Повышает ли покадровая съёмка эмбрионов репродуктивные исходы при ЭКО/ИКСИ? Метаанализ индивидуальных данных участников

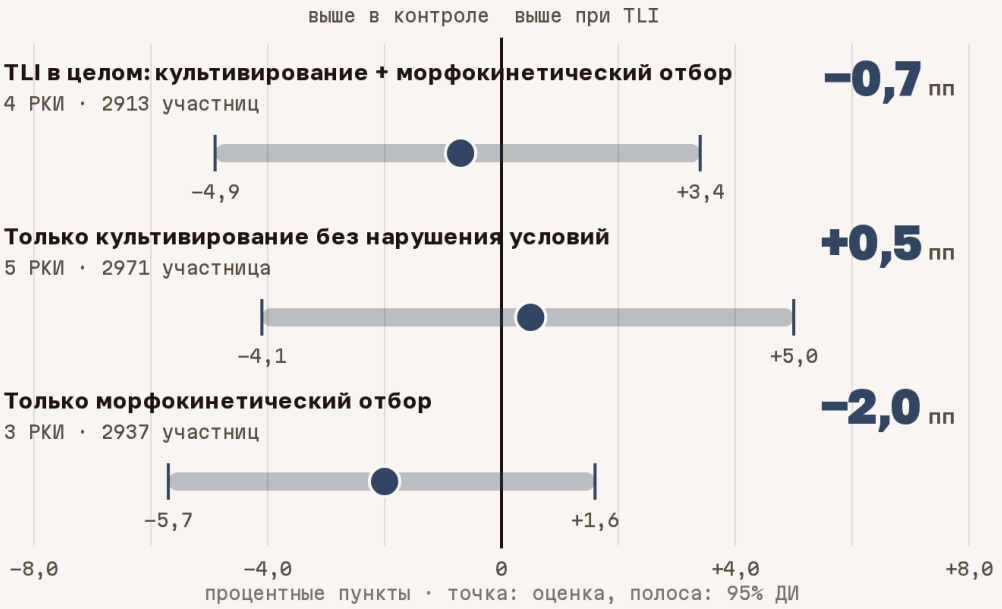
29 октября 2026 • Bhide P., Chan D.Y.L., Kieslinger D.C., et al.

МЕТААНАЛИЗ · HUMAN REPRODUCTION UPDATE · 5642 УЧАСТНИЦЫ

Покадровая съёмка эмбрионов не подтвердила прирост живорождения

Живорождение после первого переноса: абсолютная разница между TLI и контролем в трёх сравнениях. Во всех трёх интервал включает ноль.

РАЗНИЦА ЧАСТОТЫ ЖИВОРОЖДЕНИЯ



5642 женщины
из **8 РКИ** с низким риском систематической ошибки; достоверность по живорождению высокая

0 подгрупп
с подтверждённой пользой; значимой модификации эффекта возрастом, сроком культивирования, днём и типом переноса не выявлено

Дороже
в экономической оценке SelecTIMO затраты на TLI выше; различий в кумулятивном живорождении за **12 месяцев** не выявлено

Кумулятивное живорождение после всех переносов не оценивали. Данных по многоплодию и порокам развития недостаточно, результаты по мертворождению не представлены.

ОРИГИНАЛ

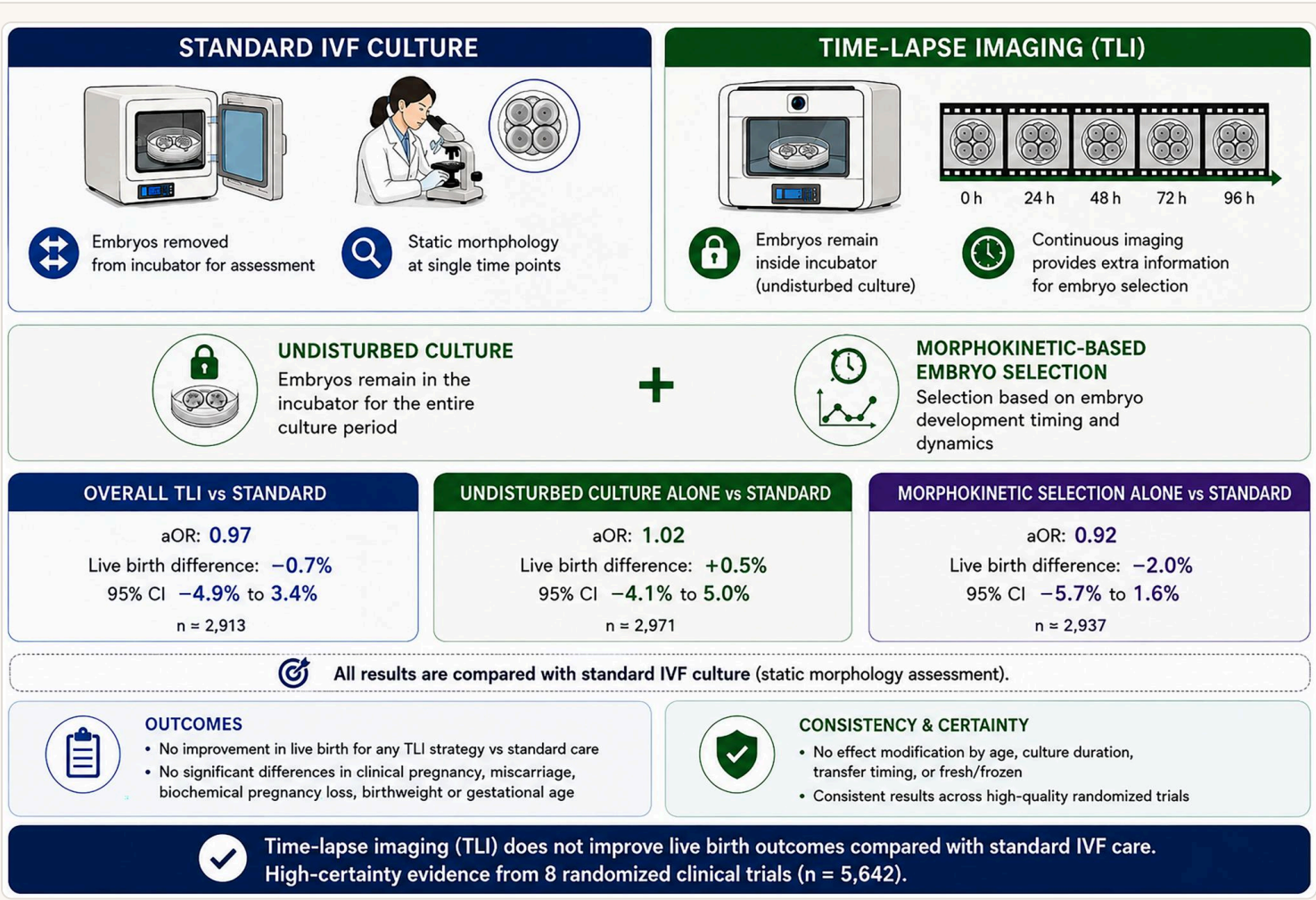
Does time-lapse imaging (TLI) of embryos improve reproductive outcomes in in vitro fertilisation (IVF)/intracytoplasmic sperm injection (ICSI)? Individual participant data (IPD) meta-analysis

Human Reproduction Update, 2026, 00(00), 1–23
https://doi.org/10.1093/humupd/dmag035

Поступила: 25 апреля 2026 г. Доработана: 24 сентября 2026 г. Принята: 30 сентября 2026 г.

Авторские права и лицензия: См. оригинал.

Графическое резюме



• Покадровая съёмка (TLI) не улучшает исходы по живорождению по сравнению со стандартным проведением ЭКО. Доказательства высокой достоверности получены в 8 рандомизированных контролируемых исследованиях (n = 5642).

Надписи на схеме. Стандартное культивирование при ЭКО: эмбрионы извлекают из инкубатора для оценки; статическая оценка морфологии в отдельные моменты времени. Покадровая съёмка (TLI): эмбрионы остаются в инкубаторе — культивирование без нарушения условий; непрерывная съёмка предоставляет дополнительную информацию для отбора эмбрионов. Временные точки: 0, 24, 48, 72 и 96 ч.

Культивирование без нарушения условий: эмбрионы остаются в инкубаторе в течение всего периода культивирования. **Отбор эмбрионов по морфокинетическим параметрам:** отбор на основании сроков и динамики развития эмбриона.

TLI в целом в сравнении со стандартным подходом: aOR (сОШ) 0,97; разница в частоте живорождения −0,7%; 95% ДИ от −4,9% до 3,4%; n = 2913. **Только культивирование без нарушения условий в сравнении со стандартным подходом:** сОШ 1,02; разница в частоте живорождения +0,5%; 95% ДИ от −4,1% до 5,0%; n = 2971. **Только морфокинетический отбор в сравнении со стандартным подходом:** сОШ 0,92; разница в частоте живорождения −2,0%; 95% ДИ от −5,7% до 1,6%; n = 2937. Все результаты приведены в сравнении со стандартным культивированием при ЭКО со статической оценкой морфологии.

Исходы: ни одна стратегия TLI не повышает частоту живорождения по сравнению со стандартным подходом. Значимых различий в частоте клинической беременности, выкидыша, потери биохимической беременности, массе тела при рождении и гестационном возрасте не выявлено. **Согласованность и достоверность:** возраст, продолжительность культивирования, сроки переноса и перенос свежих или замороженных эмбрионов не модифицируют эффект; результаты высококачественных рандомизированных исследований согласуются между собой.

TLI — покадровая съёмка; aOR (сОШ) — скорректированное отношение шансов; CI (ДИ) — доверительный интервал.

Аннотация

Актуальность. Системы покадровой съёмки (TLI) могут повышать эффективность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) / интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), обеспечивая культивирование эмбрионов без нарушения условий и/или предоставляя морфокинетические данные для совершенствования отбора эмбрионов. Несмотря на ряд исследований и метаанализов агрегированных данных, показавших неопределённость пользы, полученные доказательства мало отражаются в рекомендациях. Неоднородность популяций участников и алгоритмов, используемых для TLI, хотя и признаётся в метаанализах агрегированных данных, остаётся неучтённой.

Цель и обоснование. Мы провели метаанализ индивидуальных данных участников (IPD), чтобы оценить, улучшает ли TLI репродуктивные исходы и зависят ли эффекты от характеристик женщин или вмешательства. Наш метаанализ IPD повышает статистическую мощность, позволяя точно оценить эффекты лечения и выявить различия между подгруппами. Он преодолевает ограничения метаанализов агрегированных данных благодаря возможности единообразного внесения поправок на исходный риск на уровне участников, проверки взаимодействий между лечением и ковариатами и всесторонней оценки TLI с использованием разнообразных наборов данных нескольких исследований, в которых изучались как культивирование без нарушения условий, так и отбор эмбрионов по морфокинетическим параметрам. В исследовании применены строгие проверки достоверности и согласованности данных, повышающие надёжность результатов и доверие к ним.

Методы поиска. Мы провели метаанализ IPD рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) применения систем TLI у женщин, проходивших ЭКО/ИКСИ. Мы оценивали TLI в целом — культивирование без нарушения условий и отбор эмбрионов по морфокинетическим параметрам, — отдельно культивирование без нарушения условий и отдельно отбор эмбрионов по морфокинетическим параметрам. Первичным исходом было живорождение после первого переноса свежего или замороженного эмбриона; другие исходы включали клиническую беременность, потерю биохимической беременности, выкидыш, многоплодную беременность, малые и большие врождённые пороки развития, массу тела при рождении и гестационный возраст при рождении. Мы включили исследования из Кокрейновского обзора 2019 г. и обновили поиск в MEDLINE, EMBASE, CINAHL и CENTRAL за период с 7 января 2019 г. по 9 мая 2025 г., а затем повторили поиск 28 июля 2026 г. Мы запросили IPD у авторов включённых исследований. Риск систематической ошибки на уровне исследований оценивали с помощью пересмотренного Кокрейновского инструмента оценки риска систематической ошибки в РКИ (ROB2); также оценивали достоверность включённых исследований. Мы выполнили двухэтапный метаанализ IPD. Результаты представлены в виде скорректированных отношений шансов (сОШ) с 95% доверительными интервалами и оценок скорректированной абсолютной разницы рисков в модифицированной популяции анализа в соответствии с назначенным лечением, с заранее запланированными анализами подгрупп и анализами чувствительности.

Результаты. В основной анализ включены IPD восьми исследований (n = 5642), а в анализ чувствительности дополнительно включены агрегированные данные восьми исследований (n = 3452). Оценка ROB2 не выявила оснований для сомнений в отношении исследований, включённых в анализ IPD. Доказательства высокой достоверности указывали на отсутствие клинически важных различий в частоте живорождения при сравнении TLI в целом со стандартной инкубацией и отбором эмбрионов (четыре исследования, n = 2913; сОШ 0,97; 95% ДИ 0,81–1,15; абсолютная разница рисков −0,7%;

95% ДИ от −4,9% до 3,4%), культивирования эмбрионов без нарушения условий с культивированием с нарушением условий (пять исследований, n = 2971; cОШ 1,02; 95% ДИ 0,84–1,23; абсолютная разница рисков 0,5%; 95% ДИ от −4,1% до 5,0%) и отбора эмбрионов по морфокинетическим параметрам со стандартным отбором (три исследования, n = 2937; cОШ 0,92; 95% ДИ 0,78–1,07; абсолютная разница рисков −2,0%; 95% ДИ от −5,7% до 1,6%). Для живорождения взаимодействий эффекта вмешательства с возрастом, продолжительностью культивирования без нарушения условий, днём переноса эмбрионов или типом переноса — свежих либо замороженных эмбрионов — не выявлено. Во всех сравнениях частота клинической беременности, выкидыша и потери биохимической беременности, масса тела при рождении и гестационный возраст были сходными при использовании систем TLI и стандартного подхода.

Значение результатов. Доказательства высокой достоверности указывают на сопоставимую частоту живорождения при использовании покадровой съёмки и стандартной инкубации и отбора эмбрионов, что создаёт надёжную основу для клинической практики и разработки рекомендаций.

Регистрационный номер: PROSPERO CRD42024564332.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) / покадровая съёмка (TLI) / индивидуальные данные участников (IPD) / метаанализ / морфокинетика.

Введение

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ) — распространённые методы лечения бесплодия (Международный комитет по мониторингу вспомогательных репродуктивных технологий, 2023). Это дорогостоящие процедуры, однако сообщаемая общая частота живорождения в расчёте на попытку лечения остаётся невысокой — приблизительно 20–25% (Международный комитет по мониторингу вспомогательных репродуктивных технологий, 2023; Управление по оплодотворению и эмбриологии человека, 2025; Европейский консорциум по мониторингу ЭКО [EIM] Европейского общества репродукции человека и эмбриологии [ESHRE], 2025). Отбор эмбриона с наибольшим имплантационным потенциалом остаётся одной из ключевых задач повышения эффективности лечения, и в этой области рекомендованы дальнейшие исследования (Национальный институт совершенствования медицинской помощи и ухода, 2017). Системы покадровой съёмки представляют собой специализированные инкубаторы для эмбрионов — дополнительную технологию лаборатории ЭКО, объединяющую непрерывную съёмку эмбрионов с их инкубацией. Предполагается, что они улучшают исходы благодаря культивированию эмбрионов без нарушения условий, получению при съёмке дополнительной информации — морфокинетических параметров — для совершенствования отбора эмбрионов либо сочетанию обоих механизмов.

Многочисленные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и метаанализы агрегированных данных (Kaser и Racowsky, 2014; Polanski и соавт., 2014; Chen и соавт., 2017; Pribenszky и соавт., 2017; Armstrong и соавт., 2019; Kieslinger и соавт., 2023; Bhide и соавт., 2024) свидетельствуют о неопределённости пользы в отношении живорождения, однако дискуссия об эффективности TLI продолжается, а согласованность позиций в клинических рекомендациях остаётся низкой (Рабочая группа ESHRE по технологии покадровой съёмки, 2020; Управление по оплодотворению и эмбриологии человека, 2024; Национальный институт совершенствования медицинской помощи и ухода, 2025). Поэтому TLI по-прежнему широко внедряют в клиниках, что влечёт дополнительные расходы для пациентов или системы здравоохранения. Вероятно, это связано с предполагаемой пользой в отдельных подгруппах участников или при использовании различных алгоритмов TLI. Несмотря на биологическую обоснованность и предварительные данные об эффектах в подгруппах (Kieslinger и соавт., 2023; Управление

по оплодотворению и эмбриологии человека, 2025), отмечаемая неоднородность изучаемых участников и алгоритмов систем TLI остаётся неучтённой в метаанализах агрегированных данных и публикациях отдельных исследований (Armstrong и соавт., 2019; Управление по оплодотворению и эмбриологии человека, 2025). В тех случаях, когда эффекты в подгруппах изучали, использовали либо незапланированные анализы отдельных исследований с недостаточной мощностью, либо сравнения средних показателей на уровне исследований. Последние подвержены систематической ошибке агрегирования и не позволяют надёжно установить, изменяется ли эффект лечения в зависимости от характеристик отдельных участников. Проблему усугубляет недостаточная мощность исследований для оценки исходов безопасности, таких как потеря беременности.

Кроме того, метаанализы на уровне исследований ограничены различиями в определениях исходов, способах представления результатов и доступности характеристик участников. Это затрудняет оценку зависимости эффектов лечения от клинически значимых исходных факторов и не позволяет проверить достоверность или полноту исходных данных исследований. Чтобы преодолеть ограничения предшествующих обобщений агрегированных данных, мы выполнили метаанализ индивидуальных данных участников (IPD). Такой подход позволил согласовать определения исходов и характеристики участников между исследованиями, внести поправки на исходные факторы риска на уровне участников, формально оценить внутри исследований взаимодействия между лечением и ковариатами, избежав систематической ошибки агрегирования, присущей сравнению подгрупп на уровне исследований, а также оценить достоверность, согласованность и полноту доступных данных. Кроме того, метаанализ IPD повысил мощность оценки ключевых исходов эффективности — живорождения и клинической беременности — и безопасности — потери беременности. Одновременно он снизил риск систематической ошибки представления результатов, поскольку позволил включить всех доступных участников и все исходы каждого исследования независимо от того, какие из них были представлены в публикациях (Riley и соавт., 2023; Higgins и соавт., 2024). Наша цель состояла в том, чтобы с помощью метаанализа IPD определить, улучшает ли TLI репродуктивные исходы у женщин, проходящих ЭКО/ИКСИ, и зависит ли польза от характеристик участников и/или вмешательства.

Методы

Этот систематический обзор и метаанализ IPD проведены в соответствии с Кокрейновским руководством по систематическим обзорам вмешательств (Higgins и соавт., 2024); результаты представлены согласно рекомендациям заявления «Предпочтительные элементы отчётности для систематических обзоров и метаанализов индивидуальных данных участников» (PRISMA IPD) (Stewart и соавт., 2015). Обзор был проспективно зарегистрирован в PROSPERO (CRD42024564332). Протокол обзора, составленный в соответствии с заявлением «Предпочтительные элементы отчётности для протоколов систематических обзоров и метаанализов» (PRISMA-P) 2015 г. (Moher и соавт., 2015), опубликован вместе с планом статистического анализа (Bhide и соавт., 2025).

Стратегия поиска и критерии отбора

Мы включили все исследования, выявленные в последнем Кокрейновском обзоре с датой поиска 7 января 2019 г. (Armstrong и соавт., 2019), и обновили поиск литературы, чтобы найти дополнительные опубликованные или неопубликованные исследования без языковых ограничений. Поиск в MEDLINE, EMBASE, CINAHL и CENTRAL охватывал период с 7 января 2019 г. по 5 мая 2023 г.; затем его обновили 9 мая 2025 г. и 28 июля 2026 г. Мы искали продолжающиеся или недавно завершённые исследования на Международной платформе регистрации клинических исследований (ICTRP) и ClinicalTrials.gov, а также обновили поиск по указанным регистрационным записям исследований. Списки литературы вновь выявленных работ проверяли на наличие дополнительных релевантных исследований. Стратегия поиска включала сочетание предметных рубрик и текстовых слов, относящихся к популяции и вмешательствам (дополнительный файл данных S1). Мы включали РКИ, оценивавшие

эффект TLI у женщин, проходивших ЭКО/ИКСИ с использованием собственных ооцитов. Подходящими считали исследования, в которых сравнивали любые из следующих подходов: системы TLI с культивированием эмбрионов без нарушения условий и использованием морфокинетических параметров для их отбора; системы TLI только с культивированием без нарушения условий и стандартной морфологической оценкой для отбора эмбрионов; системы TLI со стандартным культивированием / культивированием с нарушением условий и использованием морфокинетических параметров для отбора эмбрионов; либо инкубаторы со стандартным культивированием / культивированием с нарушением условий и стандартной морфологической оценкой для отбора эмбрионов. Эти группы позволяли выполнить три заранее запланированных сравнения: TLI в целом — культивирование эмбрионов без нарушения условий с использованием морфокинетических параметров для отбора — со стандартным подходом — стандартным культивированием / культивированием с нарушением условий и стандартной морфологической оценкой для отбора; изолированный эффект культивирования без нарушения условий — культивирование без нарушения условий в сравнении с культивированием с нарушением условий при сходных методах отбора эмбрионов в обеих группах; изолированный эффект отбора эмбрионов по морфокинетическим параметрам — морфокинетические параметры в сравнении со стандартной морфологической оценкой для отбора при сходных условиях культивирования. Для включения исследование должно было сообщать исходы первого переноса эмбрионов после получения ооцитов — свежих или замороженных. Мы исключали квазирандомизированные и другие нерандомизированные исследования, исследования с рандомизацией ооцитов или эмбрионов, а не женщин, а также перекрёстные исследования. Два автора (PB и DC) независимо просматривали названия и аннотации статей, найденных при поиске литературы. Полные тексты потенциально подходящих статей оценивали на соответствие критериям включения в обзор. При разногласиях обращались к третьему автору (JZ) и достигали согласованного решения о включении или исключении исследования.

Анализ данных

Мы связались с авторами всех исследований, окончательно отобранных для включения в обзор, и запросили данные на уровне исследований и обезличенные индивидуальные данные пациентов. После получения данных мы оценивали их качество, уточняли возникшие вопросы, извлекали, очищали, форматировали и согласовывали необходимые данные. При необходимости переменные в наборах IPD стандартизировали или переводили, чтобы обеспечить единообразие шкал или измерений между исследованиями (дополнительный файл данных S2). Для исследований с недоступными IPD один автор (AM) извлекал подходящие опубликованные агрегированные данные на уровне исследований для включения в заранее запланированный анализ чувствительности в рамках обзора.

Мы оценивали достоверность исследований с помощью проверок внутренней согласованности и внешних проверок, пытаясь воспроизвести результаты опубликованной статьи. Проверки достоверности включали оценку на уровне исследования — сведения об отозванных публикациях авторов и переписку с рецензентами — и анализ на уровне IPD с оценкой распределения исходных данных, а также выбросов или аномальных закономерностей в данных (Hunter и соавт., 2024). Для уточнения вопросов, возникавших в ходе этих проверок, обращались к авторам исследований.

Мы представляли клинически значимые исходы, связанные с эффективностью и безопасностью вмешательства (Duffy и соавт., 2021). Все исходы были заранее определены для обзора. Первичным исходом было живорождение, определяемое как рождение живого ребёнка после первого переноса свежего или замороженного эмбриона; перенос замороженного эмбриона учитывали в циклах с замораживанием всех эмбрионов. Многоплодные роды считали одним событием живорождения. При отсутствии данных о живорождении планировалось использовать данные о продолжающейся беременности, определяемой как наличие плодного яйца с сердечной

деятельностью плода на сроке 12 недель или более, подтверждённое ультразвуковым исследованием. Поскольку потеря беременности после 12-й недели гестации происходит очень редко, продолжающаяся беременность с живым плодом на 12-й неделе является признанным суррогатным показателем живорождения. Вторичным исходом эффективности была клиническая беременность, определяемая как наличие плодного яйца и/или сердцебиения плода, подтверждённое ультразвуковым исследованием на сроке 6–8 недель гестации. Исходы безопасности включали потерю беременности, определяемую как потеря биохимической беременности в период между положительным тестом на беременность и клинической беременностью; выкидыш, определяемый как потеря беременности в период между клинической беременностью и 24 неделями гестации; мертворождение, определяемое как потеря в период от 24 недель гестации до рождения; многоплодную беременность, определяемую как наличие более одного плодного яйца и/или сердцебиения более одного плода, подтверждённое ультразвуковым исследованием; малые и большие врождённые пороки развития; массу тела при рождении и гестационный возраст при рождении.

Два автора (AM и MM) независимо оценивали риск систематической ошибки на уровне включённых исследований с помощью RoB 2 — пересмотренного Кокрейновского инструмента оценки риска систематической ошибки в рандомизированных исследованиях (Sterne и соавт., 2019). Во включённых исследованиях оценивали надлежащее формирование последовательности рандомизации и сокрытие распределения, надлежащее соблюдение слепого метода в отношении пар, медицинских работников и лиц, оценивающих исходы, полноту данных об исходах, риск выборочного представления исходов и риск других потенциальных источников систематической ошибки. Кроме того, этот инструмент различает ситуации анализа в соответствии с назначенным лечением и анализа по протоколу. Любые разногласия между авторами разрешали путём консультации с третьим автором (JZ) для достижения консенсуса.

Эффективность вмешательств оценивали с помощью двухэтапного метаанализа индивидуальных данных участников (IPD). На первом этапе каждое исследование анализировали отдельно. Для каждого из трёх заранее запланированных сравнений по IPD каждого исследования строили модель логистической регрессии методом штрафного максимального правдоподобия с поправкой на один и тот же заранее определённый набор ковариат. В перечень входили возраст, этническая принадлежность, индекс массы тела, число предшествующих попыток применения вспомогательных репродуктивных технологий, категория и продолжительность бесплодия, тип переноса эмбрионов — свежих или замороженных, — день переноса и число перенесённых эмбрионов. Окончательная спецификация модели зависела от перечня ковариат, доступных в каждом исследовании. Ковариаты, использованные в каждом исследовании, подробно приведены в дополнительном файле данных S3. На уровне исследований строили три отдельные модели: (i) эффект системы TLI в целом — сравнение систем TLI, сочетающих культивирование без нарушения условий и отбор эмбрионов по морфокинетическим параметрам, со стандартными инкубаторами с нарушением условий культивирования и стандартной морфологической оценкой для отбора эмбрионов; (ii) эффект культивирования без нарушения условий — сравнение систем TLI, обеспечивающих культивирование без нарушения условий, со стандартным культивированием с нарушением условий при сходных методах отбора эмбрионов; (iii) эффект морфокинетических параметров для отбора эмбрионов — сравнение отбора по морфокинетическим параметрам со стандартной морфологической оценкой для отбора при сходных условиях культивирования. На втором этапе скорректированные оценки отдельных исследований объединяли с помощью метаанализа со случайными эффектами. Для оценки неоднородности определяли межисследовательскую дисперсию (τ^2). В качестве оценки эффекта во всех анализах выбрали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Для облегчения интерпретации эффектов дополнительно рассчитывали абсолютную разницу рисков, применяя скорректированное отношение шансов к исходному риску каждого исхода в контрольной группе — со стандартным подходом либо с

культивированием без нарушения условий. До построения моделей пропущенные значения ковариат в каждом исследовании обрабатывали методом множественной импутации с помощью цепных уравнений. Анализы проводили с использованием модифицированного подхода в соответствии с назначенным лечением, включая участников с доступными данными по первичному исходу. Дополнительные методологические сведения и небольшие отклонения от протокола представлены в дополнительном файле данных S3.

Мы изучали, зависят ли эффекты вмешательства от возраста пациенток во всех сравнениях, а также от факторов, связанных с реализацией вмешательства: продолжительности культивирования без нарушения условий, различий в протоколах отбора эмбрионов и продолжительности инкубации до оценки эмбрионов — дня переноса. Мы выполнили незапланированный анализ подгрупп, чтобы выяснить, различаются ли эффекты при переносе свежих и замороженных эмбрионов. Проведены пять анализов чувствительности: добавление агрегированных данных исследований без IPD; сравнение анализа в соответствии с назначенным лечением с анализом по протоколу; анализ популяций с полными наблюдениями; внесение в модель поправок на ковариаты, доступные во всех исследованиях, — возраст, индекс массы тела и число предшествующих попыток применения вспомогательных репродуктивных технологий; построение моделей без поправок. Эффекты малых исследований и возможную публикационную систематическую ошибку изучали с помощью воронкообразных графиков и тестов Эггера. Для оценки общей достоверности доказательств использовали критерии GRADE с учётом риска систематической ошибки в исследованиях, косвенности, несогласованности, неточности и публикационной систематической ошибки (Holger Schünemann, 2013).

Результаты

Девять исследований, представленных в 10 публикациях и включённых в Кокрейновский обзор 2019 г. (Kahraman и соавт., 2012; Rubio и соавт., 2014; Park и соавт., 2015; Goodman и соавт., 2016; Wu и соавт., 2016; Kaser и соавт., 2017; Barberet и соавт., 2018; Yang и соавт., 2018; Kovacs и соавт., 2019), соответствовали критериям включения в обзор. Новый поиск литературы за 2019–2025 гг. выявил 244 исследования. После удаления дубликатов мы просмотрели названия и аннотации 126 исследований. Для полнотекстовой оценки отобрали 23 исследования. Ещё девять исследований, представленных в 10 публикациях и выявленных новым поиском, соответствовали критериям включения в обзор (Foong и соавт., 2019; Brahmbhatt и соавт., 2021; Guo и соавт., 2021; Ahlstrom и соавт., 2022; Meng и соавт., 2022; Zhang и соавт., 2022; Kieslinger и соавт., 2023, 2025; Bhide и соавт., 2024; Sacks и соавт., 2024). Таким образом, критериям включения в этот обзор соответствовали в общей сложности 18 исследований, представленных в 20 публикациях, с 10 414 участниками (Kahraman, 2013; Rubio и соавт., 2014; Park и соавт., 2015; Goodman и соавт., 2016; Wu и соавт., 2016; Insua и соавт., 2017; Kaser и соавт., 2017; Barberet и соавт., 2018; Yang и соавт., 2018; Foong и соавт., 2019; Kovacs и соавт., 2019; Brahmbhatt и соавт., 2021; Guo и соавт., 2021; Ahlstrom и соавт., 2022; Meng и соавт., 2022; Zhang и соавт., 2022; Kieslinger и соавт., 2023, 2025; Bhide и соавт., 2024; Sacks и соавт., 2024). Мы связались с авторами всех 18 исследований и запросили данные на уровне исследований и обезличенные индивидуальные данные участников.

В основной анализ включены восемь исследований, представленных в девяти публикациях, с IPD 5642 участников (Kahraman, 2013; Park и соавт., 2015; Barberet и соавт., 2018; Yang и соавт., 2018; Kovacs и соавт., 2019; Ahlstrom и соавт., 2022; Kieslinger и соавт., 2023, 2025; Bhide и соавт., 2024).

Из 10 оставшихся исследований в заранее запланированный анализ чувствительности мы включили агрегированные данные опубликованных отчётов восьми исследований, представленных в девяти публикациях, с 3452 участниками (Rubio и соавт., 2014; Goodman и соавт., 2016; Wu и соавт., 2016; Insua и соавт., 2017; Kaser и соавт., 2017; Guo и соавт., 2021; Meng и соавт., 2022; Zhang и соавт., 2022; Sacks и соавт., 2024). Данные двух исследований с 1320 участниками исключены из-за неясного представления результатов (Foong и соавт., 2019; Brahmbhatt и соавт., 2021). Процесс поиска и отбора отражён на блок-схеме PRISMA на рис. 1.

Перечень включённых исследований с IPD, включённых исследований без IPD с причинами недоступности данных и исключённых исследований с причинами исключения приведён в дополнительной таблице S1. Восемь исследований, представленных в девяти публикациях, с 3551 участником изучали эффект культивирования без нарушения условий (Kahraman, 2013; Park и соавт., 2015; Wu и соавт., 2016; Barberet и соавт., 2018; Guo и соавт., 2021; Kieslinger и соавт., 2023, 2025; Bhide и соавт., 2024; Sacks и соавт., 2024); семь исследований с 3924 участниками оценивали эффект морфокинетических параметров для отбора эмбрионов (Goodman и соавт., 2016; Kaser и соавт., 2017; Guo и соавт., 2021; Ahlstrom и соавт., 2022; Kieslinger и соавт., 2023; Bhide и соавт., 2024; Sacks и соавт., 2024); 11 исследований, представленных в 12 публикациях, с 6966 участниками оценивали систему TLI в целом — культивирование без нарушения условий и морфокинетические параметры (Rubio и соавт., 2014; Insua и соавт., 2017; Yang и соавт., 2018; Foong и соавт., 2019; Kovacs и соавт., 2019; Brahmbhatt и соавт., 2021; Guo и соавт., 2021; Meng и соавт., 2022; Zhang и соавт., 2022; Kieslinger и соавт., 2023; Bhide и соавт., 2024; Sacks и соавт., 2024). Четыре исследования имели три группы с общей контрольной группой (Guo и соавт., 2021; Kieslinger и соавт., 2023, 2025; Bhide и соавт., 2024; Sacks и соавт., 2024).

Характеристики включённых исследований подробно приведены в таблице 1. Характеристики участников исследований, предоставивших индивидуальные данные, обобщены в дополнительной таблице S2. В исследованиях использовали различные системы TLI: Embryoscope, Embryoscope+, Geri и Primovision, выпуск которой в настоящее время прекращён. Подробные сведения о морфокинетических параметрах, оцениваемых этими системами, и параметрах, использованных во включённых исследованиях, приведены в дополнительной таблице S3. Поскольку морфокинетические параметры могут различаться между версиями программного обеспечения и разными системами покадровой съёмки, фактически указанные параметры также перечислены и обобщены в дополнительной таблице S3.

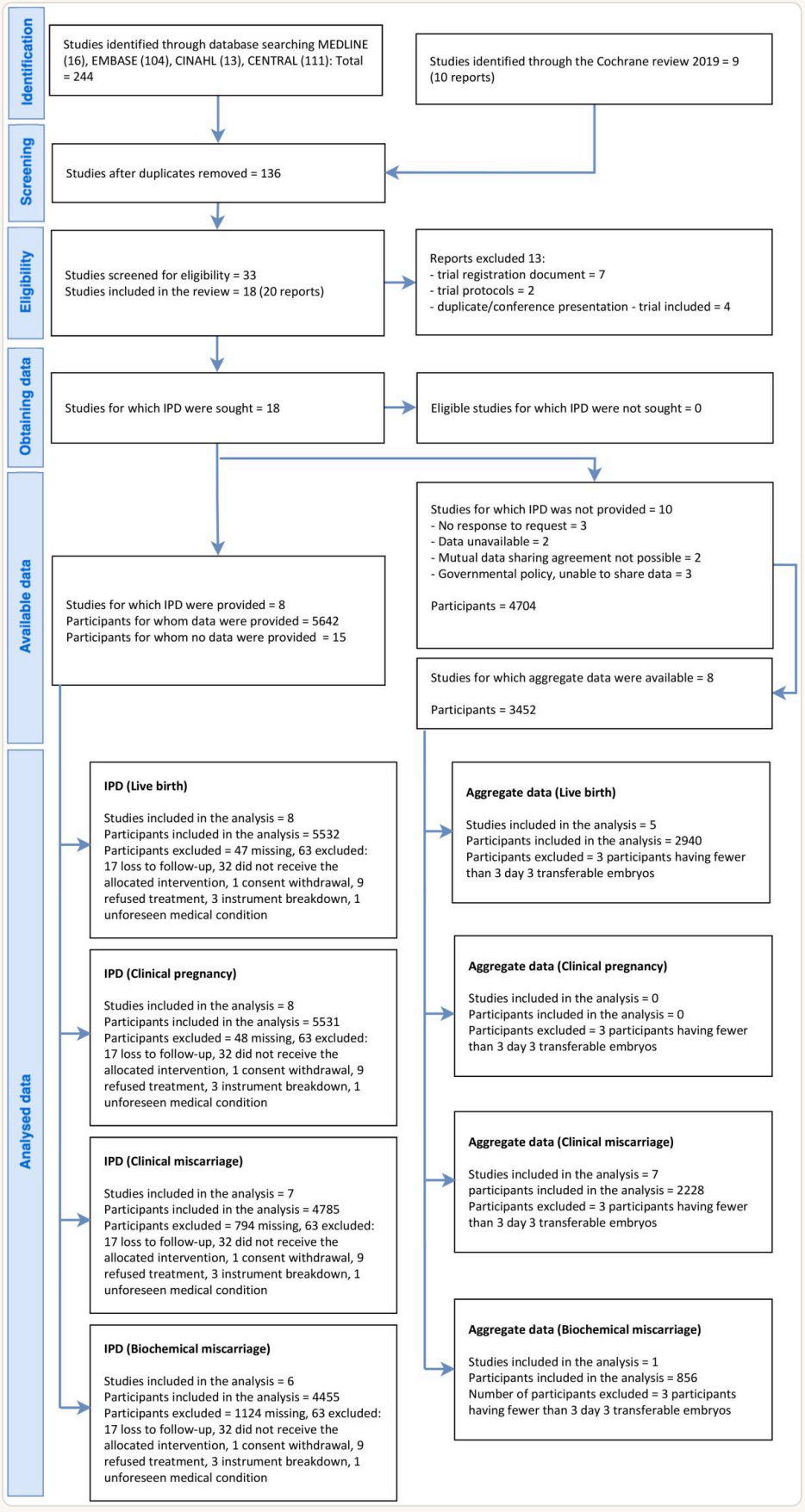
На основании опубликованных статей четыре из восьми исследований, включённых в анализ IPD, были оценены как имеющие низкий риск систематической ошибки, два вызывали некоторые опасения, а два — серьёзные опасения. Эти опасения в основном касались выбора представленных результатов, отклонений от запланированного вмешательства и отсутствующих данных об исходах. Получение IPD позволило улучшить оценку четырёх исследований. Теперь все восемь исследований расцениваются как имеющие низкий риск систематической ошибки. Подробная оценка риска систематической ошибки для всех отдельных исследований, включая предоставившие IPD и сообщившие только агрегированные данные, представлена на рис. 2 и в дополнительной таблице S4. Мы проверили достоверность каждого исследования, включённого в анализ IPD. По результатам этой оценки ни одно исследование с IPD не было исключено, и в метаанализе использованы все доступные IPD. Подробные сведения о проверках достоверности приведены в дополнительном файле данных S4.

Основной анализ

Результаты отдельных исследований и объединённый эффект метаанализа для всех трёх сравнений по исходам живорождения, клинической беременности, потери биохимической беременности, выкидыша, массы тела при рождении и гестационного возраста при рождении подробно представлены в таблице 2 и на рис. 3. Лесовидные диаграммы всех трёх сравнений для живорождения и клинической беременности приведены на дополнительном рис. S1. Результаты по многоплодной беременности и большим и малым врождённым порокам развития подробно представлены в дополнительной таблице S5; метаанализ этих исходов не проводили из-за их низкой частоты. Мы не смогли представить результаты по мертворождению ввиду отсутствия или ограниченной доступности соответствующих данных. Ниже приведено обобщение результатов метаанализа для каждого сравнения и исхода.

Эффект системы TLI в целом

Метаанализ IPD не выявил значимого эффекта системы TLI ни на один исход при её одновременном использовании для культивирования эмбрионов без нарушения условий и их отбора по морфокинетическим параметрам в сравнении с культивированием с нарушением условий и стандартным морфологическим отбором. Четыре исследования предоставили данные о живорождении у 2913 участников и клинической беременности у 2909 участников. Скорректированное отношение шансов (сОШ) составило 0,97 для живорождения (95% ДИ 0,81–1,15; 95% прогностический интервал 0,66–1,42; $t^2 = 0,00$), что соответствует абсолютной разнице рисков −0,7% (95% ДИ от −4,9% до 3,4%), и 1,00 для клинической беременности (95% ДИ 0,85–1,18; 95% прогностический интервал 0,69–1,45; $t^2 = 0,00$), что соответствует абсолютной разнице рисков 0,0% (95% ДИ от −4,0% до 4,1%). Межисследовательская неоднородность для обоих исходов была пренебрежимо малой. (В тексте результатов оригинала используется обозначение t^2, а в методах и таблицах для межисследовательской дисперсии указано τ^2 – прим. переводчика.) Четыре исследования с 2906 участниками предоставили данные о выкидыше и потере биохимической беременности: сОШ для выкидыша составило 1,10 (95% ДИ 0,79–1,54; 95% прогностический интервал 0,53–2,29; $t^2 = 0,00$), что соответствует абсолютной разнице рисков 0,6% (95% ДИ от −1,4% до 3,4%), а для потери биохимической беременности — 0,93 (95% ДИ 0,46–1,87; 95% прогностический интервал 0,23–3,70; $t^2 = 0,06$), при абсолютной разнице рисков −0,4% (95% ДИ от −3,1% до 4,7%). В целом неоднородность была низкой, хотя прогностические интервалы были широкими и пересекали линию отсутствия эффекта. Три исследования предоставили данные о массе тела при рождении у 748 участников и гестационном возрасте при рождении у 740 участников. Разница средних составила −33,56 для массы тела при рождении (95% ДИ от −116,65 до 49,53; 95% прогностический интервал от −572,21 до 505,09; $t^2 = 0,00$) и −0,02 для гестационного возраста при рождении (95% ДИ от −0,31 до 0,28; 95% прогностический интервал от −1,90 до 1,87; $t^2 = 0,00$). Для всех исходов оценки эффекта были близки к значению отсутствия эффекта, а межисследовательская неоднородность была небольшой.



• **Рис. 1. Блок-схема PRISMA.** PRISMA — предпочтительные элементы отчётности для систематических обзоров и метаанализов; IPD — индивидуальные данные участников.

Выявление. Исследования, выявленные при поиске в базах данных: MEDLINE — 16, EMBASE — 104, CINAHL — 13, CENTRAL — 111; всего — 244. В Кокрейновском обзоре 2019 г. выявлены 9 исследований, представленных в 10 публикациях.
Скрининг. После удаления дубликатов осталось 136 исследований.
Оценка соответствия критериям. На соответствие критериям оценены 33 исследования. В обзор включены 18 исследований, представленных в 20 публикациях. Исключены 13 публикаций: регистрационные документы исследований — 7; протоколы исследований — 2; дубликаты / сообщения на конференциях об исследованиях, уже включённых в обзор, — 4.
Получение данных. IPD запрошены для 18 исследований. Подходящих исследований, для которых IPD не запрашивали, — 0.
Доступные данные. IPD предоставлены для 8 исследований; данные предоставлены для 5642 участников; данные не предоставлены для 15 участников. IPD не предоставлены для 10 исследований: отсутствие ответа на запрос — 3; данные недоступны — 2; невозможность заключить двустороннее соглашение об обмене данными — 2; государственная политика, не позволяющая передавать данные, — 3. Число участников — 4704. Агрегированные данные были доступны для 8 исследований; число участников — 3452.

Проанализированные данные.
IPD — живорождение: в анализ включены 8 исследований и 5532 участника. Исключены участники с отсутствующими данными — 47; исключены по другим причинам — 63: потеря для последующего наблюдения — 17; неполучение назначенного вмешательства — 32; отзыв согласия — 1; отказ от лечения — 9; поломка оборудования — 3; непредвиденное заболевание — 1.
Агрегированные данные — живорождение: в анализ включены 5 исследований и 2940 участников. Исключены 3 участника, имевших менее 3 эмбрионов, пригодных для переноса на 3-и сутки.
IPD — клиническая беременность: в анализ включены 8 исследований и 5531 участник. Исключены участники с отсутствующими данными — 48; исключены по другим причинам — 63: потеря для последующего наблюдения — 17; неполучение назначенного вмешательства — 32; отзыв согласия — 1; отказ от лечения — 9; поломка оборудования — 3; непредвиденное заболевание — 1.
Агрегированные данные — клиническая беременность: в анализ включены 0 исследований и 0 участников. Исключены 3 участника, имевших менее 3 эмбрионов, пригодных для переноса на 3-и сутки.
IPD — потеря клинической беременности: в анализ включены 7 исследований и 4785 участников. Исключены участники с отсутствующими данными — 794; исключены по другим причинам — 63: потеря для последующего наблюдения — 17; неполучение назначенного вмешательства — 32; отзыв согласия — 1; отказ от лечения — 9; поломка оборудования — 3; непредвиденное заболевание — 1.
Агрегированные данные — потеря клинической беременности: в анализ включены 7 исследований и 2228 участников. Исключены 3 участника, имевших менее 3 эмбрионов, пригодных для переноса на 3-и сутки.
IPD — потеря биохимической беременности: в анализ включены 6 исследований и 4455 участников. Исключены участники с отсутствующими данными — 1124; исключены по другим причинам — 63: потеря для последующего наблюдения — 17; неполучение назначенного вмешательства — 32; отзыв согласия — 1; отказ от лечения — 9; поломка оборудования — 3; непредвиденное заболевание — 1.
Агрегированные данные — потеря биохимической беременности: в анализ включено 1 исследование и 856 участников. Исключены 3 участника, имевших менее 3 эмбрионов, пригодных для переноса на 3-и сутки.

- **Таблица 1. Характеристики включённых исследований.**

Исследования с индивидуальными данными участников							
№	**Идентификатор исследования**	**Дизайн исследования / страна**	**Участники**	**Вмешательство**	**Контроль**	**Сравнение**	**Исходы, использованные в анализе**
1	Kahraman (2013)	Одноцентровое РКИ, Турция	Пары с бесплодием, проходящие ИКСИ с собственными ооцитами, при наличии [3]8 ооцитов Возраст женщины <35 лет, 1-я или 2-я попытка лечения Только переносы свежих эмбрионов n = 64	TLI с культивированием без нарушения условий и стандартной оценкой эмбрионов Запланировано n = 38 Проанализировано n = 33 Число перенесённых эмбрионов: n = 33	Стандартная инкубация и стандартная оценка эмбрионов Запланировано n = 38 Проанализировано n = 31 Число перенесённых эмбрионов: n = 31	Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий Перенос на 5-е сутки	Частота живорождения[1], частота клинической беременности[1], частота потери клинической беременности[1], частота потери биохимической беременности[2]
2	Park (2015)	Одноцентровое РКИ, Швеция	Пары с бесплодием, проходящие ИКСИ с собственными ооцитами, при наличии как минимум 1 ооцита Только 1-я попытка лечения Только переносы	TLI с культивированием без нарушения условий и стандартной оценкой эмбрионов Запланировано n = 241 Проанализировано n = 240[#] Число перенесённых эмбрионов: n = 226[#]	Стандартная инкубация и стандартная оценка эмбрионов Запланировано n = 124 Проанализировано n = 124[#] Число перенесённых эмбрионов: n = 117[#]	Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий Перенос на 2-е сутки	Частота живорождения[1], частота клинической беременности[1], частота потери клинической беременности[2]

[#]: анализ в соответствии с назначенным лечением; [^]: анализ в соответствии с фактически полученным лечением; [*]: полный анализ; TLI: покадровая съёмка; MK: морфокинетические параметры для отбора эмбрионов; SM: стандартная морфологическая оценка для отбора эмбрионов.
[1] указывает, что данные, использованные в анализе, приведены в опубликованной статье; [2] указывает, что данные, использованные в анализе, не приведены в опубликованной статье или были изменены; [3] указывает, что сведения о частоте живорождения были извлечены из последующего исследования (Insua и соавт., 2017).

Прим. переводчика: перед числом 8 в оригинале напечатана надстрочная цифра 3; точное условие включения неясно.

Исследования с индивидуальными данными участников							
№	**Идентификатор исследования**	**Дизайн исследования / страна**	**Участники**	**Вмешательство**	**Контроль**	**Сравнение**	**Исходы, использованные в анализе**
			свежих эмбрионов n = 364				
3	Barberet (2018)	Одноцентровое РКИ, Франция	Пары с бесплодием, проходящие ИКСИ с собственными ооцитами, при наличии как минимум 6 зрелых ооцитов Возраст ≤42 лет Только переносы свежих эмбрионов n = 386	TLI с культивированием без нарушения условий и стандартной оценкой эмбрионов Запланировано n = 191 Проанализировано n = 189^ Число перенесённых эмбрионов: n = 259^	Стандартная инкубация и стандартная оценка эмбрионов Запланировано n = 195 Проанализировано n = 197^ Число перенесённых эмбрионов: n = 273^	Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий Перенос на 5-е сутки	Частота живорождения[2], частота клинической беременности[2], частота потери клинической беременности[2], частота потери биохимической беременности[2]
4	Yang (2018)	Одноцентровое РКИ по оценке не меньшей эффективности, Китай	Пары с различными причинами бесплодия, проходящие ЭКО/ИКСИ с собственными ооцитами Возраст ≤36 лет, 1-я и 2-я попытки лечения Только переносы свежих эмбрионов n = 585	TLI с культивированием без нарушения условий, морфокинетической оценкой и переносом на 3-и сутки Запланировано n = 300 Проанализировано n = 290# Число перенесённых эмбрионов: n = 290# Проанализировано n = 261 Число перенесённых эмбрионов: n = 261	Стандартная инкубация, стандартная оценка эмбрионов и перенос на 5-е сутки Запланировано n = 300 Проанализировано n = 295# Число перенесённых эмбрионов: n = 306# Проанализировано n = 256 Число перенесённых эмбрионов: n = 256	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом Перенос на 3-и или 5-е сутки	Частота живорождения[1], частота клинической беременности[1], частота потери клинической беременности[2], частота потери биохимической беременности[2]
5	Kovacs (2019)	Двухцентровое РКИ, Венгрия	Пары с различными причинами бесплодия, проходящие ЭКО/ИКСИ с собственными ооцитами Возраст <36 лет, 1-я или 2-я попытка лечения Только переносы свежих эмбрионов n = 161	TLI с культивированием без нарушения условий и морфокинетической оценкой Запланировано n = 80 Проанализировано n = 80# Число перенесённых эмбрионов: n = 68	Стандартная инкубация и стандартная оценка эмбрионов Запланировано n = 81 Проанализировано n = 81# Число перенесённых эмбрионов: n = 71	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом Перенос на 5-е сутки	Частота живорождения[2], частота клинической беременности[2], частота потери клинической беременности[2], частота потери биохимической беременности[2]
6	Ahlstrom (2022)	Многоцентровое РКИ, Швеция	Пары с различными причинами бесплодия, проходящие ЭКО/ИКСИ с собственными ооцитами, при наличии как минимум 2 бластоцист хорошего качества на 5-е сутки Только переносы свежих эмбрионов n = 776	TLI с культивированием без нарушения условий и морфокинетической оценкой Запланировано n = 387 Проанализировано n = 369* Число перенесённых эмбрионов: n = 369*	TLI с культивированием без нарушения условий и стандартной оценкой эмбрионов Запланировано n = 389 Проанализировано n = 376* Число перенесённых эмбрионов: n = 376*	Отбор эмбрионов: МК в сравнении с SM Перенос на 5-е сутки	Частота живорождения[2], частота клинической беременности[1]
7	Kieslinger (2023)	Многоцентровое трёхгрупповое РКИ, Нидерланды	Пары с различными причинами бесплодия, проходящие ЭКО/ИКСИ с собственными ооцитами Возраст <42 лет, 1-я, 2-я или 3-я попытка лечения Переносы свежих и замороженных эмбрионов n = 1 731	TLI с культивированием без нарушения условий и морфокинетической оценкой Запланировано n = 577 Проанализировано n = 577# Число перенесённых свежих эмбрионов: n = 514# Проанализировано n = 470 Число перенесённых свежих эмбрионов: n = 470 Культивирование без нарушения условий в инкубаторах с покадровой съёмкой Запланировано n = 579 Проанализировано n = 579# Число перенесённых свежих эмбрионов: n = 499#	Стандартная инкубация и стандартная оценка эмбрионов Запланировано n = 575 Проанализировано n = 575# Число перенесённых свежих эмбрионов: n = 521# Проанализировано n = 499 Число перенесённых свежих эмбрионов: n = 499	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий Отбор эмбрионов: МК в сравнении с SM Перенос на 3-и сутки	Частота живорождения[2], частота клинической беременности[2], частота потери клинической беременности[2], частота потери биохимической беременности[2]

#: анализ в соответствии с назначенным лечением; ^: анализ в соответствии с фактически полученным лечением; *: полный анализ; TLI: покадровая съёмка; МК: морфокинетические параметры для отбора эмбрионов; SM: стандартная морфологическая оценка для отбора эмбрионов.
[1] указывает, что данные, использованные в анализе, приведены в опубликованной статье; [2] указывает, что данные, использованные в анализе, не приведены в опубликованной статье или были изменены; [3] указывает, что сведения о частоте живорождения были извлечены из последующего исследования (Insua и соавт., 2017).

Прим. переводчика: перед числом 8 в оригинале напечатана надстрочная цифра 3; точное условие включения неясно.

Исследования с индивидуальными данными участников							
№	**Идентификатор исследования**	**Дизайн исследования / страна**	**Участники**	**Вмешательство**	**Контроль**	**Сравнение**	**Исходы, использованные в анализе**
				Проанализировано n = 474 Число перенесённых свежих эмбрионов: n = 474			
8	Bhide (2024)	Многоцентровое трёхгрупповое РКИ, Великобритания	Пары с различными причинами бесплодия, проходящие ЭКО/ИКСИ с собственными ооцитами Возраст 18–42 года, 1-я, 2-я или 3-я попытка лечения Переносы свежих и замороженных эмбрионов n = 1 575	TLI с культивированием без нарушения условий и морфокинетической оценкой Запланировано n = 525 Проанализировано n = 520# Число перенесённых эмбрионов n = 604 Культивирование без нарушения условий в инкубаторах с покадровой съёмкой Запланировано n = 525 Проанализировано n = 516# Число перенесённых эмбрионов n = 609	Стандартная инкубация и стандартная оценка эмбрионов Запланировано n = 525 Проанализировано n = 522# Число перенесённых эмбрионов n = 584	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий Отбор эмбрионов: MK в сравнении с SM Перенос на 3-и или 5-е сутки	Частота живорождения[2], частота клинической беременности[2], частота потери клинической беременности[2], частота потери биохимической беременности[2]
Исследования с агрегированными данными							
№	**Идентификатор исследования**	**Дизайн исследования / страна**	**Участники**	**Вмешательство**	**Контроль**	**Сравнение**	
1	Rubio (2014)	Двухцентровое РКИ, Испания	Пары с различными причинами бесплодия, проходящие ЭКО/ИКСИ с собственными или донорскими ооцитами Возраст 20–38 лет, 1-я или 2-я попытка лечения Только переносы свежих эмбрионов n = 856	TLI с культивированием без нарушения условий и морфокинетической оценкой Запланировано n = 444 Проанализировано n = 438# Число перенесённых эмбрионов: n = 775#	Стандартная инкубация и стандартная оценка эмбрионов Запланировано n = 412 Проанализировано n = 405# Число перенесённых эмбрионов: n = 699#	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом Перенос на 3-и или 5-е сутки	Частота живорождения[3], частота клинической беременности[1], частота потери биохимической беременности[1]
2	Goodman (2016)	Одноцентровое РКИ, США	Пары с различными причинами бесплодия, проходящие ЭКО/ИКСИ с собственными ооцитами Возраст 18–43 года Только переносы свежих эмбрионов n = 300	TLI с культивированием без нарушения условий и морфокинетической оценкой Запланировано n = 150 Проанализировано n = 119# Число перенесённых эмбрионов: n = 239#	TLI с культивированием без нарушения условий и стандартной оценкой эмбрионов Запланировано n = 150 Проанализировано n = 116# Число перенесённых эмбрионов: n = 221#	Отбор эмбрионов: MK в сравнении с SM Перенос на 3-и или 5-е сутки	Частота клинической беременности[1]
3	Wu (2016)	Пилотное одноцентровое РКИ, США	Пары с различными причинами бесплодия, проходящие ЭКО/ИКСИ с собственными ооцитами Только переносы свежих эмбрионов n = 49	TLI с культивированием без нарушения условий и стандартной оценкой эмбрионов Запланировано n = 24 Проанализировано n = 16 Данные о числе перенесённых эмбрионов отсутствуют	Стандартная инкубация и стандартная оценка эмбрионов Запланировано n = 25 Проанализировано n = 15 Данные о числе перенесённых эмбрионов отсутствуют	Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий Перенос на 3-и сутки	Частота клинической беременности[1]
4	Kaser (2017)	Пилотное одноцентровое трёхгрупповое РКИ, США	Женщины с различными причинами бесплодия, использующие собственные ооциты Возраст <41 года, менее четырёх предшествующих процедур получения ооцитов Только переносы свежих эмбрионов n = 163	TLI с культивированием без нарушения условий, морфокинетической оценкой и переносом на 3-и сутки Запланировано n = 56 Проанализировано n = 56# Число перенесённых эмбрионов: n = 55# Проанализировано n = 49^ Число перенесённых эмбрионов: n = 49^ TLI с культивированием без нарушения условий, морфокинетической	TLI с культивированием без нарушения условий, стандартной оценкой эмбрионов и переносом на 5-е сутки Запланировано n = 53 Проанализировано n = 53# Число перенесённых эмбрионов: n = 50# Проанализировано n = 53^ Число перенесённых эмбрионов: n = 53^	Отбор эмбрионов: MK в сравнении с SM Перенос на 3-и или 5-е сутки	Частота клинической беременности[1]

#: анализ в соответствии с назначенным лечением; ^: анализ в соответствии с фактически полученным лечением; *: полный анализ; TLI: покадровая съёмка; MK: морфокинетические параметры для отбора эмбрионов; SM: стандартная морфологическая оценка для отбора эмбрионов.
[1] указывает, что данные, использованные в анализе, приведены в опубликованной статье; [2] указывает, что данные, использованные в анализе, не приведены в опубликованной статье или были изменены; [3] указывает, что сведения о частоте живорождения были извлечены из последующего исследования (Insua и соавт., 2017).

Прим. переводчика: перед числом 8 в оригинале напечатана надстрочная цифра 3; точное условие включения неясно.

Исследования с индивидуальными данными участников							
№	**Идентификатор исследования**	**Дизайн исследования / страна**	**Участники**	**Вмешательство**	**Контроль**	**Сравнение**	**Исходы, использованные в анализе**
				оценкой и переносом на 5-е сутки Запланировано n = 54 Проанализировано n = 54[#] Число перенесённых эмбрионов: n = 52[#] Проанализировано n = 52[^] Число перенесённых эмбрионов: n = 52[^]			
5	Foong (2019)	Многоцентровое РКИ, Канада	Женщины с бесплодием, у которых было <3 предшествующих неудачных циклов ЭКО/ИКСИ n = 899	TLI с культивированием без нарушения условий и морфокинетической оценкой Запланировано n (всего) = 970 Проанализировано n = 593 Данные о числе перенесённых эмбрионов отсутствуют	Стандартная инкубация и стандартная оценка эмбрионов Запланировано n (всего) = 970 Проанализировано n = 306 Данные о числе перенесённых эмбрионов отсутствуют	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом Перенос на 3-и или 5-е сутки	
6	Guo (2021)	Одноцентровое трёхгрупповое РКИ, Китай	Пары с трубным фактором бесплодия, проходящие ЭКО/ИКСИ с собственными ооцитами Возраст ≤37 лет, 1-я попытка лечения Только переносы свежих эмбрионов n = 600	TLI с культивированием без нарушения условий и морфокинетической оценкой Запланировано n = 200 Проанализировано n = 134 Число перенесённых эмбрионов: n = 268 TLI с культивированием без нарушения условий и стандартной оценкой эмбрионов Запланировано n = 200 Проанализировано n = 158 Число перенесённых эмбрионов: n = 316	Стандартная инкубация и стандартная оценка эмбрионов Запланировано n = 200 Проанализировано n = 132 Число перенесённых эмбрионов: n = 264	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий Отбор эмбрионов: MK в сравнении с SM Перенос на 3-и сутки	Частота живорождения[1], частота клинической беременности[1]
7	Brahmbhatt (2021)	Одноцентровое РКИ, Индия	Пары с трубным фактором бесплодия, проходящие ЭКО/ИКСИ с собственными ооцитами Возраст 20–35 лет, 1-я попытка лечения или 2-я попытка после первой успешной попытки лечения Только переносы замороженных эмбрионов n = 350	TLI с культивированием без нарушения условий и морфокинетической оценкой Запланировано n = 170 Проанализировано n = 170 Данные о числе перенесённых эмбрионов отсутствуют	Стандартная инкубация и стандартная оценка эмбрионов Запланировано n = 180 Проанализировано n = 180 Данные о числе перенесённых эмбрионов отсутствуют	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом Перенос на 5-е сутки	
8	Meng (2022)	Одноцентровое РКИ, Китай	Пары с различными причинами бесплодия, проходящие ЭКО/ИКСИ с собственными ооцитами Возраст 20–35 лет, 1-я попытка лечения или 2-я попытка после первой успешной попытки лечения Переносы свежих и замороженных эмбрионов n = 142	TLI с культивированием без нарушения условий и морфокинетической оценкой Запланировано n = 68 Проанализировано n = 61 Число перенесённых эмбрионов: n = 61	Стандартная инкубация и стандартная оценка эмбрионов Запланировано n = 71 Проанализировано n = 71 Число перенесённых эмбрионов: n = 71	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом Перенос на 3-и сутки	Частота живорождения[1], частота клинической беременности[1]
9	Zhang (2022)	Многоцентровое РКИ, Китай	Пары с различными причинами бесплодия, проходящие ЭКО/ИКСИ с собственными ооцитами Возраст 20–35 лет, 1-я попытка лечения Переносы свежих и	TLI с культивированием без нарушения условий и морфокинетической оценкой Запланировано n = 612 Проанализировано n = 583 Число перенесённых эмбрионов: n = 1 452	Стандартная инкубация и стандартная оценка эмбрионов Запланировано n = 612 Проанализировано n = 599 Число перенесённых эмбрионов: n = 1 522	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом Перенос на 3-и сутки	Частота живорождения[1]

[#]: анализ в соответствии с назначенным лечением; [^]: анализ в соответствии с фактически полученным лечением; [*]: полный анализ; TLI: покадровая съёмка; MK: морфокинетические параметры для отбора эмбрионов; SM: стандартная морфологическая оценка для отбора эмбрионов.
[1] указывает, что данные, использованные в анализе, приведены в опубликованной статье; [2] указывает, что данные, использованные в анализе, не приведены в опубликованной статье или были изменены; [3] указывает, что сведения о частоте живорождения были извлечены из последующего исследования (Insua и соавт., 2017).

Прим. переводчика: перед числом 8 в оригинале напечатана надстрочная цифра 3; точное условие включения неясно.

Исследования с индивидуальными данными участников							
№	**Идентификатор исследования**	**Дизайн исследования / страна**	**Участники**	**Вмешательство**	**Контроль**	**Сравнение**	**Исходы, использованные в анализе**
			замороженных эмбрионов n = 1 224				
10	Sacks (2024)	Пилотное одноцентровое трёхгрупповое РКИ, Израиль	Пары с различными причинами бесплодия, проходящие ИКСИ с собственными ооцитами Возраст ≤40 лет, 1-я, 2-я или 3-я попытка лечения Переносы свежих и замороженных эмбрионов n = 121	TLI с культивированием без нарушения условий и морфокинетической оценкой Запланировано n = 37 Проанализировано n = 32 Число перенесённых эмбрионов: n = 45 TLI с культивированием без нарушения условий и стандартной оценкой эмбрионов Запланировано n = 42 Проанализировано n = 36 Число перенесённых эмбрионов: n = 47	Стандартная инкубация и стандартная оценка эмбрионов Запланировано n = 42 Проанализировано n = 34 Число перенесённых эмбрионов: n = 46	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий Отбор эмбрионов: MK в сравнении с SM Перенос на 3-и или 5-е сутки	Частота живорождения[1], частота клинической беременности[1]

[#]: анализ в соответствии с назначенным лечением; [^]: анализ в соответствии с фактически полученным лечением; [*]: полный анализ; TLI: покадровая съёмка; MK: морфокинетические параметры для отбора эмбрионов; SM: стандартная морфологическая оценка для отбора эмбрионов.
[1] указывает, что данные, использованные в анализе, приведены в опубликованной статье; [2] указывает, что данные, использованные в анализе, не приведены в опубликованной статье или были изменены; [3] указывает, что сведения о частоте живорождения были извлечены из последующего исследования (Insua и соавт., 2017).

Прим. переводчика: перед числом 8 в оригинале напечатана надстрочная цифра 3; точное условие включения неясно.

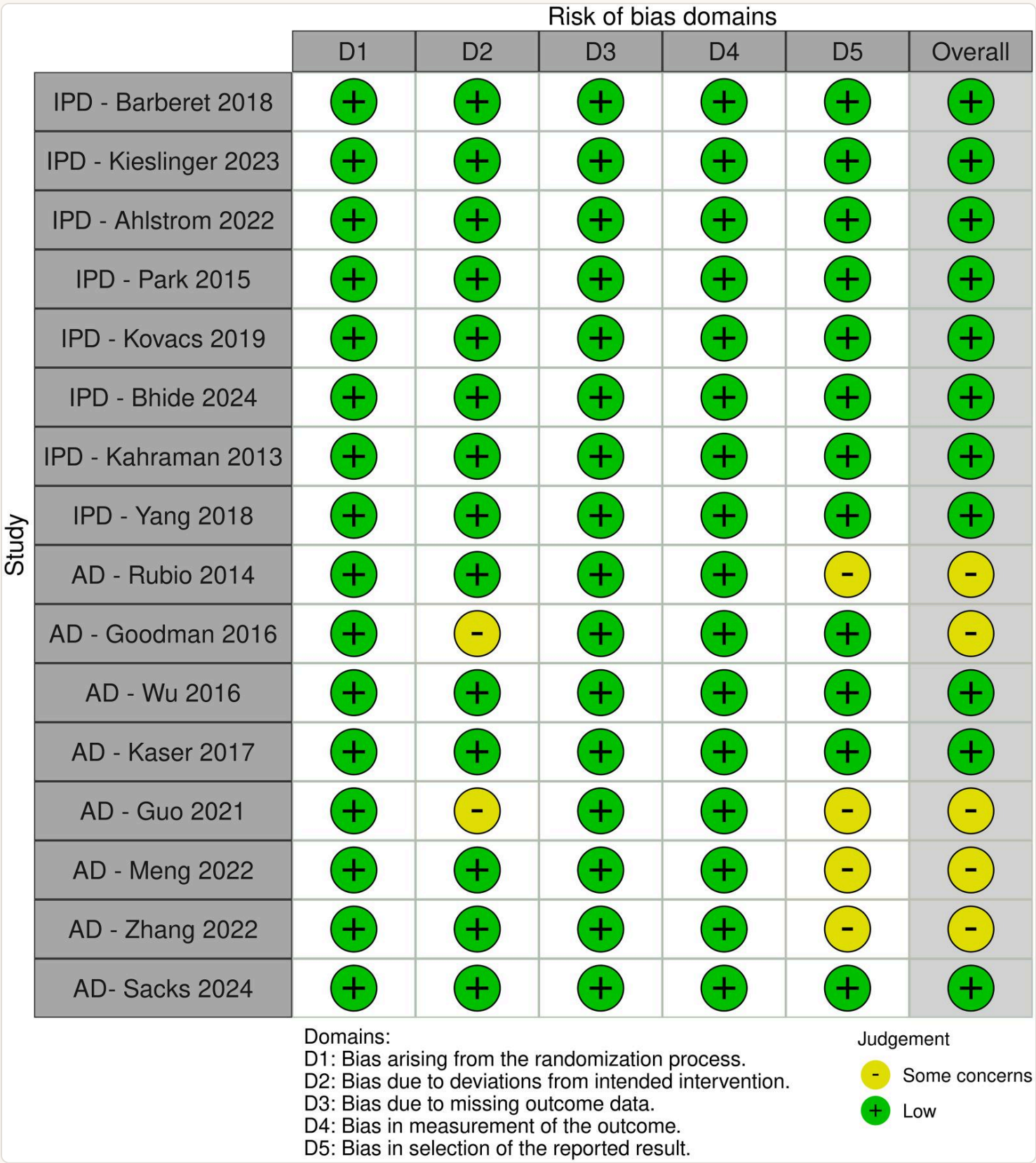


Рис. 2. Риск систематической ошибки во включённых исследованиях.

Области риска систематической ошибки: D1 — систематическая ошибка, связанная с процессом рандомизации; D2 — систематическая ошибка вследствие отклонений от запланированного вмешательства; D3 — систематическая ошибка вследствие отсутствующих данных об исходах; D4 — систематическая ошибка при измерении исхода; D5 — систематическая ошибка при выборе представленного результата. Overall — общая оценка; Study — исследование; Judgement — оценка; Some

concerns — некоторые опасения; Low — низкий риск. Зелёный круг со знаком «+» — низкий риск; жёлтый круг со знаком «–» — некоторые опасения. IPD — индивидуальные данные участников; AD — агрегированные данные.

Эффект культивирования эмбрионов без нарушения условий

Метаанализ IPD не выявил значимого эффекта культивирования эмбрионов без нарушения условий в сравнении со стандартным культивированием с нарушением условий ни на один исход. В пяти исследованиях с 2971 участником представлены исходы живорождения, клинической беременности и выкидыша. cOШ составило 1,02 для живорождения (95% ДИ 0,84–1,23; 95% прогностический интервал 0,65–1,60; t^2 = 0,01), что соответствует абсолютной разнице рисков 0,5% (95% ДИ от −4,1% до 5,0%); 1,06 для клинической беременности (95% ДИ 0,91–1,24; 95% прогностический интервал 0,83–1,36; t^2 = 0,00; абсолютная разница рисков 1,5%; 95% ДИ от −2,3% до 5,4%); и 1,23 для выкидыша (95% ДИ 0,66–2,26; 95% прогностический интервал 0,37–4,07; t^2 = 0,09), что соответствует абсолютной разнице рисков 1,5% (95% ДИ от −2,3% до 7,5%). Межисследовательская неоднородность была пренебрежимо малой для живорождения и клинической беременности и низкой для выкидыша. Потеря биохимической беременности представлена в четырёх исследованиях с 2641 участником: cOШ 0,88 (95% ДИ 0,35–2,19; 95% прогностический интервал 0,13–5,93; t^2 = 0,11), что соответствует абсолютной разнице рисков −0,7% (95% ДИ от −3,8% до 6,3%). Неоднородность для этого исхода была от низкой до умеренной, а прогностические интервалы — широкими, что отражает значительную неопределённость возможных эффектов в разных условиях. Три исследования предоставили данные о массе тела при рождении у 750 участников и гестационном возрасте при рождении у 738 участников. Разница средних составила −4,66 для массы тела при рождении (95% ДИ от −87,94 до 78,62; 95% прогностический интервал от −544,56 до 535,23; t^2 = 0,00) и −0,05 для гестационного возраста при рождении (95% ДИ от −0,32 до 0,22; 95% прогностический интервал от −1,82 до 1,72; t^2 = 0,00). В целом направление и величина оценённых эффектов были сходными в разных исследованиях и для разных исходов.

Эффект морфокинетических параметров для отбора эмбрионов

Метаанализ IPD не выявил значимого эффекта использования морфокинетических параметров для отбора эмбрионов в сравнении со стандартной морфологической оценкой для отбора ни на один из представленных исходов. Три исследования предоставили данные о живорождении у 2937 участников и клинической беременности у 2938 участников. cOШ составило 0,92 для живорождения (95% ДИ 0,78–1,07; 95% прогностический интервал 0,33–2,53; t^2 = 0,00; абсолютная разница рисков −2,0%; 95% ДИ от −5,7% до 1,6%) и 0,94 для клинической беременности (95% ДИ 0,88–1,10; 95% прогностический интервал 0,35–2,51; t^2 = 0,00; абсолютная разница рисков −1,5%; 95% ДИ от −3,2% до 2,4%). Межисследовательская неоднородность для обоих исходов была пренебрежимо малой, хотя прогностические интервалы были широкими и пересекали линию отсутствия эффекта. Выкидыш и потеря биохимической беременности представлены в двух исследованиях с 2194 участниками: cOШ для выкидыша составило 1,12 (95% ДИ 0,72–1,75; t^2 = 0,04), что соответствует абсолютной разнице рисков 0,8% (95% ДИ от −1,9% до 4,6%), а для потери биохимической беременности — 1,20 (95% ДИ 0,82–1,77; t^2 = 0,00), что соответствует абсолютной разнице рисков 1,1% (95% ДИ от −1,0% до 4,2%). Неоднородность была низкой для выкидыша и пренебрежимо малой для потери биохимической беременности. Три исследования предоставили данные о массе тела при рождении у 1005 участников, а два — о гестационном возрасте при рождении у 691 участника. Разница средних составила −20,27 для массы тела при рождении (95% ДИ от −93,38 до 52,84; 95% прогностический интервал от −494,24 до 753,71; t^2 = 0,00) и 0,10 для гестационного возраста при рождении (95% ДИ от −0,19 до 0,39; 95% прогностический интервал от 0,00 до 2,31; t^2 = 0,00). В совокупности объединённые оценки не указывали на существенный эффект ни на один из оцениваемых исходов.

- **Таблица 2. Результаты основного анализа исходов эффективности и безопасности.**

Исход	Сравнение	Число исследований	Число участников	cОШ (95% ДИ)	Значение p	95% прогностический интервал	τ^2, 95%
Живорождение	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом	4	2 913	0,97 (0,81; 1,15)	0,72	(0,66; 1,42)	0,00 (0,00; 0,26)
Живорождение	Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий	5	2 971	1,02 (0,84; 1,23)	0,87	(0,65; 1,60)	0,01 (0,00; 0,35)
Живорождение	Отбор эмбрионов: MK в сравнении с SM	3	2 937	0,92 (0,78; 1,07)	0,07	(0,33; 2,53)	0,00 (0,00; 0,12)
Клиническая беременность	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом	4	2 909	1,00 (0,85; 1,18)	1,00	(0,69; 1,45)	0,00 (0,00; 0,62)
Клиническая беременность	Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий	5	2 971	1,06 (0,91; 1,24)	0,44	(0,83; 1,36)	0,00 (0,00; 0,10)
Клиническая беременность	Отбор эмбрионов: MK в сравнении с SM	3	2 938	0,94 (0,88; 1,10)	0,45	(0,35; 2,51)	0,00 (0,00; 0,11)
Потеря клинической беременности	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом	4	2 906	1,10 (0,79; 1,54)	0,56	(0,53; 2,29)	0,00 (0,00; 1,33)
Потеря клинической беременности	Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий	5	2 971	1,23 (0,66; 2,26)	0,41	(0,37; 4,07)	0,09 (0,00; 1,52)
Потеря клинической беременности	Отбор эмбрионов: MK в сравнении с SM	2	2 194	1,12 (0,72; 1,75)	0,60	*	0,04 (0,00; 12,81)
Потеря биохимической беременности	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом	4	2 906	0,93 (0,46; 1,87)	0,77	(0,23; 3,70)	0,05 (0,00; 2,33)
Потеря биохимической беременности	Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий	4	2 641	0,88 (0,35; 2,19)	0,68	(0,13; 5,93)	0,11 (0,00; 3,17)
Потеря биохимической беременности	Отбор эмбрионов: MK в сравнении с SM	2	2 194	1,20 (0,82; 1,77)	0,35	*	0,00 (0,00; 4,94)

TLI: покадровая съёмка; MK: морфокинетические параметры для отбора эмбрионов; SM: стандартная морфологическая оценка для отбора эмбрионов; cОШ (95% ДИ): скорректированное отношение шансов (95% доверительные интервалы); прогностический интервал: интервал прогнозирования.
TLI в целом в сравнении со стандартным подходом: общий эффект TLI (культивирование эмбрионов без нарушения условий с использованием морфокинетических параметров для отбора эмбрионов) в сравнении со стандартным подходом (стандартное культивирование эмбрионов / культивирование с нарушением условий со стандартной морфологической оценкой для отбора эмбрионов).
Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий: культивирование эмбрионов без нарушения условий в сравнении со стандартным культивированием / культивированием с нарушением условий при сходных методах отбора эмбрионов в обеих группах.
Отбор эмбрионов: MK в сравнении с SM: морфокинетические параметры в сравнении со стандартной морфологической оценкой для отбора эмбрионов при сходных условиях культивирования эмбрионов.
* Прогностический интервал не рассчитывается при числе исследований менее 3.

Прим. переводчика: отдельные значения в этой таблице расходятся с текстом результатов, рис. 3 и таблицами 5–7; данные в каждом месте приведены как в оригинале.

Мы не смогли включить данные двух исследований ни в метаанализ, ни в анализ агрегированных данных из-за неясного представления результатов, опубликованных только в виде тезисов конференций (Foong и соавт., 2019; Brahmbhatt и соавт., 2021). Foong и соавт. (2019) не выявили значимых различий в частоте клинической беременности при сравнении отбора

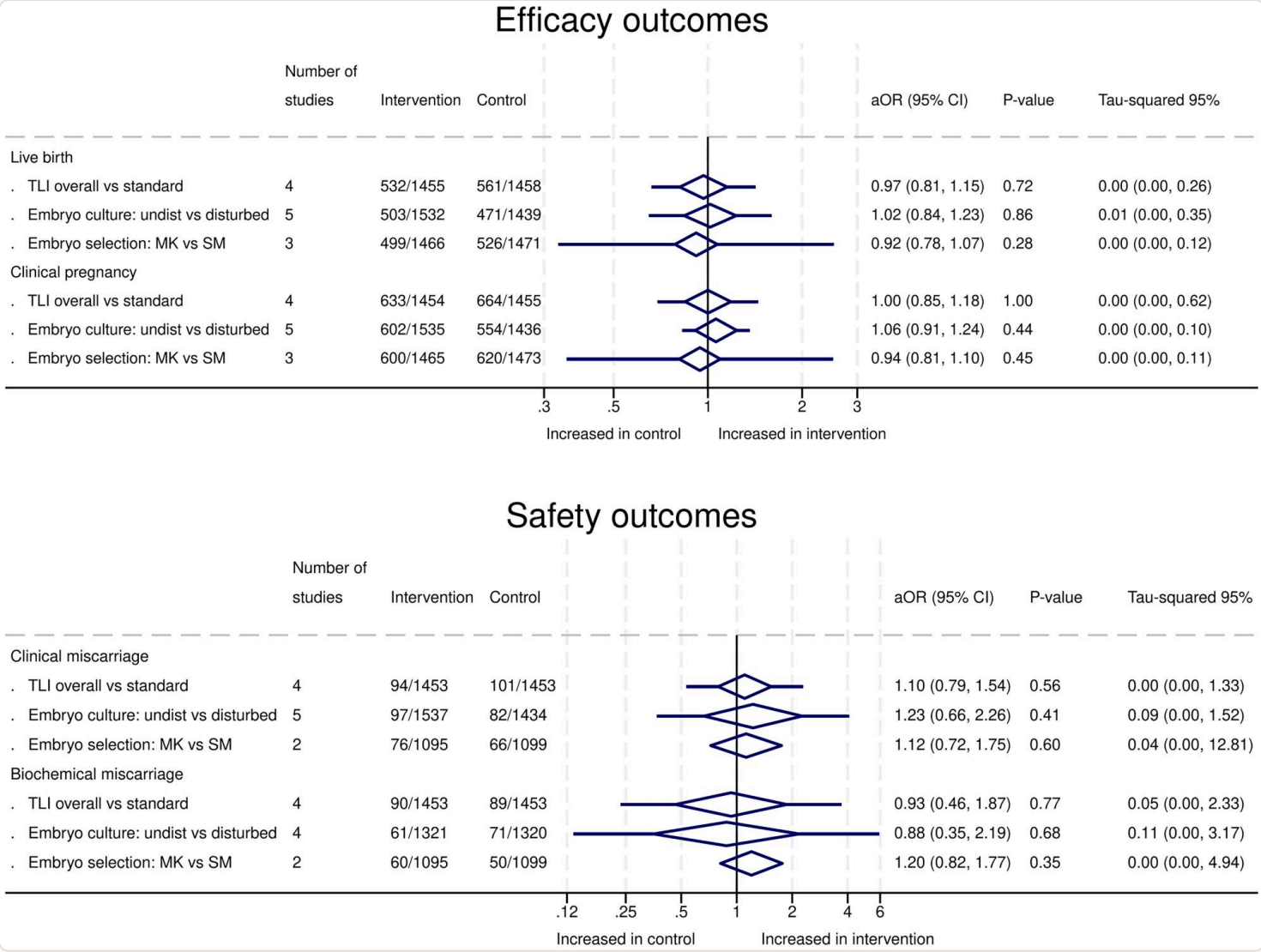
эмбрионов по морфокинетическим параметрам со стандартной морфологической оценкой. Условия культивирования эмбрионов не были указаны, а результаты представлены только в процентах. Brahmbhatt и соавт. (2021) сообщили о значимом повышении частоты имплантации при сравнении систем TLI со стандартными настольными инкубаторами, но не выявили значимых различий в частоте продолжающейся беременности. Данные представлены только в процентах, и оставалось неясным, рассчитаны ли исходы на пациента или на эмбрион.

Анализ подгрупп

Для живорождения ни одно из проверенных взаимодействий — с возрастом, продолжительностью культивирования без нарушения условий, днём переноса эмбрионов или типом переноса свежих либо замороженных эмбрионов — не достигло статистической значимости ни в одном из трёх сравнений. При сравнении культивирования эмбрионов без нарушения условий с культивированием с нарушением условий точечная оценка модификации эффекта возрастом указывала на возможную тенденцию, но доверительный интервал включал значение отсутствия эффекта (ОШ взаимодействия 0,98; 95% ДИ 0,94–1,01) (таблица 3).

Хотя общего эффекта культивирования эмбрионов без нарушения условий на клиническую беременность или выкидыш не наблюдалось, мы выявили признаки модификации эффекта возрастом для обоих исходов при моделировании возраста как непрерывной переменной. С увеличением возраста связь культивирования эмбрионов без нарушения условий с клинической беременностью ослабевала (ОШ взаимодействия 0,95; 95% ДИ 0,92–0,99), как и величина связи с выкидышем (ОШ взаимодействия 0,90; 95% ДИ 0,85–0,96). (В оригинале здесь указан ДИ 0,85–0,96, а в таблице 3 для того же анализа приведён ДИ 0,83–0,98 – прим. переводчика.) Для двух других сравнений — TLI в целом и эффекта отбора эмбрионов по морфокинетическим параметрам — не установлено, что возраст модифицирует эффект вмешательства на клиническую беременность, выкидыш или потерю биохимической беременности.

При сравнении культивирования без нарушения условий с культивированием с нарушением условий продолжительность культивирования без нарушения условий в группе вмешательства — 2, 3, 4 или 5 дней — не влияла ни на один из представленных исходов. Аналогично при оценке эффекта морфокинетических параметров для отбора эмбрионов день переноса — 2, 3, 4, 5 или 6-й, — отражавший объём и характер дополнительной информации, не влиял ни на один из представленных исходов. Мы не смогли оценить влияние предшествующих неблагоприятных репродуктивных исходов и этнической принадлежности в разных сравнениях, поскольку в ряде исследований эти данные отсутствовали. Подробные результаты анализа подгрупп приведены в таблице 3.



• **Рис. 3. Лесовидные диаграммы объединённых скорректированных отношений шансов в исследованиях с IPD для исходов эффективности и безопасности в трёх сравнениях.** IPD — индивидуальные данные участников; TLI — покадровая съёмка; MK — морфокинетические параметры для отбора эмбрионов; SM — стандартная морфологическая оценка для отбора эмбрионов; OR (ОШ) — отношение шансов; aOR (сОШ) — скорректированное отношение шансов. Ромбы обозначают объединённую оценку сОШ и 95% доверительный интервал. Горизонтальные линии обозначают прогностические интервалы. TLI в целом в сравнении со стандартным подходом: общий эффект TLI — культивирования эмбрионов без нарушения условий с использованием морфокинетических параметров для отбора — в сравнении со стандартным подходом — стандартным культивированием / культивированием с нарушением условий и стандартной морфологической оценкой для отбора. Культивирование эмбрионов без нарушения условий в сравнении с культивированием с нарушением условий: культивирование без нарушения условий в сравнении со стандартным культивированием / культивированием с нарушением условий при сходных методах отбора эмбрионов в обеих группах. Отбор эмбрионов MK в сравнении с SM: морфокинетические параметры в сравнении со стандартной морфологической оценкой для отбора при сходных условиях культивирования эмбрионов.

Надписи на диаграммах. Efficacy outcomes — исходы эффективности: живорождение и клиническая беременность. Safety outcomes — исходы безопасности: потеря клинической беременности и потеря биохимической беременности. Number of studies — число исследований; Intervention — вмешательство; Control — контроль; aOR (95% CI) — сОШ (95% ДИ); P-value — значение p; Tau-squared 95% — τ^2 с 95% ДИ. Increased in control — выше в контрольной группе; Increased in intervention — выше в группе вмешательства.

Оценка эффектов малых исследований не выявила признаков асимметрии воронкообразных графиков для первичных исходов. Результаты тестов Эггера были незначимыми во всех трёх заранее запланированных сравнениях, что указывает на отсутствие обнаруживаемой публикационной систематической ошибки. Однако

эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку небольшое число включённых исследований ограничивает мощность такой оценки. Результаты теста Эггера приведены в дополнительной таблице S6.

Анализы чувствительности

Во всех сравнениях и для всех представленных исходов результаты были сходными в анализах чувствительности, оценивавших влияние исследований с недоступными IPD — IPD плюс агрегированные данные, — пропущенных данных — только полные наблюдения, — общих для всех исследований смешивающих переменных — выборочное внесение поправок, — анализа без поправок на смешивающие переменные и несоблюдения назначенного вмешательства — анализа по протоколу. Подробные результаты приведены в таблице 4.

Качество доказательств

Во всех сравнениях общая достоверность доказательств, лежащих в основе результатов, была высокой для живорождения и клинической беременности и умеренной для потери клинической беременности и потери биохимической беременности. Подробные сведения обобщены в таблицах 5, 6 и 7.

Обсуждение

Основные результаты

Этот систематический обзор и метаанализ IPD предоставляет высококачественные, надёжные доказательства того, что использование систем TLI для инкубации и/или отбора эмбрионов по сравнению с традиционными методами инкубации и отбора не связано с повышением шансов живорождения у женщин, проходящих ЭКО/ИКСИ. Результаты были сходными независимо от возраста женщины, продолжительности инкубации эмбрионов без нарушения условий, дня переноса эмбрионов и типа переноса — свежих или замороженных эмбрионов. При сравнении культивирования эмбрионов без нарушения условий с культивированием с нарушением условий точечная оценка указывала на возможную модификацию эффекта на живорождение возрастом, но она не достигла статистической значимости. Учитывая множественные анализы подгрупп и отсутствие чёткого биологического обоснования, мы рассматриваем этот результат как основание для выдвижения гипотезы, а не как доказательство истинного взаимодействия.

- **Таблица 3. Подробные результаты анализа подгрупп.**

Исход / сравнение	Подгруппа	Число исследований	Число участников	cОШ взаимодействия (95% ДИ)	Значение p	95% прогностический интервал	τ^2, 95%
Живорождение							
TLI в целом в сравнении со стандартным подходом							
Возраст	Возраст (годы)	4	2 913	1,02 (0,97; 1,06)	0,45	(0,93; 1,11)	0,00 (0,00; 0,01)
	Возраст ≥35 в сравнении с возрастом <35	4	2 913	1,27 (0,89; 1,81)	0,19	(0,58; 2,75)	0,00 (0,00; 4,14)
Тип переноса эмбрионов	Замороженные в сравнении со свежими	2	2 194	0,77 (0,47; 1,26)	0,29	**	0,00 (0,00; 16,12)
Живорождение							

TLI: покадровая съёмка; MK: морфокинетические параметры для отбора эмбрионов; SM: стандартная морфологическая оценка для отбора эмбрионов; cОШ: скорректированное отношение шансов (95% доверительные интервалы); прогностический интервал: интервал прогнозирования.
TLI в целом в сравнении со стандартным подходом: общий эффект TLI (культивирование эмбрионов без нарушения условий с использованием морфокинетических параметров для отбора эмбрионов) в сравнении со стандартным подходом (стандартное культивирование эмбрионов / культивирование с нарушением условий со стандартной морфологической оценкой для отбора эмбрионов).
Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий: культивирование эмбрионов без нарушения условий в сравнении со стандартным культивированием / культивированием с нарушением условий при сходных методах отбора эмбрионов в обеих группах.
Отбор эмбрионов: MK в сравнении с SM: морфокинетические параметры в сравнении со стандартной морфологической оценкой для отбора эмбрионов при сходных условиях культивирования эмбрионов.
* Анализ выполнен методом Хартунга—Кнаппа—Сидика—Йонкмана (HKSJ); в остальных анализах использован метод Вальда.
** Прогностический интервал не рассчитывается при числе исследований 2 или менее.
*** Прогностический интервал не рассчитывается для анализа по суткам переноса, поскольку эта подгруппа была сформирована на основе ковариаты уровня исследования.

Исход / сравнение	Подгруппа	Число исследований	Число участников	cOШ взаимодействия (95% ДИ)	Значение p	95% прогностический интервал	τ^2, 95%
Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий							
Возраст	Возраст (годы)	5	2 971	0,98 (0,94; 1,01)	0,22	(0,92; 1,04)	0,00 (0,00; 0,01)
	Возраст ≥35 в сравнении с возрастом <35*	5	2 971	0,83 (0,59; 1,17)	0,29	(0,44; 1,56)	0,01 (0,00; 0,89)
Тип переноса эмбрионов	Замороженные в сравнении со свежими	2	2 192	0,92 (0,57; 1,50)	0,74	**	0,00 (0,00; 15,96)
Сутки переноса	Сутки переноса	5	2 971	1,14 (1,00; 1,29)	0,05	***	0,00
Живорождение							
Отбор эмбрионов: MK в сравнении с SM							
Возраст	Возраст (годы)	3	2 937	1,01 (0,95; 1,07)	0,69	(0,53; 1,92)	0,00 (0,00; 0,05)
	Возраст ≥35 в сравнении с возрастом <35*	3	2 937	1,32 (0,45; 3,92)	0,38	(0,01; 288,51)	0,12 (0,00; 3,28)
Тип переноса эмбрионов	Замороженные в сравнении со свежими	2	2 192	0,84 (0,52; 1,36)	0,47	**	0,00 (0,00; 8,51)
Сутки переноса	Сутки переноса	3	2 937	0,97 (0,86; 1,10)	0,67	***	0,00
Клиническая беременность							
TLI в целом в сравнении со стандартным подходом							
Возраст	Возраст (годы)	4	2 909	1,01 (0,97; 1,05)	0,80	(0,92; 1,10)	0,00 (0,00; 0,01)
	Возраст ≥35 в сравнении с возрастом <35	4	2 909	1,17 (0,83; 1,64)	0,36	(0,56; 2,46)	0,00 (0,00; 3,10)
Тип переноса эмбрионов	Замороженные в сравнении со свежими	2	2 190	0,68 (0,42; 1,09)	0,11	**	0,00 (0,00; 17,67)
Клиническая беременность							
Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий							
Возраст	Возраст (годы)	5	2 971	0,95 (0,92; 0,99)	0,01	(0,90; 1,01)	0,00 (0,00; 0,01)
	Возраст ≥35 в сравнении с возрастом <35*	5	2 971	0,71 (0,51; 1,00)	0,05	(0,38; 1,35)	0,01 (0,00; 0,85)
Тип переноса эмбрионов	Замороженные в сравнении со свежими	2	2 191	0,95 (0,54; 1,67)	0,85	**	0,04 (0,00; 26,96)
Сутки переноса	Сутки переноса	5	2 971	1,07 (0,94; 1,21)	0,30	***	0,00
Клиническая беременность							
Отбор эмбрионов: MK в сравнении с SM							
Возраст	Возраст (годы)	3	2 938	1,02 (0,97; 1,08)	0,45	(0,56; 1,88)	0,00 (0,00; 0,04)
	Возраст ≥35 в сравнении с возрастом <35*	3	2 938	1,34 (0,61; 2,96)	0,25	(0,06; 32,60)	0,03 (0,00; 1,72)
Тип переноса эмбрионов	Замороженные в сравнении со свежими	2	2 193	1,01 (0,89; 1,13)	0,24	**	0,00 (0,00; 7,83)

TLI: покадровая съёмка; MK: морфокинетические параметры для отбора эмбрионов; SM: стандартная морфологическая оценка для отбора эмбрионов; cOШ: скорректированное отношение шансов (95% доверительные интервалы); прогностический интервал: интервал прогнозирования.
TLI в целом в сравнении со стандартным подходом: общий эффект TLI (культивирование эмбрионов без нарушения условий с использованием морфокинетических параметров для отбора эмбрионов) в сравнении со стандартным подходом (стандартное культивирование эмбрионов / культивирование с нарушением условий со стандартной морфологической оценкой для отбора эмбрионов).
Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий: культивирование эмбрионов без нарушения условий в сравнении со стандартным культивированием / культивированием с нарушением условий при сходных методах отбора эмбрионов в обеих группах.
Отбор эмбрионов: MK в сравнении с SM: морфокинетические параметры в сравнении со стандартной морфологической оценкой для отбора эмбрионов при сходных условиях культивирования эмбрионов.
* Анализ выполнен методом Хартунга–Кнаппа–Сидика–Йонкмана (HKSJ); в остальных анализах использован метод Вальда.
** Прогностический интервал не рассчитывается при числе исследований 2 или менее.
*** Прогностический интервал не рассчитывается для анализа по суткам переноса, поскольку эта подгруппа была сформирована на основе ковариаты уровня исследования.

Исход / сравнение	Подгруппа	Число исследований	Число участников	cОШ взаимодействия (95% ДИ)	Значение p	95% прогностический интервал	τ², 95%
Сутки переноса	Сутки переноса	3	2 938	0,97 (0,89; 1,13)	0,91	***	0,00
Выкидыш							
TLI в целом в сравнении со стандартным подходом							
Возраст	Возраст (годы)	4	2 906	0,98 (0,90; 1,06)	0,56	(0,82; 1,17)	0,00 (0,00; 0,12)
	Возраст ≥35 в сравнении с возрастом <35*	4	2 906	0,81 (0,32; 2,03)	0,52	(0,16; 4,12)	0,06 (0,00; 5,71)
Тип переноса эмбрионов	Замороженные в сравнении со свежими	2	2 187	0,58 (0,22; 1,48)	0,25	**	0,00 (0,00; 100,79)
Выкидыш							
Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий							
Возраст	Возраст (годы)	5	2 971	0,90 (0,83; 0,98)	0,01	(0,79; 1,03)	0,00 (0,00; 0,03)
	Возраст ≥35 в сравнении с возрастом <35	5	2 971	0,51 (0,23; 1,10)	0,07	(0,21; 1,23)	0,00 (0,00; 3,01)
Тип переноса эмбрионов	Замороженные в сравнении со свежими	2	2 191	0,63 (0,23; 1,71)	0,36	**	0,00 (0,00; 100,94)
Сутки переноса	Сутки переноса	5	2 971	0,89 (0,47; 1,70)	0,62	***	0,00
Выкидыш							
Отбор эмбрионов: MK в сравнении с SM							
Возраст	Возраст (годы)	2	2 194	1,04 (0,95; 1,14)	0,39	**	0,00 (0,00; 0,20)
	Возраст ≥35 в сравнении с возрастом <35	2	2 194	1,28 (0,64; 2,53)	0,49	**	0,00 (0,00; 26,63)
Тип переноса эмбрионов	Замороженные в сравнении со свежими	2	2 194	0,92 (0,33; 2,59)	0,87	**	0,00 (0,00; 105,59)
Сутки переноса	Сутки переноса	2	2 194	1,22 (0,87; 1,72)	0,25	***	0,00
Потеря биохимической беременности							
TLI в целом в сравнении со стандартным подходом							
Возраст	Возраст (годы)*	4	2 906	1,04 (0,85; 1,27)	0,57	(0,61; 1,77)	0,01 (0,00; 0,18)
	Возраст ≥35 в сравнении с возрастом <35*	4	2 906	0,95 (0,14; 6,62)	0,94	(0,01; 86,33)	0,73 (0,00; 15,31)
Тип переноса эмбрионов	Замороженные в сравнении со свежими	2	2 187	0,83 (0,33; 2,05)	0,68	**	0,00 (0,00; 104,38)
Потеря биохимической беременности							
Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий							
Возраст	Возраст (годы)	4	2 641	1,05 (0,93; 1,17)	0,44	(0,74; 1,47)	0,00 (0,00; 0,09)
	Возраст ≥35 в сравнении с возрастом <35	4	2 641	1,56 (0,76; 3,19)	0,15	(0,59; 4,11)	0,00 (0,00; 5,35)
Тип переноса эмбрионов	Замороженные в сравнении со	2	2 191	0,85 (0,22; 3,35)	0,82	**	0,34 (0,00; 232,96)

TLI: покадровая съёмка; MK: морфокинетические параметры для отбора эмбрионов; SM: стандартная морфологическая оценка для отбора эмбрионов; cОШ: скорректированное отношение шансов (95% доверительные интервалы); прогностический интервал: интервал прогнозирования.
TLI в целом в сравнении со стандартным подходом: общий эффект TLI (культивирование эмбрионов без нарушения условий с использованием морфокинетических параметров для отбора эмбрионов) в сравнении со стандартным подходом (стандартное культивирование эмбрионов / культивирование с нарушением условий со стандартной морфологической оценкой для отбора эмбрионов).
Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий: культивирование эмбрионов без нарушения условий в сравнении со стандартным культивированием / культивированием с нарушением условий при сходных методах отбора эмбрионов в обеих группах.
Отбор эмбрионов: MK в сравнении с SM: морфокинетические параметры в сравнении со стандартной морфологической оценкой для отбора эмбрионов при сходных условиях культивирования эмбрионов.
* Анализ выполнен методом Хартунга–Кнаппа–Сидика–Йонкмана (HKSJ); в остальных анализах использован метод Вальда.
** Прогностический интервал не рассчитывается при числе исследований 2 или менее.
*** Прогностический интервал не рассчитывается для анализа по суткам переноса, поскольку эта подгруппа была сформирована на основе ковариаты уровня исследования.

Исход / сравнение	Подгруппа	Число исследований	Число участников	cOШ взаимодействия (95% ДИ)	Значение p	95% прогностический интервал	τ^2, 95%
	свежими*						
Сутки переноса	Сутки переноса	4	2 641	1,41 (1,00; 1,97)	0,05	***	0,00
Потеря биохимической беременности							
Отбор эмбрионов: MK в сравнении с SM							
Возраст	Возраст (годы)	2	2 194	1,00 (0,90; 1,11)	0,99	**	0,00 (0,00; 0,64)
	Возраст ≥35 в сравнении с возрастом <35*	2	2 194	0,72 (0,28; 1,84)	0,49	**	0,12 (0,00; 65,84)
Тип переноса эмбрионов	Замороженные в сравнении со свежими	2	2 194	1,15 (0,47; 2,82)	0,76	**	0,00 (0,00; 140,72)
Сутки переноса	Сутки переноса	2	2 194	0,91 (0,60; 1,39)	0,66	***	0,00

TLI: покадровая съёмка; MK: морфокинетические параметры для отбора эмбрионов; SM: стандартная морфологическая оценка для отбора эмбрионов; cOШ: скорректированное отношение шансов (95% доверительные интервалы); прогностический интервал: интервал прогнозирования.
TLI в целом в сравнении со стандартным подходом: общий эффект TLI (культивирование эмбрионов без нарушения условий с использованием морфокинетических параметров для отбора эмбрионов) в сравнении со стандартным подходом (стандартное культивирование эмбрионов / культивирование с нарушением условий со стандартной морфологической оценкой для отбора эмбрионов).
Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий: культивирование эмбрионов без нарушения условий в сравнении со стандартным культивированием / культивированием с нарушением условий при сходных методах отбора эмбрионов в обеих группах.
Отбор эмбрионов: MK в сравнении с SM: морфокинетические параметры в сравнении со стандартной морфологической оценкой для отбора эмбрионов при сходных условиях культивирования эмбрионов.
* Анализ выполнен методом Хартунга—Кнаппа—Сидика—Йонкмана (HKSJ); в остальных анализах использован метод Вальда.
** Прогностический интервал не рассчитывается при числе исследований 2 или менее.
*** Прогностический интервал не рассчитывается для анализа по суткам переноса, поскольку эта подгруппа была сформирована на основе ковариаты уровня исследования.

Различий в частоте клинической беременности, выкидыша и потери биохимической беременности между использованием систем TLI и стандартным подходом к инкубации и/или отбору эмбрионов не выявлено. Результаты были сходными независимо от продолжительности инкубации эмбрионов или дня их переноса. При сравнении инкубации эмбрионов без нарушения условий со стандартной инкубацией эффект вмешательства на частоту клинической беременности и выкидыша уменьшался с увеличением возраста.

Сильные стороны и ограничения

Насколько нам известно, наше исследование — первый метаанализ IPD по этой теме. Главное преимущество подхода IPD состояло в возможности единообразного анализа данных отдельных участников нескольких рандомизированных исследований, что позволило преодолеть ряд ограничений обобщения агрегированных данных. Благодаря включению характеристик участников, подробностей вмешательства и данных об исходах, которые не всегда доступны в опубликованных отчётах, мы смогли использовать стандартизированные определения исходов, внести поправки на клинически значимые исходные факторы, оценить взаимодействия между лечением и ковариатами внутри исследований и тем самым избежать систематической ошибки агрегирования, влияющей на сравнение подгрупп по средним показателям на уровне исследований, а также единообразно провести анализы во всех исследованиях. Кроме того, доступ к исходным наборам данных позволил проверить достоверность и согласованность данных, включая проверку рандомизации, баланса исходных характеристик и внутренней правдоподобности, что повысило прозрачность и надёжность полученных доказательств. Мы признаём неоднородность участников и клинических условий во включённых РКИ. Возможность учесть эту вариабельность можно считать сильной стороной нашего метаанализа IPD, поскольку по одним лишь агрегированным данным её нельзя изучить надлежащим образом. Объединённые индивидуальные данные позволили изучить, как эффекты лечения различаются в зависимости от клинически важных характеристик и потенциальных модификаторов эффекта. Три сравнения были определены заранее на основании биологического обоснования каждого вмешательства, и все анализы в этих группах проводились на уровне участников с использованием согласованных данных

исследований. Поэтому подход IPD позволил не просто объединить широкие категории исследований, а подробнее оценить эффекты лечения и их применимость к различным группам пациентов.

Мы всесторонне оценили значимые репродуктивные исходы после использования TLI при ЭКО/ИКСИ, объединив разнообразные наборы данных нескольких исследований, оценивавших как культивирование без нарушения условий, так и морфокинетические параметры. Включение данных из нескольких разнообразных наборов повышает обобщаемость результатов и обеспечивает их внешнюю валидность, а также позволяет оценить, обусловлена ли потенциальная польза TLI меньшим нарушением условий для эмбрионов, улучшением их отбора или сочетанием обоих факторов. Наличие трёх групп сравнения — ещё одна сильная сторона, поскольку оно позволяет разграничить два предполагаемых механизма пользы.

В нашем проспективно зарегистрированном исследовании применена строгая методология, включая заранее определённые анализы и процедуры проверки данных. Ключевое преимущество исследования — его объём и мощность. Размеры выборок, превышающие таковые в отдельных исследованиях, обеспечивают более точную оценку представленных величин эффекта. Число участников, объединённых в нашем метаанализе IPD, — около 2900 в сравнении TLI со стандартным подходом — обеспечивает мощность 80–90% для выявления небольших абсолютных различий в частоте живорождения примерно на 4–5 процентных пунктов при правдоподобных исходных рисках 26–45%. Поэтому отсутствие выявленного эффекта указывает на то, что любая истинная польза, если она существует, вряд ли превышает этот узкий диапазон.

Ограничение метаанализа IPD заключается в недоступности индивидуальных данных участников всех подходящих исследований. Избирательная доступность IPD может снижать статистическую мощность и обобщаемость результатов, если включённые исследования не отражают всей совокупности релевантных доказательств, а также приводить к систематической ошибке, если доступность связана с результатами исследований (Stewart и Tierney, 2002; Riley и соавт., 2020). Однако мы выполнили анализ чувствительности с включением агрегированных данных исследований без IPD. Он показал результаты, сходные с анализами IPD, что свидетельствует о надёжности и устойчивости наших результатов. Мы включили в скорректированный анализ относительно большое число ковариат, что может повышать риск избыточного внесения поправок или приводить к систематической ошибке. Тем не менее число событий для основных исходов — живорождения и клинической беременности — достаточно относительно числа ковариат, включённых в скорректированную модель, и соответствует традиционному правилу не менее 10 событий на ковариату. Иначе обстоит дело с исходами безопасности — выкидышем и потерей биохимической беременности, — для которых число событий невелико. Поэтому внесение поправок на относительно большой набор ковариат несёт риск избыточной корректировки, особенно для этих редких исходов безопасности, и оценки их эффектов следует интерпретировать с осторожностью. Однако анализы чувствительности без поправок на ковариаты дали результаты, согласующиеся со скорректированными анализами для всех исходов. Ещё одно возможное ограничение состоит в том, что из-за отсутствия данных мы не смогли выполнить анализ подгрупп по этнической принадлежности. Тем не менее там, где эти данные были доступны, мы включали их в основной скорректированный анализ в качестве ковариаты.

- **Таблица 4. Анализы чувствительности.**

Анализ	Сравнение	Число исследований	Число участников	сОШ (95% ДИ)	Значение p	95% прогностический интервал	τ^2, 95%

Анализ	Сравнение	Число исследований	Число участников	сОШ (95% ДИ)	Значение p	95% прогностический интервал	τ^2, 95%
Живорождение							
IPD + AD	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом*	9	5 611	1,05 (0,78; 1,40)	0,73	(0,54; 2,04)	0,06 (0,00; 0,42)
	Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий*	7	3 455	1,08 (0,80; 1,46)	0,53	(0,55; 2,14)	0,05 (0,00; 0,42)
	Отбор эмбрионов: МК в сравнении с SM	5	3 416	0,92 (0,80; 1,06)	0,24	(0,73; 1,16)	0,00 (0,00; 0,06)
Анализ полных наблюдений	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом	4	2 745	0,93 (0,78; 1,11)	0,42	(0,63; 1,38)	0,00 (0,00; 0,26)
	Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий*	5	2 813	1,02 (0,78; 1,33)	0,87	(0,68; 1,53)	0,01 (0,00; 0,34)
	Отбор эмбрионов: МК в сравнении с SM	3	2 793	0,89 (0,76; 1,05)	0,16	(0,32; 2,51)	0,00 (0,00; 0,13)
Без поправок	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом*	4	2 913	0,92 (0,65; 1,30)	0,49	(0,46; 1,82)	0,01 (0,00; 0,45)
	Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий*	5	2 971	1,02 (0,76; 1,36)	0,89	(0,60; 1,72)	0,02 (0,00; 0,38)
	Отбор эмбрионов: МК в сравнении с SM	3	2 937	0,93 (0,80; 1,08)	0,33	(0,35; 2,49)	0,00 (0,00; 0,13)
По протоколу	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом*	3	1 742	0,87 (0,43; 1,74)	0,47	(0,06; 13,30)	0,02 (0,00; 1,67)
	Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий*	3	1 494	0,86 (0,51; 1,48)	0,36	(0,09; 7,97)	0,02 (0,00; 1,36)
	Отбор эмбрионов: МК в сравнении с SM	2	1 822	0,93 (0,76; 1,13)	0,46	**	0,00 (0,00; 0,98)
С выборочным внесением поправок	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом*	3	2 354	0,97 (0,72; 1,32)	0,77	(0,40; 2,40)	0 (0; 0,39)
	Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий*	5	2 971	1,00 (0,74; 1,35)	1,00	(0,56; 1,77)	0,02 (0; 0,40)
	Отбор эмбрионов: МК в сравнении с SM	3	2 937	0,93 (0,79; 1,08)	0,33	(0,34; 2,51)	0 (0; 1,40)
Клиническая беременность							
IPD + AD	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом*	8	4 383	0,96 (0,61; 1,53)	0,86	(0,30; 3,13)	0,19 (0,02; 1,00)
	Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий*	8	3 504	1,12 (0,83; 1,52)	0,40	(0,56; 2,25)	0,06 (0,00; 0,47)

Анализ	Сравнение	Число исследований	Число участников	cOШ (95% ДИ)	Значение p	95% прогностический интервал	τ^2, 95%
	Отбор эмбрионов: МК в сравнении с SM	7	3 880	0,94 (0,82; 1,07)	0,32	(0,79; 1,11)	0,00 (0,00; 0,07)
Анализ полных наблюдений	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом	4	2 748	0,94 (0,79; 1,12)	0,51	(0,64; 1,38)	0,00 (0,00; 0,61)
	Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий	5	2 819	1,04 (0,89; 1,22)	0,60	(0,81; 1,34)	0,00 (0,00; 0,09)
	Отбор эмбрионов: МК в сравнении с SM	3	2 799	0,92 (0,79; 1,07)	0,27	(0,34; 2,50)	0,00 (0,00; 0,12)
Без поправок	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом*	4	2 909	0,92 (0,47; 1,78)	0,70	(0,16; 5,33)	0,12 (0,00; 1,51)
	Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий	5	2 971	1,05 (0,91; 1,22)	0,50	(0,83; 1,34)	0,00 (0,00; 0,10)
	Отбор эмбрионов: МК в сравнении с SM	3	2 938	0,95 (0,82; 1,11)	0,54	(0,37; 2,48)	0,00 (0,00; 0,10)
По протоколу	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом*	3	1 742	0,90 (0,24; 3,40)	0,76	(0,00; 1 094,29)	0,22 (0,00; 5,06)
	Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий	3	1 495	1,00 (0,80; 1,24)	0,99	(0,24; 4,15)	0,00 (0,00; 0,68)
	Отбор эмбрионов: МК в сравнении с SM	2	1 822	0,94 (0,78; 1,14)	0,53	**	0,00 (0,00; 0,91)
С выборочным внесением поправок	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом*	3	2 350	1,02 (0,70; 1,49)	0,85	(0,33; 3,11)	0 (0; 0,57)
	Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий	5	2 971	1,04 (0,91; 1,19)	0,47	(0,89; 1,21)	0 (0; 0,11)
	Отбор эмбрионов: МК в сравнении с SM	3	2 938	0,95 (1,10; 0,82)	0,52	(0,36; 2,50)	0 (0; 0,10)
Выкидыш							
Анализ полных наблюдений	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом	4	2 747	1,02 (0,72; 1,43)	0,92	(0,48; 2,15)	0,00 (0,00; 1,23)
	Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий*	5	2 820	1,16 (0,62; 2,19)	0,54	(0,35; 3,91)	0,09 (0,00; 1,60)
	Отбор эмбрионов: МК в сравнении с SM	2	2 061	1,12 (0,73; 1,72)	0,59	**	0,03 (0,00; 12,00)
Без поправок	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом*	4	2 906	0,91 (0,39; 2,15)	0,75	(0,13; 6,27)	0,13 (0,00; 3,30)
	Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в	5	2 971	1,18 (0,64; 2,20)	0,49	(0,37; 3,81)	0,08 (0,00; 1,57)

Анализ	Сравнение	Число исследований	Число участников	сОШ (95% ДИ)	Значение p	95% прогностический интервал	τ², 95%
	сравнении с нарушением условий*						
	Отбор эмбрионов: МК в сравнении с SM	2	2 194	1,16 (0,79; 1,71)	0,45	**	0,02 (0,00; 9,83)
По протоколу	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом*	3	1 742	0,98 (0,10; 9,39)	0,97	(0,00; 23 621,43)	0,35 (0,00; 24,75)
	Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий	3	1 495	1,44 (0,89; 2,33)	0,13	(0,06; 32,42)	0,00 (0,00; 4,95)
	Отбор эмбрионов: МК в сравнении с SM	1	1 077	0,99 (0,59; 1,68)	0,98	**	0,00 (.; .)
Потеря биохимической беременности							
IPD + AD	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом*	5	3 762	0,83 (0,52; 1,33)	0,33	(0,34; 2,03)	0,05 (0,00; 1,05)
Анализ полных наблюдений	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом*	4	2 747	0,97 (0,49; 1,92)	0,91	(0,27; 3,48)	0,04 (0,00; 2,26)
	Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий*	4	2 491	0,88 (0,57; 1,36)	0,56	(0,25; 3,11)	0,04 (0,00; 2,50)
	Отбор эмбрионов: МК в сравнении с SM	2	2 061	1,25 (0,97; 1,60)	0,06	**	0,00 (0,00; 4,44)
Без поправок	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом*	4	2 906	1,01 (0,63; 1,63)	0,95	(0,46; 2,25)	0,01 (0,00; 1,01)
	Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий*	4	2 641	0,85 (0,30; 2,39)	0,65	(0,09; 8,47)	0,18 (0,00; 3,87)
	Отбор эмбрионов: МК в сравнении с SM	2	2 194	1,21 (0,83; 1,78)	0,32	**	0,00 (0,00; 5,13)
По протоколу	TLI в целом в сравнении со стандартным подходом*	3	1 742	1,00 (0,40; 2,52)	0,99	(0,02; 42,48)	0,04 (0,00; 3,45)
	Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий	2	1 165	0,54 (0,29; 0,98)	0,04	**	0,00 (0,00; 16,33)
	Отбор эмбрионов: МК в сравнении с SM	1	1 077	1,46 (0,70; 3,05)	0,32	**	0,00 (.; .)

IPD: индивидуальные данные участников; AD: агрегированные данные; TLI: покадровая съёмка; МК: морфокинетические параметры для отбора эмбрионов; SM: стандартная морфологическая оценка для отбора эмбрионов; сОШ (95% ДИ): скорректированное отношение шансов (95% доверительные интервалы); прогностический интервал: интервал прогнозирования.
TLI в целом в сравнении со стандартным подходом: общий эффект TLI (культивирование эмбрионов без нарушения условий с использованием морфокинетических параметров для отбора эмбрионов) в сравнении со стандартным подходом (стандартное культивирование эмбрионов / культивирование с нарушением условий со стандартной морфологической оценкой для отбора эмбрионов).
Культивирование эмбрионов: без нарушения условий в сравнении с нарушением условий: культивирование эмбрионов без нарушения условий в сравнении со стандартным культивированием / культивированием с нарушением условий при сходных методах отбора эмбрионов в обеих группах.
Отбор эмбрионов: МК в сравнении с SM: морфокинетические параметры в сравнении со стандартной морфологической оценкой для отбора эмбрионов при сходных условиях культивирования эмбрионов.
* Анализ выполнен методом Хартунга–Кнаппа–Сидика–Йонкмана (HKSJ); в остальных анализах использован метод Вальда.
** Прогностический интервал не рассчитывается при числе исследований 2 или менее.

Прим. переводчика: для исхода «Клиническая беременность» в анализе с выборочным внесением поправок, в строке «Отбор эмбрионов: МК в сравнении с SM», границы 95% ДИ приведены в обратном порядке: 1,10; 0,82. Вероятно, имеется в виду 0,82; 1,10.

Системы TLI, использующие искусственный интеллект (ИИ) для отбора эмбрионов, могут обладать иной прогностической способностью, чем алгоритмы, основанные на нескольких выбранных морфокинетических параметрах. В недавнем РКИ с использованием ИИ не удалось продемонстрировать не меньшую эффективность при оценке этого вмешательства (Illingworth и соавт., 2024). В нашем исследовании не анализировали кумулятивное живорождение после однократного получения ооцитов и всех последующих переносов эмбрионов при ЭКО/ИКСИ. Поскольку TLI предназначена для отбора эмбрионов, её цель — повысить частоту живорождения после первого переноса. Тем не менее два исследования оценивали этот исход и не выявили различий, что подтверждает результаты настоящего анализа (Kieslinger и соавт., 2023; Sacks и соавт., 2024).

Интерпретация

Стандартное культивирование с периодическим извлечением эмбрионов для оценки подвергает их колебаниям температуры, концентраций газов, pH и влажности (Fujiwara и соавт., 2007; de Mouzon и соавт., 2010). Предполагается, что это неблагоприятно влияет на развитие и качество эмбрионов и последующую эффективность лечения. Кроме того, сохраняется небольшой риск повреждения или утраты эмбрионов из-за более частых манипуляций. Культивирование эмбрионов без нарушения условий в системах TLI направлено на минимизацию этих колебаний, создание более стабильной среды и снижение риска с ожидаемым повышением эффективности лечения (Meseguer и соавт., 2012). Однако культивирование без нарушения условий в системах TLI требует использования одноэтапных культуральных сред, что может быть потенциально неблагоприятным для развития эмбрионов из-за деградации и испарения среды, а также накопления аммиака и токсичных органических соединений (Swain, 2019). Сообщается и об определённых опасениях, связанных с плоидностью эмбрионов, но доказательства противоречивы (Deng и соавт., 2020; Abdala и соавт., 2023). Неопределённость относительно идеальной среды для культивирования эмбрионов сохраняется (Youssef и соавт., 2015).

Наши результаты ставят под сомнение выводы ряда нерандомизированных наблюдательных исследований, сообщавших об улучшении исходов при культивировании без нарушения условий (Reignier и соавт., 2021; Valera и соавт., 2024). Эти результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за присущего нерандомизированному дизайну риска систематической ошибки отбора, систематической ошибки, связанной с проведением вмешательств, и систематической ошибки представления результатов.

Высказывалось предположение, что влияние культивирования без нарушения условий имеет значение только при более длительной инкубации эмбрионов, когда перенос выполняют на стадии бластоцисты, а не дробления (Kaser и Racowsky, 2014). Именно это служило основанием для критики некоторых РКИ, в которых переносили эмбрионы на стадии дробления. В нашем обзоре включение продолжительности культивирования эмбрионов в анализы не изменило результаты ни для одного из представленных исходов.

Морфокинетические параметры предоставляют информацию о сроках и характере деления клеток и развития эмбрионов. Видеозаписи покадровой съёмки позволяют увидеть кратковременные события развития эмбриона, которые пропускает статическая оценка и которые могут указывать на аномальное эмбриональное развитие. Большие наборы таких данных позволили разработать алгоритмы отбора эмбрионов, встроенные в коммерческие системы TLI. Кроме того, некоторые центры разрабатывают и используют собственные алгоритмы с учётом характеристик местной популяции. Предполагается, что системы оценки на основе этих алгоритмов позволяют отбирать эмбрионы с наибольшим имплантационным потенциалом.

Как и в случае культивирования без нарушения условий, наши результаты ставят под сомнение наблюдательные данные, сообщающие об улучшении исходов при отборе эмбрионов по морфокинетическим параметрам (Ambroggio и соавт., 2011; Meseguer и соавт., 2012; Basile и соавт., 2013; Barrie и соавт., 2021). Важно учитывать, что, хотя морфокинетические параметры дают дополнительную эмбриологическую информацию, это не обязательно приводит к улучшению клинических

исходов. Отчасти это может быть обусловлено ограничениями дизайна наблюдательных исследований. Алгоритмы, используемые в отдельных исследованиях, существенно неоднородны; большинство из них разработано внутри конкретных центров. Морфокинетические параметры зависят от ряда лабораторных переменных, в том числе среды и концентраций газов, поэтому при внедрении алгоритмов в новых центрах необходима их повторная валидация для адаптации к межлабораторным различиям. Кроме того, популяции пациентов в наблюдательных исследованиях часто ограничены рядом критериев исключения. Прогностическая ценность алгоритмов, разработанных в других центрах, низкая, а дополнительная ценность по сравнению со стандартными методами отбора эмбрионов невелика (Barrie и соавт., 2017). Это резко ограничивает обобщаемость, и результаты нельзя экстраполировать на другие популяции пациентов.

- **Таблица 5. Эффект системы TLI в целом: качество доказательств (GRADE).**

Пациенты или популяция: женщины, проходящие ЭКО/ИКСИ. Условия: клиники ЭКО. Вмешательство: покадровая съёмка (TLI) с культивированием эмбрионов без нарушения условий и использованием морфокинетических параметров для отбора эмбрионов. Сравнение: стандартное культивирование эмбрионов / культивирование с нарушением условий и стандартная морфологическая оценка для отбора эмбрионов.

Исход Число участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)*	Ожидаемые абсолютные эффекты (95% ДИ)			Достоверность доказательств	Результат
		Стандартное культивирование эмбрионов / культивирование с нарушением условий и стандартная морфологическая оценка для отбора эмбрионов	Покадровая съёмка (TLI) с культивированием эмбрионов без нарушения условий и использованием морфокинетических параметров для отбора эмбрионов	Разница		
Живорождение Число участников: 2 913 (4 РКИ)	сОШ 0,97 (0,78–1,21)	38,5%	37,8% (32,8–43,1)	На 0,7% меньше (от уменьшения на 5,7 до увеличения на 4,6)	⊕⊕⊕⊕ Высокая	Покадровая съёмка (TLI) с культивированием эмбрионов без нарушения условий и использованием морфокинетических параметров приводит к незначительным различиям в частоте

* Риск в группе вмешательства (и его 95% доверительный интервал) основан на предполагаемом риске в группе сравнения и относительном эффекте вмешательства (и его 95% ДИ).
ДИ: доверительный интервал; сОШ: скорректированное отношение шансов.
Уровни доказательств рабочей группы GRADE.
Высокая достоверность: мы весьма уверены в том, что истинный эффект близок к оценке эффекта.
Умеренная достоверность: мы умеренно уверены в оценке эффекта; истинный эффект, вероятно, близок к оценке эффекта, однако существует вероятность того, что он существенно отличается.
Низкая достоверность: наша уверенность в оценке эффекта ограничена; истинный эффект может существенно отличаться от оценки эффекта.
Очень низкая достоверность: наша уверенность в оценке эффекта крайне мала; истинный эффект, вероятно, существенно отличается от оценки эффекта.
Пояснения.
[a] Достоверность понижена на один уровень из-за серьёзной неточности, обусловленной небольшим числом событий, что приводит к широким доверительным интервалам.

						живорождения либо к отсутствию различий.
Клиническая беременность Число участников: 2 909 (4 РКИ)	cОШ 1,00 (0,72–1,39)	45,6%	45,6% (37,7–53,8)	На 0,0% меньше (от уменьшения на 8 до увеличения на 8,2)	⊕⊕⊕⊕ Высокая	Покадровая съёмка (TLI) с культивированием эмбрионов без нарушения условий и использованием морфокинетических параметров приводит к незначительным различиям в частоте клинической беременности либо к отсутствию различий.
Потеря клинической беременности Число участников: 2 906 (4 РКИ)	cОШ 1,10 (0,68–1,81)	7,0%	7,6% (4,8–11,9)	На 0,6% больше (от уменьшения на 2,1 до увеличения на 5)	⊕⊕⊕◯ Умеренная[a]	Покадровая съёмка (TLI) с культивированием эмбрионов без нарушения условий и использованием морфокинетических параметров, вероятно, приводит к незначительным различиям в частоте потери клинической беременности либо к отсутствию различий.
Потеря биохимической беременности Число участников: 2 906 (4 РКИ)	cОШ 0,93 (0,46–1,87)	6,1%	5,7% (2,9–10,9)	На 0,4% меньше (от уменьшения на 3,2 до увеличения на 4,7)	⊕⊕⊕◯ Умеренная[a]	Покадровая съёмка (TLI) с культивированием эмбрионов без нарушения условий и использованием морфокинетических параметров, вероятно, приводит к незначительным различиям в частоте потери биохимической беременности либо к отсутствию различий.

[*] Риск в группе вмешательства (и его 95% доверительный интервал) основан на предполагаемом риске в группе сравнения и относительном эффекте вмешательства (и его 95% ДИ).
ДИ: доверительный интервал; cОШ: скорректированное отношение шансов.
Уровни доказательств рабочей группы GRADE.
Высокая достоверность: мы весьма уверены в том, что истинный эффект близок к оценке эффекта.
Умеренная достоверность: мы умеренно уверены в оценке эффекта; истинный эффект, вероятно, близок к оценке эффекта, однако существует вероятность того, что он существенно отличается.
Низкая достоверность: наша уверенность в оценке эффекта ограничена; истинный эффект может существенно отличаться от оценки эффекта.
Очень низкая достоверность: наша уверенность в оценке эффекта крайне мала; истинный эффект, вероятно, существенно отличается от оценки эффекта.
Пояснения.
[a] Достоверность понижена на один уровень из-за серьёзной неточности, обусловленной небольшим числом событий, что приводит к широким доверительным интервалам.

Как и в случае культивирования без нарушения условий, предполагается, что больший объём информации, получаемой из морфокинетических параметров при продлении культивирования до стадии бластоцисты, а не до стадии дробления, может улучшить отбор эмбрионов. TLI предоставляет существенно больше информации о динамике развития эмбриона, чем статическая морфологическая оценка, и поэтому может позволять точнее описывать характеристики эмбрионов, облегчать выявление закономерностей развития и способствовать прогнозированию их поведения. Однако клиническая ценность дополнительной информации зависит от того, позволяет ли она существенно лучше различать эмбрионы по сравнению с уже доступной информацией,

получаемой с помощью признанных подходов к отбору. В современной практике ЭКО длительное культивирование эмбрионов и морфологическая оценка дают значительный объём информации для отбора и сами по себе могут служить эффективным механизмом отбора. Поэтому дополнительные морфокинетические параметры могут улучшать описание или прогнозирование развития эмбрионов, не меняя при этом клинические решения в достаточной степени и не повышая вероятность живорождения. Наши результаты поддерживают нашу точку зрения, согласно которой длительное культивирование эмбрионов служит инструментом естественного отбора и обеспечивает более высокую эффективность лечения по сравнению с переносом эмбрионов на стадии дробления независимо от использования систем TLI.

- **Таблица 6. Эффект культивирования без нарушения условий: качество доказательств (GRADE).**

Пациенты или популяция: женщины, проходящие ЭКО/ИКСИ. Условия: клиники ЭКО. Вмешательство: покадровая съёмка (TLI) с культивированием эмбрионов без нарушения условий. Сравнение: стандартная инкубация эмбрионов / инкубация с нарушением условий.

Исход Число участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)*	Ожидаемые абсолютные эффекты (95% ДИ)			Достоверность доказательств	Результат
		Стандартное культивирование эмбрионов	Системы покадровой съёмки (TLI) с культивированием эмбрионов без нарушения условий	Разница		
Живорождение Число участников: 2 971 (5 РКИ)	cОШ 1,02 (0,77–1,34)	32,7%	33,2% (27,3–39,5)	На 0,4% больше (от уменьшения на 5,5 до увеличения на 6,7)	⊕⊕⊕⊕ Высокая	Покадровая съёмка (TLI) с культивированием эмбрионов без нарушения условий приводит к незначительным различиям в частоте живорождения либо к отсутствию различий.
Клиническая беременность Число участников: 2 971 (5 РКИ)	cОШ 1,06 (0,94–1,20)	38,6%	40,0% (37,1–43)	На 1,4% больше (от уменьшения на 1,5 до увеличения на 4,4)	⊕⊕⊕⊕ Высокая	Покадровая съёмка (TLI) с культивированием эмбрионов без нарушения условий, вероятно, приводит к незначительным различиям в частоте клинической беременности либо к отсутствию различий.
Потеря клинической беременности Число участников: 2 971 (5 РКИ)	cОШ 1,23 (0,66–2,26)	5,7%	6,9% (3,8–12,1)	На 1,2% больше (от уменьшения на 1,9 до увеличения на 6,3)	⊕⊕⊕◯ Умеренная[a]	Покадровая съёмка (TLI) с культивированием эмбрионов без нарушения условий может приводить к незначительным различиям в частоте потери клинической

* Риск в группе вмешательства (и его 95% доверительный интервал) основан на предполагаемом риске в группе сравнения и относительном эффекте вмешательства (и его 95% ДИ).
ДИ: доверительный интервал; cОШ: скорректированное отношение шансов.
Уровни доказательств рабочей группы GRADE.
Высокая достоверность: мы весьма уверены в том, что истинный эффект близок к оценке эффекта.
Умеренная достоверность: мы умеренно уверены в оценке эффекта; истинный эффект, вероятно, близок к оценке эффекта, однако существует вероятность того, что он существенно отличается.
Низкая достоверность: наша уверенность в оценке эффекта ограничена; истинный эффект может существенно отличаться от оценки эффекта.
Очень низкая достоверность: наша уверенность в оценке эффекта крайне мала; истинный эффект, вероятно, существенно отличается от оценки эффекта.
Пояснения.
[a] Достоверность понижена на один уровень из-за серьёзной неточности, обусловленной небольшим числом событий, что приводит к широким доверительным интервалам.

Пациенты или популяция: женщины, проходящие ЭКО/ИКСИ. Условия: клиники ЭКО. Вмешательство: покадровая съёмка (TLI) с культивированием эмбрионов без нарушения условий. Сравнение: стандартная инкубация эмбрионов / инкубация с нарушением условий.

Исход Число участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)*	Ожидаемые абсолютные эффекты (95% ДИ)			Достоверность доказательств	Результат
		Стандартное культивирование эмбрионов	Системы покадровой съёмки (TLI) с культивированием эмбрионов без нарушения условий	Разница		
						беременности либо к отсутствию различий.
Потеря биохимической беременности Число участников: 2 641 (4 РКИ)	сОШ 0,88 (0,35–2,19)	5,4%	4,8% (2–11,1)	На 0,6% меньше (от уменьшения на 3,4 до увеличения на 5,7)	⊕⊕⊕◯ Умеренная[a]	Покадровая съёмка (TLI) с культивированием эмбрионов без нарушения условий может приводить к незначительным различиям в частоте потери биохимической беременности либо к отсутствию различий.

* Риск в группе вмешательства (и его 95% доверительный интервал) основан на предполагаемом риске в группе сравнения и относительном эффекте вмешательства (и его 95% ДИ).
ДИ: доверительный интервал; сОШ: скорректированное отношение шансов.
Уровни доказательств рабочей группы GRADE.
Высокая достоверность: мы весьма уверены в том, что истинный эффект близок к оценке эффекта.
Умеренная достоверность: мы умеренно уверены в оценке эффекта; истинный эффект, вероятно, близок к оценке эффекта, однако существует вероятность того, что он существенно отличается.
Низкая достоверность: наша уверенность в оценке эффекта ограничена; истинный эффект может существенно отличаться от оценки эффекта.
Очень низкая достоверность: наша уверенность в оценке эффекта крайне мала; истинный эффект, вероятно, существенно отличается от оценки эффекта.
Пояснения.
[a] Достоверность понижена на один уровень из-за серьёзной неточности, обусловленной небольшим числом событий, что приводит к широким доверительным интервалам.

Разграничение более точного описания характеристик или прогнозирования и повышения клинической эффективности может быть важным и при оценке других новых технологий отбора эмбрионов.

Отсутствие улучшения репродуктивных исходов не обязательно означает, что дополнительная информация, получаемая с помощью TLI, бесполезна для лаборатории ЭКО. TLI может помогать в описании характеристик эмбрионов, принятии лабораторных решений, обучении и выполнении отдельных организационных процессов, даже если это не приводит к повышению частоты живорождения. Поэтому такие потенциальные неклинические преимущества отличаются от клинической эффективности и должны рассматриваться отдельно при оценке роли и ценности TLI в современной практике ЭКО. Однако степень, в которой эти преимущества улучшают рабочие процессы, эффективность или экономическую эффективность, остаётся неопределённой и требует дальнейшей оценки.

Оценка технологических инноваций в лабораториях ЭКО остаётся сложной задачей, поскольку традиционные клинические исходы, измеряемые в рандомизированных исследованиях, могут не полностью отражать потенциальные преимущества. Например, системы TLI могут давать лабораториям ЭКО организационные преимущества, включая возможность дистанционной оценки эмбрионов, более гибкое планирование процедур и повышение эффективности рабочих процессов. Однако степень, в которой эти преимущества приводят к снижению затрат или увеличению объёма лечения, остаётся неопределённой, поскольку многие затраты лабораторий ЭКО — например, на персонал, оборудование и помещения — в значительной мере фиксированы. При этом системы TLI — дорогостоящее оборудование с точки зрения капитальных затрат,

расходных материалов, технического обслуживания, обучения персонала и затрат времени. Для эмбриологов влияние системы TLI двояко: она позволяет просматривать развитие эмбрионов в любое время, но получаемые данные требуют большего времени на анализ. В подтверждение этого недавний поперечный опрос Alqawasmeh и соавт. (неопубликованные данные) показал, что, хотя 46% из 181 респондента считали, что TLI упрощает рабочие процессы лаборатории, 43,6% полагали, что ежедневно тратят больше времени на оценку эмбрионов.

- **Таблица 7. Эффект использования морфокинетических параметров для отбора эмбрионов: качество доказательств (GRADE).**

Пациенты или популяция: женщины, проходящие ЭКО/ИКСИ. Условия: клиники ЭКО. Вмешательство: использование морфокинетических параметров для отбора эмбрионов. Сравнение: стандартная морфологическая оценка для отбора эмбрионов.

Исход Число участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)*	Ожидаемые абсолютные эффекты (95% ДИ)			Достоверность доказательств	Результат
		Стандартная морфологическая оценка для отбора эмбрионов	Морфокинетические параметры для отбора эмбрионов	Разница		
Живорождение Число участников: 2 937 (3 РКИ)	cОШ 0,92 (0,82–1,02)	35,8%	33,9% (31,3–36,2)	На 1,9% меньше (от уменьшения на 4,4 до увеличения на 0,5)	⊕⊕⊕⊕ Высокая	Использование морфокинетических параметров приводит к незначительным различиям в частоте живорождения либо к отсутствию различий.
Клиническая беременность Число участников: 2 938 (3 РКИ)	cОШ 0,94 (0,88–1,01)	42,1%	40,6% (39–42,3)	На 1,5% меньше (от уменьшения на 3,1 до увеличения на 0,2)	⊕⊕⊕⊕ Высокая	Использование морфокинетических параметров приводит к незначительным различиям в частоте клинической беременности либо к отсутствию различий.
Потеря клинической беременности Число участников: 2 194 (2 РКИ)	cОШ 1,12 (0,06–19,89)	6,0%	6,7% (0,4–56)	На 0,7% больше (от уменьшения на 5,6 до увеличения на 50)	⊕⊕⊕◯ Умеренная[a]	Использование морфокинетических параметров, вероятно, приводит к незначительным различиям в частоте потери клинической беременности либо к отсутствию различий.
Потеря биохимической беременности Число участников: 2 194 (2 РКИ)	cОШ 1,20 (0,47–3,09)	4,5%	5,4% (2,2–12,8)	На 0,9% больше (от уменьшения на 2,4 до увеличения на 8,3)	⊕⊕⊕◯ Умеренная[a]	Использование морфокинетических параметров, вероятно, приводит к незначительным различиям в частоте потери

* Риск в группе вмешательства (и его 95% доверительный интервал) основан на предполагаемом риске в группе сравнения и относительном эффекте вмешательства (и его 95% ДИ).
ДИ: доверительный интервал; cОШ: скорректированное отношение шансов.
Уровни доказательств рабочей группы GRADE.
Высокая достоверность: мы весьма уверены в том, что истинный эффект близок к оценке эффекта.
Умеренная достоверность: мы умеренно уверены в оценке эффекта; истинный эффект, вероятно, близок к оценке эффекта, однако существует вероятность того, что он существенно отличается.
Низкая достоверность: наша уверенность в оценке эффекта ограничена; истинный эффект может существенно отличаться от оценки эффекта.
Очень низкая достоверность: наша уверенность в оценке эффекта крайне мала; истинный эффект, вероятно, существенно отличается от оценки эффекта.
Пояснения.
[a] Достоверность понижена на один уровень из-за серьёзной неточности, обусловленной небольшим числом событий, что приводит к широким доверительным интервалам.

Пациенты или популяция: женщины, проходящие ЭКО/ИКСИ. Условия: клиники ЭКО. Вмешательство: использование морфокинетических параметров для отбора эмбрионов. Сравнение: стандартная морфологическая оценка для отбора эмбрионов.

Исход Число участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)*	Ожидаемые абсолютные эффекты (95% ДИ)			Достоверность доказательств	Результат
		Стандартная морфологическая оценка для отбора эмбрионов	Морфокинетические параметры для отбора эмбрионов	Разница		
						биохимической беременности либо к отсутствию различий.

* Риск в группе вмешательства (и его 95% доверительный интервал) основан на предполагаемом риске в группе сравнения и относительном эффекте вмешательства (и его 95% ДИ).
ДИ: доверительный интервал; сОШ: скорректированное отношение шансов.
Уровни доказательств рабочей группы GRADE.
Высокая достоверность: мы весьма уверены в том, что истинный эффект близок к оценке эффекта.
Умеренная достоверность: мы умеренно уверены в оценке эффекта; истинный эффект, вероятно, близок к оценке эффекта, однако существует вероятность того, что он существенно отличается.
Низкая достоверность: наша уверенность в оценке эффекта ограничена; истинный эффект может существенно отличаться от оценки эффекта.
Очень низкая достоверность: наша уверенность в оценке эффекта крайне мала; истинный эффект, вероятно, существенно отличается от оценки эффекта.
Пояснения.
[a] Достоверность понижена на один уровень из-за серьёзной неточности, обусловленной небольшим числом событий, что приводит к широким доверительным интервалам.

Недавно опубликованная экономическая оценка проводилась параллельно одному из включённых исследований (Kieslinger и соавт., 2023, 2026). В ней представлены затраты и кумулятивная частота живорождения за 12 месяцев с учётом переносов свежих и замороженных эмбрионов. Различий в эффективности систем TLI — культивирования без нарушения условий с использованием или без использования морфокинетических параметров — по сравнению с традиционным культивированием эмбрионов не наблюдалось, тогда как затраты при использовании систем TLI были выше. Системы TLI, по-видимому, не повышали эффективность рабочих процессов за счёт изменения потребности во времени персонала. Следовательно, использование систем TLI вряд ли было экономически эффективным. Инкрементальные коэффициенты экономической эффективности составили 45 950 евро и 26 905 евро на одно дополнительное живорождение для системы TLI с морфокинетическими параметрами и системы TLI только с культивированием без нарушения условий соответственно. Вероятность экономической эффективности любой из этих стратегий оставалась низкой при всех порогах готовности платить. Их использование может приводить к дополнительной финансовой нагрузке на пациентов.

Несмотря на отсутствие повышения частоты живорождения и выявленные более высокие затраты, современные инкубаторы с покадровой съёмкой всё же могут обладать рядом потенциальных преимуществ по сравнению с традиционной инкубацией и оценкой. Непрерывное наблюдение за эмбрионами уменьшает потребность в манипуляциях и нарушении условий, тем самым помогая поддерживать стабильную среду культивирования. Теоретически такая стабильность может иметь биологические преимущества, в том числе потенциальные эпигенетические эффекты, способные проявиться позднее в жизни. Кроме того, подробная морфокинетическая информация, получаемая из записей TLI, может помогать эмбриологам принимать решения о переносе эмбрионов, криоконсервации и сроках процедур, таких как биопсия эмбриона. Записи покадровой съёмки также могут быть полезны для обучения и лабораторного контроля качества. TLI может иметь и субъективную ценность для пациентов: видеозаписи развития эмбрионов могут улучшать понимание процесса лечения и повышать вовлечённость. В совокупности могут существовать обоснованные причины использовать TLI, но её внедрение должно быть прозрачным: её нельзя продвигать как более

эффективную технологию, а любые дополнительные расходы следует чётко разъяснять пациентам.

Репродуктивные исходы после ЭКО/ИКСИ образуют единую временную последовательность — от положительного теста на беременность через клиническую беременность и жизнеспособность плода к живорождению. В связи с перечисленными выше исходами эффективности потеря беременности также образует континуум — от потери биохимической беременности через потерю клинической беременности к мертворождению. Изменения более ранних исходов, таких как клиническая беременность и выкидыш, влияют на более поздние исходы, в частности живорождение. Если выявлены различия по живорождению, которое остаётся важнейшей конечной точкой, различия промежуточных исходов — выкидыша и клинической беременности — полезны для выдвижения гипотез, объясняющих различия в частоте живорождения. Однако при отсутствии различий в частоте живорождения различия промежуточных исходов могут быть менее значимыми и должны интерпретироваться с осторожностью.

Результаты нашего исследования демонстрируют явное расхождение между биологически правдоподобной клинической пользой TLI, поддерживаемой обнадёживающими наблюдательными данными, и неубедительными результатами РКИ. Наши результаты подчёркивают важность высококачественных доказательств, основанных на РКИ, для клинической практики и опасность раннего внедрения технологически сложных дополнительных методов с предполагаемой клинической пользой для пациентов. В широкой неотобранной популяции TLI не должна быть обязательным условием оснащения лаборатории ЭКО на основании предполагаемого улучшения клинических исходов.

Заключение

Метаанализы IPD предоставляют согласующиеся высококачественные доказательства того, что использование систем покадровой съёмки (TLI), включая культивирование эмбрионов без нарушения условий и отбор по морфокинетическим параметрам, не улучшает репродуктивные исходы по сравнению с традиционным культивированием эмбрионов и стандартным морфологическим отбором. В нескольких исследованиях, включавших почти 3000 участников для каждого сравнения, объединённые оценки для живорождения, клинической беременности, выкидыша и потери биохимической беременности последовательно указывали на отсутствие различий в эффекте при низкой межисследовательской неоднородности.

Хотя наши выводы согласуются с выводами отдельных включённых РКИ, это следует рассматривать как существенную сильную сторону, а не ограничение. Объединяя IPD всех участников, этот метаанализ даёт более точные, надёжные, заслуживающие доверия и обобщаемые оценки эффектов лечения, основанные на стандартизированных анализах, строгой оценке подгрупп, проверках достоверности и верификации исходных наборов данных. Тем самым он существенно укрепляет доказательную базу для принятия клинических решений.

Наши результаты показывают, что биологически правдоподобная польза TLI, поддерживаемая наблюдательными данными, не подтверждается рандомизированными исследованиями. Это подчёркивает необходимость высококачественных РКИ до изменения клинической практики и риск внедрения дорогостоящих дополнительных технологий на основании предполагаемой, а не доказанной пользы. В заключение, имеющиеся доказательства не подтверждают значимого эффекта систем TLI, культивирования без нарушения условий или морфокинетического отбора на репродуктивные исходы. Это указывает на то, что их рутинное использование в лабораториях ЭКО может не повышать клиническую эффективность.

Дополнительные данные

Дополнительные данные доступны в онлайн-версии Human Reproduction Update.

Доступность данных

IPD, проанализированные в этом обзоре, предоставлены авторами исходных исследований

исключительно для проведения настоящего метаанализа IPD. Этот объединённый набор данных не будет доступен для передачи. Исследователям, заинтересованным в доступе к данным исходных исследований, включённых в обзор, следует напрямую обращаться к авторам этих исследований, ответственным за переписку.

Благодарности

См. оригинал.

Вклад авторов

См. оригинал.

Финансирование

Исследование профинансировано благотворительной организацией Barts Charity (G-002682) и кафедрой акушерства и гинекологии Китайского университета Гонконга. Финансирующие организации не участвовали в разработке дизайна исследования, сборе, анализе и интерпретации данных или написании отчёта.

Раскрытие информации

C.L. сообщает о получении гонораров за выступления от Merck, а M.v.W. сообщает, что занимает должность главного редактора Human Reproduction Update.

Литература

1. Abdala A, Elkhatib I, Bayram A, El-Damen A, Melado L, Lawrenz B, Fatemi HM, Nogueira D. Embryo culture medium has no impact on mosaicism rates: a sibling oocyte study. Reprod Sci 2023; 30:3296–3304.
2. Ahlstrom A, Lundin K, Lind AK, Gunnarsson K, Westlander G, Park H, Thurin-Kjellberg A, Thorsteinsdottir SA, Einarsson S, Astrom M et al. A double-blind randomized controlled trial investigating a time-lapse algorithm for selecting day 5 blastocysts for transfer. Hum Reprod 2022;37:708–717.
3. Ambroggio J, Gindoff PR, Dayal MB, Khaldi R, Peak D, Frankfurter D, Dubey AK. Multinucleation of a sibling blastomere on day 2 suggests unsuitability for embryo transfer in IVF-preimplantation genetic screening cycles. Fertil Steril 2011;96:856–859.
4. Armstrong S, Bhide P, Jordan V, Pacey A, Marjoribanks J, Farquhar C. Time-lapse systems for embryo incubation and assessment in assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev 2019;5:CD011320.
5. Barberet J, Chammas J, Bruno C, Valot E, Vuillemin C, Jonval L, Choux C, Sagot P, Soudry A, Fauque P. Randomized controlled trial comparing embryo culture in two incubator systems: G185 K-system versus EmbryoScope. Fertil Steril 2018;109:302–309 e301.
6. Barrie A, Homburg R, McDowell G, Brown J, Kingsland C, Troup S. Examining the efficacy of six published time-lapse imaging embryo selection algorithms to predict implantation to demonstrate the need for the development of specific, in-house morphokinetic selection algorithms. Fertil Steril 2017;107:613–621.
7. Barrie A, Smith R, Campbell A, Fishel S. Optimisation of the timing of fertilisation assessment for oocytes cultured in standard incubation: lessons learnt from time-lapse imaging of 78 348 embryos. Hum Reprod 2021;36:2840–2847.
8. Basile N, Morbeck D, Garcia-Velasco J, Bronet F, Meseguer M. Type of culture media does not affect embryo kinetics: a time-lapse analysis of sibling oocytes. Hum Reprod 2013;28:634–641.
9. Bhide P, Chan DYL, Ahlstrom A, Del Campo L, Kieslinger D, Lundin K, Park H, Fauque P, Kahraman S, Khan KS et al. Time-lapse imaging systems for embryo incubation and assessment to improve reproductive outcomes in women undergoing in vitro fertilisation: study protocol for an individual participant data meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open 2025;15:e101761.
10. Bhide P, Chan DYL, Lanz D, Alqawasmeh O, Barry E, Baxter D, Gonzalez Carreras F, Choudhury Y, Cheong Y, Chung JPW et al. Clinical effectiveness and safety of time-lapse imaging systems for embryo incubation and selection in in vitro fertilisation treatment (TILT): a multicentre, three-parallel-group, double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2024;404:256–265.
11. Brahmbhatt NJ, Mishra VV, Suthar AA, Sheth HJ, Patel KK. Most effective incubator to improve blastocyst formation rate timelapse benchtop or standard benchtop: a case referent study. Fertil Steril 2021;116:e133.
12. Chen M, Wei S, Hu J, Yuan J, Liu F. Does time-lapse imaging have favorable results for embryo incubation and selection compared with conventional methods in clinical in vitro fertilization? A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. PLoS One 2017;12:e0178720.

13. de Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, Castilla JA, Ferraretti AP, Korsak V, Kupka M, Nygren KG, Nyboe Andersen A, European IVF-Monitoring Consortium ftESoHR. Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod 2010;25:1851–1862.
14. Deng J, Zhao Q, Cinnioglu C, Kayali R, Lathi RB, Behr B. The impact of culture conditions on blastocyst formation and aneuploidy rates: a comparison between single-step and sequential media in a large academic practice. J Assist Reprod Genet 2020;37:161–169.
15. Duffy JMN, AlAhwany H, Bhattacharya S, Collura B, Curtis C, Evers JLH, Farquharson RG, Franik S, Giudice LC, Khalaf Y, et al.; Core Outcome Measure for Infertility Trials (COMMIT) initiative. Developing a core outcome set for future infertility research: an international consensus development study. Fertil Steril 2021;115:191–200.
16. ESHRE Working Group on Time-Lapse Technology, Apter S, Ebner T, Freour T, Guns Y, Kovacic B, Le Clef N, Marques M, Meseguer M, Montjean D et al. Good practice recommendations for the use of time-lapse technology(dagger). Hum Reprod Open 2020;2020:hoaa008.
17. Foong SGE, Parri C, Ekerhovd E, Schleyer M, Zheng W, Longobardi M, Cottell E, D'Hooghe T. Automated time-lapse microscopy for embryo selection: a phase IV randomised controlled exploratory trial. Hum Reprod 2019;34:i49EP–i4i50.
18. Fujiwara M, Takahashi K, Izuno M, Duan YR, Kazono M, Kimura F, Noda Y. Effect of micro-environment maintenance on embryo culture after in vitro fertilization: comparison of top-load mini incubator and conventional front-load incubator. J Assist Reprod Genet 2007;24:5–9.
19. Goodman LR, Goldberg J, Falcone T, Austin C, Desai N. Does the addition of time-lapse morphokinetics in the selection of embryos for transfer improve pregnancy rates? A randomized controlled trial. Fertil Steril 2016;105:275–285 e210.
20. Guo YH, Liu Y, Qi L, Song WY, Jin HX. Can time-lapse incubation and monitoring be beneficial to assisted reproduction technology outcomes? A randomized controlled trial using day 3 double embryo transfer. Front Physiol 2021;12:794601.
21. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, Flemyng M (eds). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.5 (Updated August 2024). Cochrane, 2024. 2nd Edition, Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2019.
22. Holger Schünemann JB, Guyatt G, Oxman A. Handbook for Grading the Quality of Evidence and the Strength of Recommendations Using the GRADE Approach. 2013.
23. Human Fertilisation and Embryology Authority. Time lapse imaging and incubation. 2024. https://www.hfea.gov.uk/treatments/treatment-add-ons/time-lapse-imaging-and-incubation/ (15 October 2026, date last accessed).
24. Human Fertilisation and Embryology Authority. Fertility treatment 2023: trends and figures. 2025. https://www.hfea.gov.uk/about-us/publications/research-and-data/fertility-treatment-2023-trends-and-figures/#section-1 (15 October 2026, date last accessed).
25. Hunter KE, Aberoumand M, Libesman S, Sotiropoulos JX, Williams JG, Aagerup J, Wang R, Mol BW, Li W, Barba A et al. The individual participant data integrity tool for assessing the integrity of randomised trials. Res Synth Methods 2024;15:917–939.
26. Illingworth PJ, Venetis C, Gardner DK, Nelson SM, Berntsen J, Larman MG, Agresta F, Ahitan S, Ahlstrom A, Cattrall F et al. Deep learning versus manual morphology-based embryo selection in IVF: a randomized, double-blind noninferiority trial. Nat Med 2024;30:3114–3120.
27. Insua MF, Cobo AC, Larreategui Z, Ferrando M, Serra V, Meseguer M. Obstetric and perinatal outcomes of pregnancies conceived with embryos cultured in a time-lapse monitoring system. Fertil Steril 2017;108:498–504.
28. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies. ICMART preliminary world report 2019, 2023. https://www.icmartivf.org/wp-content/uploads/ICMART-world-report*2019*preliminary.pdf (22 October 2026, date last accessed).
29. Kahraman S, Çetinkaya M, Pirkevi C, Yelke H, Kumtepe Y. Comparison of blastocyst development and cycle outcome in patients with eSET using either conventional or time lapse incubators. A prospective study of good prognosis patients. J Reprod Stem Cell Biotechnol 2012;3:55–61.
30. Kaser DJ, Bormann CL, Missmer SA, Farland LV, Ginsburg ES, Racowsky C. A pilot randomized controlled trial of Day 3 single embryo transfer with adjunctive time-lapse selection versus Day 5 single embryo transfer with or without adjunctive time-lapse selection. Hum Reprod 2017;32:1598–1603.
31. Kaser DJ, Racowsky C. Clinical outcomes following selection of human preimplantation embryos with time-lapse monitoring: a systematic review. Hum Reprod Update 2014;20:617–631.

32. Kieslinger DC, Vergouw CG, Ramos L, Arends B, Curfs M, Slappendel E, Kostelijk EH, Pieters M, Consten D, Verhoeven MO et al. Clinical outcomes of uninterrupted embryo culture with or without time-lapse-based embryo selection versus interrupted standard culture (SelecTIMO): a three-armed, multicentre, double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2023;401:1438–1446.
33. Kieslinger DC, Vergouw CG, von Estorff F, Ramos L, Arends B, Curfs M, Slappendel E, Kostelijk EH, Pieters M, Consten D et al. Obstetric and perinatal outcomes from the follow-up of a multicentre randomised controlled trial investigating time-lapse embryo monitoring. Hum Reprod 2025;41:50–58.
34. Kieslinger DC, Vergouw CG, Ramos L, Arends B, Curfs MHJM, Slappendel E, Kostelijk EH, Pieters MHEC, Consten D, Verhoeven MO, Besselink DE, Broekmans F, Cohlen BJ, Smeenk JMJ, Mastenbroek S, de Koning CH, van Kasteren YM, Moll E, van Disseldorp J, Brinkhuis EA, Kuijper EAM, van Baal WM, van Weering HGI, van der Linden PJQ, Gerards MH, Bossuyt PM, Lambalk CB, van Wely M. Cost-effectiveness of time-lapse monitoring with or without the use of embryo selection software compared to routine incubation and selection. Hum Reprod Open. 2026 Apr 22;2026(2):hoag034. doi: 10.1093/hropen/hoag034. PMID: 42130487; PMCID: PMC13167187.
35. Kovacs P, Matyas S, Forgacs V, Sajgo A, Molnar L, Pribenszky C. Non-invasive embryo evaluation and selection using time-lapse monitoring: results of a randomized controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2019;233:58–63.
36. Meng Q, Xu Y, Zheng A, Li H, Ding J, Xu Y, Pu Y, Wang W, Wu H. Noninvasive embryo evaluation and selection by time-lapse monitoring vs. conventional morphologic assessment in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a single-center randomized controlled study. Fertil Steril 2022;117:1203–1212.
37. Meseguer M, Rubio I, Cruz M, Basile N, Marcos J, Requena A. Embryo incubation and selection in a time-lapse monitoring system improves pregnancy outcome compared with a standard incubator: a retrospective cohort study. Fertil Steril 2012;98:1481–1489 e1410.
38. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. Syst Rev 2015;4:1.
39. National Institute for Health and Care Excellence. Fertility problems: assessment and treatment, 2017. http://www.nice.org.uk/guidance/cg156 (22 October 2026, date last accessed).
40. National Institute for Health and Care Excellence. Fertility problems: assessment and treatment. Embryo selection guided by continuous time-lapse sequence as a treatment add-on, 2025. https://www.nice.org.uk/guidance/ng257/evidence/o-embryo-selection-guided-by-continuous-time-lapse-sequence-as-a-treatment-add-on-pdf-563921039706 (22 October 2026, date last accessed).
41. Park H, Bergh C, Selleskog U, Thurin-Kjellberg A, Lundin K. No benefit of culturing embryos in a closed system compared with a conventional incubator in terms of number of good quality embryos: results from an RCT. Hum Reprod 2015;30:268–275.
42. Polanski LT, Coelho Neto MA, Nastri CO, Navarro PA, Ferriani RA, Raine-Fenning N, Martins WP. Time-lapse embryo imaging for improving reproductive outcomes: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2014;44:394–401.
43. Pribenszky C, Nilselid AM, Montag M. Time-lapse culture with morphokinetic embryo selection improves pregnancy and live birth chances and reduces early pregnancy loss: a meta-analysis. Reprod Biomed Online 2017;35:511–520.
44. Reignier A, Lefebvre T, Loubersac S, Lammers J, Barriere P, Freour T. Time-lapse technology improves total cumulative live birth rate and shortens time to live birth as compared to conventional incubation system in couples undergoing ICSI. J Assist Reprod Genet 2021;38:917–923.
45. Riley RD, Debray TPA, Fisher D, Hattle M, Marlin N, Hoogland J, Gueyffier F, Staessen JA, Wang J, Moons KGM et al. Individual participant data meta-analysis to examine interactions between treatment effect and participant-level covariates: statistical recommendations for conduct and planning. Stat Med 2020;39:2115–2137.
46. Riley RD, Dias S, Donegan S, Tierney JF, Stewart LA, Efthimiou O, Phillippo DM. Using individual participant data to improve network meta-analysis projects. BMJ Evid Based Med 2023;28:197–203.
47. Rubio I, Galan A, Larreategui Z, Ayerdi F, Bellver J, Herrero J, Meseguer M. Clinical validation of embryo culture and selection by morphokinetic analysis: a randomized, controlled trial of the EmbryoScope. Fertil Steril 2014;102:1287–1294 e1285.
48. Sacks GC, Mozes H, Ronn R, Elder-Geva T, Schonberger O, Ben-Ami I, Srebnik N. Time-lapse incubation for embryo culture-morphokinetics and environmental stability may not be enough: results from a pilot randomized controlled trial. J Clin Med 2024;13:1701.

49. European IVF Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE); Smeenk J, Wyns C, De Geyter C, Kupka MS, Bergh C, Cuevas Saiz I, De Neubourg D, Rezabek K, Tandler-Schneider A, Rugescu I, et al. ART in Europe, 2020: results generated from European registries by ESHRE. Hum Reprod 2025;40:2038–2055. https://doi.org/10.1093/humrep/deaf179
50. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019;366:l4898.
51. Stewart LA, Clarke M, Rovers M, Riley RD, Simmonds M, Stewart G, Tierney, JF, ID, Group P Preferred reporting items for systematic review and meta-analyses of individual participant data: the PRISMA-IPD Statement. JAMA 2015;313:1657–1665.
52. Stewart LA, Tierney JF. To IPD or not to IPD? Advantages and disadvantages of systematic reviews using individual patient data. Eval Health Prof 2002;25:76–97.
53. Swain JE. Controversies in ART: considerations and risks for uninterrupted embryo culture. Reprod Biomed Online 2019;39:19–26.
54. Valera MA, Garg A, Bori L, Meseguer F, de Los Santos JM, Meseguer M. Undisturbed culture: a clinical examination of this culture strategy on embryo in vitro development and clinical outcomes. Fertil Steril 2024;122:1037–1047.
55. Wu YG, Lazzaroni-Tealdi E, Wang Q, Zhang L, Barad DH, Kushnir VA, Darmon SK, Albertini DF, Gleicher N. Different effectiveness of closed embryo culture system with time-lapse imaging (EmbryoScope(TM)) in comparison to standard manual embryology in good and poor prognosis patients: a prospectively randomized pilot study. Reprod Biol Endocrinol 2016;14:49.
56. Yang L, Cai S, Zhang S, Kong X, Gu Y, Lu C, Dai J, Gong F, Lu G, Lin G. Single embryo transfer by Day 3 time-lapse selection versus Day 5 conventional morphological selection: a randomized, open-label, non-inferiority trial. Hum Reprod 2018;33:869–876.
57. Youssef MM, Mantikou E, van Wely M, Van der Veen F, Al-Inany HG, Repping S, Mastenbroek S. Culture media for human pre-implantation embryos in assisted reproductive technology cycles. Cochrane Database Syst Rev 2015;2015:CD007876.
58. Zhang XD, Zhang Q, Han W, Liu WW, Shen XL, Yao GD, Shi SL, Hu LL, Wang SS, Wang JX et al. Comparison of embryo implantation potential between time-lapse incubators and standard incubators: a randomized controlled study. Reprod Biomed Online 2022;45:858–866.

Авторские права и лицензия: См. оригинал.

Human Reproduction Update, 2026, 00, 1–23
https://doi.org/10.1093/humupd/dmag035

Обзор.