

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
Федеральное государственное бюджетное учреждение
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ
И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»**

На правах рукописи

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

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Долгушина Н.В.**

Москва 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ПРЕИМПЛАНТАЦИОННЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ И БЕСПЛОДИЕМ.....	12
1.1. Определение привычного выкидыша	12
1.2. Этиология привычного выкидыша.....	12
1.2.1. Маточные факторы.....	13
1.2.2. Антифосфолипидный синдром.....	15
1.2.3. Наследственные тромбофилии	16
1.2.4. Эндокринные факторы.....	16
1.2.5. Внешние и психологические факторы.....	19
1.3. Идиопатический привычный выкидыш.....	19
1.3.1. Генетическая предрасположенность к идиопатическому ПВ	19
1.3.2. Иммунный дисбаланс и идиопатическое ПВ	20
1.3.3. Фрагментация ДНК спермы и идиопатическое ПВ.....	21
1.4. Роль анеуплоидии эмбрионов в генезе привычного выкидыша	21
1.5. Сочетание привычного выкидыша с бесплодием и роль анеуплоидии	23
в их развитии.....	23
1.6. Использование различных методик ПГС в программах ВРТ у пациентов из группы высокого риска.....	23
1.7. Эффективность применения ПГС у женщин с привычными выкидышами и бесплодием.....	26
1.7.1 Влияние скрининга на частоту наступления беременности и живорождения.....	26
1.7.2. Влияние ПГС на время до живорождения и риск многоплодной беременности	31
1.7.3. Экономическая целесообразность применения ПГС	32
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	34
2.1. Дизайн исследования	34
2.2. Критерии включения в исследование	36

2.3. Расчет объема выборки.....	37
2.4. Методы исследования.....	38
2.4.1. Общеклинические методы исследования	40
2.4.2. УЗИ органов малого таза.....	41
2.4.3. Гормональное исследование	42
2.4.4. Анализ спермы.....	42
2.4.5. Стимуляция яичников и трансвагинальная пункция фолликулов	44
2.4.6. Морфологическая оценка ооцитов и оплодотворение	45
2.4.7. Морфологическая оценка эмбрионов.....	46
2.4.8. Преимплантационный генетический скрининг	47
2.4.9. Подготовка эндометрия в криоцикле	48
2.4.10. Перенос эмбрионов и ведение посттрансферного периода.....	48
2.5. Статистическая обработка данных.....	49
 Глава 3. ИСХОДЫ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ И БЕСПЛОДИЕМ	50
3.1. Клинико-лабораторные характеристики пациенток с наличием и отсутствием привычного выкидыша	50
3.2. Особенности стимуляции суперовуляции в группах 1 и 2	55
3.3. Характеристика гаметогенеза и раннего эмбриогенеза в группах 1 и 2	55
3.4. Исходы программ ВРТ в группах 1 и 2.....	57
3.5. Анализ эффективности программ ВРТ у женщин с привычным выкидышем и бесплодием.....	58
 Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ И БЕСПЛОДИЕМ	61
4.1. Клинико-лабораторные характеристики пациенток, прошедших преимплантационный генетический скрининг, в зависимости от наличия.....	61
у них привычного выкидыша.....	61
4.2. Особенности стимуляции суперовуляции у женщин групп 3 и 4.....	65
4.3. Характеристика гаметогенеза и раннего эмбриогенеза	66

у женщин групп 3 и 4.....	66
4.4. Репродуктивные исходы у пациенток 3 и 4 групп.....	67
4.5. Многофакторный анализ эффективности программ ВРТ у пациенток, прошедших ПГС, в зависимости от наличия привычного выкидыша	68
4.6. Результаты преимплантационного генетического скрининга.....	72
у пациенток групп 3 и 4	72
Глава 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМИ ВЫКИДЫШАМИ И БЕСПЛОДИЕМ	74
5.1. Клинико-лабораторные характеристики пациенток с привычными выкидышами в зависимости от проведения	74
преимплантационного скрининга.....	74
5.2. Особенности стимуляции суперовуляции в группах 1 и 3	78
5.3. Характеристика сперматогенеза, оогенеза и раннего эмбриогенеза	78
у женщин групп 1 и 3	78
5.4. Репродуктивные исходы в группах 1 и 3	80
5.5. Многофакторный анализ эффективности программ ВРТ у женщин с привычным выкидышем и бесплодием в зависимости от использования ПГС.....	81
5.6. Клинико-экономический анализ эффективности программ ВРТ у пациенток с привычным выкидышем и бесплодием в зависимости от проведения преимплантационного скрининга.....	82
5.7. Эффективность ПГС у женщин с привычными выкидышами в различных подгруппах	85
Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	93
ВЫВОДЫ	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Привычный выкидыш (ПВ) - это потеря 2-х и более беременностей до 22 недель гестации, которое наблюдается у 2-5% супружеских пар [1]. Причинами ПВ являются анеуплоидии эмбриона/плода, гормональные нарушения, пороки развития гениталий, инфекционно-воспалительные заболевания, тромбофилии и иммунологические нарушения [2]. Анеуплоидии эмбриона/плода занимают примерно 10% в структуре ПВ [3]. При этом анеуплоидии могут быть связаны с поздним репродуктивным возрастом женщины, различными экстрагенитальными заболеваниями и заболеваниями репродуктивной системы [4–8]. 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, которая проводится женщинам, имеющим высокий риск врожденной патологии у потомства, предназначение преимплантационного скрининга заключается в профилактике врожденных аномалий, не связанных с носительством известных мутаций [9]. В клинической практике ПГС проводится по следующим показаниям: старший репродуктивный возраст матери (более 35 лет), привычные выкидыши в анамнезе, повторные неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и неудовлетворительное качество эмбрионов в предыдущих программах ВРТ [10–12]. Преимплантационный генетический скрининг является методом, который предотвращает перенос эмбрионов с аномальным числом хромосом (анеуплоидиями и числовыми нарушениями кариотипа). Этот метод позволяет проводить отбор генетически полноценных эмбрионов, что улучшает репродуктивные исходы, снижает частоту самопроизвольных выкидышей и существенно снижает риск рождения детей с

хромосомной патологией. Таким образом, оценка эффективности преимплантационного генетического скрининга в исходах программ ВРТ у женщин с ПВ является весьма актуальной.

В настоящее время в качестве методик ПГС используют флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH, аббревиатура от англ. fluorescent *in situ* hybridization), метод сравнительной геномной гибридизации (aCGH, аббревиатура от англ. comparative genomic hybridization) и секвенирование нового поколения (NGS, аббревиатура от англ. next generation sequencing). У каждого из этих методов есть как недостатки, так и преимущества. Метод FISH применяется для выявления хромосомных аномалий у эмбриона и определения его пола. Недостатком этого метода является ограниченное количество хромосом, доступных для исследования (максимум 12). Методы aCGH и NGS позволяют анализировать одновременно 24 хромосомы, но являются весьма дорогостоящими. Однако к настоящему времени окончательно не определена роль этих методов диагностики в группе пациенток с привычным выкидышем.

Применение преимплантационного скрининга способно увеличить частоту наступления беременности у женщин с ПВ, а также уменьшить риск рождения детей с генетическими аномалиями. Оценка клинико-экономической эффективности применения скрининга имеет значение при выборе тактики ведения пациенток с привычными выкидышами по программам ВРТ.

Степень разработанности темы исследования

Применение преимплантационного генетического скрининга способно повысить эффективность программ ВРТ. Однако результативность использования ПГС у женщин с привычными выкидышами 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-anamнестические 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 экстракорпорального оплодотворения 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 экстракорпорального оплодотворения с преимплантационным генетическим скринингом для лечения привычного выкидыша.

Определена подгруппа пациенток, в которой применение экстракорпорального оплодотворения с преимплантационным генетическим скринингом позволяет достичь максимальной эффективности лечения привычного выкидыша.

Проведен анализ клинико-экономической эффективности экстракорпорального оплодотворения с преимплантационным генетическим скринингом методом сравнительной геномной гибридизации у пациенток с привычным выкидышем, что послужило обоснованием его применения в данной группе пациенток.

Методы исследования

Было проведено проспективное и ретроспективное обследование женщин с привычными выкидышами в анамнезе. Пациенты были обследованы в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ №107н от 30.08.2012 г. ПГС проводился методом микроматричной CGH (aCGH) на пятые сутки культивирования эмбрионов путем биопсии трофобласта.

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) с преобладанием полисомии 13,16, 18,19, 21 и половых хромосом, и моносомии 16, 18 и 21 хромосом.
3. У пациенток программ ВРТ с привычным выкидышем в анамнезе проведение ПГС методом aCGH 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 лично принимала участие в выборе темы диссертационной работы, определяла цели и задачи исследования, участвовала в проведении лабораторно-инструментальной части научного исследования и интерпретации полученных результатов, самостоятельно проводила статистическую обработку полученных данных. Все этапы лечения супружеских пар методом ИКСИ автор курировала лично, принимая участие так же в переносе эмбрионов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Защищаемые положения диссертационной работы согласуются со специальностью 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Проведенное исследование и его результаты соответствуют пунктам 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии и области исследования специальности.

Апробация результатов

Основные выводы диссертационной работы докладывались на 18-ом Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2017» в Москве; на 10-ом Юбилейном региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» в Геленджике в 2017 году; на 11-ом Международном конгрессе по репродуктивной медицине в Москве в 2017 году; на 27-ой Ежегодной международной Конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» в Санкт-Петербурге в 2017 году; на 12-ом Международном конгрессе по репродуктивной медицине в Москве в 2018 году.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные в диссертационной работе результаты интегрированы в работу отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова (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 Российской Федерации (директор академик Российской академии наук Сухих Г.Т.). В лекциях и практических занятиях с аспирантами и ординаторами ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» использовались материалы и основные результаты диссертационной работы. По результатам научного исследования опубликовано 15 печатных работ, восемь из которых - в издательствах журналов, имеющих аккредитацию ВАК: журнал «Акушерство и гинекология», журналы «Гинекология», «Проблемы репродукции» и «Медицинский совет».

Структура и объем диссертационной работы

Данная работа состоит из содержания, введения и шести глав: обзора отечественной и зарубежной литературы, материалов и методов исследования,

трех глав собственных результатов исследований, анализа полученных данных, а так же выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Диссертация выполнена на 127 страницах машинописного текста, с использованием 45 таблиц и 11 рисунков в качестве иллюстраций. Список использованной литературы включает 195 наименований: 186 работ на английском языке и 9 на русском.

Глава 1. ПРЕИМПЛАНТАЦИОННЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ И БЕСПЛОДИЕМ (обзор литературы)

1.1. Определение привычного выкидыша

Привычный выкидыш (рецидивирующий самопроизвольный выкидыш/ аборт) определяется как потеря беременности два и более раза подряд до 22 недель гестации [1]. В течение ряда лет под привычным выкидышем подразумевалось наличие в анамнезе не менее трех выкидышей, однако позднее было установлено, что риски последующих выкидышей после двух и трех потерь беременности сопоставимы [13,14], и что правильнее было бы начать обследование и лечение сразу после двух самопроизвольных абортов, это особенно относится к женщинам старшего репродуктивного возраста [15].

Привычным самопроизвольным выкидышем страдает 2-5% супружеских пар, что обуславливает важную медико-социальную значимость данной проблемы [1,16–18]. В зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе живорождения выделяют первичное и вторичное ПВ [19]. В случае отсутствия у женщины в анамнезе жизнеспособных младенцев имеет место первичное невынашивание беременности. Если же у нее несколькими выкидышам предшествовала беременность более 20 недель гестации, то говорят о вторичном ПВ. В случае, если повторные выкидыши чередуются с нормальными беременностями, выделяют третичное ПВ [19,20]. Такое номенклатурное деление обусловлено различием диагностической и лечебной тактик у этих пациенток.

1.2. Этиология привычного выкидыша

ПВ считается полиэтиологичным заболеванием. Современные методы диагностики могут установить его причину приблизительно в половине случаев [15,21]. К известным причинам относятся аномалии матки, антифосфолипидный

синдром (АФС), гормональные и метаболические нарушения, цитогенетические аномалии. Другие этиологические факторы, такие как хронический эндометрит, наследственные тромбофилии, недостаточность лютеиновой фазы, в настоящее время признаны противоречивыми [2].

1.2.1. Маточные факторы

Врожденные аномалии матки

Сообщается, что аномалии матки обнаруживаются у 19% женщин с ПВ [13] и делятся на врожденные и приобретенные. Врожденные аномалии матки являются следствием аномального развития мюллеровых протоков и включают внутриматочную перегородку, двурогую, однорогую и седловидную матку. Сообщается, что эти пороки развития обнаруживаются у 8,4-12,6% женщин с повторными выкидышами [22], что в 7–8 раз выше, чем в общей популяции женщин. В настоящее время нет рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) относительно влияния метропластики на репродуктивные результаты у женщин с врожденными аномалиями матки и ПВ. Тем не менее, есть данные, свидетельствующие об улучшении репродуктивных исходов после метропластики у женщин с внутриматочной перегородкой. Поэтому, при ее выявлении у пациенток с ПВ рекомендуется гистероскопическая резектоскопия [23]. Следует учитывать, что влияние врожденных аномалий матки на частоту потерь беременности различно. Так, если внутриматочная перегородка негативно влияет на исходы беременности [22–24], то седловидная матка не ассоциируется с повышенной частотой прерывания беременности [17].

Другие врожденные аномалии чаще связаны с потерями беременности в третьем триместре и преждевременными родами, а решение об их оперативной коррекции является более сложным. Метропластика не рекомендуется при однорогой матке и применяется только в качестве крайней меры при ее двурогости [25].

Приобретенные анатомические аномалии

Приобретенные аномалии матки включают внутриматочные спайки, миому матки и полипы эндометрия. Внутриматочные спайки (синехии) образуются там, где разрушен базальный слой эндометрия, чаще всего после кюретажа, операций на матке или патологических родов. Исследования показали, что адгезиолизис снижает риск выкидыша и является предпочтительным лечением для женщин с ПВ [13]. Однако на сегодняшний день нет консенсуса относительно методик, предотвращающих рецидивы, и по поводу применения гормонального лечения для регенерации эндометрия [26].

Миома матки классифицируется в зависимости от локализации в матке (субмукозная, интрамуральная и субсерозная) и может быть непосредственной причиной прерывания беременности [27]. Подслизистые узлы обнаруживаются у 4,5% женщин с ПВ [22]. Они могут провоцировать прерывание беременности посредством механических и молекулярных механизмов и при их выявлении подлежат оперативному удалению. Полипы обнаруживаются у 2-3% пациенток с повторными выкидышами [28] и при выявлении подлежат гистероскопической резекции.

Хронический эндометрит

В некоторых исследованиях было показано увеличение распространенности хронического воспаления эндометрия у женщин с ПВ до 10-27% [29,30]. Предполагается, что при воспалительной инфильтрации эндометрия снижается его способность к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Более вероятной считается инфекционная этиология заболевания, поэтому в схему лечения обычно включают антибактериальные препараты. В качестве потенциальных причин раннего выкидыша исследовались разные инфекционные возбудители. Есть указания на то, что бактериальный вагиноз, бруцеллез, сифилис, цитомегаловирус (ЦМВ), лихорадка денге, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус краснухи

и малярийный плазмодий чаще встречаются у женщин со спонтанными выкидышами, чем в общей популяции [31], однако причинно-следственная связь в настоящее время не установлена. Ввиду отсутствия РКИ по влиянию хронического эндометрита на репродуктивные исходы у женщин с ПВ не рекомендуется обследовать или эмпирически лечить таких пациенток при отсутствии клинической симптоматики [24].

1.2.2. Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром (АФС) характеризуется двукратным повышением уровня антифосфолипидных антител с интервалом в 12 недель (антикардиолипидных антител, анти- β 2-гликопротеина-1 (анти- β 2-ГП-1) или волчаночного антикоагулянта) и наличием клинической симптоматики в виде тромбозов, тромбозов, осложнений беременности (ПВ или потери хотя бы одной беременности после 12 недель гестации) и др.

Распространенность его у женщин с ПВ составляет от 5 до 20% [32,33]. Предполагаются несколько механизмов воздействия, связанных с нарушением трофобластической инвазии, индукцией воспалительного ответа в плаценте и повреждением эндотелия сосудов с формированием аномальных спиральных артерий [34]. Скрининговое исследование антифосфолипидных антител является обязательным у пациенток с повторными выкидышами в анамнезе.

Стандартная терапия заключается в применении аспирина и низких доз нефракционированного гепарина (НФГ) или препаратов низкомолекулярного гепарина (НМГ) [35]. Терапевтические эффекты гепарина являются следствием его локального воздействия и не зависят от его антикоагулянтных свойств, поэтому дозы, используемые для предотвращения акушерских осложнений, ниже, чем те, которые используются для антикоагулянтной терапии.

Многие исследования подтвердили, что комбинированное лечение аспирином и НФГ увеличивает коэффициент рождаемости [36]. Следует отметить, что женщины с ПВ, обусловленным АФС, несмотря на проводимое

лечение, имеют повышенный риск возникновения поздних осложнений беременности, и нуждаются в постоянном мониторинге.

1.2.3. Наследственные тромбофилии

Наследственные тромбофилии относятся к состояниям повышенного риска венозной тромбоземболии вследствие генетического изменения белков, участвующих в коагуляционном каскаде. К ним относят мутацию фактора V/Лейдена, мутацию протромбина, дефицит белков C и S, дефицит антитромбина III [37]. Скрининг генетической тромбофилии рекомендуется беременным женщинам с высоким риском тромбоземболических осложнений, однако связь тромбофилии с привычными выкидышами остается спорной.

В мета-анализе 2003 года по результатам 31 исследования была выявлена ассоциация тромбофилии и ПВ [38], однако более поздние исследования не подтвердили эту связь. В двух недавно проведенных мета-анализах [39,40] не было выявлено никакой репродуктивной пользы от проведения антикоагулянтной терапии женщинам с наследственными тромбофилиями. Несмотря на это, опросы акушеров показывают, что они в своем большинстве продолжают использовать гепарин и аспирин для лечения таких пациенток [41].

1.2.4. Эндокринные факторы

К эндокринным факторам, которые потенциально могут способствовать привычному выкидышу, относятся повышение пролактина в крови, заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся нарушением ее функции, поликистоз яичников, сахарный диабет, недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла.

Гиперпролактинемия

Гиперпролактинемия через нарушение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковых связей приводит к нарушению фолликулогенеза и к ановуляции. Лечение основной причины восстанавливает нормальную фертильность. В одном небольшом РКИ у женщин с идиопатической гиперпролактинемией и ПВ было продемонстрировано уменьшение числа выкидышей в результате лечения агонистами дофамина по сравнению с контрольной группой [42]. Однако из-за небольшого количества обследованных женщин качество доказательств в этом случае нельзя признать высоким.

Сахарный диабет и патология щитовидной железы

Нарушение функции щитовидной желез, особенно гипотиреоз, уже давно связывают с бесплодием, неблагоприятными исходами беременности и привычным выкидышем. Данные об ассоциации субклинического гипотиреоза с потерей беременности противоречивы. В двух недавно проведенных когортных исследованиях была обнаружена высокая распространенность субклинического гипотиреоза у женщин с ПВ (19% и 21%). Тем не менее, доля живорождений у этих пациенток была сопоставима со здоровыми женщинами [43,44].

В нескольких исследованиях была обнаружена связь между уровнем антитиреоидных антител и привычным выкидышем у пациенток с эутиреозом. При этом наблюдалась тенденция к снижению частоты выкидышей после проведения соответствующего лечения [45,46]. Однако в настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать рутинный скрининг антитиреоидных антител у эутиреоидных женщин с привычным выкидышем.

В нескольких исследованиях было показано, что неконтролируемый сахарный диабет увеличивает риск выкидыша. При этом адекватный контроль глюкозы крови в период, предшествующий зачатию, и во время всего периода беременности снижает этот риск до общего риска в популяции [24,47].

Синдром поликистозных яичников

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) связан с повышенным риском самопроизвольного выкидыша. Предполагается, что здесь задействованы многие механизмы, включая резистентность к инсулину и гиперинсулинемию, гиперандрогению и повышенную активность ингибитора-активатора плазминогена-1 [48]. Снижение массы тела благодаря сопутствующему уменьшению резистентности тканей к инсулину снижает вероятность выкидыша.

Назначаемый для снижения резистентности к инсулину метформин улучшает контроль массы тела и чувствительность тканей к инсулину, способствуя повышению рождаемости [49]. Хотя исследования по его применению у женщин с ПВ дают противоречивые результаты [50,51], из-за безопасности применения во время беременности и благодаря его полезному эффекту по снижению массы тела, он часто назначается пациенткам с СПКЯ и повторными выкидышами в анамнезе.

Недостаточность секреторной фазы менструального цикла

Недостаточность секреторной фазы менструального цикла считается одной из причин ранних выкидышей. Основным механизмом в этом случае является недостаточное созревание эндометрия во второй фазе цикла из-за дефицита эндогенного прогестерона и нарушение вследствие этого нормальной имплантации плодного яйца. Истинное влияние дефицита лютеиновой фазы на частоту выкидышей остается весьма противоречивым. Совсем недавно мета-анализ 10 РКИ, включающих 1586 женщин с идиопатическим ПВ, выявил значительно более низкий риск повторного выкидыша и более высокие шансы на живорождение при приеме прогестерона [52]. В целом, применение прогестерона, по-видимому, эффективно у пациенток с ПВ. Благодаря его доступности, простоте введения и хорошей переносимости, он широко используется в повседневной практике [24].

1.2.5. Внешние и психологические факторы

К внешним факторам, ассоциирующимся с повышенным риском выкидыша, относятся: ожирение, определяемое, как индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² [53,54]; курение и чрезмерное употребление кофеина и алкоголя [55]. Понятно, что здоровый образ жизни у женщин с ПВ должен поощряться, а воздействие вышеперечисленных факторов должно сводиться к минимуму.

В нескольких отчетах рассматривалась возможная психологическая этиология ПВ, но такая ассоциация очень трудно доказуема из-за наличия множества сопутствующих факторов. Психологическая нагрузка в виде чувства горя, безнадежности, чувства вины, беспокойства и гнева по отношению к партнеру, испытываемые парой с привычными выкидышами, имеет скорее вторичный, ситуационно обусловленный характер, хотя для пар с ПВ психологическая поддержка, безусловно, важна [56].

1.3. Идиопатический привычный выкидыш

Даже при всестороннем полном обследовании причину ПВ удастся идентифицировать менее чем в половине случаев. Диагноз необъяснимого привычного выкидыша ставится тогда, когда в результате проведения полной оценки генетического, анатомического, эндокринного и иммунного статуса этиологию заболевания установить не удастся.

1.3.1. Генетическая предрасположенность к идиопатическому ПВ

В нескольких работах сообщалось о повышенном риске привычных выкидышей у родственников пациенток с необъяснимым привычным выкидышем. В результате проведенных генетических исследований был выявлен ряд потенциальных генов-кандидатов [57]. Большинство этих генов отвечают за иммунный ответ, остальные участвуют в коагуляционном каскаде, обмене

веществ или ангиогенезе. Действительно, успешная беременность зависит от иммунного баланса, поэтому вещества, секретируемые иммунными клетками, играют важную роль на разных стадиях имплантации. Различные гены изменяют уровни экспрессии соответствующих белков и по этой причине могут облегчить или затруднить имплантацию. Предварительно полученные результаты подтверждают предположение о генетической предрасположенности к ПВ. Для получения веских доказательств этого необходимы исследования основных ассоциаций генома, включая и исследования генома партнера-мужчины.

1.3.2. Иммунный дисбаланс и идиопатическое ПВ

Нарушение иммунной регуляции было предложено в качестве потенциальной причины идиопатического ПВ. Действительно, наличие материнской иммунной толерантности к плоду необходимо для нормальной имплантации и последующего течения беременности. Нарушение иммунной резистентности провоцирует иммунный конфликт в системе «мать-плод» и может привести к неудаче имплантации и выкидышу. Исходя из этого, для женщин с идиопатическим невынашиванием беременности было предложено иммуномодулирующее лечение [58].

Наиболее широко используемым иммунодепрессантом у женщин с ПВ является преднизолон, однако эффективность его дискуссионна, а применение сопряжено с риском осложнений со стороны матери и плода. В настоящее время использование глюкокортикоидов при ПВ в отсутствие аутоиммунизации женщины не рекомендуется, поскольку не сопровождается достоверным улучшением показателей имплантации и связано с потенциальным риском для нормального исхода беременности [24,59].

Другие методы лечения, такие как иммунизация с использованием лейкоцитов мужа или продуктов abortивного материала, не выявили какого-то положительного эффекта на исход беременности [60]. В экспериментах на животных было получены обнадеживающие результаты применения некоторых

других иммуномодулирующих препаратов, однако они не нашли пока применения в лечебной практике.

1.3.3. Фрагментация ДНК спермы и идиопатическое ПВ

Стандартные параметры спермы, по-видимому, не связаны с риском потери беременности, однако исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что повышенная фрагментация ДНК спермы отрицательно влияет на фертильность [61]. Было высказано предположение, что она является возможной причиной выкидыша [62]. Мета-анализ 16 когортных исследований с участием 2996 пар обнаружил значительное увеличение выкидышей у пациентов с высоким уровнем фрагментации ДНК спермы [63]. В двух недавних когортных исследованиях уровень данного показателя был значительно выше у пар с идиопатическим ПВ по сравнению с контрольной группой фертильных мужчин [64,65]. В связи с этим представляется перспективным проведение соответствующего тестирования у пар с идиопатическим привычным выкидышем.

1.4. Роль анеуплоидии эмбрионов в генезе привычного выкидыша

Доказанные методы терапии привычного выкидыша, такие как хирургическая коррекция аномалий матки или применение ацетилсалициловой кислоты и гепарина для лечения АФС, позволили значительно улучшить прогноз для пар с ПВ. Тем не менее, почти половина случаев данного заболевания остается невыясненной и относится к идиопатическому ПВ. Эффективных методов лечения для этих пациенток не существует, и они подвергаются эмпирическому лечению с использованием прогестерона, антикоагулянтов или иммуномодулирующих препаратов [2].

Для того чтобы уточнить, имела ли потеря беременности эмбриональное происхождение, возможно проводить кариотипирование абортусов. Хотя эмбриональное кариотипирование предлагается как основная часть исследования

ПВ [15,17], большинство акушеров-гинекологов не часто применяют его. Предполагаемый диагноз обычно ставится после исследования материнских факторов, и лечение назначается только по предполагаемым материнским причинам потери беременности: резекция внутриматочной перегородки, назначение антикоагулянтов при АФС и т.д. Однако наличие материнских причин ПВ не гарантирует, получение эуплоидного эмбриона. При обследовании беременных с АФС аномальный хромосомный кариотип был обнаружен у 40% эмбрионов [66]. У пациенток с наследственной тромбофилией аномальные эмбрионы были выявлены в 25-32% случаев [67,68].

Интересную точку зрения озвучили в 2004 г. Carr NJ, *et al.* [69]. Они обозначили два подхода к решению проблемы привычного выкидыша. Первый подход включал преимплантационную генетическую диагностику известных хромосомных отклонений или преимплантационный генетический скрининг множества возможных хромосомных отклонений [70] с последующим переносом эмбриона (ПЭ) с нормальным набором хромосом. Второй подход включал использование суррогатного материнства [71].

Противоположность данных подходов отражает наличие фундаментально противоположных точек зрения на генез привычного выкидыша. ПГС/ПГД предполагает, что причина неудач беременности заключается в имплантации анеуплоидного эмбриона, и усилия должны быть направлены на перенос нормального эмбриона. Суррогатное материнство, напротив, рассчитано на то, что эмбрион нормален, но нужно заменить окружающую его «патологическую» материнскую среду.

Общепризнанным является тот факт, что причиной большинства самопроизвольных выкидышей являются хромосомные аномалии, и что это часть механизма естественного отбора [72]. Данные по распространенности хромосомных нарушений при ПВ имеют большой разброс. Кариотипирование абортусов выявляет хромосомную патологию в 20-60% случаев [3,66,73–75]. При этом отмечено, что из-за низкого качества исследуемого материала большинство традиционных методов исследования дают ложно отрицательный результат [76].

Совершенствование методик исследования в последнее время позволило выявлять ранее не определяемые хромосомные аномалии у абортусов от женщин с идиопатическим ПВ [77,78]. Таким образом, версия о хромосомных изменениях, как причине привычных потерь беременности [79], стала находить свое подтверждение.

1.5. Сочетание привычного выкидыша с бесплодием и роль анеуплоидии в их развитии

В ряде работ была показана связь анеуплоидии с возрастом женщины, числом предыдущих потерь беременности, наличием или отсутствием живорождений в анамнезе [4–8]. Для объяснения механизмов регуляции имплантации и последующей потери беременности изучались характеристики сперматозоидов, эмбрионов и эндометрия [80].

В работе Rubio C, *et al.* [70] была показана прямая зависимость развития эмбриона от тяжести его хромосомных нарушений. «Так, стадии бластоцисты смогли достичь только 20% эмбрионов с аутосомными моносомиями, тогда как эмбрионы с моносомией X развивались аналогично эуплодным эмбрионам. Из эмбрионов с трисомиями только 35% сформировали бластоцисту. Авторы делают вывод, что более серьезные варианты анеуплоидии клинически могут быть представлены отсутствием беременности, а менее тяжелые случаи могут проявляться привычным выкидышем [82, с.51]. Это обстоятельство, по мнению исследователей, может быть существенным при выработке дифференцированного подхода для выбора лечебной тактики у данной категории пациентов.

1.6. Использование различных методик ПГС в программах ВРТ у пациентов из группы высокого риска

Отсутствие общепринятой точки зрения на генез привычного выкидыша, а следовательно, и отсутствие эффективных методов лечения данного заболевания

для многих пациенток, заставило искать новые пути решения этой проблемы. На данных о повышенном риске анеуплоидии при ПВ основано использование вспомогательных репродуктивных технологий у этой категории пациентов [75,83–86].

ПГС был впервые применен в 1993 г. для отбора эуплоидных эмбрионов у пациентов программ ВРТ для того, чтобы осуществлять ПЭ с самым высоким потенциалом развития, тем самым улучшая показатели имплантации и уменьшая показатели выкидышей [87]. ПГС предполагает анализ хромосом с использованием разных молекулярных методов исследования, включая флюоресцентную гибридизацию *in situ*, сравнительную геномную гибридизацию и секвенирование нового поколения. Между данными методами есть несколько ключевых различий, и их результаты так же существенно различаются.

FISH является первым методом для проведения ПГД/ПГС [87]. Он позволяет исследовать ограниченное количество хромосом (от 5 до 10) в бластомерах эмбриона, взятых во время биопсии. Первые исследования ПГС методом FISH свидетельствовали о повышении эффективности ЭКО при его применении [88–95], в том числе у женщин позднего репродуктивного возраста [96] и пациенток с привычным выкидышем [97]. Однако проведенные позднее рандомизированные исследования эффективности ЭКО с ПГС методом FISH не выявили его положительного эффекта [11,98–105], а в ряде работ было сообщено о его негативном влиянии на репродуктивные исходы [106].

Появление противоречивых данных вызвало серьезные дискуссии в научном сообществе с обсуждением возможных технических причин отрицательных результатов [107]. Прежде всего, как показали многие исследования, анеуплоидия одинаково распределяется между всеми 23 парами хромосом. Поэтому эмбрионы, оцененные как эуплоидные, могут быть на самом деле анеуплоидными [108,109]. В недавно опубликованной работе Donaghue C, *et al.* [110] авторы пришли к выводу, что при проведении ПГС методом FISH более 30% хромосомных нарушений остаются нераспознанными. Для лечения женщин с ПВ они рекомендовали применение методики aCGH, выявившей хромосомный

дисбаланс более чем в трети образцов, признанных при обычных цитогенетических исследованиях нормальными.

На проблему хромосомной селекции эмбрионов в своих исследованиях обратили внимание Gleicher N, *et al.* [111,112]. Исходя из того, что «у пациенток, страдающих бесплодием, часто не удается обнаружить эмбрионы, пригодные для переноса, они провели исследование, в котором с информированного согласия пациенток проводили перенос моносомных эмбрионов. Из 5 пациенток, не имевших по данным ПГС эуплоидных эмбрионов и давших согласие на перенос эмбрионов с моносомией, у 3 родились здоровые дети. Двум пациенткам забеременеть не удалось. Ложноположительные результаты ПГС авторы объясняют высокой вероятностью мозаицизма на ранних стадиях развития эмбрионов, часто подвергающегося самопроизвольной коррекции в процессе дальнейшего развития. Степень мозаицизма уменьшается к 5-6 дню развития эмбриона, но окончательного решения проблемы мозаицизма на сегодняшний день не существует» [82, с.53]. Высказаны предположения о том, что мозаицизм имеет физиологический характер [116] и необходимо с осторожностью относиться к интерпретации результатов лабораторных исследований.

Наконец, при проведении ПГС методом FISH, необходимо проводить биопсию бластомеров, что является весьма травматичным для эмбриона и пагубно влияет на потенциал его развития [117–120]. Существует мнение, что травма, наносимая эмбриону проводимой биопсией, не компенсируется отбором генетически здорового эмбриона [121].

Стало ясно, что требуется новая методика проведения ПГС, которая должна анализировать все 23 пары и при этом не оказывать негативного влияния на эмбрион при проведении биопсии и криоконсервации.

Первая задача – проведение полного хромосомного анализа - была решена внедрением сравнительной геномной гибридизации (CGH). Проведение биопсии трофэктодермы на стадии бластоцисты значительно снизило степень повреждения эмбриона. Появление витрификации способствовало безопасной криоконсервации эмбриона и давало достаточно времени для проведения исследования. Наконец,

биопсия трофэктодермы на стадии бластоцисты позволила уменьшить ошибочные диагнозы, обусловленные мозаицизмом, за счет анализа большего числа клеток и за счет того, что на стадии бластоцисты мозаицизм становится менее выраженным, чем на более ранних стадиях деления» [82].

В последнее десятилетие появился новый метод пренатального скрининга - секвенирование нового поколения (NGS) или массивное параллельное секвенирование, позволяющее проанализировать всю нуклеотидную последовательность генома эмбриона. Считается, что NGS может стать мощнейшим инструментом открытия новых генов, ассоциированных с наследственными заболеваниями.

На 2-ой Всероссийской научно-практической конференции «Новые технологии диагностики наследственных болезней», прошедшей в Москве в октябре 2017 года, прогнозировалось, что полногеномный анализ станет инструментом скрининга уже в ближайшие 7–10 лет. Однако в настоящее время практическое использование NGS остается ограниченным по нескольким причинам. Во-первых, лабораторные операционные характеристики этого метода остаются несовершенными - NGS характеризуется ощутимой частотой ложноположительных и ложноотрицательных результатов [128]. Во-вторых, большинство выявляемых вариаций генома пока не может быть эффективно расценено в отношении их фактической патогенности. В-третьих, по экономическим соображениям: стоимость подобного анализа весьма высока [129].

1.7. Эффективность применения ПГС у женщин с привычными выкидышами и бесплодием

1.7.1 Влияние скрининга на частоту наступления беременности и живорождения

Результаты первого полного хромосомного анализа бластоцист, опубликованные Schoolcraft WB, *et al.*, выявили существенное повышение частоты имплантации в группе женщин высокого риска [82]. Позже Forman EJ, *et*

al. [131] продемонстрировали положительный эффект от применения скрининга на стадии бластоцисты.

Исследовав влияние, которое оказывал ПГС на частоту выкидышей у женщин с привычным выкидышем, к аналогичным выводам пришла группа Nodes-Wertz В. [132]. Средний возраст пациенток в их исследовании составил 36,7 лет, количество предшествующих выкидышей в среднем - 3,3. 287 пациенткам был проведен ПГС, из них 193 - путем биопсии бластомеров и 94 - путем биопсии трофэктодермы.

Из изученных 2.282 эмбрионов (1.710 трехдневных и 572 – на стадии бластоцисты) эуплоидных было около трети - 35,2%, а почти у двух третей - 60,8% - были выявлены хромосомные аномалии. На 5-й день биопсии доля эуплоидных эмбрионов была выше (47,0% против 31,2% у трехдневных; $p < 0,0001$) [82]. Из 287 женщин удалось получить данные об имплантации и исходах беременности только у 181 пациентки, т.к. в 52 случаях не было получено нормальных эмбрионов для переноса, а в 51 случае (17%) данные о переносах эмбрионов и исходах беременности не были доступны для анализа. Частота имплантации в отслеженных случаях составила 56,4% ($n=102$). На момент написания статьи, частота живорождения и продолжающихся беременностей (более 20 недель) составила 92,1% (94/102). При исследовании пятидневных эмбрионов была выявлена более высокая частота их имплантации по сравнению с трехдневными (65% против 51%). Исследователи не обнаружили статистически значимой разницы в частоте имплантации и клинической беременности между разными возрастными группами пациентов. Частота выкидышей составила 6,9% (7/102 беременностей), что было значительно ниже ожидаемого уровня потерь беременности, рассчитанных по методике Brigham SA. [56].

Критики данной работы указывали на низкое качество дизайна исследования (обсервационное исследование с отсутствием контрольной группы) и существенное количество пациенток, репродуктивные результаты у которых проследить не удалось (около 17%).

Авторами работы был отмечен интересный факт, который мог свидетельствовать о самопроизвольной коррекции мозаицизма в процессе онтогенеза: частота хромосомных аномалий была существенно выше у трехдневных эмбрионов по сравнению с пятидневными. Было обнаружено еще одно обстоятельство, которое могло поставить под вопрос целесообразность проведения преимплантационного скрининга: количество переносов эмбрионов на 5-й день культивирования уступало количеству перенесенных трехдневных эмбрионов, что прямо свидетельствовало о том, что жизнеспособность эмбрионов падает с увеличением времени культивирования и происходят потери потенциально жизнеспособных эмбрионов. Оппоненты, однако, выражают сомнение, в том что эмбрионы, сохраняющие жизнеспособность на третий день культивирования, но не способные сформировать бластоцисту, приведут к пролонгированию беременности (Adler A. и соавт.). В этой ситуации перенос эмбрионов, считают они, или не способен привести к наступлению беременности, или наступившая беременность заканчивается самопроизвольным выкидышем [82].

В ретроспективном когортном исследовании G. Murgarran и соавт. проведенный анализ результатов лечения женщин с привычным выкидышем методом ЭКО с ПГС дал обнадеживающие результаты [82]. Были обследованы 170 женщин, имевших в анамнезе два и более выкидыша. Из них 104-м было проведено ЭКО с ПГС (средний возраст 37,7 лет), и 66 женщин составили группу контроля (средний возраст 35,8 лет). В 1-й группе в 49 циклах из-за недостаточного количества полученных эмбрионов или их низкого качества пришлось осуществлять перенос без предшествующего ПГС. В циклах с проведением преимплантационного скрининга в 87 случаях из 109 было получено не менее одного эуплоидного эмбриона. Частота наступления беременности в группе с предшествующим скринингом была существенно выше, по сравнению с группой без ПГС (71% против 50% [82]). У них так же была отмечена и более высокая частота живорождений (51% против 36%). Существенной разницы в частоте выкидышей не было выявлено (27% и 24% соответственно), однако было

замечено, что высокий риск прерывания беременности в 1-й группе был обусловлен подгруппой пациенток, которым не удалось провести скрининг (63% против 14%). У них так же была отмечена более низкая частота живорождения (15% против с 42%). Авторы пришли к выводу о перспективности использования преимплантационного скрининга у этой категории пациенток, при этом справедливо отмечая те ограничения, которые накладывал ретроспективный характер данного исследования [82].

Почти одновременно с группой G. Murugarran было проведено другое ретроспективное исследование, осуществленное группой J. Franasiak, давшее повод для размышления. Исследователи исходили из предположения о том, что именно хромосомные аномалии эмбрионов играют решающую роль в развитии бесплодия у женщин с привычным выкидышем. Следовательно, должна существовать связь между уровнем живорождения и уровнем анеуплоидии эмбрионов. В исследование было привлечено 260 женщин с двумя и более последовательными выкидышами, которым был проведен ПГС. В зависимости от количества полученных анеуплоидных эмбрионов пациенток разделили на 4 подгруппы. В среднем на женщину приходилось 5,8 исследованных эмбрионов (от 1 до 24) и 1,5 осуществленных переносов (от 1 до 3). Анализируя репродуктивные исходы в различных подгруппах, авторы не обнаружили различий и сделали вывод о том, что при наличии хотя бы одного эуплоидного эмбриона шансы на благополучные исходы беременности у пациенток с привычными выкидышами выравниваются и не зависят от количества выявленных у них аномальных эмбрионов [82].

К аналогичным выводам пришли Shahine LK, *et al.* [136]. Обследовав 239 пациенток с ПВ, они обнаружили прямую зависимость между увеличением возраста женщины, уменьшением ее овариального резерва и увеличением числа анеуплоидных эмбрионов. Однако при наличии у них по крайней мере одной годной для переноса бластоцисты частота имплантации была схожей с пациентками с нормальным овариальным резервом (61% по сравнению с 59%).

Невысокой была и частота самопроизвольных выкидышей (14% по сравнению с 10%).

Недавно проведенный мета-анализ научных публикаций обобщил результаты исследований эффективности ПГС и показал улучшение исходов ЭКО после его проведения [137]. Авторы анализа ссылались на многообещающие результаты нескольких РКИ [131,138–142] и ряда наблюдательных исследований [143–147], по данным которых ПГС на стадии бластоцисты был ассоциирован со значительно более высокой частотой имплантации и продолжающейся более 20 недель беременности. Статистическая гетерогенность в данных исследованиях была минимальной. Однако в этих исследованиях не учитывались пациентки, которым не был проведен перенос эмбриона вследствие отсутствия эуплоидных эмбрионов [148]. После повторного анализа результатов с учетом этих данных Kushnir *et al.* не нашли преимуществ ПГС при проведении ЭКО [149].

Проведенный в 2016 г. журналом «Molecular Human Reproduction» опрос ведущих экспертов в области репродуктологии ставил целью уточнить их отношение к ПГС и прояснить некоторые спорные моменты его применения [120]. Мнения специалистов варьировали в значительных пределах: от предложений по применению преимплантационного скрининга всем пациентам в качестве инструмента для ранжирования эмбрионов в соответствии с их потенциалом имплантации (D. Meldrum, F. Ubaldi) [150,151] до скептического отношения к методу и отказа от его рутинного использования у любой группы пациентов (N. Gleicher, S. Mastenbroek) [112,117]. Сторонники метода указывали на более высокую частоту имплантации после применения ПГС. Их оппоненты ассоциировали применение скрининга с меньшим числом эмбрионов, годных для переноса или криоконсервации, и с меньшей вероятностью осуществления самого эмбриотрансфера [152].

1.7.2. Влияние ПГС на время до живорождения и риск многоплодной беременности

Дополнительным аргументом в пользу применения ПГС является следующее обстоятельство: для пациенток с ПВ время, потраченное на то, чтобы забеременеть и иметь живого ребенка, имеет большое значение, особенно для женщин со сниженным овариальным резервом. Сторонники ПГС полагают, что его применение укорачивает этот период [153,154], однако результаты работы Murgarran G, *et al.* [155] не подтверждают этот факт. В их исследовании среднее время до возникновения беременности в группе ЭКО+ПГС составило 6,5 месяцев по сравнению с 3,0 месяцами в группе с естественно наступившей беременностью. Однако сами авторы отмечают, что ретроспективный характер исследования не позволил учесть многие важные факторы. В частности, пациентки группы ЭКО+ПГС имели менее благоприятный репродуктивный прогноз по сравнению с пациентками, не прибегнувшими к ЭКО. Авторы пришли к выводу о необходимости дальнейших исследований для оценки роли преимплантационного скрининга у пациенток из группы высокого риска.

Весомым аргументом в пользу ПГС является возможность избежать многоплодной беременности, перенося только один заведомо полноценный эмбрион [151,153]. В развитии репродуктивных технологий наблюдается отчетливая тенденция уменьшения числа переносимых эмбрионов, связанная со стремлением снизить риск многоплодной беременности [156,157]. Перенос преимущественно одного эмбриона практически не снижает частоту живорождения, особенно у женщин позднего репродуктивного возраста [158], однако позволяет предупредить многочисленные проблемы, возникающие в связи с низкой массой ребенка при рождении, повышенным риском детского церебрального паралича и т.д., обусловленные многоплодной беременностью. Большинство ведущих репродуктологов высказываются в пользу переноса одного эмбриона в стимулированном цикле или в криоцикле и считают его стандартом правильной медицинской тактики [120].

1.7.3. Экономическая целесообразность применения ПГС

Вопрос об экономической целесообразности внедрения новых репродуктивных технологий является весьма существенным [82]. А. Thyer и соавт. проанализировали затраты на проведение преимплантационного скрининга у женщин с высоким овариальным резервом. Расходы на стандартную методику ЭКО составили 24.750 долларов, при проведении скрининга стоимость ЭКО возрастала до 30.500 долларов при сопоставимом уровне живорождения [82]. Авторы отметили отсутствие экономических преимуществ у новой технологии перед стандартной методикой.

В 2015 г. Nodes-Wertz и соавт. провели сравнительный анализ затрат на проведение ЭКО в зависимости от проведения преимплантационного скрининга [160]. Были учтены расходы на циклы ЭКО с переносом и без переноса эмбриона, на проведение ПГС методом aCGH, стоимость криоконсервации эмбрионов, кюретаж в случае прерывания беременности на ранних сроках, на лапароскопическую сальпингоэктомию при внематочной беременности, стоимость родов при одноплодной и многоплодной беременностях. Авторы ретроспективно изучили истории болезни 1910 пациенток, из которых 777-ми проводился скрининг, а 1133-м ЭКО проводилось по стандартной методике. В зависимости от возраста женщины поделили на 4 подгруппы (1 группа - до 35 лет, 2 группа от 35 до 39 лет, 3 группа от 40 до 42 лет и 4 группа - старше 42 лет). Для всех групп затраты были рассчитаны на одну пациентку и одно живорождение. Проанализировав расходы, исследователи нашли, что в младшей возрастной группе затраты на ЭКО были сопоставимы (65.278 долларов при использовании ПГС против 65.356 долларов без использования ПГС). Во группах 2 и 3 были обнаружены меньшие экономические затраты при проведении скрининга (66.841 долларов против 69.751 долларов и 89.350 долларов против 102.131 долларов). В старшей возрастной группе проведение преимплантационного скрининга не оказывало положительного экономического эффекта (291.907 против 182.463

долларов). Авторы пришли к выводу о том, что ПГС является экономически оправданным у пациенток моложе 43 лет [82].

К противоположным результатам пришли Murgappan G, *et al.* [161], исследуя расходы на лечение при привычном выкидыше. Они сравнивали затраты на пациенток, у которых был проведен ЭКО с ПГС (исследовался полный набор хромосом), и тех, кто забеременел самостоятельно. Приняв во внимание тот факт, что в группе пациенток, прошедших скрининг, частота живорождения составила 53%, а частота выкидышей - 7%, авторы рассчитали стоимость рождения живого ребенка, которая составила 45 300 \$. При спонтанной беременности частота живорождения составляла 67% при частоте выкидышей 24%, стоимость живорождения при этом составила 418 \$, что было в 100 раз дешевле. Авторы пришли к выводу, что в данной модели тактика применения ЭКО с ПГС не является экономически выгодной, а сделать ее эффективной возможно при достижении уровня живорождения 91%. Также сомнения в экономической целесообразности проведения ПГС у женщин младшего репродуктивного возраста были высказаны и Scriven PN. с соавт. [162].

Таким образом, в настоящее время единой точки зрения на использование ПГС в клинической практике не существует и споры о клинической эффективности метода продолжаются [82]. Оппоненты считают, что биологический аргумент является недостаточным основанием для широкого клинического использования скрининга, и его применение должно основываться на доказательствах эффективности и безопасности [168]. Большинство ведущих репродуктологов сходятся во мнении, что необходимы дальнейшие крупномасштабные РКИ, которые бы продемонстрировали явные клинические преимущества ПГС, компенсирующие его недостатки и дополнительные финансовые траты для пациентов.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проводилась в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» (директор - академик РАН Сухих Г.Т.) в отделении вспомогательных технологий в лечении бесплодия (заведующая – д.м.н., доцент Калинина Е.А.). Лабораторные исследования осуществлялись в лаборатории молекулярно-генетических методов (зав. лабораторией – к.м.н. Донников А.Е.).

Были обследованы 364 супружеские пары с бесплодием, обратившиеся для проведения лечения методом ИКСИ: 196 пациенток с ПВ и бесплодием, и 168 пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. Все обследования проводились в соответствии с приказом Минздрава РФ №107н от 30.08.2012г. "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению".

На первом этапе исследования оценивались данные анамнеза, клинические данные и результаты лабораторных исследований. На втором этапе осуществлялась морфофункциональная оценка полученных гамет и эмбрионов. На третьем этапе проводилась молекулярно-цитогенетическая оценка эмбрионов методом aCGH.

2.1. Дизайн исследования

Было проведено проспективное когортное исследование на основании анализа собственных данных, а также ретроспективное исследование с использованием архивных материалов (рис. 1).

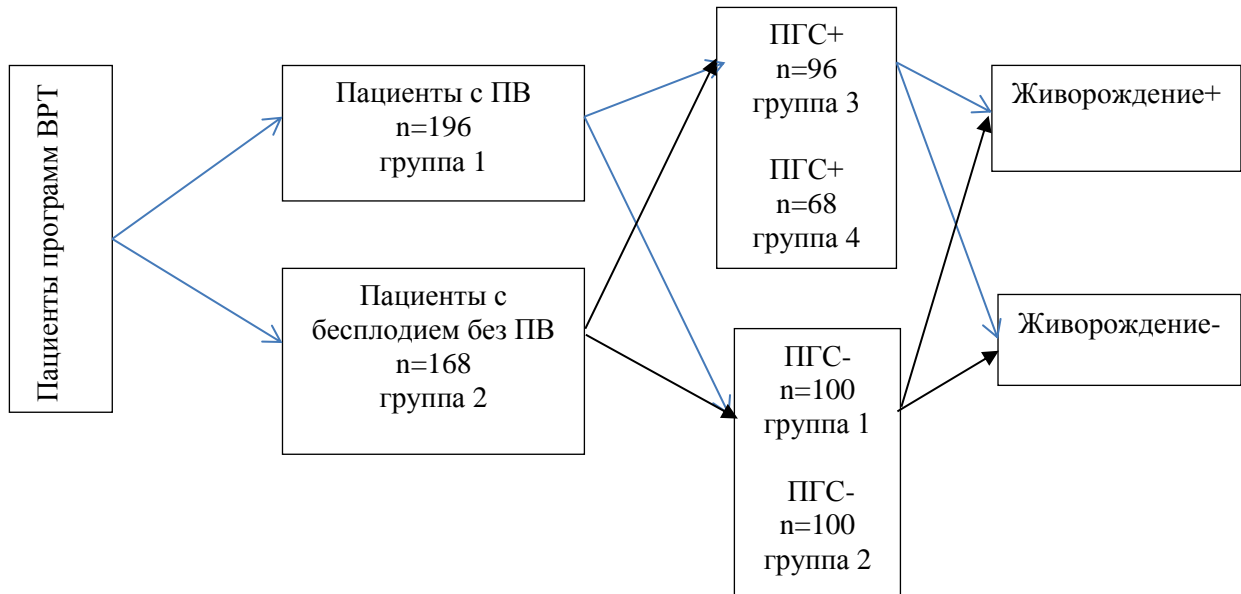


Рисунок 1. Дизайн исследования

Для решения задач №1, 2 пациенток поделили на две группы:

- группа 1 - пациентки с ПВ в анамнезе и бесплодием;
- группа 2 - пациентки с трубно-перитонеальным фактором бесплодия без ПВ.

Условием включения в исследование для данных задач выступало отсутствие ПГС в данном протоколе ИКСИ.

Проводилась оценка следующих параметров Сперматогенез, оогенез и ранний эмбриогенез оценивались по ниже перечисленным параметрам:

- число эмбрионов различного качества по Гарднеру на 5-е сутки культивирования.
- частота патоспермии и ее форм - астенозооспермии и тератозооспермии;
- количество фертилизированных ооцитов;
- количество ооцитов с дисморфизмами: цитоплазматическими (цД) и экстрацитоплазматическими (эцД);

Были учтены следующие репродуктивные исходы в программах ВРТ:

- частота биохимической беременности (критерием являлось повышение уровня β -ХГ > 20 МЕ/л на 12-14 день после эмбриотрансфера);

- частота клинической беременности (критерием являлось наличие плодного яйца в полости матки при ультразвуковой визуализации на 21-й день после эмбриотрансфера);
- частота самопроизвольных выкидышей до 22 недель гестации;
- частота живорождения.

На данном этапе исследования первичной конечной точкой являлось скорректированное отношение шансов живорождения ($OШ_{кор}$) в зависимости от наличия привычного выкидыша и выявленных клинико-лабораторных, и эмбриологических факторов.

Для решения задачи №3 пациентки были разделены на две основные группы:

- группа 3 – женщины с ПВ и ПГС;
- группа 4 – женщины без ПВ, но с ПГС.

На этом этапе первичной конечной точкой являлось $OШ_{кор}$ и структурная дифференциация анеуплоидии эмбрионов у пациенток с ПВ.

Для решения задач №4, 5 пациентки были разделены на две основные группы:

- группа 1 - пациентки с ПВ без ПГС;
- группа 3 - пациентки с ПВ с ПГС.

Вместе с этим анализ был проведен в различных подгруппах пациентов: позднего репродуктивного возраста, с ожирением, при наличии патоспермии, в зависимости от числа полученных blastocysts.

Для данного этапа исследования первичной конечной точкой являлось $OШ_{кор}$ живорождения у пациенток с привычным выкидышем (в том числе в различных подгруппах) в зависимости от проведения преимплантационного скрининга.

2.2. Критерии включения в исследование

Основные критерии включения в исследование:

- нормальный кариотип обоих супругов;
- селективный перенос одного эмбриона;
- наличие подписанного информированного согласия супругов на участие в исследовании.

Критериями невключения в исследование были:

- наличие противопоказаний к проведению ИКСИ, к которым относили генитальный эндометриоз III-IV степени, миому матки больших размеров, хронический эндометрит, наличие опухолевого образования в яичнике;
- аномалии строения внутренних половых органов;
- антифосфолипидный синдром;
- наличие у партнера патоспермии в тяжелой форме (количество сперматозоидов меньше 6×10^6 в 1 мл; менее 4% структурно нормальных сперматозоидов по критериям Крюгера; азооспермия).

В качестве критериев исключения из исследования были приняты:

- осложнение в виде синдрома гиперстимуляции яичников средней и тяжелой степени на фоне стимуляции функции яичников в изучаемом цикле ИКСИ /ПЭ;
- другие осложнения при проведении ИКСИ (кровотечение в брюшной полости, воспалительные осложнения);
- ВРТ с донорской яйцеклеткой или применение суррогатного материнства.

2.3. Расчет объема выборки

Объем выборки рассчитывался с использованием программы Statistica 10 (США) и основывался на данных об эффективности ПГС: средняя общепопуляционная вероятность наступления беременности без ПГС - 20%, с ПГС - 40%, мощность исследования - 90%, ошибка 1 типа - 5%. Таким образом,

Оба супруга в обязательном порядке проходили следующие анализы:

- определение антител к *Treponema pallidum*, антител класса М и G к ВИЧ 1, 2, антигены вирусных гепатитов В и С (HBs-Ag, HCV);
- исследование соскоба из цервикального канала на вирус простого герпеса 1, 2, ЦМВ методом ПЦР;
- микроскопический анализ мазка на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, на грибы рода *Candida*;
- исследование соскоба из цервикального канала на хламидийную, микоплазменную и уреоплазменную инфекции методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);
- определение кариотипа партнеров с последующим медико-генетическим консультированием.

Всеми женщинами в обязательном порядке сдавалась кровь на проведение ее общеклинического и биохимического анализов, на исследование гемостазиограммы, определение групповой и резус-принадлежности; был сделан общий анализ мочи; проведено цитологическое исследование соскоба из цервикального канала; выполнен анализ сыворотки крови на антитела М, G к вирусу краснухи. С 5-го по 8-й день менструального цикла проводилась ультразвуковая визуализация органов малого таза. Была выполнена рентгенограмма органов грудной клетки, электрокардиограмма, получено заключение терапевта об отсутствии противопоказаний к проведению ВРТ. В зависимости от возраста выполнялась маммография или ультразвуковое исследование молочных желез, проводилось ультразвуковое сканирование щитовидной железы. На второй-третий день менструального цикла исследовались следующие гормоны: фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны (ФСГ и ЛГ), эстрадиол (E2), свободный тироксин (T₄_{св}), тиреотропный гормон (ТТГ), дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭАС), пролактин, тестостерон, кортизол, антимюллеров гормон (АМГ).

Все мужчины в обязательном порядке должны были пройти исследование эякулята.

При наличии соответствующих показаний дополнительно проводилось исследование матки и проходимости маточных труб (гистеросальпингография, лапароскопия) и назначались консультации смежных специалистов (эндокринолога и уролога).

Специальные методы исследования включали:

- исследование ооцитов на наличие структурных аномалий при проведении процедуры ИКСИ;
- преимплантационный генетический скрининг методом aCGH.

2.4.1. Общеклинические методы исследования

На первичной консультации собирался анамнез, который включал сведения о возрасте, образовании, месте проживания, семейном положении, трудовой занятости, наличии профессиональных вредностей, и вредных привычек. Данные заносились в индивидуальную карту пациентки.

При первичном осмотре измерялся рост, вес, артериальное давление, пульс, оценивалась степень развития подкожно-жировой клетчатки, проводился осмотр молочных и щитовидной железы, органов брюшной полости. Собирался акушерско-гинекологический анамнез: данные о менструальной функции, о наличии нарушений менструального цикла, о количестве своевременных и преждевременных родов, числе самопроизвольных выкидышей, наличии осложненных беременностей и родов, перенесенных гинекологических заболеваниях и об оперативных вмешательствах на органах малого таза. Учитывалось наличие сопутствующих соматических заболеваний, оперативных вмешательств, а так же перенесенные инфекционные заболевания. Изучался семейный анамнез.

Были уточнены данные о продолжительности бесплодия и о проведенных диагностических и лечебных мероприятиях. В обязательном порядке выяснялось, подвергалась ли пациентка программам ВРТ ранее, учитывались их особенности

(время проведения ВРТ, особенности протокола стимуляции суперовуляции, количество и качество полученных ооцитов и эмбрионов, исход программ ВРТ).

Гинекологическое исследование включало наружный осмотр половых органов, оценку их развития и анатомических особенностей, проведение осмотра шейки матки в зеркалах. При бимануальном обследовании оценивали размеры, форму и консистенцию матки, ее подвижность и наличие болезненности при пальпации, состояние придатков матки, а также наличие или отсутствие спаечного процесса в малом тазу.

2.4.2. УЗИ органов малого таза

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза проводилось в отделении функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» (заведующий отделением - профессор Гус А.И.) в несколько этапов. На первом этапе исследование выполнялось с пятого по седьмой день менструального цикла, предшествующего циклу стимуляции суперовуляции. Проводилась оценка размеров тела матки и структуры миометрия, толщины и структуры эндометрия, размеров и объема яичников, состояния фолликулярного аппарата, наличия или отсутствия объемной патологии в малом тазу.

Второй этап ультразвукового мониторинга проводился на второй-третий день менструального цикла, в день начала стимуляции суперовуляции. Далее УЗИ проводилось на шестой день стимуляции, а затем ежедневно до введения триггера овуляции. Во время исследования проводилась оценка динамики роста фолликулов и ответа эндометрия на стимуляцию яичников, что позволяло проводить своевременную коррекцию дозы вводимых гонадотропинов (ГТ) и определять даты введения антагониста гонадотропин-рилизинг гормона (ант-ГнРГ) и триггера овуляции, и как следствие - дату трансвагинальной пункции фолликулов.

В дальнейшем ультразвуковое исследование проводилось на 21-й день после переноса эмбриона в матку для идентификации плодного яйца (при наличии

положительного результата β -ХГ). Повторное УЗИ проводилось через пять-шесть недель после переноса эмбриона для определения его сердцебиения.

2.4.3. Гормональное исследование

Исследование гормонального профиля перед программой ИКСИ проводилось для оценки функционального состояния эндокринной системы и овариального резерва на базе лаборатории ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» (заведующий – кандидат медицинских наук Иванец Т.Ю.). Было применено иммунологическое исследование крови с использованием изотопов (тест-системы «Hoffmann La Roche, Ltd» Швейцария), которое проводилось в цикле, предшествующем стимуляции суперовуляции, на второй – третий день.

2.4.4. Анализ спермы

Сбор спермы осуществлялся после трехдневного полового воздержания. Полученная путем мастурбирования сперма помещалась в чистый специальный контейнер и доставлялась в лабораторию в течение 60 минут. При расшифровке спермограммы оценивались макроскопические параметры эякулята: объем семенной жидкости, время разжижения и вязкость, кислотность спермы. Основной составляющей частью спермограммы являлся микроскопический анализ эякулята, при котором определяли характеристики клеточных элементов спермы, а именно: количество сперматозоидов, подвижность сперматозоидов, морфологические характеристики сперматозоидов, количество и типы лейкоцитов, количество и типы незрелых клеток сперматогенеза (табл. 2).

Параметры нормального эякулята (ВОЗ, 2010) [169]

Показатель	Значение
Объем	1,5 мл и более
pH	7,2 и более
Концентрация сперматозоидов	15 млн/мл и более
Общее количество сперматозоидов	39 млн и более
Время разжижения спермы	< 60 минут
Общая подвижность сперматозоидов	50% и более подвижных
Сперматозоиды с поступательным движением	32% и более
Морфология сперматозоидов	4% и более нормальных форм
Жизнеспособность сперматозоидов	58% и более живых
Концентрация лейкоцитов	менее 1 млн/мл
Антиспермальные антитела (АсАТ)	менее 50% сперматозоидов, ассоциированных с АсАТ, выявленных методами MAR

Эякулят, соответствовавший вышеуказанным параметрам, считали нормальным.

Для оценки патологии эякулята использовали термины, рекомендуемые ВОЗ:

- аспермия - отсутствие эякулята;
- азооспермия - отсутствие сперматозоидов в эякуляте;
- олигозооспермия - концентрация сперматозоидов ниже нормативного значения;
- астенозооспермия - подвижность сперматозоидов ниже нормативного значения;
- тератозооспермия - количество сперматозоидов с нормальной морфологией ниже нормативных значений.

2.4.5. Стимуляция яичников и трансвагинальная пункция фолликулов

Стимуляция суперовуляции проводилась согласно протоколу с использованием антагониста гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) и инъекций препаратов фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) или комбинированного препарата с лютеинизирующим гормоном (ЛГ). Их доза подбиралась индивидуально и зависела от возраста женщины, наличия у нее оперативных вмешательств, уровня половых гормонов и количество антральных фолликулов в яичниках. После проведения ультразвукового мониторинга в случае необходимости дозы препаратов ГТ могли быть скорректированы.

Введение экзогенных гонадотропинов начиналось со второго дня менструального цикла. При достижении доминантным фолликулом диаметра четырнадцати миллиметров вводился ант-ГнРГ для предупреждения эндогенных паразитарных пиков ЛГ. После этого введение препарата ант-ГнРГ проводилось ежедневно, включая день назначения триггера овуляции. Последний вводился при достижении доминантными фолликулами семнадцати миллиметров в диаметре. В качестве триггера овуляции использовался ХГ в дозе восемь-десять тысяч МЕ, а при риске развития синдрома гиперстимуляции яичников (когда в день назначения триггера овуляции регистрировалось более пятнадцати доминантных фолликулов) – агонист ГнРГ (а-ГнРГ) в дозе 0,2 мг или сочетание а-ГнРГ с низкими дозами ХГ (тысяча пятьсот МЕ).

Трансвагинальная пункция яичников осуществлялась в малой операционной с применением кратковременного внутривенного обезболивания под контролем ультразвука с использованием пункционного адаптера. Полученный фолликулярный аспират помещался в стерильные подогретые пробирки, с гепарином (2500 ЕД/мл).

2.4.6. Морфологическая оценка ооцитов и оплодотворение

Фолликулярный аспират анализировался под стереомикроскопом эмбриологом, определявшим количество полученных ооцит-кумулюсных комплексов (ОКК), затем ооциты отмывались и помещались в культуральную среду для предварительной инкубации в течение 2-3 часов.

После окончания инкубации из препарата механически и химически удалялись клетки кумулюса. Для этого ОКК помещались в раствор гиалуронидазы, после чего осуществлялось отмывание от фермента в буферной среде. Оставшиеся клетки cumulus удалялись механически. Оценка степени зрелости ооцитов осуществлялась после их ферментной и механической обработки:

- при визуализации в цитоплазме ядра и отсутствии полярного тельца ооцит расценивался как находящийся на стадии зародышевого пузырька, что соответствовало профазе первого мейотического деления;
- при отсутствии в цитоплазме ядра и полярного тельца ооцит расценивался как находящийся на стадии метафазы первого деления мейоза;
- наличие полярного тельца в перивителлиновом пространстве свидетельствовало о завершении созревания ооцита и достижении им второго мейотического деления.

Морфологическая оценка ооцитов и выявление в них цитоплазматических (цД) и экстрацитоплазматических дисморфизмов (эцД) проводилось на последнем этапе созревания. К цД относили наличие цитоплазматической зернистости, вакуолей разного размера, рефрактерных телец, агрегатов гладкого эндоплазматического ретикулума, нарушение вязкости цитоплазмы. К эцД относили зернистость и изменение толщины перивителлинового пространства, аномалии первого полярного тельца, а также изменение толщины пеллюцида.

Одновременно с очисткой ооцитов производилось центрифугирование, флотирование и обработка спермы партнера. Ооциты, идентифицированные как зрелые, подвергались оплодотворению методом ИКСИ, после чего переносились

в культуральную среду. Оплодотворение считалось нормальным, если шестнадцать – восемнадцать часов спустя в цитоплазме определялись 2 одинаковых пронуклеуса. Если пронуклеусов было больше или меньше двух, то оплодотворение расценивалось как патологическое. При полном отсутствии пронуклеусов ооцит идентифицировали как неоплодотворившийся. На этом этапе культивирования использовались среды СООК (Австралия). ИКСИ проводилась в случае наличия у супруга субфертильной спермы, при малом числе полученных ооцитов (менее четырех) и отсутствии или низком проценте оплодотворения (менее 20%) в предыдущих программах ЭКО [170].

2.4.7. Морфологическая оценка эмбрионов

На пятые сутки культивирования (через сто двадцать часов) проводили морфологическую оценку эмбрионов с использованием классификации Гарднера. При этом учитывалась степень зрелости бластоцисты, оценивалось состояние внутриклеточной массы и трофэктодермального слоя [171].

Степень зрелости бластоцисты классифицировали по следующим критериям:

1. полость бластоцисты занимает менее половины объема эмбриона, что соответствует ранней бластоцисте;
2. полость бластоцисты больше половины объема эмбриона;
3. полная бластоциста - полость бластоцисты занимает весь объем эмбриона;
4. расширенная бластоциста - полость становится больше и начинается истончение блестящей оболочки;
5. проникновение трофэктодермы сквозь блестящую оболочку;
6. вылупившаяся бластоциста, покинувшая блестящую оболочку.

Внутриклеточную массу классифицировали следующим образом:

- A. плотно упакованная с большим количеством клеток;
- B. более свободная группировка среднего количества клеток;
- C. незначительное количество клеток.

Трофэктодермальный слой классифицировали следующим образом:

- А. много клеток, формирующих трофэктодерму;
- В. немного клеток, формирующих неплотную трофэктодерму;
- С. незначительное количество больших клеток.

К эмбрионам отличного качества относились бластоцисты четвертого-пятого класса с качеством внутриклеточной массы и трофэктодермального слоя класса А.

2.4.8. Преимплантационный генетический скрининг

Преимплантационный скрининг проводился в три этапа: биопсия трофэктодермы, фиксация клеток на предметном стекле и молекулярно-цитогенетический анализ единичных клеток.

Биопсия ТФЭ проводилась на пятый день культивирования эмбрионов (через 120ч. после взятия фолликулярного аспирата).

При проведении ПГС методом aCGH использовали оборудование Agilent (США). С помощью набора PicoPlex SingleCell WGA Kit (Rubicon Genomics, США) проводили амплификацию ДНК исследуемых бластомеров. Качество и количество полученной ДНК контролировали при помощи 1,2% агарозного электрофореза. При помощи набора SurePrint G3 8x60K (Agilent, США) проводили мечение ампликонов, а затем осуществлялась гибридизация в течении 16 часов и отмывка со сканированием на сканере ДНК-микрочипов высокой плотности Agilent SureScan Microarray Scanner. Для интерпретации результатов использовали программу Agilent CytoGenomics.

Все эуплоидные бластоцисты были подвергнуты криоконсервации, а перенос эмбрионов (ПЭ) проводился в «криоциклах».

Показаниями к ПГС в группе пациенток без ПВ являлся возраст матери старше 35 лет, повторяющиеся неудачные попытки программ ВРТ и низкое качество полученных эмбрионов.

2.4.9. Подготовка эндометрия в криоцикле

Гормональная подготовка эндометрия для переноса криоконсервированных эмбрионов проводилась препаратами эстрадиола и прогестерона (эстрадиола валерат восемь мг/сутки с четвертого-пятого дня менструального цикла, микронизированный прогестерон четыреста-шестьсот мг/сутки с пятнадцатого-шестнадцатого дня менструального цикла). УЗ-мониторинг состояния эндометрия осуществлялся на девятый-десятый день менструального цикла с целью коррекции дозы эстрогенов и на пятнадцатый-шестнадцатый день цикла с целью назначения гестагенов для трансформации эндометрия в секреторный.

На 20-21-й дни цикла эмбрион переносился в полость матки, его размораживание проводили по принятым в клинической практике протоколам.

В группах без ПГС показаниями к криопереносу были: риск развития синдрома гиперстимуляции яичников, несоответствие толщины эндометрия дню менструального цикла, преждевременная лютеинизация (повышение уровня прогестерона в день введения триггера овуляции) и другие состояния, требующие отмены ПЭ в данном цикле ИКСИ.

2.4.10. Перенос эмбрионов и ведение посттрансферного периода

ПЭ осуществляли, проводя через цервикальный канал мягкий катетер Wallace (Германия) или Cook (Австралия). В полость матки переносили не больше одного эмбриона. Посттрансферный период велся согласно принятым в клинической практике протоколам.

Через четырнадцать дней после переноса определяли содержание β -ХГ в сыворотке крови. Если оно превышало 20 МЕ/л диагностировали биохимическую беременность. Через двадцать один день после переноса проводили ультразвуковую диагностику. Наличие в полости матки плодного яйца идентифицировалось как клиническая беременность.

2.5. Статистическая обработка данных

Данные были обработаны статистически с использованием программ «Microsoft Excel» и «Statistica V10» (США), SPSS Statistics 22 (США) и TreeAge Pro Inc (США).

Для качественных данных устанавливались риски в процентах. Для оценки значимых различий между двумя и более группами, а также для сравнения в них категориальных данных использовался тест χ^2 . Мерой сравнения для бинарных данных выступало отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом 95% (95% ДИ). При расчете скорректированного ОШ (ОШ_{кор}) для контроля множественных кофаундеров использовался метод логистической регрессии с расчетом площади под кривой (AUC – от англ. – Area Under the Curve).

Для анализа количественных данных в группах сравнения определялся вид распределения данных (тест Колмогорова-Смирнова, графический анализ данных). При нормальном распределении данных определялись средние значения со стандартным отклонением, для оценки различий в группах применялись методы параметрической статистики (t-тест). При ненормальном распределении данных определялись медианы с интерквартильным размахом, для оценки различий в группах применялись методы непараметрической статистики (тест Манна-Уитни).

Зависимые данные оценивались с помощью коэффициента корреляции. Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического корреляционного критерия Спирмена.

Для анализа параметра «затраты-эффективность» была построена модель принятия решений для определения минимальной стоимости 1 живорождения на 1 женщину, проходящую лечение методом ИКСИ+ПГС.

Различия между статистическими величинами считались статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Глава 3. ИСХОДЫ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ И БЕСПЛОДИЕМ

3.1. Клинико-лабораторные характеристики пациенток с наличием и отсутствием привычного выкидыша

Для решения задач №1 и №2 в исследование были включены 100 пациенток с ПВ и бесплодием, и 100 пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, соответствовавшие критериям включения в исследование. Для выявления вмешивающихся факторов был проведен анализ клинико-лабораторных данных пациенток при стратификации на следующие группы:

- группа 1 - пациентки с ПВ без ПГС, n=100;
- группа 2 - пациентки без ПВ, с бесплодием трубно-перитонеального генеза без ПВ и ПГС, n=100.

Возраст, антропометрические данные и наличие вредных привычек у пациенток представлены в таблице 3.

Таблица 3

Возраст и антропометрические данные пациенток групп №№ 1, 2

Показатели	Группа 1 (ПВ+ПГС-) n=100	Группа 2 (ПВ- ПГС-) n=100	p-
Возраст, годы*	35,5 ± 5,2	31,8 ± 4,0	<0,0001
Рост, см*	165,6 ± 6,0	166,3 ± 4,2	0,2883
Масса тела, кг *	63,3 ± 10,3	61,6 ± 7,6	0,1289
ИМТ, кг/м ² *	23,2 ± 3,8	22,2 ± 2,6	0,0378
Курение **	4 (4%)	20 (20%)	0,0004

*Данные приведены как среднее значение ± стандартное отклонение; t-тест;

**Данные приведены как абсолютные величины и %; χ^2 -тест

В группе 1 пациентки были старше и имели больший ИМТ, а в группе 2 было больше курящих пациенток. При анализе социально-экономических особенностей (образование, семейное положение, социально-экономический статус) различий между группами выявлено не было.

При оценке менструальной функции (возраст менархе, вариации продолжительности менструального цикла и менструации) существенной разницы между группами не выявлено. Анализ сексуальной функций выявил более позднее начало половой жизни у пациенток 1-ой и более частый прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) пациентками 2-ой группы (табл. 4).

Таблица 4

Особенности менструальной и сексуальной функций у пациенток групп №1 и 2

Показатели	Группа 1 (ПВ+ПГС-) n=100	Группа 2 (ПВ- ПГС-) n=100	p-
Возраст начала менархе, лет *	13,1 ± 1,2	13,1 ± 1,3	0,8656
Продолжительность менструации, дней *	4,5 ± 1,0	4,8 ± 1,1	0,1007
Длина цикла, дней *	28,5 ± 2,5	28,5 ± 2,0	0,8078
Начало половой жизни, лет *	19,6 ± 3,1	18,5 ± 2,8	0,0074
Прием КОК **	1 (1%)	7 (7%)	0,0304

* Данные приведены как среднее значение ± стандартное отклонение, t-тест,

** Данные приведены как абсолютные величины и %, χ^2 -тест

Гинекологическая заболеваемость не различалась в группах сравнения, однако в первой группе была отмечена большая продолжительность бесплодия (табл. 5). До начала процедуры ИКСИ воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) и заболевания, передаваемые половым путем (ЗППП), были пролечены. Полипы эндометрия были оперативно удалены.

Гинекологическая патология у пациенток групп №№1 и 2

Показатели	Группа 1 (ПВ+ПГС-) n=100	Группа 2 (ПВ-ПГС-) n=100	p-
ЗППП*	34 (34%)	28 (28%)	0,3588
ВЗОМТ*	41 (41%)	52 (52%)	0,1189
Эндометриоз *	21 (21%)	24 (24%)	0,6115
Миома матки *	25 (25%)	18 (18%)	0,2283
СПКЯ*	4 (4%)	7 (7%)	0,3522
Полипы эндометрия *	15 (15%)	20 (20%)	0,3520
Резекция яичников *	12 (12%)	18 (18%)	0,2348
Тубэктомия*	19 (19%)	28 (28%)	0,1332
Сальпингоовариолизис*	26 (26%)	35 (35%)	0,1669
Длительность бесплодия, годы**	3,8±3,3	5,4±3,1	0,0004

* Данные приведены как абсолютные величины и %; χ^2 -тест

** Данные приведены как среднее значение \pm стандартное отклонение; t-тест

При анализе акушерского анамнеза у женщин первой группы было выявлено существенно большее количество предшествующих беременностей и самопроизвольных выкидышей, что являлось вполне логичным (табл. 6, рис. 2).

Таблица 6

Акушерский анамнез пациенток групп №№1 и 2

Параметры	Группа 1 (ПВ+ПГС-) n=100	Группа 2 (ПВ-ПГС-) n=100	p-
Количество беременностей	3 (2-4)	0 (0-1)	<0,0001
Количество срочных родов	0 (0-0)	0 (0-0)	0,6360
Количество преждевременных родов	0 (0-0)	0 (0-0)	0,4106
Количество самопроизвольных выкидышей	2 (2-3)	0 (0-0)	<0,0001
Количество искусственных абортов	0 (0-0)	0 (0-0)	0,8466
Количество внематочных беременностей	0 (0-0)	0 (0-0)	0,8090

Данные приведены как медианы с интерквартильным размахом; тест Манна-Уитни

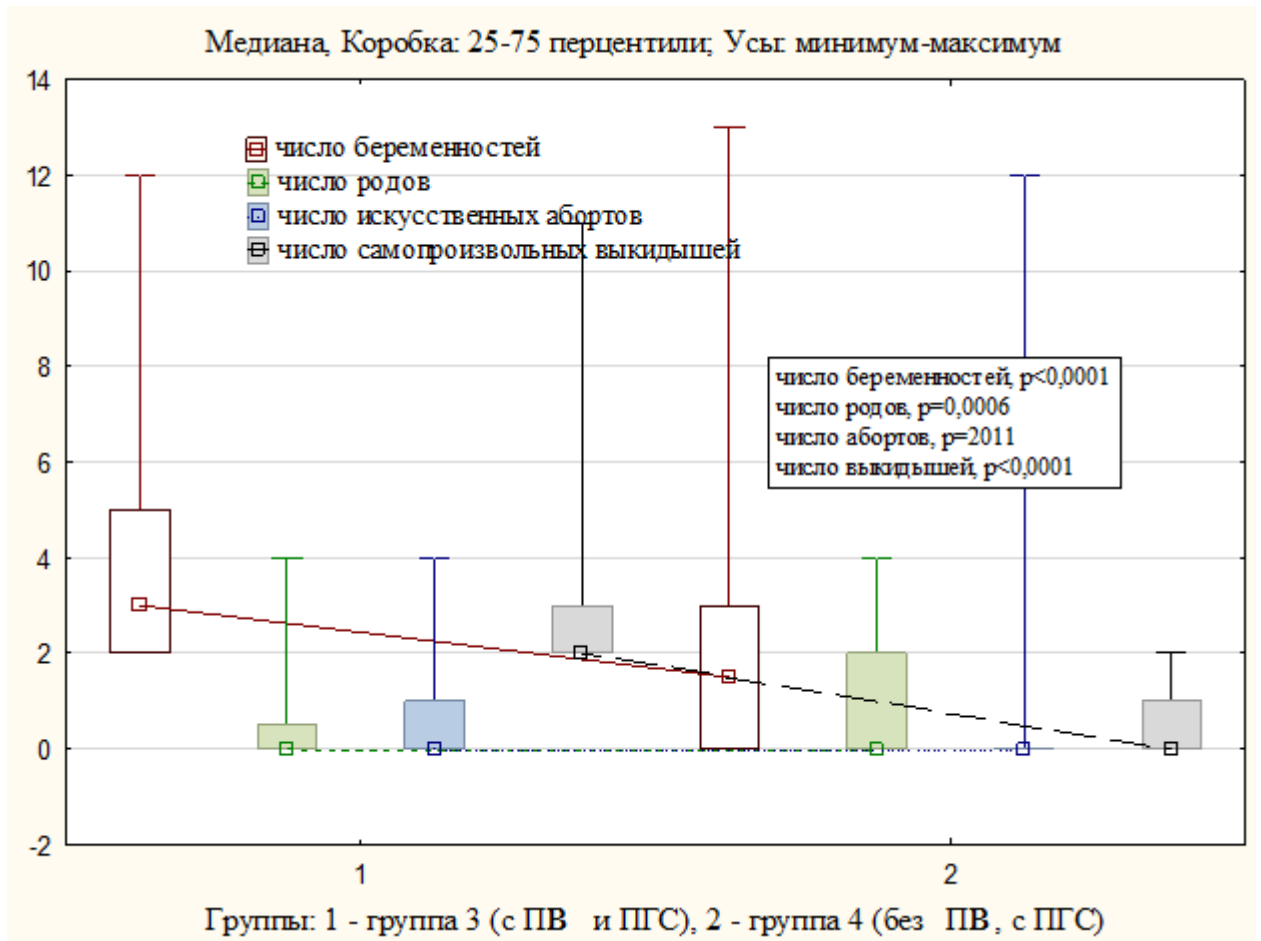


Рис. 2. Акушерский анамнез пациенток групп №1 и №2

При анализе соматической заболеваемости было установлено, что пациентки 2-ой группы чаще страдали заболеваниями верхних дыхательных путей (ВДП), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и эндокринной патологией (табл. 7).

Таблица 7

Соматические заболевания у пациенток групп 1 и 2

Параметры	Группа 1 (ПВ+ПГС-) n=100	Группа 2 (ПВ-ПГС-) n=100	p-
Патология ВДП	6 (6%)	15 (15%)	0,0364
Патология ЖКТ	9 (9%)	24 (24%)	0,0042
Урологическая патология	5 (5%)	8 (8%)	0,3895
Аллергические заболевания	21 (21%)	14 (14%)	0,1926
Эндокринная патология	8 (8%)	21 (21%)	0,0090

Данные приведены как абсолютные величины и %; χ^2 -тест

Патология ВДП была представлена хроническими формами фарингита и тонзиллита. Из патологии ЖКТ чаще встречались синдром раздраженного кишечника и хронический гастрит. Урологические заболевания, в основном, были представлены хроническими формами уретрита и цистита. Из аллергической патологии у женщин чаще наблюдались бронхиальная астма и атопический дерматит, а из эндокринной – хронический тиреоидит. На момент начала процедур ВРТ все вышеперечисленные заболевания были в стадии компенсации или вне обострения.

При оценке результатов клинического анализа мочи и крови, биохимического анализа крови, гемостазиограммы, флюорографии органов грудной клетки, ультразвукового исследования щитовидной и молочных желез, маммографии, ЭКГ, мазка на флору из влагалища и цитологического анализа соскоба из шейки матки у всех пациенток не было выявлено патологических отклонений. В группах сравнения данные были сопоставимы. Анализ гормонального профиля выявил у пациенток группы 1 более низкий уровень АМГ и тироксина, что могло быть связано с более старшим возрастом пациенток этой группы, и более высокий уровень тестостерона и 17-ОН-прогестерона, которые в то же время находились в пределах референсных значений (табл. 8).

Таблица 8

Данные лабораторных исследований пациенток групп 1 и 2

Параметры	Группа 1 (ПВ+ПГС-) n=100	Группа 2 (ПВ-ПГС-) n=100	p-
ФСГ, мЕд/мл	6,7 ± 1,8	6,5 ± 1,8	0,4389
ЛГ, мЕд/мл	5,1 ± 1,8	5,5 ± 3,0	0,2247
АМГ, нг/мл	2,4 ± 2,0	3,5 ± 2,4	0,0008
Пролактин, мЕд/л	303,7 ± 99,0	304,5 ± 140,5	0,9674
ТТГ, мЕд/л	2,0 ± 0,9	1,9 ± 0,9	0,3520
T4 _{св} , пмоль/л	12,7 ± 2,3	13,4 ± 2,4	0,0324
E2, пмоль/л	173,6 ± 70,2	187,7 ± 72,9	0,1672
Тестостерон, нмоль/л	1,9 ± 1,0	1,2 ± 0,9	<0,0001
17-ОН, нмоль/л	2,5 ± 1,3	1,9 ± 1,0	0,0014
Кортизол, нмоль/л	345,6 ± 124,0	319,1 ± 125,2	0,1481

Данные приведены как среднее значение ± стандартное отклонение; t-тест

3.2. Особенности стимуляции суперовуляции в группах 1 и 2

Пациенткам с привычными выкидышами потребовалось больше дней для проведения стимуляции суперовуляции и, соответственно, им требовались гонадотропины в существенно большей дозе. Вид вводимых гонадотропинов не отличался в группах сравнения, однако в качестве триггера овуляции у женщин первой группы чаще использовался ХГ. Данные особенности могут быть связаны с более старшим возрастом пациенток группы 1 и, как следствие, более низким уровнем АМГ и снижением овариального резерва (табл. 9).

Таблица 9

Особенности протоколов стимуляции суперовуляции у пациенток групп 1 и 2

Параметры	Группа 1 (ПВ+, ПГС-) n=100	Группа 2 (ПВ-, ПГС-) n=100	p
рФСГ*	43 (43%)	36 (36%)	0,3112
рФСГ/ЛГ*	57 (57%)	64 (64%)	
Продолжительность стимуляции, дней**	9,4 ± 1,7	8,7 ± 1,2	0,0004
Суммарная доза ГТ, МЕ**	2240,3 ± 1208,1	1884,0 ± 919,0	0,0198
ХГ, как триггер овуляции*	84 (84%)	68 (68%)	0,0080
а-ГнРГ, как триггер овуляции*	16 (16%)	32 (32%)	

*Данные приведены как абсолютные величины и %; χ^2 -тест;

**Данные приведены как среднее значение ± стандартное отклонение; t - тест

3.3. Характеристика гаметогенеза и раннего эмбриогенеза в группах 1 и 2

Анализ сперматогенеза выявил, что в группе 1 доля мужчин с нормоспермией была ниже. У пациенток группы 1 было получено меньшее количество зрелых ооцитов, ооцитов с дисморфизмами у них было больше, а бластоцист отличного качества существенно меньше (табл. 10).

Характеристика полученных гамет и эмбрионов в группах №1 и №2

Параметры	Группа 1 (ПВ+ПГС-) n=100	Группа 2 (ПВ-ПГС-) n=100	p-
Нормоспермия*	40 (40%)	56 (56%)	0,0235
Количество ОКК ***	6 (4 - 10)	6 (4 - 9,5)	0,6868
Количество зрелых ооцитов****	5 (3 - 7)	5 (3 - 8,5)	0,4386
Ооциты с цД*	79 (79%)	29 (29%)	<0,0001
Ооциты с эцД*	70 (70%)	24 (24%)	<0,0001
Количество зигот****	4 (3 - 6,5)	4,5 (3 - 7)	0,4033
Уровень фертилизации**	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,0958
Количество бластоцист****	3 (2 - 5)	4 (2 - 5)	0,1390
Количество бластоцист отличного качества****	1 (0 - 2,5)	3 (1 - 4)	<0,0001

* Данные приведены как абсолютные величины и %; χ^2 -тест;

**Данные приведены как среднее значение ± стандартное отклонение; t-тест;

***Данные приведены как медианы с интерквартильным размахом; тест Манна - Уитни

Таким образом, суммируя данные клинико-лабораторных исследований и эмбриологических параметров, можно заключить, что женщины с привычными выкидышами были старше, имели больший вес, меньше вредных привычек, реже принимали оральные контрацептивы и позже начинали половую жизнь. У них был более короткий период бесплодия, больше беременностей и самопроизвольных выкидышей в анамнезе, они реже страдали заболеваниями ВДП, ЖКТ и эндокринной патологией, уровень АМГ и тироксина у них был ниже, а уровень тестостерона и 17-ОН-прогестерона выше. У них реже встречались партнеры с нормоспермией. Нарушение морфологии ооцитов у них встречалось реже, а бластоцист отличного качества было получено меньше. В дальнейшем данные факторы оценивались как возможные кофаундеры, которые могли оказывать влияние на наступление беременности и частоту живорождения при проведении ИКСИ.

3.4. Исходы программ ВРТ в группах 1 и 2

При анализе репродуктивных исходов не было выявлено существенных различий в частоте биохимической и клинической беременностей в группах сравнения. При этом частота самопроизвольных выкидышей, как и следовало ожидать, была в 4 раза выше в группе 1. Частота живорождения, как следствие, была ниже у пациенток с ПВ, но статистически не значимо (табл. 11, рис. 3).

Таблица 11

Исходы программ ВРТ у пациенток групп №1 и №2

Параметры	Группа 1 (ПВ+ПГС-) n=100	Группа 2 (ПВ- ПГС-) n=100	p-
Беременность биохимическая	33 (33%)	38 (38%)	0,4599
Беременность клиническая	29 (29%)	27 (27%)	0,7527
Самопроизвольный выкидыш	12 (12%)	3 (3%)	0,0156
Живорождение	17 (17%)	24 (24%)	0,2201

Данные приведены как абсолютные величины и %; χ^2 -тест

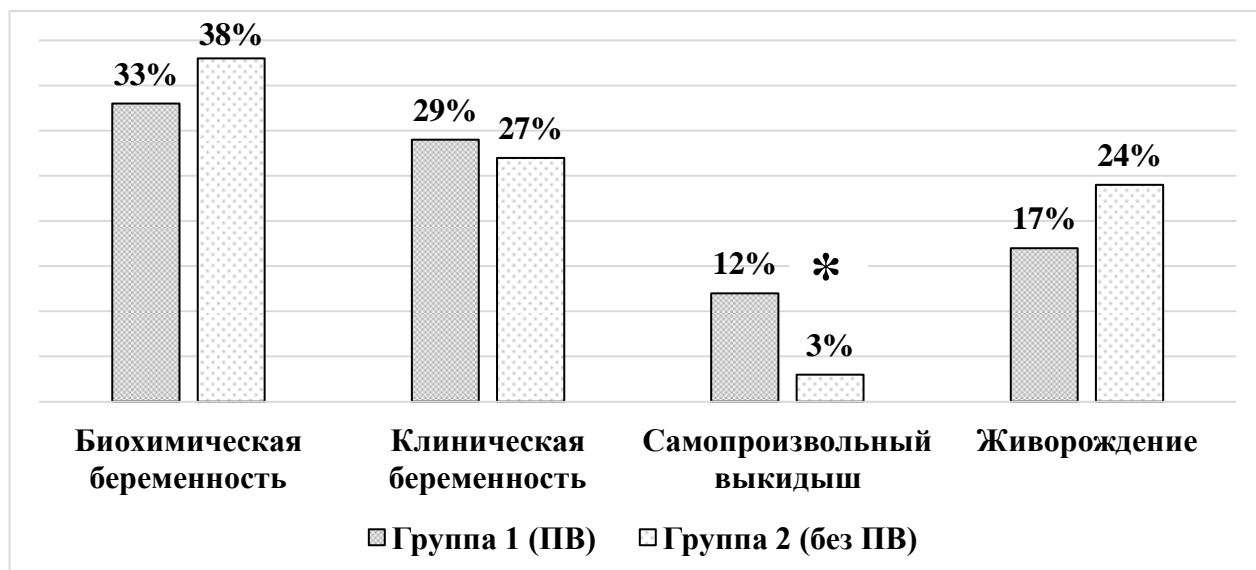


Рисунок 3. Репродуктивные исходы в группах №1 и №2, *p < 0,05

3.5. Анализ эффективности программ ВРТ у женщин с привычным выкидышем и бесплодием

Был проведен многофакторный анализ оценки шансов невынашивания беременности и живорождения в программах ИКСИ в зависимости от наличия ПВ в анамнезе. Для этого было оценено влияние выявленных потенциальных кофакторов на вероятность потери беременности и живорождения (табл. 12).

Таблица 12

Факторы, влияющие на живорождение у женщин группы 1 и группы 2

Показатели	Группа А1 (живорождение+) n=41	Группа Б1 (живорождение-) n=159	p-
Возраст, годы**	32,5 ± 5,1	34,0 ± 4,9	0,0836
ИМТ, кг/м ² **	22,0 ± 3,3	22,9 ± 3,3	0,1475
Курение*	7 (17,1%)	17 (10,7%)	0,2622
Начало пол. жизни, лет**	19,1 ± 3,1	19,0 ± 2,9	0,8086
Прием КОК*	3 (7,3%)	5 (3,1%)	0,2241
Продолжительность бесплодия, лет**	4,2 ± 2,5	4,7 ± 3,5	0,3497
Количество беременностей***	1 (0 - 3)	2 (1 - 3)	0,3591
Число выкидышей***	0 (0 - 2)	2 (0 - 2)	0,4001
Заболевания ВДП*	3 (7,3%)	12 (7,5%)	0,9602
Заболевания ЖКТ*	6 (14,6%)	27 (16,7%)	0,7181
Эндокринопатии*	6 (14,6%)	23 (14,5%)	0,9781
АМГ, нг/мл**	2,8 ± 1,9	2,9 ± 2,4	0,7732
Тироксин, пмоль/л**	13,5 ± 2,0	12,9 ± 2,4	0,1441
Тестостерон, нмоль/л**	1,3 ± 0,8	1,6 ± 1,1	0,1069
17-ОН, нмоль/л**	1,9 ± 1,1	2,3 ± 1,2	0,1349
Дней стимуляции**	8,9 ± 1,5	9,0 ± 1,6	0,5901
Суммарная доза ГТ, МЕ**	1878,0 ± 732,1	2109,6 ± 1156,4	0,2240
ХГ как триггер овуляции*	32 (78,0%)	120 (75,5%)	0,7304
Нормоспермия*	20 (48,8%)	76 (47,8%)	0,9106
Количество зрелых ооцитов***	6 (4 - 8)	5 (3 - 8)	0,3223
Количество ооцитов с цД***	0 (0 - 1)	1 (0 - 1)	0,5182
Количество ооцитов с эцД***	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0,7018
Количество бластоцист отличного качества***	3 (1 - 4)	2 (1 - 3)	0,0203

* Данные приведены как абсолютные величины и %; χ^2 -тест;

** Данные приведены как среднее значение ± стандартное отклонение; t-тест;

*** Данные приведены как медианы с интерквартильным размахом; тест Манна-Уитни

Всего из двухсот пациенток, включенных в данный раздел исследования, у сорока одной родился живой ребенок (группа А1) и, соответственно, у ста пятидесяти девяти женщин (группа Б1) не зарегистрировано случаев живорождения. У пятнадцати пациенток (группа А2) произошел самопроизвольный выкидыш, у остальных ста восьмидесяти пяти пациенток выкидыша не случилось (группа Б2). Единственным статистически значимым фактором, который оказывал влияние на положительный конечный результат, было количество полученных бластоцист отличного качества. Их было существенно больше у родивших после ИКСИ женщин.

При анализе потенциальных факторов, которые могли оказывать влияние на невынашивание беременности, был выявлен один параметр, игравший погранично значимую роль - количество самопроизвольных выкидышей в анамнезе (табл. 13).

Грубое ОШ живорождения в программах ВРТ в зависимости от наличия привычного выкидыша составило 1,5 (95% ДИ=0,7; 3,1). ОШ самопроизвольного выкидыша в программах ВРТ в зависимости от наличия у женщины привычного выкидыша составило 4,4 (95% ДИ=1,2; 16,1).

Многофакторный анализ для оценки шансов живорождения в программах ИКСИ выявил основной параметр, оказывавший влияние на положительный репродуктивный исход, - количество бластоцист отличного качества.

ОШ_{кор} живорождения в программе ИКСИ в зависимости от числа бластоцист отличного качества с учетом наличия у женщины привычного выкидыша составило 1,4 (95% ДИ=1,2; 1,6).

Наличие ПВ в анамнезе не оказывало существенного влияния на живорождение.

Факторы, влияющие на прерывание беременности у женщин группы 1 и группы 2

Параметры	Группа А2 (прерывание+) n=15	Группа Б2 (прерывание-) n=185	p-
Возраст, годы**	34,1 ± 4,4	33,6 ± 5,0	0,7297
ИМТ, кг/м ² **	21,9 ± 2,7	22,7 ± 3,3	0,3102
Курение*	2 (13,3%)	22 (11,9%)	0,8687
Начало половой жизни, лет**	19,3 ± 2,7	19,0 ± 3,0	0,7664
Прием КОК*	0 (0%)	8 (4,3%)	0,4110
Продолжит. бесплодия, лет**	4,4 ± 4,2	4,6 ± 3,2	0,8047
Количество беременностей****	3 (2 - 3)	2 (0 - 3)	0,1287
Количество выкидышей****	2 (2 - 2)	1 (0 - 2)	0,0748
Патология ВДП*	0 (0%)	15 (8,1%)	0,2515
Патология ЖКТ*	2 (13,3%)	31 (16,7%)	0,7311
Эндокринная патология*	1 (6,7%)	28 (15,1%)	0,3703
АМГ, нг/мл**	2,4 ± 2,2	2,9 ± 2,3	0,3816
Тироксин, пмоль/л**	13,2 ± 1,4	13,0 ± 2,4	0,8026
Тестостерон, нмоль/л**	1,3 ± 1,2	1,5 ± 1,0	0,1113
17-ОН, нмоль/л**	2,1 ± 0,9	2,2 ± 1,2	0,6888
Дней стимуляции**	8,6 ± 1,6	9,1 ± 1,6	0,2547
Суммарная доза ГТ, МЕ**	1766,7 ± 768,2	2086,1 ± 1105,3	0,2740
ХГ как триггер овуляции*	14 (93,3%)	138 (74,6%)	0,1021
Нормоспермия*	5 (33,3%)	91 (49,2%)	0,2371
Количество зрелых ооцитов****	4 (3 - 6)	5 (3 - 8)	0,5683
Количество ооцитов с цД****	1 (0 - 1)	1 (0 - 1)	0,6305
Количество ооцитов с эцД****	1 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0,1140
Количество бластоцист отличного качества****	1 (0 - 3)	2 (1 - 3)	0,1925

* Данные приведены как абсолютные величины и %; χ^2 -тест;

** Данные приведены как среднее значение ± стандартное отклонение, t-тест;

*** Данные приведены как медианы с интерквартильным размахом; тест Манна-Уитни

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ И БЕСПЛОДИЕМ

4.1. Клинико-лабораторные характеристики пациенток, прошедших преимплантационный генетический скрининг, в зависимости от наличия у них привычного выкидыша

Для решения задачи №3 в исследование были включены 96 пациенток с ПВ и бесплодием, которым был проведен ПГС методом аСГН (группа 3), и 68 пациенток без ПВ, которым также был проведен ПГС методом аСГН (группа 4). Их антропометрические данные, возраст, вредные привычки представлены в таблице 14.

Таблица 14

Антропометрические данные и возраст пациенток групп №3 и №4

Параметры	Группа 3 (ПВ+ПГС+) n=96	Группа 4 (ПВ- ПГС+) n=68	p-
Возраст, годы*	35,9±5,4	35,0±5,9	0,3172
Рост, см*	166,7±5,6	166,5±4,8	0,8412
Масса тела, кг*	64,1±10,1	62,2±8,7	0,2129
ИМТ, кг/м ² *	23,1±3,6	22,4±2,9	0,2135
Курение**	5 (5,2%)	5 (7,3%)	0,5717

* Данные приведены как среднее значение ± стандартное отклонение; t-тест;

**Данные приведены как абсолютные величины и %; χ^2 -тест

Не было выявлено различий между группами при анализе социально-экономических (образование, семейное положение, социально-экономический статус), возрастных и антропометрических характеристик, а также данных о распространенности вредных привычек.

Не выявлено различий и при оценке менструальной и сексуальной функций в исследуемых когортах пациенток (табл. 15).

Таблица 15

Особенности менструальной и сексуальной функции у пациенток групп №3 и №4

Параметры	Группа 3 (ПВ+ПГС+) n=96	Группа 4 (ПВ-ПГС+) n=68	p-
Возраст начала менархе, лет*	13,2±1,1	13,0±1,3	0,4577
Продолжительность менструации, дни*	4,7±1,1	4,9±1,1	0,1853
Продолжительность цикла, дни*	28,3±2,3	28,5±2,5	0,5435
Возраст начала половой жизни, лет*	19,4±2,6	19,2±2,8	0,6018
Прием КОК**	3 (3,1%)	5 (7,3%)	0,2155

* Данные приведены как среднее значение ± стандартное отклонение; t-тест;

** Данные приведены в виде абсолютных величин и %; χ^2 -тест

Гинекологическая заболеваемость была выше в группе пациенток без ПВ, которые чаще страдали ВЗОМТ, имели резекции яичников и сальпингоовариолизис в анамнезе, а также более длительную продолжительность бесплодия. У пациенток с ПВ чаще встречались полипы эндометрия (табл. 16).

Таблица 16

Структура гинекологической заболеваемости пациенток групп №3 и №4

Параметры	Группа 3 (ПВ+ПГС+) n=96	Группа 4 (ПВ-ПГС+) n=68	p-
ЗПП	36 (37,5%)	20 (29,4%)	0,2818
ВЗОМТ*	34 (35,4%)	41 (60,3%)	0,0016
Эндометриоз*	27 (28,1%)	16 (23,5%)	0,5097
Миома матки*	16 (16,7%)	12 (17,6%)	0,8694
Поликистоз яичников*	2 (2,1%)	2 (2,9%)	0,7256
Полипы эндометрия*	13 (13,5%)	0	0,0015
Резекция яичников*	6 (6,2%)	13 (19,1%)	0,0111
Тубэктомия*	11 (11,5%)	10 (14,7%)	0,5397
Сальпингоовариолизис*	19 (19,8%)	37 (54,4%)	<0,0001
Продолжительность бесплодия, годы**	2,9±2,2	4,2±2,7	0,0006

*Данные приведены в виде абсолютных величин и %; χ^2 -тест;

**Данные приведены как среднее значение ± стандартное отклонение; t-тест

Пациентки с ВЗОМТ, ЗППП и с полипами эндометрия были пролечены перед вступлением в цикл ИКСИ. В группе 3 отмечалась меньшая продолжительность бесплодия

Анализ акушерского анамнеза (количество беременностей, своевременных и преждевременных родов, самопроизвольных и искусственных прерываний беременности) показал, что у пациенток группы 3 было больше предшествующих беременностей и самопроизвольных выкидышей в анамнезе, а в четвертой группе было больше предшествующих родов (табл. 7, рис. 4).

Таблица 17

Акушерский анамнез пациенток групп 3 и 4

Параметры	Группа 3 (ПВ+ПГС+) n=96	Группа 4 (ПВ-ПГС+) n=68	p-
Количество беременностей	3 (2 - 5)	1,5 (0 - 3)	<0,0001
Количество срочных родов	0 (0 - 0,5)	0 (0 - 2)	0,0006
Количество преждевременных родов	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0,4999
Количество самопроизвольных выкидышей	2 (2 - 3)	0 (0 - 1)	<0,0001
Количество искусственных абортов	0 (0 - 1)	0 (0 - 0)	0,2011
Количество внематочных беременностей	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0,4275

Данные приведены как медианы с интерквартильным размахом; тест Манна-Уитни

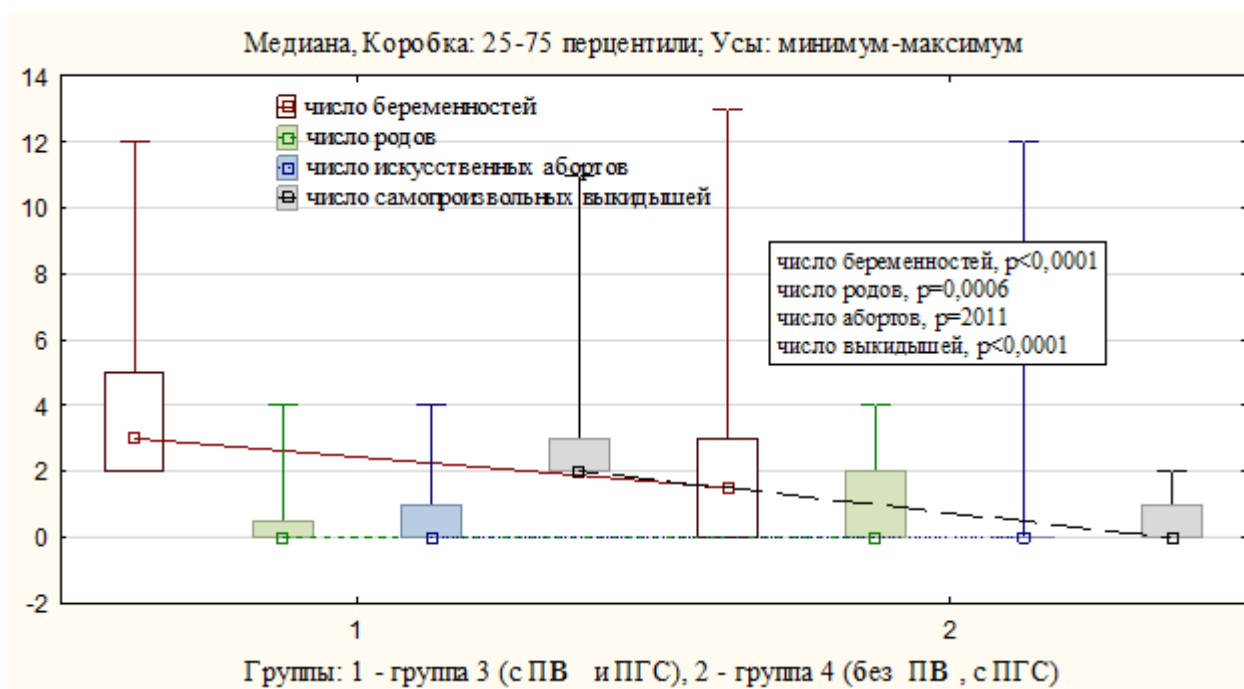


Рисунок 4. Акушерский анамнез пациенток групп 3 и 4.

Анализ соматической патологии показал, что пациентки с привычными выкидышами чаще страдали аллергическими заболеваниями (табл. 18), которые были представлены бронхиальной астмой и атопическим дерматитом. Других существенных различий между группами по уровню заболеваний верхних дыхательных путей, патологии желудочно-кишечного тракта, урологической и эндокринной патологии выявлено не было. Заболевания ВДП были представлены фарингитом и хроническим тонзиллитом, болезни ЖКТ – синдромом раздраженного кишечника и хроническим гастритом, урологическая патология – рецидивирующим уретритом и циститом, эндокринная патология – хроническим тиреоидитом. Вся соматическая патология была пролечена до вступления в протокол ИКСИ и переведена в состояние стойкой ремиссии или компенсации.

Таблица 18

Соматическая патология у пациенток групп 3 и 4

Параметры	Группа 3 (ПВ+ПГС+) n=96	Группа 4 (ПВ-ПГС+) n=68	p-
Патология ВДП	8 (8,3%)	2 (2,9%)	0,1551
Патология ЖКТ	13 (13,5%)	9 (13,2%)	0,9547
Урологическая патология	10 (10,4%)	4 (5,9%)	0,3059
Аллергические заболевания	23 (23,9%)	8 (11,7%)	0,0494
Эндокринная патология	9 (9,4%)	7 (10,3%)	0,8450

Данные приведены как абсолютные значения и %; χ^2 -тест

При оценке результатов клинического анализа крови и мочи, биохимического анализа крови, гемостазиограммы, рентгенографии органов грудной клетки, ЭКГ, ультразвукового сканирования щитовидной и молочных желез, маммографии (в зависимости от возраста), мазка на флору из влагалища и цитологического анализа соскоба из шейки матки не было выявлено отклонений от нормативов у всех обследованных пациенток. В группах сравнения результаты этих исследований не отличались. Анализ уровня гормонов показал, что у женщин с привычными выкидышами отмечался более низкий уровень тироксина и более высокий уровень андрогенов. Значения всех гормонов находились в пределах референсных значений (табл. 19).

Данные лабораторных исследований у пациенток групп 3 и 4

Параметры	Группа 3 (ПВ+ПГС+) n=96	Группа 4 (ПВ-ПГС+) n=68	p-
ФСГ, мЕд/мл	6,6±1,6	6,1±2,3	0,1047
ЛГ, мЕд/мл	5,2±2,5	5,4±2,4	0,5465
АМГ, нг/мл	2,6±2,2	3,1±2,7	0,2667
Пролактин, мЕд/л	276,9±132,0	274,6±129,9	0,9115
ТТГ, мЕд/л	1,8±0,6	1,7±0,9	0,6064
Т4, пмоль/л	12,6±1,7	14,7±1,6	<0,0001
Эстрадиол, пмоль/л	176,5±69,9	163,7±63,9	0,2575
Тестостерон, нмоль/л	2,1±1,1	1,3±0,7	<0,0001
17-ОН, нмоль/л	2,9±1,3	2,2±1,6	0,0182
Кортизол, нмоль/л	360,9±180,0	363,1±162,8	0,9475

Данные приведены в виде среднего значения ± стандартное отклонение; t-тест

4.2. Особенности стимуляции суперовуляции у женщин групп 3 и 4

Было выявлено, что пациенткам с привычными выкидышами потребовалось больше дней для стимуляции суперовуляции, но меньшая доза вводимых гонадотропинов. Вид вводимых гонадотропинов при этом не отличался в группах сравнения, однако у пациенток с ПВ чаще использовался в качестве триггера овуляции агонист ГнРГ (табл. 20).

Таблица 20

Стимуляция суперовуляции у женщин групп 3 и 4

Параметры	Группа 3 (ПВ+ПГС+) n=96	Группа 4 (ПВ- ПГС+) n=68	p-
рФСГ*	34 (35,4%)	32 (47,1%)	0,1341
рФСГ/ЛГ*	62 (64,6%)	36 (52,9%)	
Продолжительность стимуляции, дни**	10,0±1,6	8,8±1,9	<0,0001
Суммарная доза ГТ, МЕ**	1930,5±743,7	2241,9±995,2	0,0231
ХГ как триггер овуляции*	58 (60,4%)	57 (83,8%)	0,0012
а-ГнРГ как триггер овуляции*	38 (39,6%)	11 (16,2%)	

*Данные приведены как абсолютные значения и %; χ^2 -тест

**Данные приведены в виде среднего значения ± стандартное отклонение; t-тест

4.3. Характеристика гаметогенеза и раннего эмбриогенеза у женщин групп 3 и 4

Анализ сперматогенеза показал, что в группе с ПВ было меньше мужчин с нормоспермией.

У женщин из третьей группы было получено большее число ОКК, но за счет более низкого уровня фертилизации ооцитов – меньшее число бластоцист и, соответственно, бластоцист отличного качества, что свидетельствует о худшем качестве полученных эмбрионов у этих пациенток (табл. 21).

Таблица 21

Характеристика полученных эмбрионов и гамет в группах №3 и №4

Параметры	Группа 3 (ПВ+ПГС+) n=96	Группа 4 (ПВ-ПГС+) n=68	p-
Нормоспермия*	48 (50%)	53 (77,9%)	0,0002
Количество ОКК***	10 (5 - 13)	7 (4 - 10)	0,0150
Количество зрелых ооцитов***	6,5 (4 - 11)	6 (4 - 8,5)	0,4032
Ооциты с цД*	74 (77,1%)	49 (72,0%)	0,4641
Ооциты с эцД*	55 (57,3%)	40 (58,8%)	0,8447
Количество зигот***	5,5 (3 - 9)	5,5 (3 - 8)	0,4648
Уровень фертилизации**	0,7±0,2	0,8±0,2	0,0004
Количество бластоцист***	3 (2 - 5)	4 (3 - 6)	0,0273
Количество бластоцист отличного качества***	1 (0 - 3)	2 (1 - 4)	0,0445

* Данные приведены как абсолютные значения и %; χ^2 -тест

**Данные приведены как среднее значение ± стандартное отклонение; t-тест

***Данные приведены как медианы с интерквартильным размахом; тест Манна-Уитни

Таким образом, суммируя данные клиничко-лабораторных исследований и эмбриологические параметры, можно заключить, что пациентки группы 3 (с ПВ, прошедшие ПГС) реже страдали ВЗОМТ, имели меньше резекций яичников и сальпингоовариолизисов в анамнезе, а также меньшую продолжительность бесплодия, но у них чаще встречались полипы эндометрия и аллергические заболевания. Также у женщин этой группы было большее число беременностей и ее самопроизвольных потерь, но меньшее число родов в анамнезе и меньшая продолжительность бесплодия. У них отмечался более низкий уровень тироксина

и более высокий уровень андрогенов. Им потребовалось большее число дней для стимуляции суперовуляции, но меньшая доза вводимых гонадотропинов. Также им чаще вводился а-ГнРГ в качестве триггера овуляции. У их партнеров реже наблюдалась нормоспермия, у них было получено большее число ОКК, но за счет худшей фертилизации ооцитов - меньшее число бластоцист и, соответственно, бластоцист отличного качества. В дальнейшем эти факторы были оценены как потенциальные кофаундеры, которые могут оказывать влияние в программах ВРТ на репродуктивные исходы.

4.4. Репродуктивные исходы у пациенток 3 и 4 групп

Частота биохимической и клинической беременностей и живорождения была значимо выше в группе пациенток с ПВ. При этом частота самопроизвольных выкидышей не отличалась в группах сравнения (рис. 5, табл. 22).

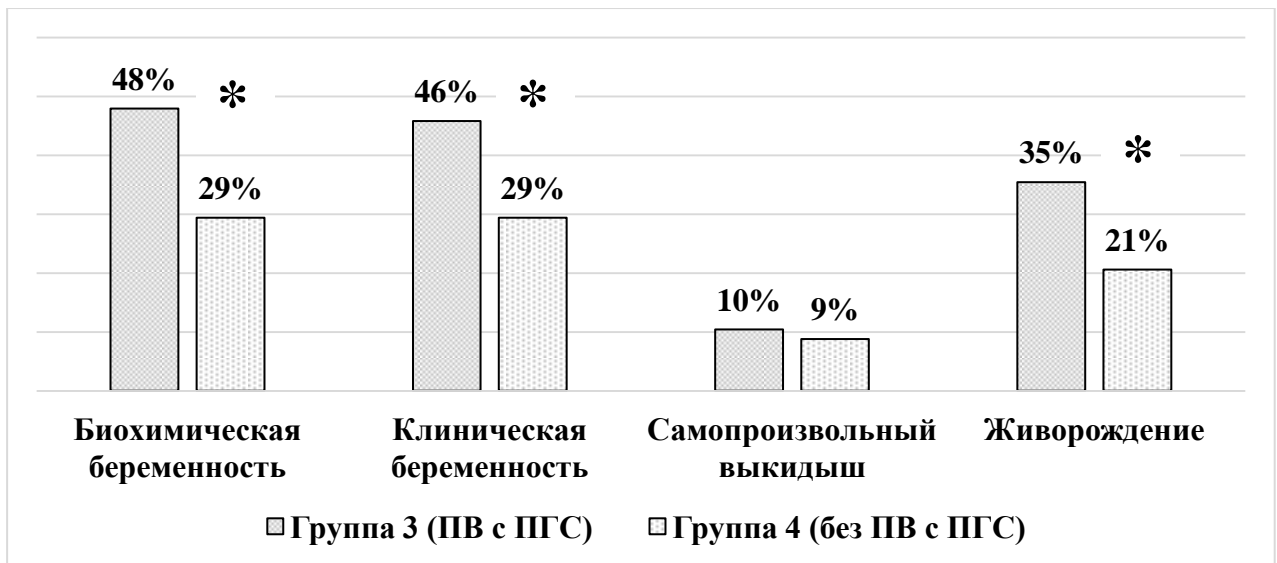


Рисунок 5. Репродуктивные исходы в программах ВРТ у женщин 3 и 4 групп,

* $p < 0,05$

Исходы программ ВРТ у женщин 3 и 4 групп

Параметры	Группа 3 (ПВ+ПГС+) n=96	Группа 4 (ПВ-ПГС+) n=68	p-
Беременность биохимическая	46 (47,9%)	20 (29,4%)	0,0172
Беременность клиническая	44 (45,8%)	20 (29,4%)	0,0336
Самопроизвольный выкидыш	10 (10,4%)	6 (8,8%)	0,7348
Живорождение	34 (35,4%)	14 (20,6%)	0,0397

Данные приведены как абсолютные значения и %; χ^2 -тест

4.5. Многофакторный анализ эффективности программ ВРТ у пациенток, прошедших ПГС, в зависимости от наличия привычного выкидыша

Далее были проанализированы все факторы, которые могли потенциально влиять на репродуктивные исходы, и оценены шансы живорождения у женщин, прошедших преимплантационный генетический скрининг, в зависимости от наличия у них в анамнезе привычных выкидышей. Для этого было оценено влияние этих факторов на вероятность наступления беременности и живорождения (табл. 24).

Всего у 164 включенных в данную часть исследования женщин беременность наступила в 64 случаях (группа А3), а в 100 случаях (группа Б3) ее не последовало (табл 23).

Сравнение обеих групп показало, что факторами, которые статистически значимо оказывали влияние на наступление беременности, стали: воспалительные заболевания органов малого таза и операция сальпингоовариолизиса в анамнезе (их было меньше у забеременевших женщин); введение ХГ в качестве триггера овуляции (он реже вводился забеременевшим пациенткам); количество полученных ооцит-кумулюсных комплексов, бластоцист и бластоцист отличного качества (их было больше у забеременевших женщин).

Другие факторы не оказывали существенного влияния на наступление беременности.

Факторы, влияющие на наступление беременности у женщин групп 3 и 4

Параметры	Группа АЗ (беременность+) n = 64	Группа БЗ (беременность-) n = 100	p-
ВЗОМТ*	16 (25%)	40 (40%)	0,0481
Полипы эндометрия*	6 (9,4%)	7 (7%)	0,5828
Резекция яичников*	6 (9,4%)	13 (13%)	0,4792
Сальпингоовариолизис*	15 (23,4%)	41 (41%)	0,0206
Продолжительность бесплодия, годы**	3,4 ± 2,8	3,5 ± 2,3	0,9249
Количество беременностей***	3 (2 - 4)	3 (2 - 5)	0,7724
Количество срочных родов***	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0,0992
Количество выкидышей***	2 (1 - 3)	2 (0 - 3)	0,1063
Аллергическая патология*	16 (25%)	15 (15%)	0,1105
Т4, пмоль/л	13,2 ± 1,8	13,6 ± 2,0	0,2339
Тестостерон, нмоль/л	2,0 ± 1,1	1,7 ± 0,9	0,0730
17-ОН, нмоль/л	2,7 ± 1,2	2,6 ± 1,6	0,7362
Продолжительность стимуляции, дни**	9,9 ± 1,7	9,3 ± 1,8	0,1477
Суммарная доза ГТ, МЕ**	1904,3 ± 758,6	2159,0 ± 921,0	0,0665
ХГ как триггер овуляции*	36 (56,2%)	79 (79%)	0,0019
Нормоспермия*	30 (46,8%)	33 (33%)	0,0747
Количество ОКК***	10,5 (6 - 15)	6 (4 - 10)	< 0,0001
Количество blastocyst***	4 (3 - 7)	3 (2-5)	0,0049
Количество blastocyst отличного качества***	2 (1 - 4)	1 (0 - 3)	0,0095

* Данные приведены как абсолютные значения и %; χ^2 -тест

** Данные приведены как среднее значение ± стандартное отклонение; t-тест

*** Данные приведены в виде медиан с интерквартильным размахом; тест Манна-Уитни

Всего у 164 включенных в данную часть исследования пациенток в 48 случаях родились живые дети (группа А4). В группу Б4 вошли оставшиеся 116 женщин, у которых не было зарегистрировано живорождение (табл. 24).

Факторы, оказывавшие влияние на живорождение в группах 3 и 4

Параметры	Группа А4 (живорождение+) n=48	Группа Б4 (живорождение-) n=116	р-
ВЗОМТ*	12 (25%)	44 (37,9%)	0,1120
Полипы эндометрия *	4 (8,3%)	9 (7,7%)	0,9013
Резекция яичников*	5 (10,3%)	14 (12,1%)	0,7635
Сальпингоовариолизис *	9 (18,7%)	47 (40,5%)	0,0074
Продолжительность бесплодия, годы**	3,1±2,8	3,6±2,3	0,2374
Количество беременностей***	3 (2-4)	3 (2-4)	0,4892
Количество срочных родов***	0 (0-0,5)	0 (0-1)	0,0563
Количество выкидышей***	2 (1-3)	2 (0-3)	0,1749
Аллергическая патология*	12 (25%)	19 (16,4%)	0,1995
Т4, пмоль/л	13,2±1,8	13,5±2,0	0,3328
Тестостерон, нмоль/л	2,0±1,0	1,7±1,0	0,0718
17-ОН, нмоль/л	2,8±1,2	2,6±1,5	0,4333
Продолжительность стимуляции, дни**	10,0±1,7	9,3±1,8	0,1136
Суммарная доза ГТ, МЕ**	1837,5±781,2	2151,5±888,3	0,1346
ХГ, как триггер овуляции*	27 (56,2%)	88 (75,8%)	0,0125
Нормоспермия ***	21 (43,7%)	42 (36,2%)	0,3661
Количество ОКК***	10 (6-15)	7 (4-11)	0,0005
Количество бластоцист***	4 (3-7,5)	3 (2-5)	0,0163
Количество бластоцист отличного качества***	2 (1-4)	1 (0-3)	0,0094

* Данные приведены как абсолютные значения и %; χ^2 -тест

** Данные приведены как среднее значение \pm стандартное отклонение; t-тест

*** Данные приведены как медианы с интерквартильным размахом; тест Манна-Уитни

Факторами, влияющими на живорождение, стали оперативные вмешательства на органах малого таза (сальпингоовариолизис) – их было меньше у родивших пациенток; введение ХГ в качестве триггера овуляции (использовался

реже у родивших пациенток); число полученных ОКК, бластоцист и бластоцист отличного качества (их было больше у родивших женщин).

Грубое ОШ наступления беременности в программе ЭКО в зависимости от наличия привычного выкидыша у пациенток, прошедших преимплантационный скрининг, составило 2,0 (95% ДИ=1,05; 3,9).

При проведении многофакторного анализа с учетом сальпингоовариолизиса, количества ооцитов и бластоцист отличного качества $OШ_{кор}$ наступления беременности в программе ИКСИ составило 1,4 (95% ДИ=0,6; 3,0), что не являлось статистически значимым.

Таким образом, наличие привычных выкидышей в анамнезе явилось кофактором, а основными факторами, влияющими на наступление беременности у пациенток, прошедших преимплантационный скрининг, были количество оперативных вмешательств на органах малого таза, а также число полученных ОКК и бластоцист отличного качества.

Грубое ОШ живорождения в программах ИКСИ в зависимости от наличия привычных выкидышей у пациенток, прошедших преимплантационный скрининг, составило 2,1 (95% ДИ=1,03; 4,3). При проведении многофакторного анализа с учетом сальпингоовариолизиса, количества ооцитов и бластоцист отличного качества $OШ_{кор}$ живорождения в программе ИКСИ составило 1,5 (95% ДИ=0,6; 3,5), что не являлось статистически значимым.

Таким образом, ПВ явилось кофактором, а основными факторами, влияющими на живорождение у пациенток, прошедших ПГС в программах ВРТ были оперативные вмешательства на органах малого таза, а также число полученных ОКК и бластоцист отличного качества.

Подводя итог, можно отметить, что при проведении преимплантационного скрининга шансы наступления беременности и живорождения в программах ВРТ у пациенток с ПВ соответствуют таковым без ПВ в анамнезе.

4.6. Результаты преимплантационного генетического скрининга у пациенток групп 3 и 4

Всего у 96 пациенток с привычными выкидышами в анамнезе были получены 315 эмбрионов, из которых у 155 была выявлена анеуплоидия, что составило 49,2%.

У 68 пациенток, не имевших в анамнезе привычных выкидышей, было получено 297 эмбрионов, из которых 105 были анеуплоидными, что составило 35,3%.

ОШ хромосомной патологии у эмбрионов в зависимости от наличия у пациентки привычного выкидыша составило 1,7 (95% ДИ=1,3; 2,4).

Наиболее частыми типами хромосомных нарушений у эмбрионов, полученных от пациенток третьей группы была полисомия в 13, 16, 18, 19, 21 парах хромосом и половых хромосомах, а так же моносомия 16, 18 и 21 хромосом (табл. 25, 26).

Таблица 25

Структура хромосомной патологии эмбрионов у пациенток группы 3

13		16		18		19		21		x/y		1-12, 14, 15, 17, 20, 22	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Полисомия													
13	4,1	9	2,8	14	4,4	10	3,2	12	3,8	26	8,2	44	13,9
Моносомия													
7	2,2	11	3,5	8	2,5	-	-	9	2,8	2	0,6	51	16,2

Подробная структура хромосомной патологии эмбрионов у пациенток группы 3

	Полисомии (%)	Моносомии (%)	Нуллисомии (%)
1	3 (0,9 %)	2 (0,6 %)	-
2	-	3 (0,9 %)	-
3	2 (0,6 %)	2 (0,6 %)	-
4	3 (0,9 %)	4 (1,3 %)	-
5	3 (0,9 %)	1 (0,3 %)	-
6	3 (0,9 %)	1 (0,3 %)	-
7	3 (0,9 %)	4 (1,3 %)	-
8	1 (0,3 %)	5 (1,6 %)	-
9	3 (0,9 %)	3 (0,9 %)	-
10	3 (0,9 %)	3 (0,9 %)	-
11	3 (0,9 %)	1 (0,3 %)	-
12	2 (0,6 %)	2 (0,6 %)	-
13	13 (4,1%)	7 (2,2 %)	-
14	4 (1,3 %)	-	-
15	3 (0,9 %)	7 (2,2 %)	-
16	9 (2,8 %)	11 (3,5%)	-
17	2 (0,6 %)	4 (1,3 %)	-
18	14 (4,4%)	8 (2,5%)	1 (0,3 %)
19	10 (3,2%)	-	-
20	3 (0,9 %)	4 (1,3 %)	-
21	12 (3,8%)	9 (2,8%)	-
22	3 (0,9 %)	5 (1,6 %)	-
23	-	-	-
x/y	26 (8,2%)	2 (0,6 %)	-

Глава 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМИ ВЫКИДЫШАМИ И БЕСПЛОДИЕМ

5.1. Клинико-лабораторные характеристики пациенток с привычными выкидышами в зависимости от проведения преимплантационного скрининга

Для решения четвертой задачи в исследование были включены 196 пациенток с привычными выкидышами и бесплодием, соответствовавшие критериям включения в исследование. Из них 100 женщинам ПГС не проводился (группа 1) и 96 пациенткам был проведен ПГС методом aCGH (группа 3).

Антропометрические данные, возраст и данные о наличии вредных привычек у пациенток проведены в таблице 27.

Таблица 27

Антропометрические данные и возраст пациенток групп 1 и 3

Параметры	Группа 1 (ПВ+ПГС-) n=100	Группа 3 (ПВ+ПГС+) n=96	p-
Возраст, годы*	35,5±5,2	35,9±5,4	0,6515
Рост, см*	165,6±6,0	166,7±5,6	0,1765
Масса тела, кг*	63,3±10,3	64,1±10,1	0,6830
ИМТ, кг/м ² *	23,2±3,8	23,1±3,6	0,8385
Курение**	4 (4%)	5 (5,2%)	0,6861

* Данные приведены как среднее значение ± стандартное отклонение; t-тест

** Данные приведены в виде абсолютных величин и %; χ^2 -тест

Социально-экономические характеристики (социально-экономический статус, семейное положение, образование), возраст и антропометрические данные, а также распространенность вредных привычек, не различались в группах сравнения.

При оценке менструальной функции (возраст менархе, вариации длительности менструального цикла и менструации) существенной разницы

между группами не выявлено. Анализ сексуальной функций так же не выявил существенных различий между группами (табл. 28).

Таблица 28

Особенности менструальной и сексуальной функций у женщин групп 1 и 3

Параметр	Группа 1 (ПВ+ПГС-) n=100	Группа 3 (ПВ+ПГС+) n=96	p-
Возраст начала менархе, лет**	13,1±1,2	13,2±1,1	0,7308
Продолжительность менструации, дни*	4,5±1,0	4,7±1,1	0,2663
Продолжительность цикла, дни*	28,5±2,5	28,3±2,3	0,6276
Начало половой жизни, лет*	19,6±3,1	19,4±2,6	0,7087
Прием КОК**	1 (1%)	3 (3,1%)	0,2928

* Результаты приведены как среднее значение ± стандартное отклонение; t-тест

** Результаты приведены как абсолютные величины и %; χ^2 -тест

Структура гинекологической патологии не различалась в группах сравнения. В группе 3 была отмечена меньшая продолжительность бесплодия (табл. 29). Все воспалительные заболевания, ЗППП были пролечены, а полипы эндометрия оперативно удалены до вступления пациенток в цикл ИКСИ.

Таблица 29

Структура гинекологической патологии у пациенток групп 1 и 3

Параметры	Группа 1 (ПВ+ПГС-) n=100	Группа 3 (ПВ+ПГС+) n=96	p-
ЗППП*	34 (34%)	36 (37,5%)	0,6092
ВЗОМТ*	41 (41%)	34 (35,4%)	0,4214
Эндометриоз*	21 (21%)	27 (28,1%)	0,2462
Миома матки*	25 (25%)	16 (16,7%)	0,1515
Поликистоз яичников*	4 (4%)	2 (2,1%)	0,4361
Полипы эндометрия*	15 (15%)	13 (13,5%)	0,7705
Резекция яичников*	12 (12%)	6 (6,2%)	0,1634
Тубэктомия*	19 (19%)	11 (11,5%)	0,1426
Сальпингоовариолизис*	26 (26%)	19 (19,8%)	0,3015
Продолжительность бесплодия, лет**	3,8±3,3	2,9±2,2	0,0262

* Данные приведены в виде среднего значения ± стандартное отклонение; t-тест

** Данные приведены в виде абсолютных величин и %; χ^2 -тест

При анализе акушерского анамнеза было выявлено существенно большее количество предшествующих беременностей и самопроизвольных выкидышей в 3 группе, что и стало показанием для проведения этим пациенткам преимплантационного скрининга. Всего в 1 группе было 45 женщин (45%) с тремя и более потерями беременности. Во второй группе таких женщин было 60 (62,5%, $p=0,0140$). Данные отображены в таблице 30.

Таблица 30

Акушерский анамнез пациенток групп №1 и №3

Параметры	Группа 1 (ПВ+ПГС-) n=100	Группа 3 (ПВ+ПГС+) n=96	p-
Беременностей всего	3 (2-4)	3 (2-5)	0,0324
Срочных родов всего	0 (0-0)	0 (0-0,5)	0,1086
Преждевременных родов всего	0 (0-0)	0 (0-0)	0,7569
Самопроизвольных выкидышей всего	2 (2-3)	2 (2-3)	0,0433
Искусственных абортв всего	0 (0-0)	0 (0-1)	0,0625
Искусственные аборты и самопроизвольные выкидыши, всего	2 (2-3)	3 (2-4)	0,0063
Внематочных беременностей всего	0 (0-0)	0 (0-0)	0,3847
Самопроизвольных выкидышей ≥ 3	45 (45%)	60 (62,5%)	0,0140

Данные приведены как медианы с интерквартильным размахом; тест Манна-Уитни

Между группами не было выявлено статистически значимой разницы при анализе соматической патологии, представленной преимущественно заболеваниями верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, урологической и эндокринологической патологией, аллергическими заболеваниями (табл. 31). Данные по соматической заболеваемости обеих групп были сопоставимы.

На момент вступления пациенток в протокол ИКСИ была достигнута стойкая ремиссия или компенсация соматических заболеваний.

Структура соматической патологии у пациенток групп №1 и №3

Параметры	Группа 1 (ПВ+ПГС-) n=100	Группа 3 (ПВ+ПГС+) n=96	p-
Патология ВДП	6 (6%)	8 (8,3%)	0,5260
Патология ЖКТ	9 (9%)	13 (13,5%)	0,3139
Урологическая патология	5 (5%)	10 (10,4%)	0,1538
Аллергические заболевания	21 (21%)	23 (23,9%)	0,6197
Эндокринная патология	8 (8%)	9 (9,4%)	0,7324

Данные приведены как абсолютные значения и %; χ^2 -тест

При оценке данных клинического анализа крови и мочи, и биохимического анализа крови, гемостазиограммы, рентгенографии органов грудной клетки, ЭКГ, ультразвукового сканирования щитовидной и молочных желез, маммографии, мазка на флору содержимого влагалища и цитологического анализа соскоба из шейки матки не было выявлено отклонений у всех обследованных пациенток. В группах сравнения результаты этих исследований не отличались. Анализ уровня гормонов не выявил отличий в обеих группах. Значения всех гормонов находились в пределах референсных значений (табл. 32).

Таблица 32

Данные лабораторных исследований пациенток групп 1 и 3

Параметры	Группа 1 (ПВ+ПГС-) n=100	Группа 3 (ПВ+ПГС+) n=96	p-
ФСГ, мЕд/мл	6,7±1,8	6,6±1,6	0,9164
ЛГ, мЕд/мл	5,1±1,8	5,2±2,5	0,7652
АМГ, нг/мл	2,4±2,0	2,6±2,2	0,4316
Пролактин, мЕд/л	303,7±99,0	276,9±132,0	0,1223
ТТГ, мЕд/л	2,0±0,9	1,8±0,6	0,4544
Т4, пмоль/л	12,7±2,3	12,6±1,7	0,8183
Эстрадиол, пмоль/л	173,6±70,2	176,5±69,9	0,9867
Тестостерон, нмоль/л	1,9±1,0	2,1±1,1	0,5174
17-ОН, нмоль/л	2,5±1,3	2,9±1,3	0,0979
Кортизол, нмоль/л	345,6±124,0	360,9±180,0	0,5252

Данные приведены в виде средних значений ± стандартное отклонение; t-тест

5.2. Особенности стимуляции суперовуляции в группах 1 и 3

Было установлено, что пациенткам обеих групп потребовалось одинаковое время для стимуляции суперовуляции и, соответственно, схожие дозы вводимых гонадотропинов (табл. 33). Вид вводимых гонадотропинов при этом не отличался в группах сравнения, однако у пациенток третьей группы чаще использовался в качестве триггера овуляции агонист ГнРГ. Это может быть связано с их более значительным овариальным резервом, т.к. в этой группе было получено больше ОКК (табл. 34).

Таблица 33

Особенности стимуляции суперовуляции у женщин 1 и 3 групп

Параметры	Группа 1 (ПВ+ПГС-) n=100	Группа 3 (ПВ+ПГС+) n=96	p-
рФСГ*	43 (43%)	34 (35,4%)	0,2771
рФСГ/ЛГ*	57 (57%)	62 (64,6%)	
Продолжительность стимуляции, дни**	9,4±1,7	10,0±1,6	0,0714
Общая доза ГТ, МЕ**	2240,3±1208,1	1930,5±743,7	0,5703
ХГ как триггер овуляции*	84 (84%)	58 (60,4%)	0,0002
а-ГнРГ как триггер овуляции*	16 (16%)	38 (39,6%)	

* Результаты приведены в виде абсолютных величин и %; χ^2 -тест

** Результаты приведены как среднее значение ± стандартное отклонение; t-тест

5.3. Характеристика сперматогенеза, оогенеза и раннего эмбриогенеза у женщин групп 1 и 3

Анализ сперматогенеза в группах 1 и 3 выявил примерно одинаковую долю мужчин с нормоспермией.

У женщин группы 3 было получено большее число ОКК, зрелых ооцитов и, соответственно, зигот. Однако число бластоцист и, соответственно, бластоцист отличного качества было одинаково в обеих группах, что свидетельствует о худшем качестве полученных эмбрионов в группе 3, что также могло служить основанием для проведения у них ПГС (табл. 34).

Характеристика полученных гамет и эмбрионов в группах №1 и №3

Параметры	Группа 1 (ПВ+ПГС-) n=100	Группа 3 (ПВ+ПГС+) n=96	p-
Нормоспермия*	40 (40%)	48 (50%)	0,1594
Количество ОКК***	6 (4-10)	10 (5-13)	0,0007
Количество зрелых ооцитов***	5 (3-7)	6,5 (4-11)	0,0056
Ооциты с цД*	79 (79%)	74 (77,1%)	0,7458
Ооциты с эцД*	70 (70%)	55 (57,3%)	0,0642
Количество зигот***	4 (3-6,5)	5,5 (3-9)	0,0053
Уровень фертилизации**	0,7±0,2	0,7±0,2	0,3903
Количество бластоцист***	3 (2-5)	3 (2-5)	0,4341
Количество бластоцист отличного качества***	1 (0-2,5)	1 (0-3)	0,5409

* Данные приведены как абсолютные значения и %; χ^2 -тест

** Данные приведены как среднее значение \pm стандартное отклонение, t-тест;

*** Данные приведены как медианы с интерквартильным размахом; тест Манна-Уитни

Таким образом, суммируя данные клинико-лабораторных исследований и эмбриологических параметров, можно заключить, что пациентки групп 1 и 3 имели мало отличий. У пациенток 3 группы, которым проводился ПГС, продолжительность бесплодия была меньше, у них было больше предшествующих беременностей за счет большего количества самопроизвольных выкидышей, им чаще назначались а-ГнРГ в качестве триггера овуляции, и у них было получено большее количество ОКК и зигот при равном числе полученных в конечном итоге бластоцист.

В дальнейшем эти факторы были расценены в качестве потенциальных кофакторов, которые могут оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на репродуктивные исходы в программах ВРТ.

5.4. Репродуктивные исходы в группах 1 и 3

Частота беременности, как биохимической, так и клинической, была существенно выше у пациенток, которым назначался преимплантационный скрининг (группа 3). Частота живорождения в этой группе так же была большей, а разница – статистически значимой ($p=0,0033$).

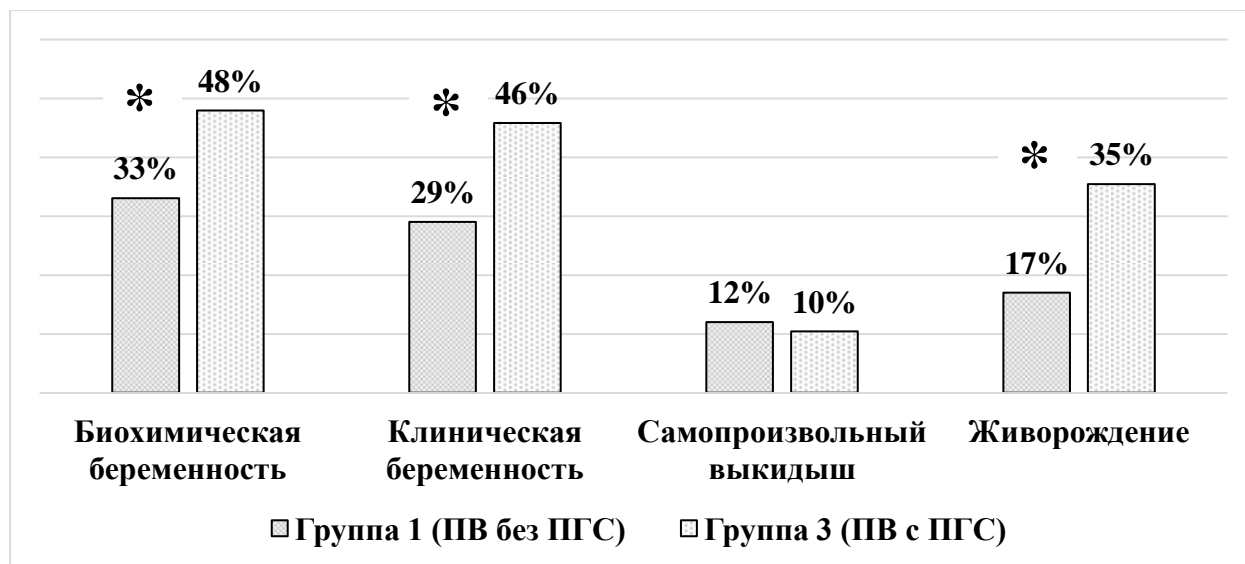
Однако при анализе частоты самопроизвольных выкидышей не было выявлено различий по этому параметру между двумя группами (табл. 35, рис. 6).

Таблица 35

Исходы программ ВРТ у пациенток групп №1 и №3

Параметры	Группа 1 (ПВ+ПГС-) n=100	Группа 3 (ПВ+ПГС+) n=96	p-
Беременность биохимическая	33 (33%)	46 (47,9%)	0,0333
Беременность клиническая	29 (29%)	44 (45,8%)	0,0148
Самопроизвольный выкидыш	12 (12%)	10 (10,4%)	0,7255
Живорождение	17 (17%)	34 (35,4%)	0,0033

Данные приведены как абсолютные значения и %; χ^2 -тест

Рисунок 6. Исходы программ ВРТ у женщин групп 1 и 3, * $p < 0,05$

5.5. Многофакторный анализ эффективности программ ВРТ у женщин с привычным выкидышем и бесплодием в зависимости от использования ПГС

Был проведен анализ факторов, которые могут оказывать влияние на частоту живорождения у пациенток с привычными выкидышами в зависимости от проведения им ПГС. Для этого была оценена роль потенциальных кофаундеров в потере или сохранении беременности и их влияние на живорождение в программах ВРТ.

В 51 случае из 196 были рождены живые дети (группа А5) и, соответственно, отсутствие живорождения было зарегистрировано у 145 пациенток (группа Б5). Единственным фактором, влияющим на живорождение, стало количество полученных зрелых ооцитов и, соответственно, зигот, которых было значимо больше у родивших пациенток (табл. 36).

Таблица 36

Факторы, влияющие на живорождение у женщин групп №1 и №3

Параметры	Группа А5 (живорождение+) n=51	Группа Б5 (живорождение-) n=145	p-
Продолжительность бесплодия, годы**	2,8±2,1	3,5±3,0	0,1434
Количество беременностей***	3 (2-5)	3 (2-4)	0,6280
Количество самопроизвольных выкидышей***	2 (2-3)	2 (2-3)	0,7549
ХГ, как триггер овуляции*	32 (62,7%)	110 (75,8%)	0,0713
Количество зрелых ооцитов***	7 (4-11)	5 (3-8)	0,0116
Количество зигот***	6 (3-9)	5 (3-7)	0,0277

* Данные приведены как абсолютные значения и %; χ^2 -тест

**Данные приведены как среднее значение ± стандартное отклонение; t-тест

***Данные приведены в виде медиан с интерквартильным размахом; тест Манна-Уитни

В зависимости от проведения преимплантационного скрининга грубое ОШ наступления беременности составило 2,1 (95% ДИ=1,1; 3,7), а грубое ОШ живорождения составило 2,7 (95% ДИ=1,4; 5,2). При проведении многофакторного анализа с учетом числа зигот ОШ_{кор} живорождения в программе ИКСИ составило 2,4 (95% ДИ=1,2; 4,8).

5.6. Клинико-экономический анализ эффективности программ ВРТ у пациенток с привычным выкидышем и бесплодием в зависимости от проведения преимплантационного скрининга

Было проведено сравнение клинико-экономических показателей процедуры ИКСИ у пациенток с привычными выкидышами в двух случаях: с предварительным проведением им преимплантационного скрининга методом аСГН и без проведения скрининга. На основании полученных результатов была создана модель принятия решений, в которой было проведено сравнение двух стратегий: рутинного ИКСИ и ИКСИ с ПГС у женщин с привычными выкидышами в анамнезе для определения минимальной стоимости одного живорождения на одну пациентку.

В модель были включены женщины, имевшие эуплоидных эмбрионов, пригодных для переноса. Для расчета вероятности наступления беременности и самопроизвольного выкидыша использовались данные собственного исследования (табл. 37).

Таблица 37

Вероятность репродуктивных исходов в программах ВРТ у женщин с ПВ

Репродуктивные исходы	р**
Беременность после рутинной процедуры ИКСИ	0,290
Беременность после ИКСИ с преимплантационным скринингом*	0,458
Живорождение после рутинной процедуры ИКСИ (из числа забеременевших)	0,586
Живорождение после ИКСИ с преимплантационным скринингом* (из числа забеременевших)	0,772

*ПГС методом аСГН на 5-е сутки;

**р - вероятность

В анализе учитывались прямые затраты на проведение рутинной процедуры ИКСИ и процедуры ИКСИ с проведением преимплантационного скрининга в виде стоимости медицинских услуг. Стоимость ИКСИ в свежем цикле рассчитывалась в объеме финансовых затрат на одну процедуру, предусмотренном фондом обязательного медицинского страхования в 2016г.

[172]. Стоимость преимплантационного скрининга рассчитывалась по прейскуранту ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ и включала цену биопсии эмбриона и подготовки бластомеров для ПГС методом аСГН для трех эмбрионов (среднее число эмбрионов у пациенток с ПВ; собственные данные) (табл. 38).

Таблица 38

Стоимость медицинских услуг при лечении бесплодия методами ВРТ

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

*цены 2016г.

Вероятность рождения живого ребенка у женщины с привычным выкидышем при прохождении одной процедуры рутинного ИКСИ составила 17% и возростала до 35% в случае применения ПГС. Стоимость одной процедуры ИКСИ составляла 113.109 рублей, при использовании ПГС она возростала до 210.514 рублей (рис. 7).



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

Рисунок 7. Дерево принятия решения в стратегии сравнения рутинного ИКСИ и ИКСИ с использованием преимплантационного скрининга у женщин с ПВ

Затраты на лечение методом ИКСИ для получения одного случая живорождения составили 665 347 рублей, в случае использования ПГС затраты составляли 601 468,5 рублей. Стоимость лечения бесплодия в расчете на 1 живорождение при использовании комплексного метода, включающего ПГС, была на 10% меньше, по сравнению со стоимостью лечения без использования данного метода (табл. 39).

Таблица 39

Экономическая эффективность программ ВРТ у пациенток с ПВ

Параметры	ИКСИ	ИКСИ +ПГС*
Вероятность живорождения	0,17	0,35
Стоимость лечения, в руб.	113 109	210 514
Стоимость лечения/вероятность живорождения, в руб.	665 347	601 468,5

*ПГС методом аСГН на 5-е сутки культивирования

Был рассчитан показатель приращения затрат (ICER), показывающий сколько требуется дополнительных финансовых вложений для достижения 1% живорождения у пациенток с ПВ в случае неприменения ПГС. Этот показатель составил 63 878,5 руб. Следовательно, при отсутствии проведения преимплантационного скрининга потребуется привлечение дополнительных вложений в сумме 63 878,5 рублей на каждый процент живорождения в программах ВРТ.

Можно сделать вывод, что применение метода ИКСИ /ПГС у пациенток с ПВ и бесплодием является экономически выгодной стратегией. Для достижения одного дополнительного процента живорождения при применении преимплантационного скрининга методом аСГН на пятые сутки культивирования эмбрионов экономится 63 878,5 рублей по сравнению с отсутствием проведения ПГС.

5.7. Эффективность ПГС у женщин с привычными выкидышами в различных подгруппах

Был проведен стратификационный анализ эффективности использования ПГС в разных возрастных группах. Возраст женщин колебался от 23 до 47 лет и в среднем составил $35,7 \pm 5,3$ лет (медиана с интерквартильным размахом = 36 (32-40) лет). В целом не было выявлено связи между возрастом пациентки и частотой наступления беременности (ОШ=1,05; 95% ДИ=0,9;1,1) или живорождения (ОШ=1,03; 95% ДИ=0,9;1,09).

При исключении из анализа пациенток старшего возраста наименьшие шансы и AUC (с-статистика) живорождения были у пациенток 23-29 лет, что позволяет считать возраст 30 лет первой пороговой отсечкой. При исключении из анализа пациенток старшего возраста наименьшие шансы и AUC (с-статистика) живорождения были у пациенток 40-47 лет, что позволяет считать возраст 39 лет второй пороговой отсечкой (табл. 40).

Таблица 40

Шансы живорождения у женщин различного возраста в зависимости от проведения ПГС

Возраст, лет	Количество пациенток	ОШ (95% ДИ)	С-статистика
23-28	22	2,0 (0,3;12,3)	0,586
23-29	26	1,2 (0,2;6,6)	0,528
23-30	39	2,0 (0,5;8,0)	0,588
23-32	55	2,6 (0,8; 8,5)	0,617
23-33	66	3,1 (1,1;10,8)	0,651
40-47	52	1,5 (0,4;5,3)	0,551
38-47	77	1,5 (0,5;4,5)	0,552
36-47	107	2,4 (0,9;6,2)	0,605
35-47	121	2,3 (0,9;5,5)	0,603
34-47	130	2,3 (1,0;5,3)	0,606
33-39	89	4,1 (1,3;12,7)	0,665
31-39	105	4,4 (1,6;12,1)	0,669
30-39	118	4,5 (1,7;11,6)	0,673
29-39	122	3,8 (1,5;9,5)	0,657
30-40	128	4,3 (1,7;10,5)	0,668

Таким образом, ПГС методом aCGH 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. 41, рис. 8).

Таблица 41

Частота живорождения в разных возрастных группах в зависимости от проведения ПГС

Возраст (годы)	Группа 3 (ИКСИ +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

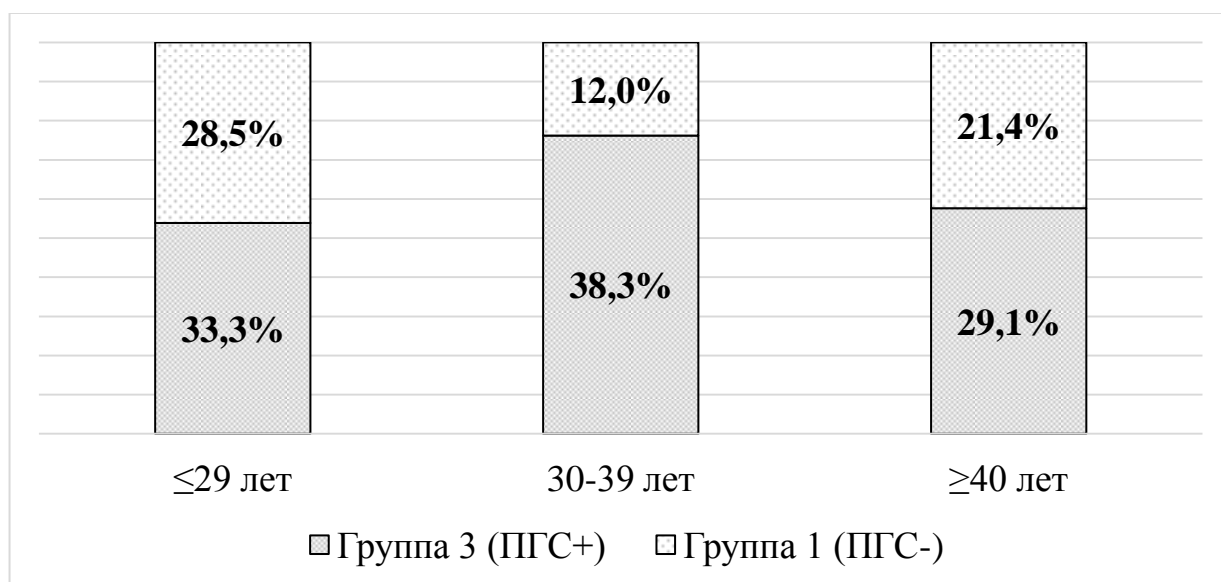


Рисунок 8. Частота живорождения в разных возрастных группах в зависимости от проведения ПГС

Как следует из представленных данных, максимальная частота живорождения наблюдалась у пациенток в возрасте 30-39 лет, которым был проведен ПГС, и при этом была ниже у женщин позднего репродуктивного возраста и у женщин раннего репродуктивного возраста. У пациенток, которым не проводился ПГС, наоборот, минимальная частота живорождения наблюдалась у пациенток в возрасте 30-39 лет, при этом она была в 2 раза выше у пациенток позднего и раннего репродуктивного возраста.

Одной из причин неэффективности преимплантационного скрининга у пациенток 40 лет и старше может быть маточный фактор бесплодия. Мы проанализировали число внутриматочных вмешательств вследствие потерь беременностей и искусственных аборт у пациенток 40 лет и старше, которым проводился ПГС, в зависимости от наступления беременности. В нашем исследовании было 24 пациентки 40 лет и старше, которым проводился ПГС, и 28 пациенток 40 лет и старше, которым не проводился ПГС. Живорождение было отмечено у 7 пациенток с ПГС (29,2%) и у 6 пациенток без ПГС (21,4%) ($p=0,5219$). При этом у пациенток с ПГС отмечалось значимо большее суммарное число аборт и самопроизвольных выкидышей в анамнезе, которое составило 4 (3-5) в группе с ПГС и 3 (2-4) в группе без ПГС ($p=0,0433$). Также у пациенток с ПГС было значимо большая частота полипов эндометрия в анамнезе (13,5% по сравнению с 0%), т.е. у пациенток с ПГС было значимо большее число внутриматочных вмешательств.

Другой возможной причиной неэффективности преимплантационного скрининга у женщин старшего репродуктивного возраста могло быть малое количество полученных эмбрионов и отмена их переноса по причине отсутствия эуплоидных эмбрионов. В нашем исследовании у пациенток 40 лет и старше отмена переноса из-за низкого качества полученных эмбрионов и отсутствия среди них годных к переносу была такой же как у пациенток 30-39 лет: у 4 из 24 пациенток (16,6%) по сравнению с 6 из 60 пациенток (10%) ($p=0,3650$). Таким образом, у пациенток с ПВ превалирующее значение в неэффективности программ ВРТ с ПГС имел маточный фактор, а не отмена ПЭ по причине анеуплоидии всех полученных эмбрионов.

Далее был проведен анализ эффективности применения преимплантационного скрининга **в зависимости массы тела пациенток**. ИМТ пациенток, включенных в исследование, колебался от 17,1 до 37 кг/м² и в среднем составил $23,1 \pm 3,7$ кг/м² (медиана с интерквартильным размахом = 22,1 (20,4-24,2) кг/м²). В целом не было выявлено связи между ИМТ и частотой наступления

беременности (ОШ=1,05; 95% ДИ=0,9;1,1) или живорождения (ОШ=1,09; 95% ДИ=0,9;1,2).

При исключении из анализа пациенток с высоким ИМТ пороговым ИМТ, при котором ОШ живорождения и с-статистика (AUC) были максимальными, был ИМТ 24 кг/м². У пациенток с более высоким ИМТ преимплантационный скринг не увеличивал эффективность программ ВРТ (табл. 42, рис. 9).

Таблица 42

Частота живорождения у пациенток 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)	р, 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

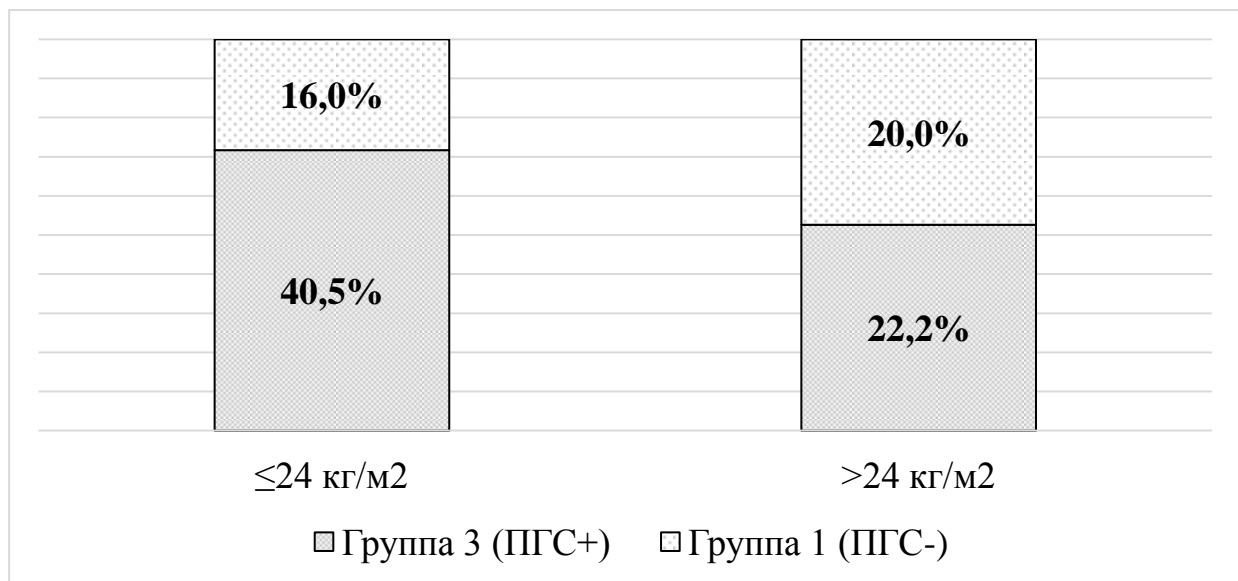


Рисунок 9. Частота живорождения у пациенток с различным ИМТ в зависимости от проведения ПГС

При проведении стратификационного анализа эффективности ИКСИ с ПГС у пациенток в зависимости от **качества спермы партнера** было выявлено, что в целом патоспермия не оказывала влияния на частоту наступления беременности (ОШ=1,02; 95% ДИ=0,5;1,8) или живорождения (ОШ=1,01; 95% ДИ=0,5;1,9). При

этом, у пар, в которых выявлялась та или иная форма патоспермии (АЗС, ТЗС, АЗС/ТЗС), преимплантационный скрининг увеличивал шансы живорождения в отличие от пар, в которых отмечались нормальные показатели спермы (табл. 43, рис. 10).

Таблица 43

Частота живорождения в зависимости от наличия патоспермии у партнера и проведения ПГС

Патоспермия	Группа 3 (ИКСИ и ПГС)	Группа 1 (ИКСИ без ПГС)	ОШ (95% ДИ)	р, χ^2
Да	37,5% (18 из 48)	16,0% (10 из 60)	3,0 (1,2;7,4)	0,0162
Нет	33,3% (16 из 48)	17,5% (7 из 40)	2,3 (0,8;6,5)	0,0970

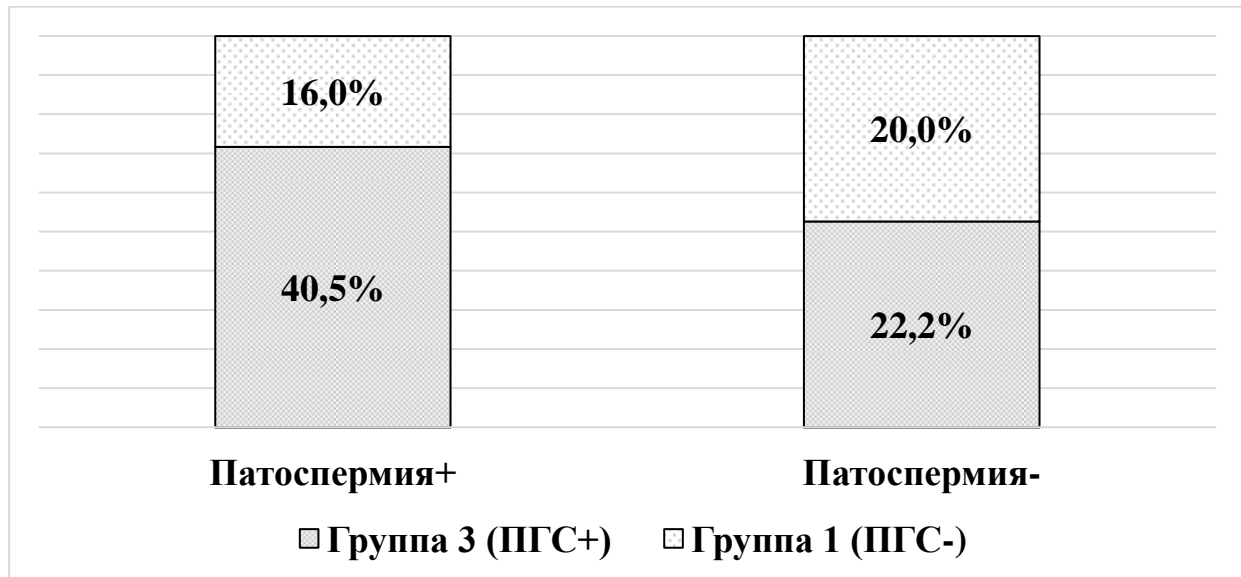


Рисунок 10. Частота живорождения в зависимости от наличия патоспермии у партнера и проведения ПГС.

При проведении стратификационного анализа эффективности ИКСИ с ПГС у пациенток в зависимости от **числа полученных бластоцист** было выявлено, что это число составило от 1 до 15 (среднее значение $3,7 \pm 2,7$, медиана с интерквартильным размахом = 3,0 (2,0-5,0)), и в целом не оказывало влияние на частоту наступления беременности (ОШ=1,07; 95% ДИ=0,9;1,1) и живорождения (ОШ=1,1; 95% ДИ=0,9;1,2). Пороговое значение числа бластоцист, выше которого эффективность программ ВРТ при проведении ПГС будет максимальной,

составила 4 бластоцисты, однако данное значение не позволило достигнуть статистической значимости модели (ОШ=1,8; 95% ДИ=0,8;3,6).

В заключение была построена матрица эффективности программ ВРТ (живорождения) в зависимости от проведения ПГС у пациенток с ПВ с учетом возраста пациенток, их ИМТ и патоспермии у партнера (Таблица 44).

Таблица 44

Матрица №1 эффективности программ ИКСИ (частота живорождения) в зависимости от применения ПГС у пациенток с ПВ с учетом возраста, ИМТ и патоспермии

	Живорождение+			Живорождение-		
ПГС+	1Aa 2	2Aa 12	3Aa 1	1Aa 2	2Aa 12	3Aa 2
	1Ab 2	2Ab 8	3Ab 3	1Ab 5	2Ab 9	3Ab 11
	1Ba 0	2Ba 0	3Ba 1	1Ba 1	2Ba 12	3Ba 3
	1Bb 0	2Bb 3	3Bb 2	1Bb 0	2Bb 4	3Bb 1
ПГС-	1Aa 2	2Aa 2	3Aa 2	1Aa 2	2Aa 18	3Aa 6
	1Ab 1	2Ab 3	3Ab 2	1Ab 7	2Ab 20	3Ab 10
	1Ba 1	2Ba 0	3Ba 0	1Ba 1	2Ba 3	3Ba 3
	1Bb 0	2Bb 2	3Bb 2	1Bb 0	2Bb 10	3Bb 3

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

ИМТ: А - ≤ 24 кг/м², В - > 24 кг/м²

Патоспермия: а – нет, b – есть

Цифрами указано число пациенток

Как следует из представленных данных у пациенток среднего возраста (30-39 лет) с нормальным ИМТ (≤ 24 кг/м²) с наличием патоспермии (голубой цвет) при проведении ПГС частота живорождения составила 8 из 17 (47%), а при отсутствии ПГС - 3 из 23 (13%), ОШ=5,9 (95% ДИ=1,2;31,8).

У пациенток среднего возраста (30-39 лет) с высоким ИМТ (> 24 кг/м²) с наличием патоспермии (желтый цвет) при проведении ПГС частота

живорождения составила 3 из 7 (42,8%), при отсутствии ПГС – 2 из 12 (16,6%), ОШ=3,7 (95% ДИ=0,4; 39,1).

У пациенток среднего возраста (30-39 лет) с нормальным ИМТ (≤ 24 кг/м²) с отсутствием патоспермии (розовый цвет) при проведении ПГС частота живорождения составила 12 из 24 (50%), при отсутствии ПГС – 2 из 20 (10%), ОШ=9,0 (95% ДИ=1,7; 65,1).

В других подгруппах пациентов не было выявлено существенных различий в эффективности ИКСИ в случае применения или неприменения ПГС.

Таким образом, эффективность программ ВРТ (частота живорождения) при проведении преимплантационного скрининга по сравнению с его отсутствием была существенно выше у пациенток среднего возраста (30-39 лет) с нормальным ИМТ (≤ 24 кг/м²) как с наличием (в 5,9 раз), так и отсутствием (в 9 раз) патоспермии у партнера, т.е. ПГС не оказывало существенного влияния на живорождение в зависимости от наличия патоспермии. Поэтому, была построена вторая матрица эффективности программ ВРТ (живорождения) в зависимости от проведения ПГС у пациенток с ПВ с учетом возраста пациенток и их ИМТ (табл. 45).

Таблица 45

Матрица №2 эффективности программ ИКСИ (частота живорождения) в зависимости от применения ПГС у пациенток с ПВ с учетом их возраста и ИМТ

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

У женщин 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).

Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время клиническая эффективность применения ПГС у пациенток с бесплодием и привычными выкидышами в анамнезе находится в стадии исследования и однозначного мнения по этому вопросу не существует. Нет мнения и относительно экономической целесообразности применения этого дорогостоящего метода.

На первом этапе данного исследования сравнивались две группы пациенток программ ВРТ с наличием и отсутствием ПВ в анамнезе, которым не был проведен ПГС.

Закономерно, что у пациенток с ПВ было значимо меньшее (в 1,4 раза) число живорождений и значимо большее число самопроизвольных выкидышей (в 4,4 раза) по сравнению с пациентками без ПВ. При этом фактором, определявшим исход программы ИКСИ, было значимо меньшее число полученных blastocyst отличного качества у пациенток с ПВ. Плохое качество эмбрионов может быть связано с наличием анеуплоидии, что показано в исследовании Katz-Jaffe MG *et al.* [173].

На втором этапе данного исследования было проведено сравнение двух групп пациенток программ ВРТ с наличием и отсутствием ПВ в анамнезе, которым был проведен ПГС.

Было установлено, что при проведении преимплантационного скрининга шансы наступления беременности и живорождения при проведении ИКСИ у женщин с ПВ соответствуют таковым без ПВ в анамнезе, что связано с более высоким риском получения анеуплоидных эмбрионов у пациенток с ПВ (в 1,7 раз). У пациенток с привычным выкидышем из 315 полученных эмбрионов 49,2% были анеуплоидными, тогда как у пациенток без ПВ это число составило 35,3%. Полученные данные согласуются с результатами предыдущих исследований, в которых доля анеуплоидных эмбрионов у пациенток с ПВ составила 44 - 53% [174,175]. В другой аналогичной работе были выявлены еще более высокие

уровни анеуплоидии, что может быть объяснимо включением в исследование пациенток с тремя и более предшествующими выкидышами в анамнезе [70].

В настоящем исследовании наибольшая доля эмбриональных мутаций приходилась на триплоидии 13, 16, 18, 19, 21 и половых хромосом: в общей сложности их доля составила 26,5%. Похожие результаты были получены Toth B. *et al.*, обнаружившими триплоидию у 15% цитогенетически аномальных выкидышей [5]. В последнее время в литературе появились данные о более частом выявлении ранее не диагностируемых редких хромосомных aberrаций у эмбрионов, что клинически также проявляется повторными выкидышам у фенотипически нормальных женщин, гаметы которых имеют незначительные хромосомные делеции [176]. Сообщается также о том, что обнаружение редких анеуплоидий у эмбрионов является поводом для проведения повторного прицельного поиска предполагаемых хромосомных транслокаций у родителей на предмет сбалансированных транслокаций [177]. Таким образом, появляется возможность выявлять незначительные, ранее не диагностируемые хромосомные нарушения, приводящие к повторным потерям беременности [178].

В настоящем исследовании доля анеуплоидий по хромосомам, отличным от 13, 16, 18, 19, 21 и половых хромосом, составила 1/3 (30,1%).

На третьем этапе данного исследования сравнивались две группы пациенток программ ВРТ с наличием ПВ в анамнезе, которым был проведен или не был проведен ПГС.

Результаты исследования показали, что репродуктивные исходы были значительно лучше при использовании преимплантационного скрининга эмбрионов. Частота биохимической беременности в этом случае была существенно выше (47,9% против 33,0%, $p=0,0333$). Клиническая беременность была зафиксирована также в значительно большем проценте случаев (45,8% против 29,0%, $p=0,0148$). Эти данные согласуются с результатами, опубликованными Schoolcraft WB., *et al.*, которые так же установили, что при проведении хромосомного анализа эмбрионов, полученных от женщин из группы высокого риска, частота имплантации увеличивается [130]. К аналогичным

выводам пришел и Hodes-Wertz B., *et al.* [132], которые обнаружили возрастание частоты имплантации у женщин с ПВ после проведения ПГС до 56,4%. В исследовании Lee E. и ее коллег, обобщивших все рандомизированные и наблюдательные исследования по применению ПГС, было показано, что у пациенток разных возрастных групп преимплантационный скрининг приводит к повышенной вероятности имплантации по сравнению со стандартной методикой [179]. Без использования скрининга сравнимого клинического результата можно достичь только при переносе двух неисследованных эмбрионов, что сопровождается худшими акушерскими исходами. Последние подразумевают более низкую массу тела детей при рождении и необходимость в длительном пребывании в отделении интенсивной терапии новорожденных [180].

Применение преимплантационного скрининга в настоящем исследовании привело к своевременным родам у 34 пациенток с ПВ (35,4%), что было существенно выше, чем в группе без ПГС, где беременность закончилась рождением живого ребенка только у 17 пациенток (17,0%). При этом за начальную точку отсчета был принят не перенос эмбриона, что могло привести к искажению результатов в сторону ложноположительной трактовки роли ПГС, а число пациенток, вступивших в программу ИКСИ. Таким образом, конечные результаты оценивались, исходя из рекомендации ведущих репродуктологов, сформулированной как «намерение лечить» [152,157]. Отношение шансов живорождения в зависимости от проведения ПГС у пациенток с ПВ составило 2,4 (95% ДИ 1,4; 5,2). Аналогичные результаты у пациенток с ПВ были получены в ретроспективном исследовании, проведенном Farahmand K. *et al.*, которые выявили повышение уровня рождаемости на 18,6% после применения преимплантационного скрининга [97]. Высокий уровень живорождения после проведения ПГС был продемонстрирован группой Hodes-Wertz B. [132] - до 92,1%, а также в ретроспективном когортном исследовании Murugarran G. *et al.* [155]. В последней работе сравнивались репродуктивные исходы у пациенток из группы ИКСИ+ПГС и у пациенток с выжидательной тактикой: частота живорождения в первой группе оказалась существенно выше - 51% против 36%.

Таким образом, результаты проведенного исследования демонстрируют положительное влияние ПГС на репродуктивные исходы у пациенток с привычным выкидышем. Это может свидетельствовать в пользу того, что пациентки с ПВ имеют более высокий риск получения анеуплоидных эмбрионов [83, 139, 180–184].

По результатам проведенного исследования не удалось установить статистически значимого влияния ПГС на частоту самопроизвольных выкидышей в циклах ИКСИ. Не было выявлено существенных различий по этому показателю в группах сравнения: 10,4% у пациенток с ПГС и 12% у пациенток без ПГС. Однако следует учитывать, что в анамнезе пациенток группы с ПГС было существенно больше самопроизвольно прерванных беременностей (более 3-х выкидышей у 62,5% пациенток с ПГС против 45,0% пациенток без ПГС, $p=0,0140$). Количество самопроизвольных выкидышей в анамнезе является значимым фактором риска последующей потери беременности [185]. То есть, у пациенток с ПГС в случае непроведения им скрининга вероятность самопроизвольного выкидыша была бы выше, а применение ПГС способствовало снижению этой вероятности за счет устранения анеуплоидных эмбрионов.

Наличие такой связи между применением ПГС и снижением числа выкидышей отмечают ряд исследователей [132,162]. Nodes-Wertz B. *et al.* [132] обнаружили значительное снижение риска выкидышей у женщин с ПВ в результате применения ПГС: 6,9% против ожидаемых 33,5%. Аналогичные результаты были представлены Murugappan G. *et al.*, которые сравнивали результаты комплексного применения ИКСИ и ПГС с выжидательной тактикой у женщин с привычными выкидышами [161]. Их данные свидетельствуют о снижении риска выкидышей в первой группе до 7% по сравнению с 24% при стандартной выжидательной тактике.

На четвертом этапе настоящего исследования было проведено изучение исходов программ ВРТ у пациенток с ПВ с учетом возраста, ИМТ, патоспермии у супруга и числа полученных эмбрионов отличного качества.

Возраст женщин в целом не оказывал существенного влияния на репродуктивные исходы, однако при поиске пороговых показателей было установлено, что в случае применения ПГС максимальная частота живорождения наблюдалась у пациенток в возрасте 30-39 лет и была ниже у пациенток старше 40 лет и младше 30 лет. Следовательно, наиболее эффективным преимплантационный скрининг оказался у пациенток среднего репродуктивного возраста. То есть, были установлены два пороговых возраста по эффективности ИКСИ с ПГС у женщин с привычным выкидышем.

Отсутствие повышения эффективности программ ИКСИ при применении ПГС у пациенток младше 30 лет представляется логичным в виду низкой вероятности анеуплоидии эмбрионов. Частота самопроизвольных срочных родов у них в случае выбора пассивной выжидательной тактики, по данным Clifford K., *et al.*, составляет 75% [186]. На высокий уровень живорождения в этой возрастной группе и без применения преимплантационного скрининга указывают и другие авторы [161].

Также в настоящем исследовании не было выявлено статистически значимых преимуществ ПГС у пациенток 40 лет и старше. Собственно, применение скрининга в старшей возрастной популяции является одним из дискуссионных вопросов современной репродуктологии [12]. Начиная с 2015 года клиническая польза ПГС у женщин позднего репродуктивного возраста становится предметом пристального внимания. Увеличение анеуплоидии с возрастом практически никем не ставится под сомнение, но нерешенным остается вопрос о хромосомном мозаицизме эмбрионов, а именно наличии в одном и том же эмбрионе клеток с различными кариотипами из-за митотических ошибок, возникающих после оплодотворения. Чем раньше до имплантации произошла митотическая ошибка, тем выше будет ее степень в бластоцисте. Таким образом, при определении хромосомного статуса эмбриона приходится учитывать биологический источник ошибок, сопровождающийся отрицательными репродуктивными исходами, однако часть мозаичных эмбрионов остается жизнеспособной, а низкие степени мозаицизма могут являться вариантом нормального развития человека [187].

Нерешенность проблемы мозаицизма, вызывающего генетическую клеточную нестабильность, но способного к самопроизвольной коррекции, является основным препятствием в определении правильной стратегии выбора потенциально нормального эмбриона, особенно при наличии их ограниченного количества. Liu J. *et al.* сообщили, что 69% аномальных бластоцист у женщин старше 40 лет являются мозаичными [188]. Критический уровень мозаицизма крайне затрудняет вопрос о выборе эмбриона, особенно, если выбор эмбрионов с возрастом становится крайне мал. Известно, что, находясь в конце своей репродуктивной жизни, женщины старше 40 лет имеют крайне ограниченный пул ооцитов, способных сформироваться в нормальный эмбрион с последующим рождением здорового ребенка. Учитывая происходящие изменения репродуктивного поведения населения, когда деторождение часто откладывается на возраст ближе к сорока годам, значительные усилия репродуктологов направлены на продление способности женщин к живорождению.

В исследовании, изучавшем исходы программ ВРТ у женщин с ПВ в анамнезе, были получены обнадеживающие результаты применения ПГС в старшей возрастной группе [136]. Авторы пришли к выводу, что при наличии у женщины по крайней мере одной годной для переноса бластоцисты с подтвержденной при проведении ПГС эуплоидностью, частота имплантации у них сопоставима с пациентками с нормальным овариальным резервом (61% и 59% соответственно). Однако при рассмотрении данных выводов следует иметь в виду, что наибольший материнский возраст в данном исследовании составил 41 год, а минимальный уровень антимюллера гормона - 0,4 нг/мл. Следовательно, прогноз авторов данной работы не применим к женщинам более старшего возраста и к пациенткам с более низким овариальным резервом.

Помимо хромосомного мозаицизма, другой возможной причиной отсутствия преимуществ применения ПГС в старшей возрастной группе в нашем исследовании могли стать маточный фактор бесплодия, который был более распространен у пациенток позднего репродуктивного возраста, что согласуется с данными других авторов [189]. Мы проанализировали число внутриматочных

вмешательств вследствие потерь беременностей и искусственных абортов у пациенток 40 лет и старше, которым проводился ПГС, в зависимости от наступления беременности. В нашем исследовании у пациенток с ПГС отмечалось значимо большее суммарное число абортов и самопроизвольных выкидышей в анамнезе, которое составило 4 (3-5) в группе с ПГС и 3 (2-4) в группе без ПГС ($p=0,0433$). Таким образом, у пациенток с ПГС было значимо большее число выскабливаний полости матки в анамнезе.

Другой возможной причиной неэффективности ИКСИ с ПГС у пациенток старших возрастных групп может быть малое количество полученных эмбрионов и отмена переноса по причине отсутствия эуплоидных эмбрионов. В нашем исследовании у пациенток 40 лет и старше отмена переноса эмбрионов по причине выявления анеуплоидии всех эмбрионов была такой же как у пациенток 30-39 лет: у 4 из 24 пациенток (16,6%) по сравнению с 6 из 60 пациенток (10%) ($p=0,3650$).

Таким образом, у пациенток с ПВ превалирующее значение в неэффективности программ ВРТ с ПГС имел маточный фактор, а не отмена ПЭ по причине анеуплоидии всех полученных эмбрионов.

Индекс массы тела, по результатам исследования, не оказывал статистически значимого влияния на исходы программ ВРТ. Однако при исключении из анализа пациенток с высоким ИМТ был выявлен пороговый индекс, равный 24 кг/м². У пациенток с более высоким ИМТ преимплантационный скрининг не увеличивал эффективность программ ВРТ, тогда как у пациенток с нормальным ИМТ применение ПГС увеличивало эффективность программ ВРТ в 3,6 раз. Таким образом, частота живорождения при проведении преимплантационного скрининга по сравнению с его отсутствием была существенно выше у пациенток с нормальным ИМТ (≤ 24 кг/м²).

Эти данные согласуются с результатами Долгушиной Н.В. и соавт., выявившими связь ожирения и анеуплоидии [190]. В их исследовании вероятность анеуплоидии у женщин с ИМТ ≥ 23 кг/м² в 1,5 раза превышала аналогичный показатель у женщин с нормальной массой тела. Похожие

результаты были получены группой Hildebrand, выявившей повышение риска рождения детей с синдромом Дауна у женщин с ИМТ ≥ 30 кг/м² на 28% по сравнению с женщинами, не страдающими избыточным весом [191].

В настоящем исследовании не было выявлено статистически значимого влияния патоспермии у партнера на частоту живорождения в программах ВРТ при проведении ПГС. Эти результаты согласуются с выводами Mazzilli R. *et al.*, которые обнаружили, что мужской фактор бесплодия влияет на частоту оплодотворения, однако если удастся получить бластоцисты хорошего качества, то уровень их эуплоидности и потенциал имплантации не зависят от качества спермы [192]. Исследуя влияние индекса фрагментации ДНК спермы на эуплоидность бластоцист, Gat I. *et al.* также обнаружили сопоставимые уровни эуплоидии бластоцист в исследуемой и контрольной группах [193]. Однако при проведении стратификации по факту наличия патоспермии было выявлено, что ПГС увеличивает шансы живорождения в 3 раза у пар при наличии патоспермии у партнера и не влияет на исходы ВРТ у пациентов с нормальными показателями спермограммы. Эти данные согласуются с данными Долгушиной Н.В. и соавт., показавших эффективность применения ИКСИ с ПГС у пациентов с патоспермией [194].

В заключение, на основании полученных данных стратификационного анализа была построена матрица эффективности программ ВРТ (живорождения) в зависимости от проведения ПГС у пациенток с ПВ с учетом их возраста, ИМТ и наличия патоспермии у партнера. Было выявлено, что у пациенток среднего возраста (30-39 лет) с нормальным ИМТ (≤ 24 кг/м²) проведение ПГС позволяет добиться максимальной эффективности программ ВРТ, увеличивая шансы живорождения в 5 раз.

На пятом этапе данного исследования был проведен анализ клинико-экономической эффективности программ ВРТ при проведении или отсутствии проведения ПГС у пациенток с ПВ.

Анализ затрат на проведение преимплантационного скрининга эмбрионов выявил его экономические преимущества. Средние затраты на лечение бесплодия

методом ИКСИ для получения одного случая живорождения составили 665 347 рублей, при использовании преимплантационного скрининга затраты снижались до 601 468,5 рублей. Таким образом, стоимость лечения бесплодия при использовании комплексного подхода в расчете на одно живорождение оказалась на 10% меньше, по сравнению с рутинным методом ИКСИ. Применение преимплантационного скрининга сопровождается экономией 63 878,5 рублей в расчете на один дополнительный процент живорождения.

Противоположные результаты были получены Thyer AC. *et al.*, в их исследовании не было найдено экономических преимуществ применения скрининга [159]. При сопоставимых репродуктивных исходах стоимость комплексной методики с использованием ПГС составила 30 500 \$, превысив затраты на стандартное лечение ИКСИ на 5.750 \$. Однако это исследование включало только женщин с высоким овариальным резервом, а сами авторы позиционировали свою работу как гипотетическое сравнение, что накладывает определенные ограничения на интерпретацию результатов.

Nodes-Wertz B. *et al.* обследовали группу пациенток разного возраста, сравнив у них расходы на лечение бесплодия в случае использования или неиспользования преимплантационного скрининга [160]. Анализ затрат проводился в расчете на одно живорождение для всех возрастных групп. Оценив результаты, исследователи сделали вывод о наибольшей экономической эффективности скрининга у женщин среднего возраста: затраты в группе пациенток 35-39 лет составили 66 841 \$ против 69 751 \$ в группе женщин 40-42 лет при проведении ПГС, и 89 350 \$ против 102 131 \$ при стандартном ИКСИ без ПГС. У женщин старше 42 лет использование скрининга не оказалось экономически эффективным (291 907 \$ против 182 463 \$).

В теоретическом исследовании экономической эффективности ПГС, проведенном группой Scriven PN., авторы исходили из предположения о сопоставимых показателях живорождения при использовании преимплантационного скрининга и стандартной методики ИКСИ [162]. При построении своей идеалистической исследовательской модели, они исходили из

предпосылки снижения числа выкидышей на 40% при применении новой методики, опираясь на данные проспективного исследования Scott RT [195]. Результаты виртуального построения выявили экономическую эффективность скрининга при применении его для исключения анеуплоидных эмбрионов, но применение ПГС не было экономически оправданным, если целью его являлось только «ранжирование» эмбрионов для установления очередности их переноса. Однако дизайн данной работы основывался на изучении общей популяции бесплодных женщин и не предусматривал включение в исследование только женщин с привычным выкидышем.

Другая модель исследования была использована в работе Murugappan G. *et al.* [161]. Изучая экономическую целесообразность применения ПГС у пациенток с привычным выкидышем, в качестве альтернативы они выбрали женщин с выжидательной тактикой ведения беременности. Авторы пришли к выводу, что в данной аналитической модели тактика применения ИКСИ с ПГС не является экономически выгодной, а сделать ее эффективной возможно при достижении уровня живорождения в 91%.

Следует отметить, что в англоязычных работах по изучению экономической целесообразности применения преимплантационного скрининга использованы в подавляющем большинстве случаев аналитические модели исследования, основывающиеся на результатах из опубликованных работ и не предполагающие использование собственных данных. Так, в аналитической модели Collins SC. *et al.* изучалась рентабельность ПГС у женщин позднего репродуктивного возраста. В пересчете на одно живорождение авторы обнаружили снижение затрат на 39 574 \$ по сравнению с ожидаемыми, что позволило им охарактеризовать применение ПГС, как экономически эффективную стратегию для женщин старше 37 лет [10].

Следует отметить, что анализ литературных публикаций по экономической эффективности ПГС значительно затруднен: регионально обусловленная разница в стоимости медицинских услуг настолько велика, что зачастую делает его результаты плохо воспроизводимыми.

В заключение следует отметить, что результаты настоящего исследования свидетельствуют в пользу применения ПГС у пациенток с привычными выкидышами, который способствует выбору эуплоидных эмбрионов и тем самым увеличивает показатели рождаемости.

На основании проведенного исследования был предложен алгоритм назначения ПГС в программах ВРТ пациенткам с привычным выкидышем (рис. 11).

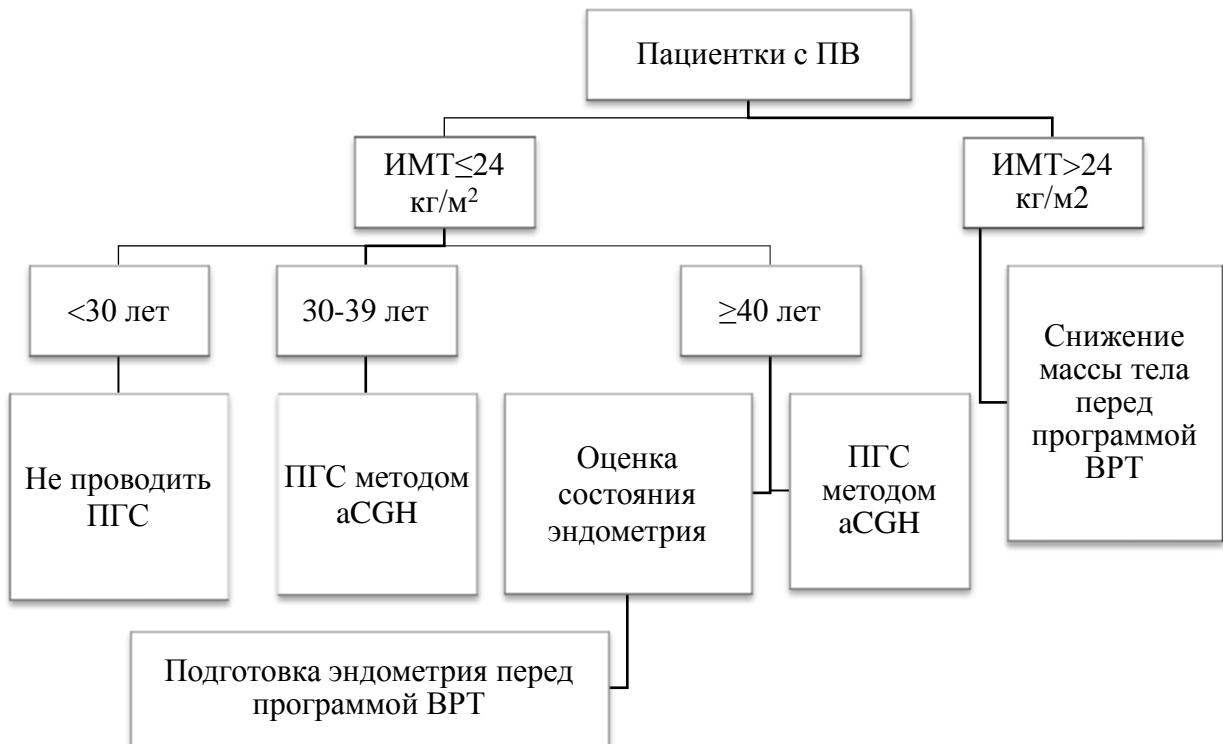


Рисунок 11. Алгоритм дифференцированного назначения ПГС пациенткам с привычным выкидышем в анамнезе в программах ВРТ.

ВЫВОДЫ

1. Для пациенток программ ВРТ, имеющих в анамнезе привычный выкидыш, характерен более старший возраст и, вследствие этого, более низкий уровень антимюллера 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 женщин с привычным выкидышем: вероятность живорождения у них в 1,4 раза ниже вследствие получения меньшего числа бластоцист отличного качества, а вероятность самопроизвольного выкидыша - в 4,4 раза выше по сравнению с женщинами без потерь беременности в анамнезе.

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

4. У анеупloidных 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 с биопсией трофэктодермы на 5-й день культивирования эмбрионов шансы наступления беременности и живорождения у женщин с привычным выкидышем соответствуют таковым без потерь беременности в анамнезе.

6. Проведение преимплантационного генетического скрининга методом сравнительной геномной гибридизации с биопсией трофэктодермы на 5-й день культивирования эмбрионов у женщин с потерями беременности в анамнезе улучшает репродуктивные исходы в программах ВРТ, увеличивая частоту наступления беременности в 2,1 раз и частоту 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 с биопсией 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. Женщинам с привычным выкидышем в анамнезе рекомендовано проведение преимплантационного генетического скрининга в программах ВРТ 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 репродуктивные исходы программ ВРТ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

а-ГнРГ	агонист гонадотропин-рилизинг гормона
АЗС	астенозооспермия
АМГ	антимюллеров гормон
ант-ГнРГ	антагонист гонадотропин-рилизинг гормона
АФС	антифосфолипидный синдром
ВДП	верхние дыхательные пути
ВЗОМТ	воспалительные заболевания органов малого таза
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВКМ	внутриклеточная масса
ВПГ	вирус простого герпеса
ВРТ	вспомогательные репродуктивные технологии
ГСГ	гистеросальпингография
ГТ	гонадотропины
ДИ	доверительный интервал
Е2	эстрадиол
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЗППП	заболевания, передаваемые половым путем
ИКСИ	интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит
ИМТ	индекс массы тела
КОК	комбинированные оральные контрацептивы
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ОКК	ооцит-кумулюсные комплексы
ОМС	обязательное медицинское страхование
ОШ _{кор}	отношение шансов скорректированное
ПГД	преимплантационная генетическая диагностика
ПГС	преимплантационный генетический скрининг
ПВ	привычный выкидыш
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПЭ	перенос эмбрионов
РКИ	рандомизированные клинические испытания
рФСГ	рекомбинантный ФСГ
СГГ	сравнительная геномная гибридизация
СПКЯ	синдром поликистозных яичников
T ₄ _{св}	свободный тироксин
ТЗС	тератозооспермия
ТТГ	тиреотропный гормон
ТФЭ	трофэктодерма
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
β-ХГ	β-субъединица хорионического гонадотропина

цД	цитоплазматические дисморфизмы ооцитов
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение
эцД	экстрацитоплазматические дисморфизмы ооцитов
CGH	comparative genomic hybridization
FISH	fluorescent in situ hybridization
ICER	инкрементный показатель соотношения стоимости и эффективности
NGS	new generation sequencing
17-ОН	17-ОН-прогестерон

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. Москва: Триада-Х, 2002. P. 304.
2. El Hachem H. et al. Recurrent pregnancy loss: current perspectives // *Int. J. Womens. Health*. 2017. Vol. Volume 9. P. 331–345.
3. Jia C.-W. et al. Aneuploidy in Early miscarriage and its Related Factors. // *Chin. Med. J. (Engl)*. 2015. Vol. 128, № 20. P. 2772–2776.
4. Feichtinger M. et al. Transcervical embryoscopic and cytogenetic findings reveal distinctive differences in primary and secondary recurrent pregnancy loss // *Fertil. Steril*. 2017. Vol. 107, № 1. P. 144–149.
5. Toth B. et al. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGOG (S1-Level, AWMF Registry No. 015/050, December 2013) // *Geburtshilfe Frauenheilkd*. Thieme Medical Publishers, 2015. Vol. 75, № 11. P. 1117–1129.
6. McPherson E. Recurrence of stillbirth and second trimester pregnancy loss // *Am. J. Med. Genet. Part A*. 2016. Vol. 170, № 5. P. 1174–1180.
7. Lund M. et al. Prognosis for Live Birth in Women With Recurrent miscarriage // *Obstet. Gynecol*. 2012. Vol. 119, № 1. P. 37–43.
8. Egerup P. et al. Recurrent pregnancy loss: what is the impact of consecutive versus non-consecutive losses? // *Hum. Reprod*. 2016. Vol. 31, № 11. P. 2428–2434.
9. Сыркашева А.Г., Ильина Е.О., Долгушина Н. Бесплодие у женщин старшего репродуктивного возраста: причины, тактика ведения, перспективы использования преимплантационного генетического скрининга (обзор литературы) // *Гинекология*. 2016. Vol. 3. P. 40–43.
10. Collins S.C., Xu X., Mak W. Cost-effectiveness of preimplantation genetic screening for women older than 37 undergoing in vitro fertilisation // *J. Assist. Reprod. Genet. Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2017. Vol. 34, № 11. P. 1515–1522.
11. Blockeel C. et al. Prospectively randomized controlled trial of PGS in IVF/ICSI

- patients with poor implantation. // *Reprod. Biomed. Online*. Reproductive Healthcare Ltd, Duck End Farm, Dry Drayton, Cambridge CB23 8DB, UK, 2008. Vol. 17, № 6. P. 848–854.
12. Sermon K. et al. The why, the how and the when of PGS 2.0: current practices and expert opinions of fertility specialists, molecular biologists, and embryologists // *Mol. Hum. Reprod.* 2016. Vol. 22, № 8. P. 845–857.
 13. Jaslow C.R., Carney J.L., Kutteh W.H. Diagnostic factors identified in 1020 women with 2 versus 3 or more recurrent pregnancy losses. // *Fert. Ster.* 2010. Vol. 93, № 4. P. 1234–1243.
 14. Stirrat G.M. Recurrent miscarriage I: definition and epidemiology // *The Lancet*. 1990. Vol. 336, № 8716. P. 673–675.
 15. Kutteh W.H. Novel strategies for the management of recurrent pregnancy loss // *Semin. Reprod. Med.* 2015. Vol. 33, № 3. P. 161–168.
 16. Practice Committee of the American Society for Reproductive medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. // *Fert. Ster.* American Society for Reproductive Medicine, 2008. Vol. 90, № 5 Suppl. P. S60.
 17. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Treatment of Couples With Recurrent miscarriage // *R. Coll. Obstet. Gynaecol.* 2011. Vol. 17, № April 2011.
 18. Zegers-Hochschild F. et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. // *Fertil. Steril.* Elsevier Ltd, 2009. Vol. 92, № 5. P. 1520–1524.
 19. Kolte A.M. et al. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group // *Hum. Reprod.* 2015. Vol. 30, № 3. P. 495–498.
 20. Silver R.M. et al. Nomenclature for Pregnancy Outcomes // *Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 118, № 6. P. 1402–1408.
 21. Серов В.А., Сухих Г.Т. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. P. 1024.

22. Jaslow C.R. Uterine Factors // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2014. Vol. 41, № 1. P. 57–86.
23. Valle R.F., Ekpo G.E. Hysteroscopic Metroplasty for the Septate Uterus: Review and Meta-Analysis // *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2013. Vol. 20, № 1. P. 22–42.
24. Practice Committee of the American Society for Reproductive medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. // *Fert. Ster. American Society for Reproductive Medicine*, 2012. Vol. 98, № 5. P. 1103–1111.
25. Brucker S. et al. Treatment of Congenital Malformations // *Semin. Reprod. Med.* 2011. Vol. 29, № 2. P. 101–112.
26. Deans R., Abbott J. Review of Intrauterine Adhesions // *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2010. Vol. 17, № 5. P. 555–569.
27. Sinclair D.C., Mastroyannis A., Taylor H.S. Leiomyoma Simultaneously Impair Endometrial BMP-2-mediated Decidualization and Anticogulant Expression through Secretion of TGF- β 3 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96, № 2. P. 412–421.
28. Salim S. et al. Diagnosis and Management of Endometrial Polyps: A Critical Review of the Literature // *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2011. Vol. 18, № 5. P. 569–581.
29. McQueen D.B. et al. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss // *Fert. Ster.* 2015. Vol. 104, № 4. P. 927–931.
30. Bouet P.-E. et al. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis // *Fertil. Steril.* 2016. Vol. 105, № 1. P. 106–110.
31. Giakoumelou S. et al. The role of infection in miscarriage // *Hum. Reprod. Update.* 2016. Vol. 22, № 1. P. 116–133.
32. Andreoli L. et al. Estimated Frequency of Antiphospholipid Antibodies in Patients With Pregnancy Morbidity, Stroke, Myocardial Infarction, and Deep Vein Thrombosis: A Critical Review of the Literature // *Arthritis Care Res. (Hoboken).*

2013. Vol. 65, № 11. P. 1869–1873.
33. de Jesus G.R. et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Obstetric Antiphospholipid Syndrome // *Autoimmun. Rev.* 2014. Vol. 13, № 8. P. 795–813.
 34. Meroni P.L. et al. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011. Vol. 7, № 6. P. 330–339.
 35. Kutteh W.H., Hinote C.D. Antiphospholipid Antibody Syndrome // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2014. Vol. 41, № 1. P. 113–132.
 36. Hoppe B., Burmester G.-R., Dörner T. Heparin or aspirin or both in the treatment of recurrent abortions in women with antiphospholipid antibody (syndrome) // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011. Vol. 23, № 3. P. 299–304.
 37. Stevens S.M. et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia // *J. Thromb. Thrombolysis.* 2016. Vol. 41, № 1. P. 154–164.
 38. Rey E. et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis // *Lancet.* 2003. Vol. 361, № 9361. P. 901–908.
 39. de Jong P.G. et al. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia // *Cochrane Database of Systematic Reviews* / ed. de Jong P.G. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2014. № 7. P. CD004734.
 40. Skeith L. et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia // *Blood.* 2016. Vol. 127, № 13. P. 1650–1655.
 41. Davenport W.B., Kutteh W.H. Inherited Thrombophilias and Adverse Pregnancy Outcomes // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2014. Vol. 41, № 1. P. 133–144.
 42. Chen H., Fu J., Huang W. Dopamine agonists for preventing future miscarriage in women with idiopathic hyperprolactinemia and recurrent miscarriage history // *Cochrane Database of Systematic Reviews* / ed. Huang W. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2016.
 43. Bernardi L.A., Cohen R.N., Stephenson M.D. Impact of subclinical

- hypothyroidism in women with recurrent early pregnancy loss // *Fert. Ster.* 2013. Vol. 100, № 5. P. 1326–1331.e1.
44. van Dijk M.M. et al. Is subclinical hypothyroidism associated with lower live birth rates in women who have experienced unexplained recurrent miscarriage? // *Reprod. Biomed. Online.* 2016. Vol. 33, № 6. P. 745–751.
 45. Reid S.M. et al. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy // *Cochrane Database of Systematic Reviews* / ed. Reid S.M. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2013. № 5. P. CD007752.
 46. De Carolis C. et al. Anti-thyroid Antibodies and Antiphospholipid Syndrome: Evidence of Reduced Fecundity and of Poor Pregnancy Outcome in Recurrent Spontaneous Aborters // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2004. Vol. 52, № 4. P. 263–266.
 47. Jovanovic L. et al. Elevated pregnancy losses at high and low extremes of maternal glucose in early normal and diabetic pregnancies: evidence for a protective adaptation in diabetes. // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28, № 5. P. 1113–1117.
 48. Glueck C.J. et al. Polycystic ovary syndrome, the G1691A factor V Leiden mutation, and plasminogen activator inhibitor activity: associations with recurrent pregnancy loss. // *Metabolism.* 2003. Vol. 52, № 12. P. 1627–1632.
 49. Feng Y., Yang H. Metformin – a potentially effective drug for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *J. Matern. Neonatal Med.* 2017. Vol. 30, № 15. P. 1874–1881.
 50. Zolghadri J. et al. Relationship between abnormal glucose tolerance test and history of previous recurrent miscarriages, and beneficial effect of metformin in these patients: a prospective clinical study. // *Fert. Ster.* 2008. Vol. 90, № 3. P. 727–730.
 51. Bordewijk E.M. et al. Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome // *Cochrane Database of Systematic Reviews* / ed. van Wely M. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2017. Vol. 1. P. CD009090.

52. Saccone G. et al. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials // *Fert. Ster.* 2017. Vol. 107, № 2. P. 430–438.e3.
53. Moussa H.N. et al. Obesity epidemic: impact from preconception to postpartum. // *Futur. Sci. OA.* Future Science Group, 2016. Vol. 2, № 3. P. FSO137.
54. Долгушина Н.В., Десяткова Н.В., Донников А.Е., Высоких М.Ю., Суханова Ю.А. П.А.А. Роль адипокинов и генов-регуляторов адипокинов в эффективности программ ВРТ у пациенток с избыточной массой тела // *Акушерство и гинекология.* 2017. Vol. 2. P. 71–78.
55. Lassi Z.S. et al. Preconception care: caffeine, smoking, alcohol, drugs and other environmental chemical/radiation exposure. // *Reprod. Health.* BioMed Central, 2014. Vol. 11 Suppl 3, № Suppl 3. P. S6.
56. Brigham S.A., Conlon C., Farquharson R.G. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.* 1999. Vol. 14, № 11. P. 2868–2871.
57. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Свитич О.А., Малушенко С.В., Магомедова А.М. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности // *Акушерство и гинекология.* 2016. Vol. 7. P. 5–10.
58. Mekinian A. et al. Unexplained Recurrent miscarriage and Recurrent Implantation Failure: Is There a Place for Immunomodulation? // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016. Vol. 76, № 1. P. 8–28.
59. Kemp M.W. et al. The clinical use of corticosteroids in pregnancy // *Hum. Reprod. Update.* 2015. Vol. 22, № 2. P. dmV047.
60. Wong L.F., Porter T.F., Scott J.R. Immunotherapy for recurrent miscarriage // *Cochrane Database of Systematic Reviews* / ed. Porter T.F. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2014. № 10. P. CD000112.
61. Lewis S.E.M. et al. The impact of sperm DNA damage in assisted conception and beyond: recent advances in diagnosis and treatment // *Reprod. Biomed. Online.*

2013. Vol. 27, № 4. P. 325–337.
62. Carrell D.T. et al. Sperm DNA fragmentation is increased in couples with unexplained recurrent pregnancy loss. // *Arch. Androl.* Vol. 49, № 1. P. 49–55.
 63. Robinson L. et al. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27, № 10. P. 2908–2917.
 64. Absalan F. et al. Value of sperm chromatin dispersion test in couples with unexplained recurrent abortions. // *J. Assist. Reprod. Genet.* Springer, 2012. Vol. 29, № 1. P. 11–14.
 65. Khadem N. et al. Sperm DNA fragmentation in couples with unexplained recurrent spontaneous abortion // *Andrologia.* 2014. Vol. 46, № 2. P. 126–130.
 66. Ogasawara M. et al. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. // *Fert. Ster.* 2000. Vol. 73, № 2. P. 300–304.
 67. Carp H., Dolitzky M., Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. // *J. Thromb. Haemost.* 2003. Vol. 1, № 3. P. 433–438.
 68. Ocak Z., Özlü T., Ozyurt O. Association of recurrent pregnancy loss with chromosomal abnormalities and hereditary thrombophilias // *Afr. Health Sci.* 2013. Vol. 13, № 2. P. 447–452.
 69. Carp H.J.A. et al. ART in recurrent miscarriage: preimplantation genetic diagnosis/screening or surrogacy? // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19, № 7. P. 1502–1505.
 70. Rubio C. et al. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples // *Hum. Reprod.* 2003. Vol. 18, № 1. P. 182–188.
 71. Raziel A. et al. Successful pregnancy after 24 consecutive fetal losses: lessons learned from surrogacy. // *Fertil. Steril.* 2000. Vol. 74, № 1. P. 104–106.
 72. Menasha J. et al. Incidence and spectrum of chromosome abnormalities in spontaneous abortion: new insights from a 12-years study. // *Genet. Med.* 2005. Vol. 7, № 4. P. 251–263.
 73. Carp H. et al. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. // *Fert. Ster.* 2001.

- Vol. 75, № 4. P. 678–682.
74. Ferro J. et al. Improved accuracy of hysteroembryoscopic biopsies for karyotyping early missed abortions. // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 80, № 5. P. 1260–1264.
 75. Stephenson M.D., Awartani K.A., Robinson W.P. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17, № 2. P. 446–451.
 76. Ozawa N. et al. Cytogenetic analysis of spontaneously discharged products of conception by array-based comparative genomic hybridization // *Springerplus.* 2016. Vol. 5, № 1. P. 874.
 77. Rajcan-Separovic E. et al. Identification of copy number variants in miscarriages from couples with idiopathic recurrent pregnancy loss // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25, № 11. P. 2913–2922.
 78. Qiao Y. et al. Whole exome sequencing in recurrent early pregnancy loss // *Mol. Hum. Reprod.* 2016. Vol. 22, № 5. P. 364–372.
 79. Philipp T. et al. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. // *Hum. Reprod.* 2003. Vol. 18, № 8. P. 1724–1732.
 80. Saravelos S.H., Regan L. Unexplained Recurrent Pregnancy Loss // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2014. Vol. 41, № 1. P. 157–166.
 81. Clifford K. et al. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. // *Hum. Reprod.* 1994. Vol. 9, № 7. P. 1328–1332.
 82. Коротченко О.Е. et al. Роль преимплантационного генетического скрининга в эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с привычным невынашиванием беременности (обзор литературы) // *Проблемы репродукции.* 2017. Vol. 23, № 2. P. 50–55.
 83. Sugiura-Ogasawara M. et al. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27, № 8. P. 2297–2303.
 84. Robberecht C. et al. Cytogenetic and morphological analysis of early products of conception following hystero-embryoscopy from couples with recurrent pregnancy

- los // *Prenat. Diagn.* 2012. Vol. 32, № 10. P. 933–942.
85. Laurino M.Y. et al. Genetic Evaluation and Counseling of Couples with Recurrent miscarriage: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors // *J. Genet. Couns.* 2005. Vol. 14, № 3. P. 165–181.
 86. Kwinecka-Dmitriew B. et al. Frequency of chromosomal aberrations in material from abortions. // *Ginekol. Pol.* 2010. Vol. 81, № 12. P. 896–901.
 87. Munné S. et al. Diagnosis of major chromosome aneuploidies in human preimplantation embryos. // *Hum. Reprod.* 1993. Vol. 8, № 12. P. 2185–2191.
 88. Munné S. et al. Improved implantation after preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. // *Reprod. Biomed. Online.* 2003. Vol. 7, № 1. P. 91–97.
 89. Munné S. et al. Preimplantation genetic diagnosis reduces pregnancy loss in women aged 35 years and older with a history of recurrent miscarriages. // *Fert. Ster.* 2005. Vol. 84, № 2. P. 331–335.
 90. Munné S. et al. Preimplantation genetic diagnosis significantly reduces pregnancy loss in infertile couples: a multicenter study // *Fert. Ster.* 2006. Vol. 85, № 2. P. 326–332.
 91. Gianaroli L. et al. The beneficial effects of preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy support extensive clinical application. // *Reprod. Biomed. Online.* 2005. Vol. 10, № 5. P. 633–640.
 92. Verlinsky Y. et al. Article Preimplantation testing for chromosomal disorders improves reproductive outcome of poor-prognosis patients. Reproductive Healthcare Ltd, Duck End Farm, Dry Drayton, Cambridge CB23 8DB, UK, 2005. Vol. 11, № 2. P. 219–225.
 93. Colls P. et al. Increased efficiency of preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy by testing 12 chromosomes. // *Reprod. Biomed. Online.* 2009. Vol. 19, № 4. P. 532–538.
 94. Rubio C. et al. Prognostic factors for preimplantation genetic screening in repeated pregnancy loss. // *Reprod. Biomed. Online.* 2009. Vol. 18, № 5. P. 687–693.
 95. Garrisi J.G. et al. Effect of infertility, maternal age, and number of previous miscarriages on the outcome of preimplantation genetic diagnosis for idiopathic

- recurrent pregnancy loss. // *Fert. Ster. Elsevier Ltd*, 2009. Vol. 92, № 1. P. 288–295.
96. Rubio C. et al. Preimplantation genetic screening using fluorescence in situ hybridization in patients with repetitive implantation failure and advanced maternal age: Two randomized trials // *Fert. Ster.* 2013. Vol. 99, № 5. P. 1400–1407.
 97. Farahmand K. et al. Evaluation of 1100 couples with recurrent pregnancy loss using conventional cytogenetic, PGD, and PGS: hype or hope. // *Gynecol. Endocrinol.* 2016. Vol. 32, № 6. P. 483–487.
 98. Staessen C. et al. Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age: a prospective randomized controlled trial. // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19, № 12. P. 2849–2858.
 99. Stevens J. et al. Is aneuploidy screening for patients aged 35 or over beneficial? A prospective randomized trial // *Fertil. Steril. Elsevier*, 2004. Vol. 82. P. S249.
 100. Jansen R.P.S. et al. What next for preimplantation genetic screening (PGS)? Experience with blastocyst biopsy and testing for aneuploidy. // *Hum. Reprod.* 2008. Vol. 23, № 7. P. 1476–1478.
 101. Mersereau J.E. et al. Preimplantation genetic screening to improve in vitro fertilization pregnancy rates: a prospective randomized controlled trial. // *Fert. Ster.* 2008. Vol. 90, № 4. P. 1287–1289.
 102. Meyer L.R. et al. A prospective randomized controlled trial of preimplantation genetic screening in the “good prognosis” patient. // *Fert. Ster. Elsevier Ltd*, 2009. Vol. 91, № 5. P. 1731–1738.
 103. Schoolcraft W.B. et al. Preimplantation aneuploidy testing for infertile patients of advanced maternal age: a randomized prospective trial. // *Fert. Ster. Elsevier Ltd*, 2009. Vol. 92, № 1. P. 157–162.
 104. Debrock S. et al. Preimplantation genetic screening for aneuploidy of embryos after in vitro fertilization in women aged at least 35 years: a prospective randomized trial // *Fert. Ster. Elsevier Ltd*, 2010. Vol. 93, № 2. P. 364–373.
 105. Ajduk A., Zernicka-Goetz M. Advances in embryo selection methods. // *F1000 Biol. Rep.* 2012. Vol. 4, № 11. P. 11.

106. Mastenbrock S. et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic screening. // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357, № 1. P. 9–17.
107. Munné S., Wels D., Cohen J. Technology requirements for preimplantation genetic diagnosis to improve assisted reproduction outcomes // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 94, № 2. P. 408–430.
108. Munné S. et al. Maternal age, morphology, development and chromosome abnormalities in over 6000 cleavage-stage embryos. // *Reprod. Biomed. Online.* 2007. Vol. 14, № 5. P. 628–634.
109. Ata B. et al. Array CGH analysis shows that aneuploidy is not related to the number of embryos generated. // *Reprod. Biomed. Online.* 2012. Vol. 24, № 6. P. 614–620.
110. Donaghue C. et al. Efficient and cost-effective genetic analysis of products of conception and fetal tissues using a QF-PCR/array CGH strategy; five years of data // *Mol. Cytogenet. BioMed Central*, 2017. Vol. 10, № 1. P. 12.
111. Gleicher N. et al. Further evidence against use of PGS in poor prognosis patients: report of normal births after transfer of embryos reported as aneuploid // *Fert. Ster.* Elsevier Ltd, 2015. Vol. 104, № 3. P. e59.
112. Gleicher N. et al. Preimplantation genetic screening (PGS) appears unable to correctly determine ploidy of embryos from a single trophoctoderm biopsy (TEB) // *Fertil. Steril.* Elsevier, 2016. Vol. 106, № 3. P. e371.
113. Greko E., Minasi M.G., Fiorentio F. Healthy Babies after Intrauterine Transfer of mosaic Aneuploid Blastocysts // *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society, 2015. Vol. 373, № 21. P. 2089–2090.
114. Maxwell S.M. et al. Why do euploid embryos miscarry? A case-control study comparing the rate of aneuploidy within presumed euploid embryos that resulted in miscarriage or live birth using next-generation sequencing // *Fertil. Steril.* 2016. Vol. 106, № 6. P. 1414–1419.e5.
115. Tortoriello D. V. et al. Reanalysis of human blastocysts with different molecular genetic screening platforms reveals significant discordance in ploidy status // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016. Vol. 33, № 11. P. 1467–1471.
116. Bolton H. et al. Mouse model of chromosome mosaicism reveals lineage-specific

- depletion of aneuploid cells and normal developmental potential // *Nat. Commun.* 2016. Vol. 7. P. 11165.
117. Mastenbroek S. et al. Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs // *Hum. Reprod. Update.* 2011. Vol. 17, № 4. P. 454–466.
118. Scott R.T. et al. Cleavage-stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not: a randomized and paired clinical trial // *Fert. Ster.* 2013. Vol. 100, № 3. P. 624–630.
119. Ю. Г. Зубова, Ю. В. Струков, С. В. Вяткина, Ю. К. Каменецкая, Н. В. Корнилов, С. А. Шлыкова, А. С. Калугина. Результаты проведения преимплантационной генетической диагностики эмбрионов методом сравнительной геномной гибридизации на микрочипах // *Проблемы репродукции.* 2013. Vol. 3. P.49–51.
120. Geraedts J., Sermon K. Preimplantation genetic screening 2.0: the theory // *Mol. Hum. Reprod.* 2016. Vol. 22, № 8. P. 839–844.
121. Treff N.R. et al. Cleavage stage embryo biopsy significantly impairs embryonic reproductive potential while blastocyst biopsy does not: a novel paired analysis of cotransferred biopsied and non-biopsied sibling embryos // *Fert. Ster. Elsevier,* 2011. Vol. 96, № 3. P. 2.
122. McArthur S.J. et al. Pregnancies and live births after trophoctoderm biopsy and preimplantation genetic testing of human blastocysts. // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 84, № 6. P. 1628–1636.
123. Rall W.F., Fahy G.M. Ice-free cryopreservation of mouse embryos at -196C by vitrification // *Nature.* 1985. Vol. 313, № 14. P. 1985.
124. Brezina P.R., Brezina D.S., Kearns W.G. Preimplantation genetic testing. // *BMJ.* 2012. Vol. 345, № September. P. e5908.
125. Brezina P.R. et al. Genetic normalization of differentiating aneuploid cleavage stage embryos // *Fertil. Steril. Elsevier,* 2013. Vol. 100, № 3. P. S69.
126. Johnson D.S. et al. Comprehensive analysis of karyotypic mosaicism between trophoctoderm and inner cell mass. // *Mol. Hum. Reprod.* 2010. Vol. 16, № 12. P. 944–949.

127. Capalbo A. et al. Detecting mosaicism in trophectoderm biopsies: current challenges and future possibilities // *Hum. Reprod.* Oxford University Press, 2016. Vol. 32, № 3. P. 492–498.
128. Henson J., Tischler G., Ning Z. Next-generation sequencing and large genome assemblies // *Pharmacogenomics*. 2012. Vol. 13, № 8. P. 901–915.
129. Имянитов Е.Н. Клинические характеристики наследственных опухолей // *Практическая онкология*. 2014. Vol. 15, № 3. P. 101–106.
130. Scholcraft W.B. et al. Clinical application of comprehensive chromosomal screening at the blastocyst stage. // *Fert. Ster.* Elsevier Ltd, 2010. Vol. 94, № 5. P. 1700–1706.
131. Forman E.J. et al. In vitro fertilization with single euploid blastocyst transfer: a randomized controlled trial. // *Fert. Ster.* 2013. Vol. 100, № 1. P. 100–7.e1.
132. Hodes-Wertz B. et al. Idiopathic recurrent miscarriage is caused mostly by aneuploid embryos. // *Fert. Ster.* 2012. Vol. 98, № 3. P. 675–680.
133. Adler A. et al. Blastocyst culture selects for euploid embryos: comparison of blastomere and trophectoderm biopsies. // *Reprod. Biomed. Online.* Reproductive Healthcare Ltd., 2014. Vol. 28, № 4. P. 485–491.
134. Murugappan G. et al. Intent to treat analysis of preimplantation genetic screening (PGS) and in vitro fertilization (IVF) versus expectant management (EM) in patients with recurrent pregnancy loss (RPL) // *Fert. Ster.* Elsevier, 2014. Vol. 102, № 3. P. e95.
135. Franasiak J.M. et al. Proportion of aneuploidy does not impact live birth rate or pregnancy loss rate in patients with recurrent pregnancy loss (RPL) undergoing comprehensive chromosome screening // *Fert. Ster.* 2014. Vol. 102, № 3. P. 171.
136. Shahine L.K. et al. Higher rates of aneuploidy in blastocysts and higher risk of no embryo transfer in recurrent pregnancy loss patients with diminished ovarian reserve undergoing in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* Elsevier, 2016. Vol. 106, № 5. P. 1124–1128.
137. Dahdouh E.M., Balayla J., García-Velasco J.A. Comprehensive chromosome screening improves embryo selection: a meta-analysis // *Fert. Ster.* 2015. Vol. 104,

№ 6. P. 1503–1512.

138. Yang Z. et al. Selection of single blastocysts for fresh transfer via standard morphology assessment alone and with array CGH for good prognosis IVF patients : results from a randomized pilot study. 2012. P. 1–8.
139. Grifo J., Kofinas J., Schoolcraft W.B. The practice of in vitro fertilization according to the published literature // *Fertil. Steril.* Elsevier, 2014. Vol. 102, № 3. P. 658–659.
140. Chang J. et al. Outcomes of in vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis: an analysis of the United States Assisted Reproductive Technology Surveillance Data, 2011–2012 // *Fert. Ster.* 2016. Vol. 105, № 2. P. 394–400.
141. Scott R.T. et al. Blastocyst biopsy with comprehensive chromosome screening and fresh embryo transfer significantly increases in vitro fertilization implantation and delivery rates: a randomized controlled trial. // *Fert. Ster.* 2013. Vol. 100, № 3. P. 697–703.
142. Rubio C. et al. Improvement of clinical outcome in severe male factor infertility with embryo selection based on array-CGH: a randomized controlled trial // *Fertil. Steril.* Elsevier, 2014. Vol. 102, № 3. P. e24–e25.
143. Sher G. et al. Genetic analysis of human embryos by metaphase comparative genomic hybridization (mCGH) improves efficiency of IVF by increasing embryo implantation rate and reducing multiple pregnancies and spontaneous miscarriages // *Fert. Ster.* 2009. Vol. 92, № 6. P. 1886–1894.
144. Greco E. et al. Comparative Genomic Hybridization Selection of Blastocysts for Repeated Implantation Failure Treatment: A Pilot Study // *Biomed Res. Int.* 2014. Vol. 2014. P. 1–10.
145. Keltz M.D. et al. Preimplantation Genetic Screening (PGS) with Comparative Genomic Hybridization (CGH) following day 3 single cell blastomere biopsy markedly improves IVF outcomes while lowering multiple pregnancies and miscarriages // *J. Assist. Repr. Genet.* 2013. Vol. 30, № 10. P. 1333–1339.
146. Lee H. et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic screening improves implantation and live birth in women age 40 through 43. 2015. P. 435–444.

147. Feichtinger M. et al. Increasing Live Birth Rate by Preimplantation Genetic Screening of Pooled Polar Bodies Using Array Comparative Genomic Hybridization // *PLoS One* / ed. Liang C.-G. 2015. Vol. 10, № 5. P. e0128317.
148. Gleicher N., Kushnir V.A., Barad D.H. The impact of patient preselection on reported IVF outcomes // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016. Vol. 33, № 4. P. 455–459.
149. Kushnir V.A. et al. Effectiveness of in vitro fertilization with preimplantation genetic screening: a reanalysis of United States assisted reproductive technology data 2011–2012 // *Fert. Ster.* 2016. Vol. 106, № 1. P. 75–79.
150. Meldrum D.R. Introduction // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 100, № 3. P. 593–594.
151. Ubaldi F.M. et al. Reduction of multiple pregnancies in the advanced maternal age population after implementation of an elective single embryo transfer policy coupled with enhanced embryo selection: pre- and post-intervention study // *Hum. Reprod.* 2015. Vol. 30, № 9. P. 2097–2106.
152. Griesinger G. Beware of the “implantation rate”! Why the outcome parameter “implantation rate” should be abandoned from infertility research // *Hum. Reprod.* 2016. Vol. 31, № 2. P. dev322.
153. Forman E.J. et al. Reducing the burden of ART care: single blastocyst transfer after comprehensive chromosome screening (CCS) provides equivalent delivery rates, eliminates twins and lowers global health care costs // *Fertil. Steril.* Elsevier Ltd, 2013. Vol. 100, № 3. P. S43.
154. Harton G.L. et al. Diminished effect of maternal age on implantation after preimplantation genetic diagnosis with array comparative genomic hybridization. // *Fert. Ster.* 2013. Vol. 100, № 6. P. 1695–1703.
155. Murugappan G. et al. Intent to treat analysis of in vitro fertilization and preimplantation genetic screening versus expectant management in patients with recurrent pregnancy loss. // *Hum. Reprod.* 2016. Vol. 31, № 8. P. 1668–1674.
156. Ishihara O. et al. International committee for monitoring assisted reproductive technologies: world report on assisted reproductive technologies, 2007. // *Fertil. Steril.* Elsevier Inc., 2015. Vol. 103, № 2. P. 402–13.e11.

157. Kang H.-J. et al. Preimplantation genetic screening: who benefits? // *Fertil. Steril.* Elsevier, 2016. Vol. 106, № 3. P. 597–602.
158. Mancuso A.C. et al. Elective single embryo transfer in women less than age 38 years reduces multiple birth rates, but not live birth rates, in United States fertility clinics. // *Fertil. Steril.* Elsevier, 2016. Vol. 106, № 5. P. 1107–1114.
159. Thyer A.C. et al. Is Preimplantation Screening Worth the Cost in High Reserve Patients? // *Fert. Ster.* Elsevier, 2015. Vol. 103, № 2. P. e37–e38.
160. Hodes-Wertz B., McCulloh D.H., Grifo J. Preimplantation genetic screening is cost effective in cost per delivery compared to routine in vitro fertilization // *Fert. Ster.* Elsevier, 2015. Vol. 104, № 3. P. e278.
161. Murugappan G., Ohno M.S., Lathi R.B. Cost-effectiveness analysis of preimplantation genetic screening and in vitro fertilization versus expectant management in patients with unexplained recurrent pregnancy loss. // *Fert. Ster.* 2015. Vol. 103, № 5. P. 1215–1220.
162. Scriven P.N. Towards a better understanding of preimplantation genetic screening for aneuploidy: insights from a virtual trial for women under the age of 40 when transferring embryos one at a time // *Reprod. Biol. Endocrinol.* BioMed Central, 2017. Vol. 15, № 1. P. 49.
163. Helani A. et al. Successful pregnancies after application of array-comparative genomic hybridization in PGS-aneuploidy screening. // *Reprod. Biomed. Online.* Reproductive Healthcare Ltd, Duck End Farm, Dry Drayton, Cambridge CB23 8DB, UK, 2008. Vol. 17, № 6. P. 841–847.
164. Treff N.R. et al. SNP microarray-based 24 chromosome aneuploidy screening is significantly more consistent than FISH. // *Mol. Hum. Reprod.* 2010. Vol. 16, № 8. P. 583–589.
165. Gutiérrez-Mateo C. et al. Validation of microarray comparative genomic hybridization for comprehensive chromosome analysis of embryos. // *Fert. Ster.* 2011. Vol. 95, № 3. P. 953–958.
166. Capalbo A. et al. Sequential comprehensive chromosome analysis on polar bodies, blastomeres and trophoblast: Insights into female meiotic errors and chromosomal

- segregation in the preimplantation window of embryo development // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28, № 2. P. 509–518.
167. Capalbo A. et al. FISH reanalysis of inner cell mass and trophoctoderm samples of previously array-CGH screened blastocysts shows high accuracy of diagnosis and no major diagnostic impact of mosaicism at the blastocyst stage. // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28, № 8. P. 2298–2307.
168. Dondorp W., de Wert G. Innovative reproductive technologies: risks and responsibilities // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 26, № 7. P. 1604–1608.
169. Нерсеян Р.А. Руководство ВОЗ по стандартизованному обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар // Руководство ВОЗ по стандартизованному обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар. «МедПресс» / ed. Нерсеян Р.А. М.: 1997.
170. Приказ Министерства Здравоохранения РФ №107н От 30 Августа 2013 г. “О Порядк Использования ВРТ, Противопоказаниях И Ограничениях К Их Применению”. Доступно по: <https://www.rosminzdrv.ru/documents/6787-Prikaz-Minzdrava-Rossi-107n->.
171. Gardner D.K., Schoolcraft W.B. Culture and transfer of human blastocysts. // *Cur. Opin. Obstet. Gynec.* 1999. Vol. 11, № 3. P. 307–311.
172. Постановление Правительства РФ от 19.12.2015 N 1382 “О Программе государственных гарантии бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год.”
173. Katz-Jaffe M.G. et al. Association of Abnormal Ovarian Reserve Parameters With a Higher Incidence of Aneuploid Blastocysts // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 121, № 1. P. 71–77.
174. Vidal F. et al. Is there a place for preimplantation genetic diagnosis screening in recurrent miscarriage patients? // *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 2000. Vol. 55. P. 143–146.
175. Platteau P. et al. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in patients with unexplained recurrent miscarriages // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 83, № 2. P. 393–397.

176. Lee Y.-X. et al. Prediction of a rare chromosomal aberration simultaneously with next generation sequencing-based comprehensive chromosome screening in human preimplantation embryos for recurrent pregnancy loss // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2018. Vol. 35, № 1. P. 171–176.
177. Sundheimer L.W. et al. Diagnosis of parental balanced reciprocal translocations by trophoctoderm biopsy and comprehensive chromosomal screening // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2018. Vol. 35, № 1. P. 165–169.
178. Thorne J., Craffey A., Nulsen J.C. Detection of an Inherited Deletion in Products of Conception in a Patient With Recurrent Losses and Normal Karyotype // *Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 130, № 1. P. 126–129.
179. Lee E. et al. The clinical effectiveness of preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy in all 24 chromosomes (PGD-A): systematic review // *Hum. Reprod.* 2015. Vol. 30, № 2. P. 473–483.
180. Forman E.J. et al. Comprehensive chromosome screening alters traditional morphology-based embryo selection: a prospective study of 100 consecutive cycles of planned fresh euploid blastocyst transfer // *Fert. Ster.* 2013. Vol. 100, № 3. P. 718–724.
181. Weissman A. et al. Preimplantation genetic screening: results of a worldwide web-based survey // *Reprod. Biomed. Online.* 2017. Vol. 35, № 6. P. 693–700.
182. Fiorentino F. et al. Application of next-generation sequencing technology for comprehensive aneuploidy screening of blastocysts in clinical preimplantation genetic screening cycles // *Hum. Reprod.* 2014. Vol. 29, № 12. P. 2802–2813.
183. Fiorentino F. et al. Development and validation of a next-generation sequencing-based protocol for 24-chromosome aneuploidy screening of embryos // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 101, № 5. P. 1375–1382.e2.
184. Chang J. et al. Outcomes of in vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis: an analysis of the United States Assisted Reproductive Technology Surveillance Data, 2011–2012 // *Fert. Ster.* 2016. Vol. 105, № 2. P. 394–400.
185. Recurrent Pregnancy Loss / ed. Bashiri A., Harlev A., Agarwal A. Cham: Springer International Publishing, 2016.

186. Clifford K., Rai R., Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. // *Hum. Reprod.* 1997. Vol. 12, № 2. P. 387–389.
187. McCoy R.C. Mosaicism in Preimplantation Human Embryos: When Chromosomal Abnormalities Are the Norm // *Trends Genet.* 2017. Vol. 33, № 7. P. 448–463.
188. Liu J. et al. DNA Microarray Reveals That High Proportions of Human Blastocysts from Women of Advanced maternal Age Are Aneuploid and Mosaic1 // *Biol. Reprod.* 2012. Vol. 87, № 6. P. 148.
189. Lee G.S. et al. Etiologic characteristics and index pregnancy outcomes of recurrent pregnancy losses in Korean women. // *Obstet. Gynecol. Sci. Korean Society of Obstetrics and Gynecology*, 2016. Vol. 59, № 5. P. 379–387.
190. Долгушина Н.В. et al. Влияние избыточной массы тела и ожирения на развитие анеуплоидии эмбрионов и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий // *Проблемы репродукции. Издательство “Медиа Сфера,”* 2017. Vol. 23, № 1. P. 48–53.
191. Hildebrand E. et al. Maternal obesity and risk of Down syndrome in the offspring // *Pren. Diagn.* 2014. Vol. 34, № 4. P. 310–315.
192. Mazzilli R. et al. Effect of the male factor on the clinical outcome of intracytoplasmic sperm injection combined with preimplantation aneuploidy testing: observational longitudinal cohort study of 1,219 consecutive cycles // *Fertil. Steril.* 2017. Vol. 108, № 6. P. 961–972.e3.
193. Gat I. et al. Sperm DNA fragmentation index does not correlate with blastocyst euploidy rate in egg donor cycles // *Gynecol. Endocrinol.* 2017. P. 1–5.
194. Долгушина Н.В., Сокур С.А., Горшкова А.Г., Спорышева Л.Н., Калинина Е.А. Преимплантационный генетический скрининг у супружеских пар с патозооспермией у мужчин: анализ затраты-эффективности. // *Акушерство и гинекология.* 2014. № 4. P. 51–61.
195. Scott R.T. et al. Comprehensive chromosome screening is highly predictive of the reproductive potential of human embryos: a prospective, blinded, nonselection study // *Fert. Ster.* 2012. Vol. 97, № 4. P. 870–875.