

НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ КАК ПОКАЗАНИЕ К ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОМУ ГЕНЕТИЧЕСКОМУ ТЕСТИРОВАНИЮ

© А.А. Смирнова^{1,2}, Н.А. Зыряева¹, Д.О. Жорданидзе¹, М.Б. Аншина¹, Е.Ф. Кира^{1,2}

¹ ООО «Центр репродукции и генетики», Москва;

² ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Для цитирования: Смирнова А.А., Зыряева Н.А., Жорданидзе Д.О., и др. Невынашивание беременности как показание к преимплантационному генетическому тестированию // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 5. – С. 75–82. <https://doi.org/10.17816/JOWD68575-82>

Поступила: 16.08.2019

Одобрена: 26.09.2019

Принята: 07.10.2019

■ **Актуальность.** Примерно 10–15 % клинических беременностей заканчиваются самопроизвольными выкидышами, главная причина которых, особенно в I триместре беременности, — хромосомные aberrации эмбриона. При спорадических выкидышах хромосомные аномалии выявляют в 70 % случаев, а при привычном невынашивании — в 30–50 %. Современные вспомогательные репродуктивные технологии не только позволяют эффективно лечить бесплодие, но и обеспечивают доступ к эмбрионам, что дает возможность проводить их тестирование с целью диагностики наследственных заболеваний и хромосомных дефектов еще до имплантации.

Цель — оценить эффективность преимплантационного генетического тестирования у пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности.

Материалы и методы исследования. Ретроспективно изучены исходы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у 84 пациенток в возрасте до 39 лет. Первую группу составили 22 женщины с нормальным кариотипом, которым в общей сложности было выполнено 34 цикла ЭКО с преимплантационным генетическим тестированием на анеуплоидии и 22 переноса эуплоидных эмбрионов. Во вторую группу вошли 48 женщин с нормальным кариотипом, получивших лечение методом ЭКО без преимплантационного генетического тестирования. В общей сложности в этой группе проведено 45 переносов размороженных и 18 переносов свежих эмбрионов. В третью группу включили 14 супружеских пар с хромосомными аномалиями, которым проведено 22 цикла ЭКО с преимплантационным генетическим тестированием на хромосомные перестройки.

Результаты исследования. Кумулятивная частота наступления беременности и частота родов достоверно не отличались между группами. Частота прерывания беременности в сроке до 12 нед. и частота многоплодия были достоверно ниже в группах с преимплантационным генетическим тестированием по сравнению с группой без преимплантационного генетического тестирования. Частота анеуплоидии оказалась достоверно выше у пациенток с двумя и более потерями беременности в анамнезе по сравнению с пациентками после одной потери беременности.

Выводы. Полученные данные позволяют рекомендовать ЭКО с преимплантационным генетическим тестированием женщинам с несколькими потерями беременности для снижения риска невынашивания последующей беременности.

■ **Ключевые слова:** невынашивание беременности; бесплодие; преимплантационное генетическое тестирование; экстракорпоральное оплодотворение; хромосомные перестройки; анеуплодия.

EARLY PREGNANCY LOSS AS AN INDICATION FOR PREIMPLANTATION GENETIC TESTING

© А.А. Смирнова^{1,2}, Н.А. Зыряева¹, Д.О. Жорданидзе¹, М.Б. Аншина¹, Е.Ф. Кира^{1,2}

¹ Center for Reproduction and Genetics Ltd., Moscow, Russia;

² National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

For citation: Smirnova AA, Zyryaeva NA, Zhordanidze DO, et al. Early pregnancy loss as an indication for preimplantation genetic testing. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(5):75-82. <https://doi.org/10.17816/JOWD68575-82>

Received: August 16, 2019

Revised: September 26, 2019

Accepted: October 7, 2019

■ **Hypothesis/aims of study.** Approximately 10–15% of clinical pregnancies end in spontaneous abortions. The main cause of early miscarriages is chromosomal aberrations of the embryos. Chromosomal abnormalities are detected in 70% of sporadic miscarriages and in 30–50 % of recurrent miscarriage. Modern assisted reproductive technologies allow not

only to treat infertility, but also to provide access to embryos, which makes it possible to test them for hereditary diseases and chromosomal abnormalities before implantation. This study aimed to assess the efficacy of preimplantation genetic testing (PGT) in patients with infertility and early pregnancy loss.

Study design, materials and methods. IVF outcomes were studied retrospectively in 84 patients under the age of 39 years. The first group consisted of 22 women with a normal karyotype, who underwent 34 IVF cycles with PGT for aneuploidies and 22 transfers of euploid embryos. The second group comprised 48 women with a normal karyotype, who underwent IVF treatment without PGT. In this group, we performed 45 frozen and 18 fresh embryo transfers. The third group included 14 couples with chromosomal structural rearrangements, who underwent 22 IVF cycles with PGT for chromosomal structural rearrangements.

Results. The cumulative pregnancy rate and the birth rate did not significantly differ between the study groups. The early miscarriage rate and the multiple pregnancy rate were significantly lower in groups with PGT compared to the group without PGT. The aneuploidy rate was significantly higher in women with two or more pregnancy losses in history compared to patients with only one pregnancy loss.

Conclusion. The data obtained allow recommending IVF with PGT to women with recurrent pregnancy loss in order to avoid subsequent miscarriage.

■ **Keywords:** spontaneous abortion; infertility; preimplantation genetic testing; in vitro fertilization; chromosomal structural rearrangements; aneuploidy.

В последние десятилетия широкое распространение в клинической практике получили вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Современные ВРТ — это не только эффективный метод лечения бесплодия, но и способ получения эмбрионов с целью их исследования на возможные наследственные заболевания и хромосомные дефекты. На сегодняшний день в Российской Федерации, по данным Регистра ВРТ Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), ежегодно выполняют более 100 000 циклов ВРТ в год. В 2016 г. всего было выполнено 113 976 циклов ВРТ, из них 5222 цикла экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с преимплантационным генетическим тестированием (ПГТ) [1].

Преимплантационное генетическое тестирование включает в себя целый спектр методов и подходов для получения генетического материала и высокоточной диагностики анеуплоидии (ПГТ-А), структурных хромосомных перестроек (ПГТ-СП) и моногенных мутаций (ПГТ-М), а также для HLA-типирования. За 2011–2016 гг. количество циклов ЭКО с ПГТ, выполняемых ежегодно в Российской Федерации, выросло в семь раз (с 762 до 5222) [1]. По данным регистра ВРТ, в США каждый пятый цикл ЭКО проводят вместе с ПГТ [2].

Клинические рекомендации по ВРТ, выпущенные при участии РАРЧ в 2019 г., содержат следующие показания к ПГТ-А: возраст женщины 35 лет и старше (при нормальном соматическом кариотипе), два и более спонтанных прерываний беременности на ранних сроках в анамнезе, повторные неудачные попытки переноса свежих или размороженных эмбрионов (три и более у женщин до 35 лет, две и более

у женщин старше 35 лет), тяжелые нарушения сперматогенеза (олигоастенотератозооспермия, тяжелая олигозооспермия, азооспермия) [3].

Хромосомные aberrации — главная причина выкидышей, особенно до 10 недель беременности. Частота хромосомных aberrаций у абортусов в I триместре при естественном зачатии составляет от 50 до 85 % [4, 5].

Цитогенетические исследования ткани абортусов после выкидышей показали, что хромосомные аномалии возникают *de novo* во время гаметогенеза, оплодотворения или развития эмбриона. Большую часть составляют количественные аномалии, главным образом, аутосомные трисомии, триплоидии или тетраплоидии, моносомия X, меньшую — структурные хромосомные аномалии, мозаицизм и другие нарушения. Наиболее часто аутосомные трисомии встречаются по хромосомам 16, 22, 21, 15, 18, 2 [4–6].

При спорадических выкидышах хромосомные аномалии обнаружены в 70 % случаев, а при привычном невынашивании — в 30–50 % [4]. Примерно в 2–4 % случаев у одного из партнеров в паре с привычным невынашиванием беременности выявляют структурные хромосомные перестройки. Наиболее частые из них — сбалансированные транслокации (52 %) и инверсии (26 %), которые в большей степени распространены среди мужчин, чем среди женщин. Мозаицизм отмечается примерно в 21 % случаев и чаще у женщин. У носителей сбалансированных хромосомных перестроек 50–70 % гамет и, соответственно, эмбрионов анеуплоидны вследствие ошибок расхождения в процессе мейоза [4].

Установлено, что риск невынашивания беременности, наступившей с помощью ЭКО,

в том числе с использованием метода интрацитоплазматического введения сперматозоида в ооцит (ИКСИ), не отличается от такового при естественном зачатии [5].

T. Wu et al. (2016) провели хромосомный микроматричный анализ 560 образцов ворсин хориона после самопроизвольного выкидыша, и не обнаружили достоверных различий в частоте анеуплоидий по отдельным хромосомам в группах естественного зачатия, ЭКО и ИКСИ. Частота хромосомных аномалий и частота анеуплоидии по одной хромосоме повышались с возрастом матери [5].

О влиянии качества эмбрионов и возраста матери на риск потери беременности сообщили A. Hourvitz et al. (2006) [7]. В их исследовании 2902 переноса эмбрионов на стадии дробления в период с 2000 по 2004 г. привели к наступлению 816 беременностей. Средняя частота потери беременности была достаточно высокой — 32 %, при этом у женщин до 35 лет она составила 28 %, после 35 лет — 38 %. Риск невынашивания был выше при переносе эмбрионов, имеющих пять бластомеров и менее на 3-и сутки развития, по сравнению с эмбрионами, имеющими более пяти бластомеров.

В настоящее время в большинстве клиник ЭКО практикуют перенос эмбрионов на стадии бластоцисты (5–6-е сутки развития) [1, 2]. E. Wang et al. (2017) проанализировали 509 938 циклов ЭКО с переносом свежих и размороженных эмбрионов, проведенных в 2004–2013 гг., и показали, что риск потери беременности в I триместре выше при переносе эмбрионов на стадии дробления по сравнению с эмбрионами на стадии бластоцисты, а также при переносе размороженных эмбрионов по сравнению со свежими эмбрионами [8].

В исследовании факторов риска потери беременности после ЭКО, выполненном китайскими авторами на основании ретроспективного анализа 5485 беременностей, полученных в программе ЭКО до 2015 г., было показано, что общая частота невынашивания после ЭКО составляет 12,5 %, при этом 67 % потерь пришлось на I триместр беременности. Риск невынашивания беременности существенно повышался с возрастом (в 1,6 раза в группе женщин 36–40 лет и в 4,1 раза в группе женщин после 40 лет по сравнению с женщинами до 35 лет), был выше у женщин с избыточным весом, при стимуляции яичников с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормо-

на (ГнРГ), минимальной стимуляции и при переносе размороженных эмбрионов [9].

В ретроспективном исследовании G. Murgarran et al. (2016) установили, что кумулятивная частота наступления беременности и частота родов по истечении 6 мес. лечения/наблюдения не отличаются в группах женщин с привычным невынашиванием, которым проводили ЭКО с ПГТ ($n = 112$), и женщин с привычным невынашиванием после зачатия естественным путем ($n = 188$) [10].

L. Shahine et al. (2016) исследовали частоту анеуплоидии в бластоцистах 239 пациенток с привычным невынашиванием беременности и обнаружили, что вне зависимости от возраста у женщин со сниженным овариальным резервом она достоверно выше, чем у пациенток с нормальным овариальным резервом [11].

J. Kort et al. (2018) исследовали частоту анеуплоидии среди бластоцист, полученных у фертильных и бесплодных супружеских пар. Биопсия трофэктодермы была выполнена 18 387 эмбрионам в 3378 циклах ЭКО/ПГТ. Среди женщин одного возраста риск анеуплоидии оказался выше у пациенток с невынашиванием беременности (коэффициент риска 1,330, $p < 0,001$), с анеуплоидной беременностью в анамнезе (коэффициент риска 1,439, $p < 0,001$) и с неудачной попыткой ЭКО в анамнезе (коэффициент риска 1,356, $p = 0,0012$) по сравнению с фертильными женщинами. Авторы сделали вывод, что у пациенток с невынашиванием беременности независимо от возраста повышен риск формирования анеуплоидных эмбрионов [12].

Таким образом, исследования разных авторов подтверждают ведущую роль хромосомных нарушений в невынашивании беременности, особенно на ранних сроках. В естественных условиях с помощью данного механизма (прерывания беременности) элиминируются эмбрионы с аномальным хромосомным набором. Аналогичный механизм работает и при беременностях, достигнутых с помощью ЭКО. Существуют основания ожидать, что ПГТ-А эмбрионов, полученных в программе ЭКО, позволяет существенно снизить вероятность наступления неразвивающейся беременности и риск самопроизвольного выкидыша в сроках до 12 нед., поскольку эмбрионы с известными хромосомными нарушениями не переносят в полость матки.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности преимплантационного генетического тестирования у пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности.

Материал и методы

С января 2012 по декабрь 2018 г. в Центре репродукции и генетики «ФертиМед» было проведено 4140 программ ЭКО/ИКСИ у пациенток с бесплодием различного генеза. В общей сложности было выполнено 4418 переносов: 2600 «свежих» эмбрионов и 1995 размороженных. В 450 циклах проведены ПГТ-А, ПГТ-М и ПГТ-СП. Наступило 1875 беременностей, из них в сроке до 12 нед. прервалось 236 беременностей (12,6 %), выкидыш в сроке до 20 нед. произошел в 41 случае.

Было выполнено ретроспективное исследование исходов ЭКО у 84 пациенток в возрасте до 39 лет с бесплодием и невынашиванием беременности (как минимум одна потеря беременности в сроке до 12 нед. в анамнезе).

До обращения в клинику у 36 пациенток ранее произошло от 1 до 4 спонтанных потерь беременности, 48 пациенток были включены в исследования после выкидыша или неразвивающейся беременности, наступившей в результате лечения методом ЭКО/ИКСИ в нашей клинике. Ограничение по возрасту было установлено с целью исключить влияние позднего репродуктивного возраста на результаты программы ЭКО.

Все пациентки и их партнеры перед началом программы ЭКО прошли обследование согласно Приказу Минздрава № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаний и ограничениях к их применению». Противопоказаний к участию в программах ВРТ выявлено не было.

Для диагностики причины невынашивания беременности обоим супругам дополнительно было назначено кариотипирование, женщинам — исследование на тромбофилию, гормональное обследование и скрининг на инфекции половых путей.

Носительство хромосомных структурных перестроек было выявлено у 14 пар. По результатам остальных исследований существенных отклонений от нормы не обнаружено.

Гистероскопия с биопсией эндометрия была проведена 12 пациенткам, у одной обнаружен полип эндометрия, у 3 — хронический эндометрит.

Всем пациенткам было предложено ПГТ на замороженных эмбрионах, оставшихся после программы ЭКО, или проведение последующей попытки ЭКО с ПГТ свежих эмбрионов. В зависимости от выбранной тактики лечения все пациентки были разделены на три группы.

Первую группу составили 22 женщины с нормальным кариотипом, которым в общей сложности было выполнено 34 цикла ЭКО с ПГТ-А и 22 переноса зуплоидных эмбрионов.

Во вторую группу вошли 48 женщин с нормальным кариотипом, продолжившие лечение методом ЭКО без ПГТ. В общей сложности им проведено 45 переносов размороженных эмбрионов и 18 переносов свежих эмбрионов.

В третью группу включили 14 супружеских пар с аномалиями кариотипа, которым проведено 22 цикла ЭКО с ПГТ-СП.

Яичники стимулировали препаратами рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (Гонал Ф, Пурегон), мочевыми гонадотропинами (Менопур, Мерионал, Мериоферт) или комбинацией рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона и рекомбинантного лютеинизирующего гормона (Перговерис) по длинному протоколу с агонистом ГнРГ (Декапептил) или протоколу с антагонистом ГнРГ (Цетротид).

Пункцию яичников выполняли под внутривенной анестезией по общепринятой методике. Все полученные после аспирации зрелые ооциты оплодотворяли с помощью ИКСИ. Эмбрионы культивировали в планшетных инкубаторах с использованием культуральной среды LIFEGLOBAL LGGG-020 согласно рекомендациям производителя.

Материал для ПГТ получали на 5-е или 6-е сутки развития эмбрионов путем лазерной биопсии трофэктодермы эмбрионов на стадии бластоцисты. Тестировали только бластоцисты хорошего и отличного качества (grade AA, AB, BB). После биопсии каждую бластоцисту витрифицировали на отдельном носителе.

Из полученных биоптатов методом полногеномной амплификации выделяли ДНК, которую затем анализировали с помощью сравнительной геномной гибридизации на микроматрицах (aCGH) или секвенирования нового поколения (NGS).

Размороженные эмбрионы в полость матки переносили в следующем после ЭКО/ПГТ менструальном цикле на 5–6-е сутки после овуляции, диагностированной по УЗИ. После овуляции все пациентки для поддержки беременности получали гестагены (Утрожестан или Крайнон).

Основным первичным исходом исследования была частота прогрессирующей беременности. Анализировали также частоту анеуплоидии эмбрионов в первой и третьей группах, оценивали частоту потери беременности, ча-

стоту многоплодия и срок от начала лечения до наступления прогрессирующей (более 10 недель) беременности во всех группах.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 10.0, Microsoft Excel). Параметры распределения признаков в выборке оценивали при помощи критерия Шапиро – Уилка. Данные, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью среднего и ошибки среднего, непараметрические данные — с помощью медианы и квантилей. Для оценки межгрупповых различий значений, имеющих нормальное распределение, применяли *t*-критерий Стьюдента, а в случае распределения, отличного от нормального, — критерий Манна – Уитни. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

Средний возраст пациенток, паритет, среднее число прерываний беременности в анамнезе достоверно не отличались между группами. Пациентки, отказавшиеся от проведения ПГТ и продолжившие лечение методом ЭКО, в среднем сделали на одну попытку больше, чем пациентки, которым проводили ПГТ.

В первой группе 22 пациенткам было выполнено 34 цикла ЭКО с ПГТ (от 1 до 5) в «свежем»

протоколе (30) или на замороженных и оттаянных эмбрионах (4).

Всего протестировано 97 эмбрионов, из них 53 имели нормальный хромосомный набор (55 %) и 44 (45 %) оказались анеуплоидными.

Среди 44 эмбрионов с анеуплоидией преобладали моносомии по одной или нескольким хромосомам (16/44, 36 %), трисомии (10/44, 23 %), сочетанные нарушения кариотипа (8/44, 18 %) и сегментарные делеции или дупликации хромосом (10/44, 23 %).

Две пациентки забеременели самостоятельно до переноса эмбрионов, обе беременности прогрессируют, у двух пациенток по результатам трех попыток ЭКО эуплоидные эмбрионы не обнаружены.

Остальным 18 пациенткам выполнено в общей сложности 22 переноса эмбрионов, наступило 14 беременностей, из них одна остановилась в развитии в сроке 9 нед. Из остальных беременностей 6 прогрессирует и 7 завершились родами в срок (38–40 нед.). Родилось 7 доношенных детей: 4 мальчика и 3 девочки без видимых пороков развития.

Во второй группе 48 пациенткам проведено ЭКО без ПГТ. Перенос размороженных эмбрионов в естественном цикле выполнен 40 женщинам, наступило 27 беременностей: 4 неразвивающиеся, 18 завершились родами и 5 прогрессируют. Еще 14 женщинам проведены от 1 до 3 повторных попыток ЭКО и 18 переносов

Таблица 1 / Table 1

Исходы лечения в исследуемых группах

Treatment outcomes in the study groups

Характеристика пациенток	Первая группа ЭКО с ПГТ-А (n = 22)	Вторая группа ЭКО без ПГТ (n = 48)	Третья группа ЭКО с ПГТ-СП (n = 14)
Средний возраст, лет	33,4	31,7	32,1
Среднее количество выкидышей в анамнезе	2	1	1
Количество попыток ЭКО (медиана)	1	2*	1
Частота анеуплоидии у эмбрионов	45 % (44/97)	Нет данных	39 % (24/61)
Общее количество переносов эмбрионов	22	63	13
Частота наступления беременности на перенос	64 % (14/22)	62 % (39/63)	71 % (10/14)
Частота многоплодной беременности	0	13 % (5/39)*	0
Частота прерывания беременности	7 % (1/14)	15 % (6/39)*	0
Частота прогрессирующей беременности на перенос	59 %	52 %	71 %
Частота прогрессирующей беременности на пациентку	72 % (13/18)	69 % (33/48)	83 % (10/12)

Примечание. ЭКО с ПГТ-А — экстракорпоральное оплодотворение с преимплантационным генетическим тестированием на анеуплоидии; ЭКО без ПГТ — экстракорпоральное оплодотворение без преимплантационного генетического тестирования; ЭКО с ПГТ-СП — экстракорпоральное оплодотворение с преимплантационным генетическим тестированием на хромосомные перестройки. * различия достоверны.

свежих (12) и размороженных (6) эмбрионов, из них одно ЭКО с донорскими ооцитами. Наступило 12 беременностей, из которых 2 перестали развиваться в сроках 6 и 8 нед., остальные 10 завершились срочными родами.

В общей сложности в результате 63 переносов свежих и размороженных эмбрионов наступило 39 беременностей, из них 6 прервались в сроках 6–9 нед. и 28 беременностей завершились родами в срок 38–40 нед. и 5 прогрессируют.

Таким образом, кумулятивная частота наступления беременности и частота родов достоверно не отличались между группами.

Статистический анализ данных показал, что исследуемые группы не отличались по таким параметрам, как частота наступления клинической и прогрессирующей беременности. При этом частота прерывания беременности в сроке до 12 нед. и частота многоплодия были достоверно ниже в группах с ПГТ по сравнению с группой без ПГТ (см. табл. 1).

Анализ исходов лечения методом ЭКО с ПГТ в подгруппах женщин, у которых в анамнезе был только один эпизод потери беременности, и женщин с привычным невынашиванием выявил достоверные различия в частоте анеуплоидии эмбрионов (см. табл. 2).

Результаты ЭКО с ПГТ у 14 супружеских пар с хромосомными перестройками, составивших третью группу, приведены в табл. 3. В целом в этой группе выполнено 22 программы ЭКО с ПГТ. Всего протестирована 61 бластоциста, из них 37 оказались эуплоидные (61 %). В 5 про-

граммах эуплоидные эмбрионы не обнаружены, в связи с чем у двух пар перенос эмбрионов не состоялся. Всего было проведено 14 переносов у 12 женщин (переносили не более одного эуплоидного эмбриона). Наступило 10 одноплодных беременностей, из них 8 завершились срочными родами и две прогрессируют.

Обсуждение

В настоящее время проблему определения показаний к ПГТ в группе женщин с невынашиванием беременности широко обсуждают в научной литературе и на международных конференциях. Установлено, что до 70 % потерь беременности в сроки до 12 нед. происходит за счет хромосомных нарушений у эмбрионов. Подробно описаны механизмы формирования анеуплоидия в ооцитах женщин старшего репродуктивного возраста. В то же время нарушения в расхождении сестринских хроматид у некоторых женщин могут быть генетически детерминированы и обуславливать привычное невынашивание беременности.

Известно, что у супружеских пар с хромосомными перестройками вероятность потери беременности на ранних сроках достигает 50 %. Каждый случай самопроизвольного прерывания беременности приводит к психологической травме супругов и может сопровождаться медицинскими осложнениями, из которых чаще всего встречается воспалительный процесс с формированием внутриматочных синехий, гипоплазии эндометрия и хронического воспа-

Таблица 2 / Table 2

Исходы лечения в подгруппах с разным количеством выкидышей в анамнезе
Treatment outcomes in subgroups with a different history of miscarriages

Характеристика пациенток	Подгруппа 1А ЭКО с ПГТ-А у женщин с одной потерей в анамнезе (n = 10)	Подгруппа 1В ЭКО с ПГТ-А у женщин с двумя и более потерями в анамнезе (n = 12)
Средний возраст	34,4	34,2
Среднее количество выкидышей в анамнезе	1	2,5
Количество попыток ЭКО	18	16
Частота анеуплоидии у эмбрионов	28 % (9/36)	52 % (26/50)
Общее количество переносов эмбрионов	13	9
Частота наступления беременности на перенос	54 % (7/13)	78 % (7/9)
Частота прерывания беременности	0	1/7
Частота прогрессирующей беременности на перенос	54 % (7/13)	67 % (6/9)
Частота прогрессирующей беременности на пациентку	70 % (7/10)	74 % (6/8)

Примечание. ЭКО с ПГТ-А — экстракорпоральное оплодотворение с преимплантационным генетическим тестированием на анеуплоидии.

Таблица 3 / Table 3

Исходы лечения в группе с аномалиями кариотипа
Treatment outcomes in the group with karyotype abnormalities

Нормер пациента	Вид хромосомной аномалии	Число потерь в анамнезе	Доля эуплоидных эмбрионов	Исход лечения
1	46,XX,der(13;14)(q10;q10)	2	58 % (7/12)	3 ЭКО, 2 переноса, роды
2	46,XY,der(13;14)(q10;q10)	1	50 % (3/6)	2 ЭКО, 2 переноса, 1 роды
3	46,XY,t(2;15)(g21;g22)	2	33 % (1/3)	2 ЭКО, 1 перенос, беременность не наступила
4	46,XY,t(1;2)(p32;q37)	1	44 % (4/9)	2 ЭКО, 1 перенос, роды
5	45,X/46,XX	2	100 % (4/4)	1 ЭКО, 1 перенос, роды
6	45,XY(13;14)(q10;q10)P	1	100 % (4/4)	1 ЭКО, 1 перенос, роды
7	47,XY,+mar	1	50 % (1/2)	1 ЭКО, 1 перенос, роды
8	46,XX,t(4;9)(p15.2;p13)	1	33 % (2/6)	2 ЭКО, 1 перенос, роды
9	46,XY,inv(10)(q21;q24)	2	66 % (4/6)	1 ЭКО, 1 перенос, роды
10	46,XX,t(2;13)(q34;q34)	1	0 % (0/2)	1 ЭКО, нет эуплоидных эмбрионов
11	46,XY,t(4;13)(q24;q14)	1	25 % (1/4)	2 ЭКО, 1 перенос, беременность прогрессирует
12	46,XX,der(13;14)(q10;q10)	1	17 % (1/6)	2 ЭКО, 1 перенос, беременность не наступила
13	46,XY,inv(9)(p13;p22)	1	75 % (3/4)	1 ЭКО, 1 перенос, беременность прогрессирует
14	46,XX,t(11;22)(q23.3;q11.2)	4	0 % (0/3)	1 ЭКО, перенос отменен

ления матки. Хирургическое удаление остатков плодного яйца, как и любое другое внутриматочное вмешательство, может привести к воспалительному процессу органов малого таза и спровоцировать вторичное бесплодие. ПГТ позволяет избежать психологической травмы, связанной с потерей беременности, так же как и осложнений после прерывания беременности.

К минусам ПГТ следует отнести существенные финансовые затраты. У части пациенток, несмотря на проведение нескольких программ ЭКО с ПГТ, все полученные эмбрионы несут хромосомные нарушения. В такой ситуации единственным выходом для пары может служить программа донорства ооцитов или использование донорской спермы. До сих пор не решена проблема мозаицизма эмбриональных клеток, который, по данным разных авторов, встречается в 10–20 % случаев. При тестировании на анеуплоидии у мозаичного эмбриона существует вероятность получить ложноположительный или ложноотрицательный результат. В сомнительных случаях эмбрион может быть подвергнут повторной биопсии с целью анализа дополнительной когорты клеток трофобласта.

Результаты исследования показали, что ЭКО с ПГТ не повышает вероятность наступления беременности у супружеских пар с одним эпизодом потери беременности в анамнезе, но существенно сокращает риск ее самопроизвольного прерывания. Кроме того, высо-

кая частота наступления беременности после переноса одного-единственного эуплоидного эмбриона позволяет отказаться от тактики переноса двух эмбрионов в программах ЭКО, что существенно снижает риск многоплодной беременности у таких пациенток.

ПГТ позволяет достичь высокой частоты прогрессирования беременности у пар, у которых один из супругов является носителем хромосомной перестройки, повышающей риск невынашивания беременности. Частота наступления прогрессирующей беременности на пациентку в этой группе составила 83 %, все наступившие беременности прогрессируют или завершились родами в срок.

При анализе когорты молодых женщин с двумя и более потерями беременности в анамнезе мы обнаружили более высокую частоту анеуплоидии эмбрионов по сравнению с женщинами, имевшими не более одного эпизода потери беременности (52 против 28 % соответственно). Данный феномен можно объяснить генетической предрасположенностью к нарушениям процессов мейотического деления ооцитов, проявляющейся независимо от возраста женщины и приводящей к высокой частоте анеуплоидии ооцитов.

Полученные данные позволяют рекомендовать ЭКО с ПГТ женщинам с несколькими потерями беременности для снижения риска невынашивания последующей беременности.

Литература

1. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. ВРТ в России. Отчет за 2016 г. // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24. – № 6. – С. 8–21. [Korsak VS, Smirnova AA, Shurigina OV. Russian ART Register. *Modern reproductive technologies*. 2018;24(6):8-21. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/repro2018240618>.
2. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2016 Assisted Reproductive Technology National Summary Report. Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services; 2018 [cited 2018, October]. Available from: <https://www.cdc.gov/art/pdf/2016-report/ART-2016-National-Summary-Report.pdf>.
3. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 15 февраля 2019 г. № 15-4/И/2-1217 «О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) „Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация“». [Letter from The Ministry of Health No. 15-4/И/2-1217 “O napravlenii klinicheskikh rekomendacii (protokola lecheniia) “Vspomogatel’nye reproduktivnye tehnologii i iskusstvennaia inseminaciia””, dated 2019 February 15. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72113052/>. Ссылка активна на 26.07.2019.
4. Tur-Torres MH, Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Genetics of recurrent miscarriage and fetal loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;42:11-25. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.03.007>.
5. Wu T, Yin B, Zhu Y, et al. Molecular cytogenetic analysis of early spontaneous abortions conceived from varying assisted reproductive technology procedures. *Mol Cytogenet*. 2016;9:79. <https://doi.org/10.1186/s13039-016-0284-2>.
6. Marquard K, Westphal LM, Milki AA, Lathi RB. Etiology of recurrent pregnancy loss in women over the age of 35 years. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1473-1437. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.06.041>.
7. Hourvitz A, Lerner-Geva L, Elizur SE, et al. Role of embryo quality in predicting early pregnancy loss following assisted reproductive technology. *Reprod Biomed Online*. 2006;13(4):504-509. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60637-2](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60637-2).
8. Wang ET, Kathiresan AS, Bresee C, et al. Abnormal implantation after fresh and frozen in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2017;107(5):1153-1158. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.03.012>.
9. Hu L, Du J, Lv H, et al. Influencing factors of pregnancy loss and survival probability of clinical pregnancies conceived through assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):74. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0390-6>.
10. Murugappan G, Shahine LK, Perfetto CO, 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;31(8):1668-1674. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew135>.
11. Shahine LK, Marshall L, Lamb JD, 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*. 2016;106(5):1124-1128. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.016>.
12. Kort JD, McCoy RC, Demko Z, Lathi RB. Are blastocyst aneuploidy rates different between fertile and infertile populations? *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(3):403-408. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1060-x>.

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

Анна Анатольевна Смирнова — врач акушер-гинеколог, канд. мед. наук, руководитель отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ООО «Центр репродукции и генетики», Москва; доцент кафедры женских болезней и репродуктивного здоровья Института усовершенствования врачей. ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва. **E-mail:** a-smirnova@mail.ru.

Наталья Александровна Зыряева — канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог. ООО «Центр репродукции и генетики», Москва. **E-mail:** natalia_zy@mail.ru.

Диана Омаровна Жорданидзе — канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог. ООО «Центр репродукции и генетики», Москва. **E-mail:** diana_kiknadze@mail.ru.

Мargarita Бениаминовна Аншина — канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, генеральный директор ООО «Центр репродукции и генетики», Москва. **E-mail:** docansh@gmail.com.

Евгений Федорович Кира — д-р мед. наук, профессор, врач акушер-гинеколог. ООО «Центр репродукции и генетики», Москва; заведующий кафедрой женских болезней и репродуктивного здоровья Института усовершенствования врачей. ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва. **E-mail:** profkira33@gmail.com.

Anna A. Smirnova — MD, PhD, the Head of IVF Department. Center for Reproduction and Genetics Ltd., Moscow, Russia; Assistant Professor. The Department of Women’s Diseases and Reproductive Health, the Institute of Advanced Medical Training, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia. **E-mail:** a-smirnova@mail.ru.

Natalya A. Zyryaeva — MD, PhD. Center for Reproduction and Genetics Ltd., Moscow, Russia. **E-mail:** natalia_zy@mail.ru.

Diana O. Zhordanidze — MD, PhD. Center for Reproduction and Genetics Ltd., Moscow, Russia. **E-mail:** diana_kiknadze@mail.ru.

Margarita B. Anshina — MD, PhD, General Director. Center for Reproduction and Genetics Ltd., Moscow, Russia. **E-mail:** docansh@gmail.com.

Evgeny F. Kira — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor. Center for Reproduction and Genetics Ltd., Moscow, Russia; the Head of the Department of Women’s Diseases and Reproductive Health, the Institute of Advanced Medical Training, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia. **E-mail:** profkira33@gmail.com.