно поэтому оценка эффективности ПГС в исходах программ ВРТ у женщин с ПВ является весьма актуальным направлением.

В качестве методик ПГС в настоящее время используют флуоресцентную гибридизацию in situ (FISH, от англ. - fluorescent in situ hybridization), метод сравнительной геномной гибридизации (CGH, от англ. - comparative genomic hybridization) и секвенирование следующего поколения (NGS, от англ. - next generation sequencing). Каждый из этих методов имеет ряд преимуществ и недостатков. FISH используется для определения пола эмбриона и для диагностики хромосомной патологии. Ограничением этого метода является число хромосом, которые можно исследовать (максимум 12). Методы CGH и NGS позволяют анализировать одновременно 24 хромосомы, но являются весьма дорогостоящими. При этом в настоящее время окончательно не определена роль этих методов диагностики в группе пациенток с привычным выкидышем.

Применение ПГС может увеличить частоту наступления беременности у пациенток с ПВ, а также снизить риск рождения детей с генетическими нарушениями. Оценка клинико-экономической эффективности ПГС важна для выбора тактики ведения пациенток с ПВ в программах ВРТ.

Степень разработанности темы исследования

Применение преимплантационного генетического скрининга способно повысить эффективность программ ВРТ. При этом риск развития анеуплоидии эмбрионов и эффективность программ ВРТ с применением ПГС у пациенток с привычным выкидышем остается дискуссионным вопросом. Не известна клинико-экономическая целесообразность применения ПГС в реализации программ ВРТ у пациенток с привычным выкидышем.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения привычного выкидыша с помощью дифференцированного применения вспомогательных репродуктивных технологий и преимплантационного генетического скрининга.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-анамнестические факторы риска привычного выкидыша у пациенток программ ВРТ.

2. Провести анализ исходов программ ВРТ у пациенток с привычным выкидышем с учетом параметров оогенеза, раннего эмбриогенеза и клинико-лабораторных данных пациенток.

3. Определить частоту и типы анеуплоидии эмбрионов у пациенток с привычным выкидышем.

4. Сравнить эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий при использовании ПГС и без его применения у пациенток с привычным выкидышем.

5. Провести анализ клинико-экономической эффективности программ ВРТ с применением ПГС у пациенток с привычным выкидышем.

Научная новизна

Выявлены клинико-лабораторные факторы, влияющие на эффективность программ ВРТ у пациенток с привычным выкидышем.

Определена доля генетического фактора (анеуплоидии эмбрионов) в структуре привычного выкидыша.

Проведена оценка клинической эффективности программы интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ) с проведением преимплантационного генетического скрининга методом сравнительной геномной гибридизации в реализации программ ВРТ у пациенток с привычным выкидышем.

Выявлена и обоснована клиническо-экономическая эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий с применением преимплантационного генетического скрининга у пациенток с привычным выкидышем в различных клинических подгруппах.

Практическая значимость

Обоснована целесообразность применения преимплантационного генетического скрининга при проведении программ ВРТ для лечения привычного выкидыша.

Определена группа пациенток, у которых применение программ ВРТ с преимплантационным генетическим скринингом позволяет достичь максимальной эффективности лечения привычного выкидыша.

Проведен анализ клинико-экономической эффективности программ ВРТ с преимплантационным генетическим скринингом методом сравнительной геномной гибридизации у женщин с привычным выкидышем, что послужило обоснованием его применения в данной когорте пациенток

Методология и методы исследования

Проведено ретроспективное и проспективное обследование супружеских пар в программах ВРТ с привычным выкидышем в анамнезе. Пациенты были обследованы в соответствии с приказом Минздрава России №107н от 30.08.2012 г. ПГС проводился методом микроматричной CGH (aCGH) на 5-е сутки культивирования эмбрионов путем биопсии трофэктодермы.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациентки с бесплодием в программах ВРТ при наличии привычного выкидыша в анамнезе имеют меньшие шансы живорождения (в 1,4 раза ниже) и более высокие шансы невынашивания беременности (в 4,4 раза выше).

2. У пациенток программ ВРТ с привычным выкидышем в анамнезе отмечается более высокий риск анеуплоидии эмбрионов (в 1,7 раз чаще), среди которых преобладает полисомия 13,16, 18,19, 21 и половых хромосом, и моносомия 16,18 и 21 хромосом.

3. У пациенток программ ВРТ с привычным выкидышем в анамнезе проведение преимплантационного генетического скрининга методом сравнительной геномной гибридизации путем биопсии трофэктодермы на 5-й день культивирования эмбрионов является выгодной клинико-экономической стратегией и повышает шансы живорождения в 2,4 раза, а в подгруппе пациенток 30-39 лет с нормальным ИМТ (≤ 24 кг/м²) - в 5 раз.

Личный вклад автора

Автор принимала участие в выборе темы научной работы, разработке цели и задач исследования, в проведении и интерпретации результатов лабораторных, в том числе генетических исследований, в обобщении и статистической обработке полученных данных. Автором лично осуществлялось обследование и ведение супружеских пар на всех этапах лечения бесплодия в программе ИКСИ и переноса эмбрионов (ПЭ).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Апробация результатов

Основные положения работы были доложены на XVIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2017», Москва, 2017; X Юбилейном региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя», Геленджик, 2017; XI Международном конгрессе по репродуктивной медицине, Москва, 2017; XXVII Ежегодная международная Конференция РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» - Санкт-Петербург, 2017; XII Международном конгрессе по репродуктивной медицине, Москва, 2018.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены и используются в практической работе отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия (заведующий д.м.н., доцент Калинина Е.А.), лаборатории молекулярно-генетических методов (заведующий к.м.н. Донников А.Е.) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор академик РАН Сухих Г.Т.). Материалы и результаты исследования включены в лекции и практические занятия для клинических ординаторов и аспирантов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Результаты исследования изложены в 15 печатных работах, из которых 8 изданы в рецензируемых научных журналах,

рекомендуемых ВАК: журналах «Акушерство и гинекология» (импакт-фактор 0,860), «Гинекология» (импакт-фактор 0,699), «Проблемы репродукции» (импакт-фактор 0,534), «Медицинский совет» (импакт-фактор 0,435).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена в традиционной форме. Состоит из оглавления, списка принятых сокращений, введения, обзора литературы, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа представлена на 127 страницах машинописного текста, иллюстрирована 11 рисунками и 45 таблицами. Библиографический указатель включает 9 работ на русском языке и 186 работ на английском языке.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия и лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

В ретроспективное и проспективное когортное исследование были включены 364 супружеские пары. На основании наличия ПВ в анамнезе и проведения ПГС они были разделены на 4 группы: группа 1 - 100 пациенток с ПВ, которым не проводился ПГС; группа 2 - 100 пациенток без ПВ, которым не проводился ПГС; группа 3 - 96 пациенток с ПВ, которым проводился ПГС; группа 4 - 68 пациенток без ПВ, которым проводился ПГС. Оценивались шансы наступления беременности и живорождения в расчете на одну программу ИКСИ в зависимости от наличия ПВ и проведения ПГС, в том числе в различных подгруппах пациенток с учетом возраста, индекса массы тела (ИМТ), показателей спермограммы и числа полученных blastocyst.

Критериями включения в исследование явились: нормальный кариотип обоих супругов, селективный перенос одного эмбриона, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были: наличие противопоказаний к ВРТ, аномалии строения

внутренних половых органов, антифосфолипидный синдром, наличие тяжелой формы патоспермии у мужчины, любые состояния и осложнения, требующие отмены переноса эмбриона в изучаемом цикле, использование донорской яйцеклетки или суррогатного материнства.

Все включенные в исследование пациенты были обследованы согласно приказу Минздрава России №107н от 30.08.2012 г. "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению". Показаниями для ПГС у пациенток без ПВ были: поздний репродуктивный возраст, множественные неудачные попытки программ ВРТ в анамнезе, плохое качество полученных эмбрионов.

Стимуляция яичников проводилась по протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ант-ГнРГ) препаратами рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) или комбинированного препарата рФСГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ). В качестве триггера овуляции использовался хорионический гонадотропин (ХГ) в дозе 8 000 - 10 000 МЕ, а при риске развития синдрома гиперстимуляции яичников - агонист ГнРГ (а-ГнРГ) в дозе 0,2 мг или сочетание а-ГнРГ с низкими дозами ХГ (1500 МЕ).

Все зрелые ооциты подвергались оплодотворению методом ИКСИ. Морфологическая оценка ооцитов проводилась эмбриологом на 5-е сутки культивирования. Учитывались морфологические характеристики эмбрионов в соответствии с классификацией Гарднера. К эмбрионам отличного качества относили бластоцисты 4 или 5 класса с качеством внутриклеточной массы и трофэктодермы (ТФЭ) категории А.

Процедура ПГС проводилась методом микроматричной CGH (aCGH) на 5-е сутки культивирования эмбрионов путем биопсии ТФЭ и состояла из трех этапов: биопсии ТФЭ, фиксации исследуемых клеток на предметном стекле, а затем молекулярно-цитогенетической диагностики единичных клеток. Все эуплоидные эмбрионы подвергались крио консервации на 5-е сутки культивирования, и ПЭ осуществлялся в криоциклах.

Культивирование и перенос эмбрионов, ведение посттрансферного периода и диагностика беременности осуществлялись по стандартизированным методикам.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью таблиц «Microsoft Excel» и статистических программ «Statistica V10» (США), SPSS Statistics 22 (США) и TreeAge Pro Inc (США).

Результаты исследований и их обсуждение

На первом этапе исследования проводилось сравнение пациенток в программах ВРТ без проведения ПГС с наличием ПВ (группа 1) или отсутствием ПВ в анамнезе (группа 2). Пациентки группы 1 были старше ($p < 0,0001$), имели более низкий уровень антимюллера гормона ($p = 0,0008$) и больший ИМТ ($p = 0,0377$). У них отмечалось большее число беременностей и их самопроизвольных потерь в анамнезе ($p < 0,0001$), но менее длительная продолжительность бесплодия ($p = 0,0004$). В целом, пациентки с ПВ были более соматически здоровы, реже курили и реже принимали гормональные контрацептивы. Также в данной группе была меньшая доля мужчин с нормальными показателями спермограммы ($p = 0,0235$). При анализе эмбриологического этапа программы ИКСИ у пациенток с ПВ было выявлено большее число ооцитов с различными видами дисморфизмов ($p < 0,0001$) и меньшее число полученных эмбрионов отличного качества ($p < 0,0001$). При анализе исходов программ ВРТ была выявлена сходная частота наступления беременности, но большая доля самопроизвольных выкидышей и, как следствие, меньшая частота живорождения (рис. 1).

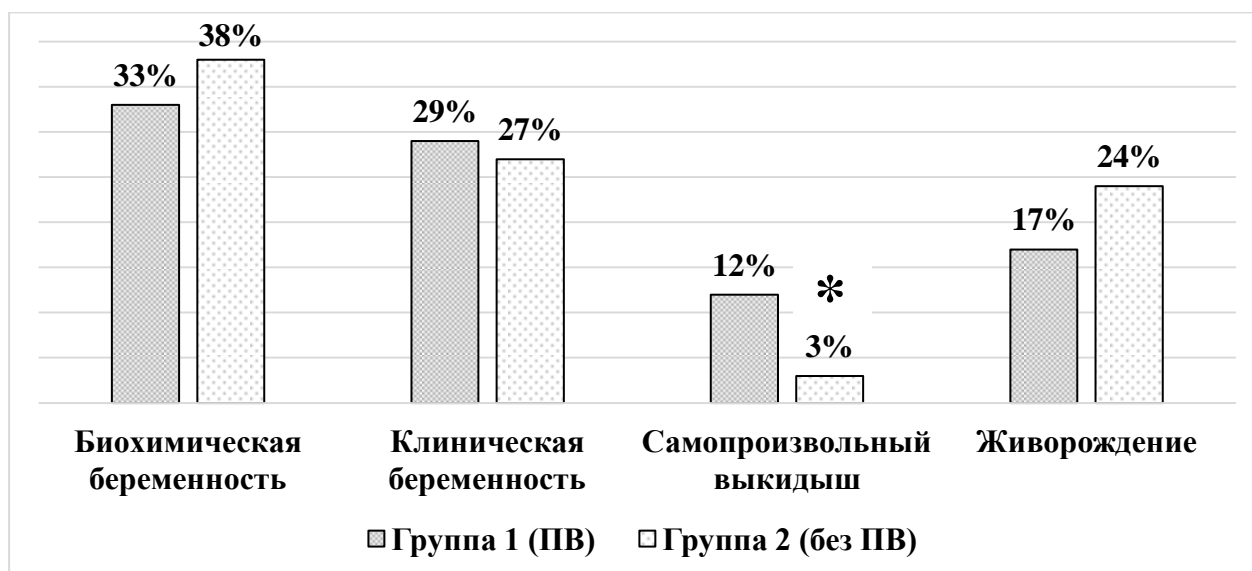


Рисунок 1. Исходы программ ВРТ без ПГС у пациенток группы 1 (с ПВ) и группы 2 (без ПВ), * $p < 0,05$

При проведении многофакторного анализа по оценке влияния ПВ на исходы программ ВРТ без проведения ПГС с учетом выше указанных кофакторов было выявлено, что наличие ПВ в анамнезе снижало шансы живорождения в 1,4 раза ($ОШ_{кор} = 1,4$; 95% ДИ=1,2; 1,6). $ОШ$ самопроизвольного выкидыша в зависимости от наличия ПВ составило 4,4 (95% ДИ=1,2; 16,1).

На втором этапе исследования проводилось сравнение пациенток в программах ВРТ с проведением ПГС с наличием ПВ (группа 3) или отсутствием ПВ в анамнезе (группа 4). Возраст, антропометрические данные и менструальная функция не различались в группах сравнения, при этом гинекологическая заболеваемость была ниже у пациенток с ПВ. У них реже отмечались воспалительные заболевания ($p = 0,0016$) и оперативные вмешательства на органах малого таза ($p < 0,0001$), но чаще - полипы эндометрия ($p = 0,0015$). Продолжительность бесплодия была также менее длительной в данной группе пациенток ($p = 0,0006$). Число беременностей и их самопроизвольных потерь было больше, а паритет ниже у пациенток при наличии ПВ ($p < 0,0001$). Доля мужчин с нормальными показателями спермограммы была также ниже в данной группе ($p = 0,0002$). При анализе эмбриологического этапа программы ИКСИ у пациенток с ПВ была отмечена

более низкая фертилизация ооцитов ($p=0,0004$) и меньшее число полученных бластоцист и бластоцист отличного качества ($p=0,0445$). При анализе исходов программ ВРТ была выявлена большая частота наступления беременности и живорождения при сходной частоте самопроизвольных прерываний беременности (рис. 2).

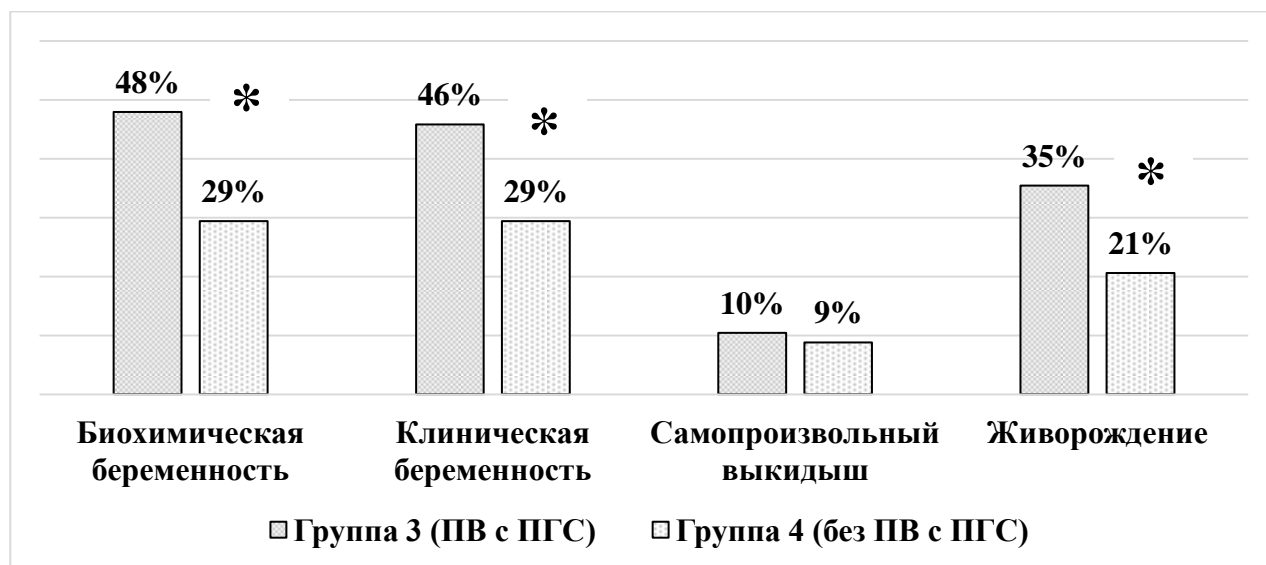


Рисунок 2. Исходы программ ВРТ с ПГС у пациенток группы 3 (с ПВ) и группы 4 (без ПВ), * $p<0,05$

При проведении многофакторного анализа по оценке влияния ПВ на исходы программ ВРТ с ПГС с учетом выше указанных кофакторов было выявлено, что ПВ не снижало шансы наступления беременности ($ОШ_{кор}=1,4$; 95% ДИ=0,6; 3,0) и живорождения ($ОШ_{кор}=1,5$; 95% ДИ=0,6; 3,5). Таким образом, при проведении ПГС шансы наступления беременности и живорождения в программах ВРТ у пациенток с ПВ соответствовали таковым без ПВ в анамнезе. Следует отметить, что у 96 пациенток с ПВ было получено 315 эмбрионов, из которых 155 (49,2%) оказались анеуплоидными. У 68 пациенток без ПВ было получено 297 эмбрионов, из которых анеуплоидия была выявлена у 105 эмбрионов (35,3%). Таким образом, $ОШ$ анеуплоидии эмбрионов в зависимости от наличия ПВ в анамнезе составило 1,7 (95% ДИ=1,3; 2,4). В структуре анеуплоидии эмбрионов пациенток преобладала полисомия 13,16,18,19,21 и половых хромосом, и моносомия 16,18 и 21 хромосом.

На третьем этапе исследования проводилось сравнение пациенток с ПВ в зависимости от проведения ПГС (группа 3 с ПГС, и группа 1 без ПГС). Не было выявлено различий в возрасте, антропометрических данных, и клинико-лабораторных показателях пациенток. В группе 3 отмечалась несколько меньшая продолжительность бесплодия ($p=0,0262$) и большее число потерь беременностей в анамнезе ($p=0,0063$). В данной группе было получено большее число ооцит-кумулюсных комплексов ($p=0,0007$) и зигот ($p=,0053$) при сходном числе полученных бластоцист, что может объясняться худшим качеством полученных эмбрионов и быть основанием для проведения ПГС. Репродуктивные исходы были значительно лучше при использовании ПГС. Частота биохимической, клинической беременности и живорождения была значимо выше в группе пациенток с ПГС. При этом частота самопроизвольных выкидышей не отличалась в группах сравнения (рис. 3).

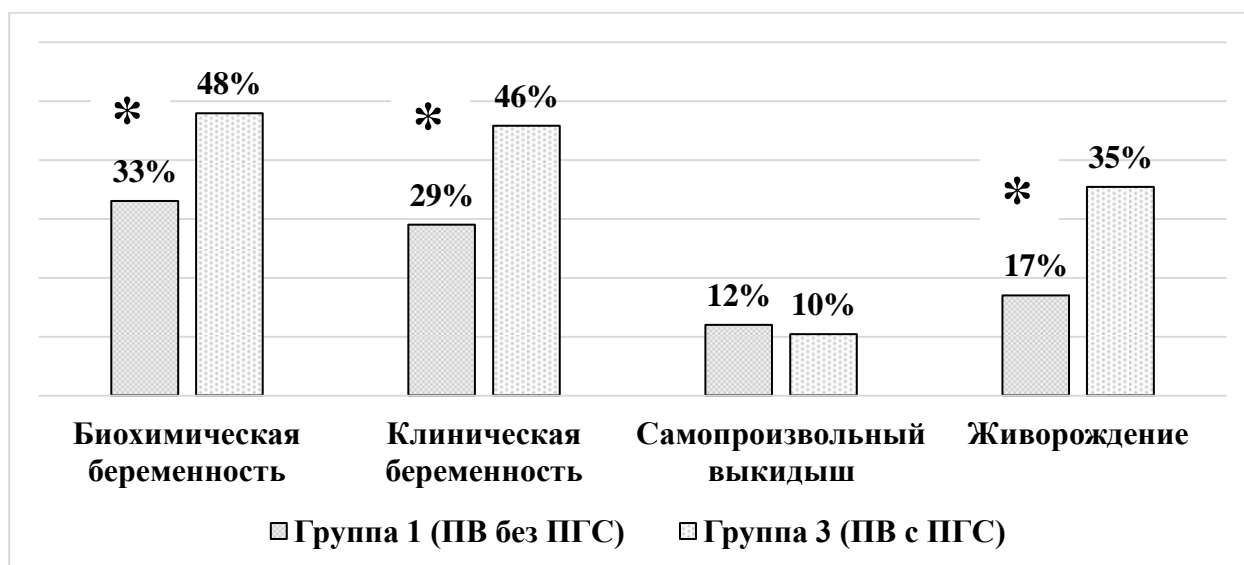


Рисунок 3. Исходы программ ВРТ у пациенток с ПВ: группа 3 (с ПГС) и группа 1 (без ПГС), * $p<0,05$

При проведении многофакторного анализа по оценке влияния ПГС на исходы программ ВРТ у пациенток с ПВ с учетом выше указанных кофакторов было выявлено, что ПГС повышало шансы наступления беременности в 2,1 раз (ОШ=2,1; 95% ДИ=1,1; 3,7), а шансы живорождения - в 2,4 раза (ОШ_{кор}=2,4; 95% ДИ=1,2; 4,8).

На четвертом этапе исследования были изучены исходы программ ВРТ у пациенток с ПВ с учетом возраста, ИМТ, патоспермии у супруга и числа полученных эмбрионов отличного качества.

Возраст пациенток был в диапазоне от 23 до 47 лет. При этом максимальная эффективность программы ИКСИ с ПГС (шансы живорождения и площадь под кривой (AUC) в ROC-модели) была у пациенток от 30 до 39 лет. Одной из причин недостаточной эффективности программы ИКСИ с ПГС у пациенток 40 лет и старше мог быть маточный фактор бесплодия. Была проанализирована частота внутриматочных вмешательств у пациенток 40 лет и старше в зависимости от наступления беременности, которая оказалась значимо выше в данной возрастной группе ($p=0,0433$). Таким образом, ПГС увеличивал шансы живорождения у пациенток с ПВ в возрасте от 30 до 39 лет, и не увеличивал эффективность программ ВРТ у пациенток 29 лет и младше, и у пациенток 40 лет и старше (табл. 1).

Таблица 1

Частота живорождения у пациенток с ПВ различных возрастных групп в зависимости от проведения ПГС

Возраст (лет)	Группа 3 (ИКСИ и ПГС)	Группа 1 (ИКСИ без ПГС)	ОШ (95% ДИ)	p, χ^2
≤29	33,3% (4 из 12)	28,5% (4 из 14)	1,2 (0,2;6,6)	0,7933
30-39	38,3% (23 из 60)	12,0% (7 из 58)	4,5 (1,7;11,6)	0,0018
≥40	29,1% (7 из 24)	21,4% (6 из 28)	1,5 (0,4;5,3)	0,5219

ИМТ женщин был в диапазоне от 17,1 до 37 кг/м². При этом максимальная эффективность программы ИКСИ с ПГС (шансы живорождения и AUC в ROC-модели) была у пациенток с ИМТ ≤24 кг/м². У женщин с более высоким ИМТ ПГС не увеличивал эффективность программ ВРТ (табл. 2).

Таблица 2

Частота живорождения у пациенток с ПВ с различным ИМТ в зависимости от проведения ПГС

ИМТ (кг/м ²)	Группа 3 (ИКСИ и ПГС)	Группа 1 (ИКСИ без ПГС)	ОШ (95% ДИ)	p, χ^2
≤24	40,5% (28 из 69)	16,0% (12 из 75)	3,6 (1,7;7,7)	0,0013
>24	22,2% (6 из 27)	20,0% (5 из 25)	1,1(0,2;6,5)	0,8882

Показатели спермограммы не оказывали значимого влияния на исходы программ ВРТ. Частота живорождения при проведении ПГС была значимо выше как при наличии, так и при отсутствии патоспермии у партнера. Число полученных бластоцист также не оказывало влияния на частоту наступления беременности и живорождения. Пороговое значение числа бластоцист, выше которого эффективность программ ВРТ при проведении ПГС была максимальной, составило 4, однако данное значение не позволило достигнуть статистической значимости модели (ОШ=1,8; 95% ДИ=0,8;3,6).

Таким образом, частота живорождения при проведении ПГС была значимо выше у пациенток среднего возраста (30-39 лет) с нормальным ИМТ (≤ 24 кг/м²). На основании полученных данных была построена матрица эффективности программ ВРТ (живорождения) в зависимости от проведения ПГС у пациенток с ПВ с учетом их возраста и ИМТ. У пациенток среднего возраста (30-39 лет) с нормальным ИМТ (≤ 24 кг/м²) (голубой цвет) при проведении ПГС частота живорождения составила 20 из 41 (48,7%), при отсутствии ПГС - 5 из 38 (13,1%), ОШ=5,0 (95% ДИ=1,3; 24,1) (табл. 3).

Таблица 3

Матрица эффективности программ ВРТ (частота живорождения) в зависимости от проведения ПГС у пациенток с ПВ с учетом их возраста и ИМТ

	Живорождение+		Живорождение-	
ПГС+	1А	1В	1А	1В
	4	0	7	1
	2А	2В	2А	2В
	20	3	21	16
	3А	3В	3А	3В
	4	3	13	4
ПГС-	1А	1В	1А	1В
	3	1	9	1
	2А	2В	2А	2В
	5	2	38	13
	3А	3В	3А	3В
	4	2	16	6

Возраст: 1 - 23-29 лет, 2 - 30-39 лет, 3 - 40-47 лет;

ИМТ: А - ≤ 24 кг/м², В - > 24 кг/м²;

Цифрами указано число пациенток

На пятом этапе исследования был проведен анализ клинико-экономической эффективности программ ВРТ при использовании ПГС у пациенток с ПВ. Была создана модель принятия решений (TreeAge Pro Inc), в которой было проведено сравнение 2-х стратегий: рутинной программы ИКСИ и программы ИКСИ с ПГС у бесплодных пациенток с ПВ в анамнезе для определения минимальной стоимости одного живорождения на одну пациентку. В модель включались пары с наличием эмбрионов, пригодных для переноса. Данные по вероятности наступления беременности и самопроизвольного выкидыша в группах программы ИКСИ и ИКСИ/ПГС у пациенток с ПВ были взяты из результатов собственных исследований (табл. 4).

Таблица 4

Вероятности исходов программ ИКСИ и ИКСИ/ПГС у пациенток с ПВ

Показатели	p
Беременность после программы ИКСИ	0,290
Беременность после программы ИКСИ/ПГС*	0,458
Живорождение после программы ИКСИ из числа забеременевших	0,586
Живорождение после программы ИКСИ/ПГС из числа забеременевших *	0,772

В анализе были учтены только прямые затраты на проведение программы ИКСИ и ИКСИ/ПГС, т.е. непосредственная стоимость медицинских услуг. Стоимость программы ИКСИ в свежем цикле рассчитывалось как норматив финансовых затрат на 1 случай применения процедуры за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС) в 2016 году. Стоимость ПГС включала стоимость биопсии эмбриона, и подготовки blastомеров для ПГС методом аСГН для 3-х эмбрионов (среднее число эмбрионов у пациенток с ПВ) (табл. 5).

Таблица 5

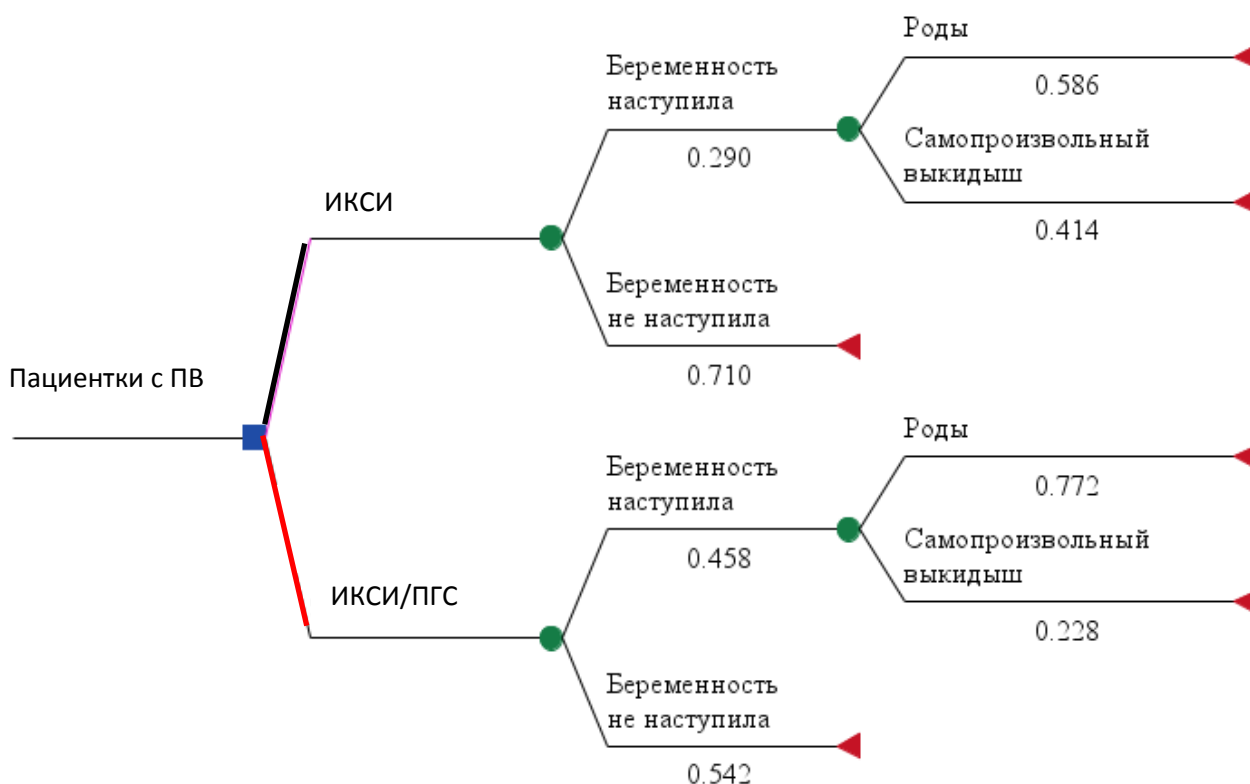
Стоимость различных медицинских услуг при оказании медицинской помощи по лечению бесплодия методами ВРТ

Наименование медицинской процедуры	Стоимость процедуры (руб.)
ИКСИ	113 109
ПГС методом аСГН	82 500
ИКСИ+ПГС методом аСГН	195 609

* цены в рублях 2016 г

Вероятность живорождения при применении одной программы ИКСИ составила 17% по сравнению с 35% при применении одной программы ИКСИ/ПГС. Средняя стоимость лечения в программе ИКСИ составила 113 109 руб. по сравнению со 210 514 руб. при лечении в программе ИКСИ/ПГС (рис. 4).

Затраты на лечение бесплодия методом ИКСИ для получения одного случая живорождения составили 665 347 руб., на лечение методом ИКСИ/ПГС - 601 468,5 руб. Стоимость лечения бесплодия методом ИКСИ/ПГС в расчете на одно живорождение была на 10% меньше, по сравнению со стоимостью лечения бесплодия методом ИКСИ.



■ – точка принятия решения; ● - точка вероятности; ◄- конечная точка

Рисунок 4. Дерево решений для модели эффективности программы ИКСИ по сравнению с ИКСИ/ПГС методом aCGH на 5-е сутки культивирования эмбрионов у пациенток с ПВ.

Показатель приращения затрат (инкрементный показатель соотношения стоимости и эффективности - ICER) на ведение пациентки с ПВ при назначении или не назначении ПГС составил 63 878,5 руб. Показатель ICER означает, что

для достижения дополнительного 1% эффективности (т.е. 1% случаев живорождения) при отсутствии проведения ПГС, как более эффективной методики, требуется дополнительное вложение 63 878,5 руб.

Таким образом, метод лечения бесплодия у пациенток с ПВ и бесплодием с помощью ИКСИ/ПГС является экономически выгодной стратегией. Для достижения одного дополнительного процента живорождения в программах ВРТ в случае применения ПГС методом аСГН на 5-е сутки культивирования эмбрионов происходит экономия 63 878,5 рублей по сравнению с отказом от проведения ПГС.

В заключение следует отметить, что результаты настоящего исследования свидетельствуют в пользу применения ПГС у пациенток с ПВ и бесплодием, который способствует отбору эуплоидных эмбрионов и тем самым увеличивает показатели рождаемости. На основании проведенного исследования был предложен алгоритм назначения ПГС в программах ВРТ пациенткам с ПВ в анамнезе (рис. 5).

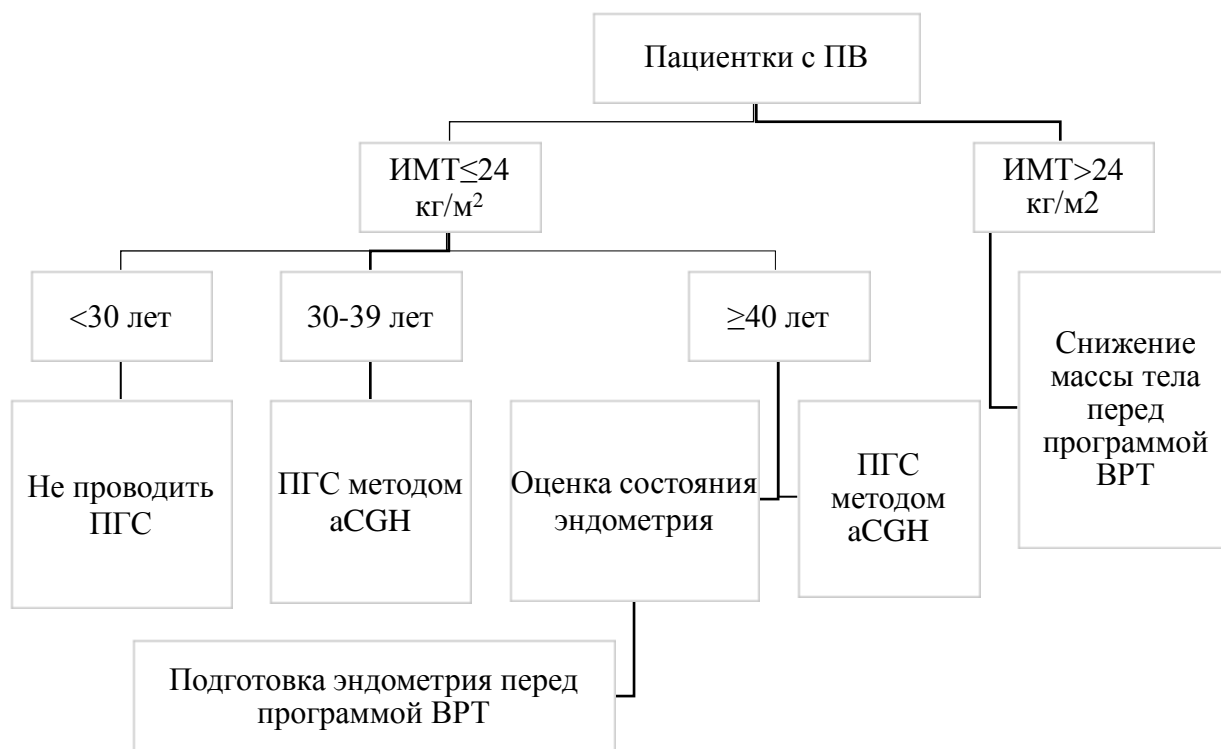


Рисунок 5. Алгоритм дифференцированного назначения ПГС пациенткам с привычным выкидышем в программах ВРТ.

ВЫВОДЫ

1. Для пациенток программ ВРТ, имеющих в анамнезе привычный выкидыш, характерен более старший возраст и, как следствие, более низкий уровень антимюллерова гормона, большой ИМТ, и более плохие эмбриологические показатели (большее число ооцитов с дисморфизмами, более низкая фертилизация ооцитов и меньшее число бластоцист отличного качества).

2. Эффективность программ ВРТ ниже у пациенток с привычным выкидышем: шансы живорождения - в 1,4 раза ниже вследствие получения меньшего числа бластоцист отличного качества, а шансы самопроизвольного выкидыша - в 4,4 раза выше по сравнению с пациентками без потерь беременности в анамнезе.

3. Привычный выкидыш может быть обусловлено анеуплоидией эмбрионов, которая отмечается в 1,7 раз чаще, чем при отсутствии потерь беременности в анамнезе.

4. У анеуплоидных эмбрионов пациенток с привычным выкидышем преобладает полисомия 13,16,18,19,21 и половых хромосом, и моносомия 16,18 и 21 хромосом.

5. При проведении преимплантационного генетического скрининга методом сравнительной геномной гибридизации путем биопсии трофэктодермы на 5-й день культивирования эмбрионов шансы наступления беременности и живорождения у пациенток с привычным выкидышем соответствуют таковым без потерь беременности в анамнезе.

6. Проведение преимплантационного генетического скрининга методом сравнительной геномной гибридизации путем биопсии трофэктодермы на 5-й день культивирования эмбрионов у пациенток с привычным выкидышем в анамнезе увеличивает эффективность программ ВРТ: наступления беременности - в 2,1 раз, живорождения - в 2,4 раза за счет подгруппы пациенток среднего возраста (30-39 лет) с нормальным ИМТ (≤ 24 кг/м²), у которых при проведении ПГС шансы живорождения повышаются в 5 раз.

7. Преимплантационный генетический скрининг методом сравнительной геномной гибридизации путем биопсии трофэктодермы на 5-й день культивирования эмбрионов является клинико-экономически выгодной стратегией у пациенток с привычным выкидышем в анамнезе и обеспечивает экономию 63 878,5 рублей по сравнению с отсутствием проведения ПГС для достижения одного дополнительного процента живорождения в программах ВРТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам программ ВРТ с привычным выкидышем в анамнезе рекомендовано проведение преимплантационного генетического скрининга вследствие высокого риска наличия анеуплоидии эмбрионов.

2. При рассмотрении вопроса о назначении преимплантационного генетического скрининга пациенткам с привычным выкидышем в анамнезе следует учитывать, что наиболее эффективно его применение у пациенток в возрасте 30-39 лет, имеющих нормальный индекс массы тела (≤ 24 кг/м²).

3. Пациенткам 40 лет и старше с привычным выкидышем в анамнезе лечение бесплодия методами ВРТ с применением преимплантационного скрининга должно быть выполнено после оценки рецептивности эндометрия с последующей терапией, направленной на ее повышение, или выбора программы суррогатного материнства как альтернативного метода лечения бесплодия в случае неэффективности лечения маточного фактора бесплодия.

4. Пациенткам программ ВРТ с привычным выкидышем в анамнезе рекомендовано проведение эмбриологического этапа высококвалифицированным эмбриологом в виду более высокого риска получения бластоцист неудовлетворительного качества.

5. Пациенткам программ ВРТ с привычным выкидышем в анамнезе при наличии патоспермии у партнера рекомендована консультация и лечение у андролога на этапе подготовки к беременности вследствие негативного влияния патоспермии на качество полученных эмбрионов и исходы программ ВРТ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Влияние избыточной массы тела и ожирения на развитие анеуплоидии эмбрионов и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий. Долгушина Н.В., Десяткова Н.В., **Коротченко О.Е.**, Сыркашева А.Г., Кулакова Е.В., Ильина Е.О. // Материалы XI Международного конгресса по репродуктивной медицине. - М., 2017. - С.245-246.
2. Влияние избыточной массы тела и ожирения на развитие анеуплоидии эмбрионов и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий / Долгушина Н.В., Десяткова Н.В., **Коротченко О.Е.**, Сыркашева А.Г., Кулакова Е.В., Ильина Е.О. // **Проблемы репродукции.** – 2017. - № 23(1) - С.48-53.
3. Роль преимплантационного генетического скрининга в эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с привычным невынашиванием беременности (обзор литературы) / **Коротченко О.Е.**, Долгушина Н.В., Сыркашева А.Г., Кулакова Е.В. // **Проблемы репродукции.** – 2017. - № 23(2) - С.50-55.
4. Эффективность преимплантационного генетического скрининга у пациенток с привычным выкидышем и бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий. / **Коротченко О.Е.**, Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В., Шуклина Д.А., Довгань А.А. // Материалы X Юбилейного Регионального научно-образовательного форума «Мать и Дитя». - Геленджик, 2017 – С.50.
5. Клинико-экономический анализ эффективности преимплантационного генетического скрининга в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста. / Долгушина Н.В., Сыркашева А.Г., Ильина Е.О., **Коротченко О.Е.**, Панченко В.А., Торосян А.О. // Материалы X Юбилейного Регионального научно-образовательного форума «Мать и Дитя» - Геленджик, 2017– С.47.
6. Эффективность преимплантационного генетического скрининга у пациенток с привычным невынашиванием беременности и бесплодием. /

Коротченко О.Е., Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В., Калинина Е.А., Екимов А.Н. // Материалы XVIII Всероссийского научного форума «Мать-и-Дитя». - М., 2017– С.170-171.

7. Клинико-экономический анализ эффективность преимплантационного генетического скрининга у пациенток позднего репродуктивного возраста. / Долгушина Н.В., **Коротченко О.Е.,** Бейк Е.П., Абдурахманова Н.Ф., Ильина Е.О., Кулакова Е.В. // **Акушерство и гинекология.** – 2017. - №11. – С.56-61.

8. Преимплантационный генетический скрининг у пациенток с привычным выкидышем: факторы, риска анеуплоидии эмбрионов / **Коротченко О. Е.,** Калинина Е. А. // **Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.** - 2017 - Т. 4 – С.48-53.

9. Окислительный стресс антиоксидантная терапия при прегравидарной подготовке и/или при бесплодии / Сыркашева А.Г., **Коротченко О. Е.** // **Медицинский совет.** - 2017 - Т. 13 - С.150-156.

10. Исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе / **Коротченко О. Е.,** Гвоздева А. Д. // **Гинекология.** – 2017. - Т. 6 – С.43-45.

11. Дифференцированное применение преимплантационного генетического скрининга у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. / **Коротченко О.Е.,** Бейк Е.П., Гвоздева А.Д., Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В. // Материалы XII Международного конгресса по репродуктивной медицине. - М., 2018. - С.441-442.

12. Факторы, влияющие на живорождение, у женщин с привычным невынашиванием беременности и бесплодием. / **Коротченко О.Е.,** Гвоздева А.Д., Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В. // XII Международный конгресс по репродуктивной медицине.- М., 2018. - С.491-492.

13. Эффективность преимплантационного генетического скрининга у пациенток с привычным невынашиванием беременности и бесплодием. / **Коротченко О.Е.,** Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В., Кулакова Е.В.,

Докшукина А.А., Екимов А.Н. // **Акушерство и гинекология.** – 2018. - №3
С.64-69.

14. Роль преимплантационного скрининга в повышении эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста. / Бейк Е.П., **Коротченко О.Е.**, Гвоздева А.Д., Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В. // **Акушерство и гинекология.** – 2018. - №4 – С.78-84.

15. Анеуплоидии эмбрионов пациенток позднего репродуктивного возраста. / Долгушина Н. В., **Коротченко О.Е.**, Ильина О. Е., Калинина Е. А. // Материалы XXVII Ежегодной международной Конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» - Санкт-Петербург, 2017 - С.191.