XXVII
ЕЖЕГОДНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РАРЧ
"РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ СЕГОДНЯ И ЗАВТРА"
СИМПОЗИУМ РАРЧ/IFFS

6-9 СЕНТЯБРЯ 2017
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

XXVII
ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE RAHR
"REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES TODAY AND TOMORROW"
RAHR/IFFS SYMPOSIUM

6-9 SEPTEMBER 2017
SAINT PETERSBURG

СБОРНИК ТЕЗИСОВ

ABSTRACTS

rahr.spb.ru

EVERY DETAIL IN IVF, ORCHESTRATED FOR LIFE

Реклама

Merck – pioneer and leader of infertility treatment

Full product portfolio for IVF

Continuous innovations in products and technologies development

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.
RUS-CIS/NONF/0717/0011 перевод смотрите на обороте в модуле
RUS-CIS/NONF/0717/0010
ООО «Мерк». 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35
Тел.: (495) 937-33-04, факс: (495) 937-33-05; www.merck.ru
Информацию о нежелательных явлениях также можно направлять
по адресу: safety@merck&ru

MERCK

ХуМоГ

BHARAT SERUMS &VACCINS

75 МЕ ФСГ+75 МЕ ЛГ

Эффективный, доступный и безопасный препарат для ЭКО и лечения бесплодия

ХуМоГ — человеческий менопаузальный гонадотропин, производимый из мочи женщин в постменопаузальном периоде.

Показания к применению:

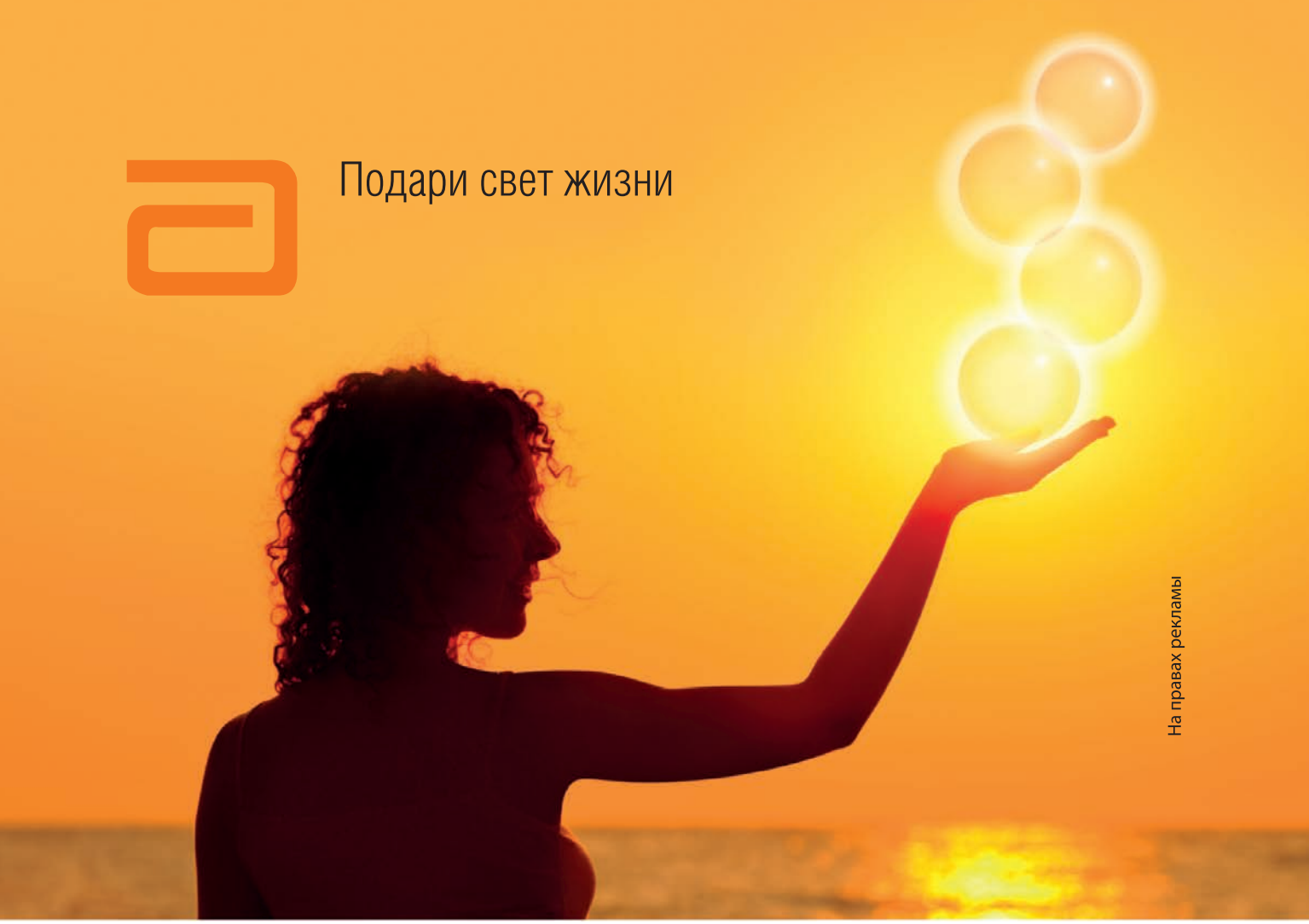
- женское бесплодие, связанное с нарушением процесса созревания фолликулов, на фоне гипогонадотропной недостаточности яичников;
- стимуляция суперовуляции (роста множества фолликулов для проведения вспомогательных репродуктивных методик, способствующих наступлению зачатия) в сочетании с человеческим хорионическим гонадотропином (чХГ);
- мужское бесплодие, связанное с нарушением сперматогенеза на фоне гипогонадотропного гипогонадизма в сочетании с чХГ

Лекарственная форма. Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. **Состав 1 флакона.** активное вещество: менотропины — фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) 75 МЕ, лютеинизирующий гормон (ЛГ) 75 МЕ; вспомогательные вещества: маннитол, натрия гидрофосфата дигидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат. **Описание.** Лиофилизат: белая лиофилизированная масса. Растворитель: прозрачная бесцветная жидкость. **Фармакотерапевтическая группа.** Фолликулостимулирующее и лютеинизирующее средство. Код АТХ: G03GA02. **Условия хранения.** При температуре от 2° до 8° С, в защищённом от света месте и недоступном для детей месте. Не замораживать. Растворитель хранить при температуре не выше 25° С. **Срок годности.** Срок годности лиофилизата: 3 года. Срок годности растворителя: 5 лет. **Условия отпуска из аптек.** Отпускается по рецепту врача.

РУ № ЛС-001964 от 07.11.2011

МЕДИНТОРГ
акционерное общество

123103, Москва, просп. Маршала Жукова, 74 к. 2
+7 (495) 921-25-15 | vrt@medintorg.ru
www.medintorg.ru



дюфастон®

дидрогестерон

ДЮФАСТОН ® , 10 мг МНН: дидрогестерон. **Регистрационный номер:** П N011987/01. **Показания к применению:** Состояния, характеризующиеся дефицитом прогестерона: эндометриоз; бесплодие, обусловленное недостаточностью лютеиновой фазы; угрожающий выкидыш; привычный выкидыш; предменструальный синдром; дисменорея; нерегулярные менструации; вторичная аменорея; дисфункциональные маточные кровотечения; поддержка лютеиновой фазы в процессе применения вспомогательных методов репродукции. Заместительная гормональная терапия: для нейтрализации пролиферативного действия эстрогенов на эндометрий в рамках ЗГТ у женщин с расстройствами, обусловленными естественной или хирургической менопаузой при интактной матке. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к дидрогестерону или другим компонентам препарата. Диагностированные или подозреваемые прогестагензависимые новообразования (например, менингиома). Кровотечения из влагалища неясной этиологии. Нарушения функции печени, обусловленные острыми или хроническими заболеваниями печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации показателей функциональных проб печени). Злокачественные опухоли печени в настоящее время или в анамнезе. Непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. Период грудного вскармливания. Порфирия, в настоящее время или в анамнезе. Возраст до 18 лет, в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности у девочек-подростков младше 18 лет. Самопроизвольный аборт (выкидыш) или несостоявшийся выкидыш при проведении поддержки лютеиновой фазы в рамках вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). При комбинации с эстрогенами: При применении по показанию заместительная гормональная терапия (ЗГТ): Нелеченная гиперплазия эндометрия. Артериальные и венозные тромбозы, тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, тромбофлебит, цереброваскулярные нарушения по геморрагическому и ишемическому типу). Выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу (резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт). **С осторожностью:** депрессия, в настоящее время или в анамнезе; состояния, ранее появившиеся или обострившиеся во время предшествующей беременности или предыдущего приема половых гормонов, такие как: холестатическая желтуха, герпес во время беременности, тяжелый кожный зуд, отосклероз. При применении дидрогестерона в комбинации с эстрогенами необходимо соблюдать осторожность при наличии факторов риска развития тромбоэмболических состояний, таких как стенокардия, длительная иммобилизация, тяжелые формы ожирения (индекс массы тела более 30 кг/м 2), пожилой возраст, обширные хирургические вмешательства, системная красная волчанка, рак, у пациенток, получающих антикоагулянтную терапию; с эндометриозом, миомой матки; наличием гиперплазии эндометрия в анамнезе; аденомой печени; сахарным диабетом с наличием или без сосудистых осложнений; артериальной гипертензией; бронхиальной астмой; эпилепсией; мигреню или тяжелой головной болью в анамнезе; желчекаменной болезнью; хронической почечной недостаточностью; при наличии в анамнезе факторов риска развития эстрогензависимых опухолей (например, родственниц 1-ой линии родства с раком молочной железы). **Применение во время беременности и в период грудного вскармливания*:** Препарат может применяться во время беременности (см. раздел «Показания к применению»). Грудное вскармливание во время приема препарата Дюфастон ® не рекомендуется. **Способ применения и дозы*:** Препарат принимают внутрь. Эндометриоз: по 10 мг 2-3 раза в день с 5-го по 25-й день менструального цикла или непрерывно. Бесплодие (обусловленное недостаточностью лютеиновой фазы): по 10 мг в день с 14-го по 25-й день цикла. Лечение следует проводить непрерывно в течение как минимум 6-ти, следующих друг за другом циклов. В первые месяцы беременности рекомендовано продолжать лечение по схеме, описанной при привычном выкидыше. Угрожающий выкидыш: 40 мг однократно, затем по 10 мг через каждые 8 часов до исчезновения симптомов. Привычный выкидыш: по 10 мг 2 раза в день до 20-й недели беременности, с последующим постепенным снижением дозы. Предменструальный синдром: по 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день менструального цикла. Дисменорея: по 10 мг 2 раза в день с 5-го по 25-й день менструального цикла. Нерегулярные менструации: по 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день менструального цикла. Вторичная аменорея: эстрогенный препарат 1 раз в день с 1-го по 25-й день цикла вместе с 10 мг препарата Дюфастон ® 2 раза в день с 11-го по 25-й день менструального цикла. Дисфункциональные маточные кровотечения (для остановки кровотечения): по 10 мг 2 раза в день в течение 5 или 7 дней. Дисфункциональные маточные кровотечения (для предупреждения кровотечения): по 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день менструального цикла. ЗГТ в сочетании с эстрогенами: При непрерывном последовательном режиме - по 10 мг дидрогестерона в день в течение 14-ти последовательных дней в рамках 28-дневного цикла. При циклической схеме терапии (когда эстрогены применяются 21-дневными курсами с 7-дневными перерывами) - по 10 мг дидрогестерона в день в течение последних 12-14 дней приема эстрогенов. Если биопсия или ультразвуковое исследование свидетельствуют о недостаточной реакции на прогестагенный препарат, суточная доза дидрогестерона должна быть увеличена до 20 мг.Если пациентка пропустила прием таблетки, ее необходимо принять, как можно раньше, в течение 12 часов после обычного времени приема. Если прошло более 12 часов пропущенную таблетку принимать не следует, а на следующий день необходимо принять таблетку в обычное время. Пропуск приема препарата может увеличивать вероятность "прорывного" кровотечения или "мажущих" кровянистых выделений. Поддержка лютеиновой фазы в процессе применения вспомогательных методов репродукции: По 10 мг 3 раза в сутки, начиная со дня забора яйцеклетки и до 10 недели беременности (в случае, если беременность подтверждена). Если пациентка пропустила прием таблетки, эту таблетку необходимо принять как можно раньше и проконсультироваться с врачом. Применение дидрогестерона до менархе не показано. Безопасность и эффективность дидрогестерона у девочек-подростков в возрасте от 12 до 18 лет не установлена. Имеющиеся в настоящее время ограниченные данные не позволяют давать рекомендации по режиму дозирования у пациенток данной возрастной группы. **Побочное действие*:** головная боль/мигрень, тошнота, нарушение менструального цикла, болезненность/чувствительность молочных желез. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка*:** Данные о случаях передозировки препаратом ограничены. Теоретически возможны клинические проявления передозировки препарата: тошнота, рвота, головокружение и сонливость. Специфический антидот отсутствует, лечение должно быть симптоматическим. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*: Метаболизм дидрогестерона и ДГД может ускоряться при совместном применении веществ, являющихся индукторами ферментов системы цитохрома 450, таких как противосудорожные препараты (например, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), антибактериальные и противовирусные препараты (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз) и препараты растительного происхождения, содержащие, например, зверобой продырявленный. Ритонавир и нелфинавир, известные как сильные ингибиторы ферментов системы цитохрома, при совместном применении со стероидами, напротив, обладают ферментиндуцирующими свойствами. С клинической точки зрения, усиление метаболизма дидрогестерона может снизить его эффективность. Результаты исследований in vitro показывают, что дидрогестерон и ДГД в клинически значимых концентрациях не ингибируют или не индуцируют ферменты системы цитохрома, которые метаболизируют лекарственные препараты. **Особые указания*:** Перед началом лечения препаратом Дюфастон® при аномальных маточных кровотечениях необходимо выяснить причину кровотечения. При продолжительном применении препарата рекомендуются периодические осмотры врача-гинеколога, частота которых устанавливается индивидуально, но не реже 1-го раза в полгода. В первые месяцы лечения аномальных маточных кровотечений могут возникать "прорывные" кровотечения или "мажущие" кровянистые выделения. Если "прорывные" кровотечения или "мажущие" кровянистые выделения возникают после некоторого периода приема препарата или продолжаются после курса лечения, следует обратиться к лечащему врачу и провести соответствующее дополнительное обследование, при необходимости сделать биопсию эндометрия с целью исключения новообразований в эндометрии. В случае назначения дидрогестерона в комбинации с эстрогенами с целью заместительной гормональной терапии (ЗГТ) следует внимательно ознакомиться с противопоказаниями и особыми указаниями, связанными с применением эстрогенов. **Срок годности*:** 5 лет. **Условия отпуска:** по рецепту. ***Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.** *СИП от 31.07.2017 на основании ИМП от 17.07.2017*

125171, Москва, Ленинградское шоссе, дом 16а, строение 1, бизнес-центр «Метрополис»
Тел.: +7 (495) 258 42 80, Факс:+7 (495) 258 42 81
www.abbott-russia.ru

RUDFS172859 01.08.2017

Abbott
A Promise for Life

Золотой стандарт качества
Проверен всесторонними испытаниями

МАСЛО МИНЕРАЛЬНОЕ
SYDNEY IVF

COOK® MEDICAL

www.cookmedical.com

ЗАО «ШАГ»
119002, г. Москва,
Карманицкий пер., д. 9
Арбат Бизнес Центр, офис 501А
+7 (495) 956 13 09
E-mail: rh.uro@schag.ru
www.schag.ru

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. У ЖЕНЩИН: Ановуляция (включая синдром поликистозных яичников (СПКЯ) при неэффективности терапии кломифеном); Контролируемая гиперстимуляция яичников с целью индукции роста множественных фолликулов при проведении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). У МУЖЧИН: стимуляция сперматогенеза при азооспермии или олигоастеноспермии, обусловленными первичным или вторичным гипогонадотропным гипогонадизмом (в сочетании с препаратами человеческого хорионического гонадотропина (чХГ)). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к менотропинам и другим компонентам препарата; опухоли гипофиза или гипоталамуса; некомпенсированные гипотиреоз, недостаточность коры надпочечников, гиперпролактинемия; детский возраст до 18 лет. У ЖЕНЩИН: персистирующее увеличение яичников, кисты яичников (не обусловленные синдромом поликистозных яичников); аномалии развития половых органов, несовместимые с беременностью; фибромиома матки, несовместимая с беременностью; кровотечения из влагалища неясной этиологии; эстрогензависимые опухоли (рак яичников, рак матки или рак молочной железы); высокая концентрация ФСГ при первичной яичниковой недостаточности; беременность и период грудного вскармливания. У МУЖЧИН: андрогенозависимые опухоли (рак предстательной железы, опухоль яичка). Если у Вас одно из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом. С осторожностью при наличии факторов риска тромбоэмболии, таких как индивидуальная или семейная предрасположенность, ожирение (индекс массы тела > 30 кг/м^2) или тромбофилия. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Препарат Менопур® Мультидоза противопоказан в период беременности и грудного вскармливания. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Наиболее серьезные побочные реакции, выявленными при применении препарата Менопур® в клинических исследованиях с частотой до 10%, были СГЯ, боль в животе, головная боль, реакции в месте инъекции и боль в месте инъекции. Основные частые побочные реакции, выявленные в клинических исследованиях (>1/100 и < 1/10): со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, тошнота, метеоризм. Общие расстройства и нарушения в месте введения: боль, покраснение, отек или зуд в месте инъекции, артралгия. Со стороны нервной системы: головная боль. Со стороны эндокринной системы: увеличение экскреции эстрогенов с мочой, увеличение массы тела. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: масталгия, умеренное увеличение яичников и образование кист, многоплодная беременность, СГЯ, у мужчин – гинекомастия. Со стороны сосудов: снижение артериального давления. Основные редкие побочные реакции, выявленные в клинических исследованиях (>1/1000 и < 1/100): общие расстройства и нарушения в месте введения (очень редко): при длительном применении препарата возможно образование антител. Со стороны сосудов: тромбоз глубоких вен. При применении препарата Менопур® в клинических исследованиях отмечались связанные с развитием СГЯ нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как метеоризм, дискомфорт в животе, тошнота, рвота и диарея. В качестве редких осложнений СГЯ отмечались тромбоэмболические осложнения и перекрут яичника. Очень редко отмечались аллергические местные или генерализованные реакции, вплоть до анафилактических реакций. Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Подробную инструкцию на препарат Менопур® Мультидоза можно найти на сайте www.ferring.ru. Регистрационный номер: ЛП-002518.

*Приказ Минздрава РФ №556 н Стандарт медицинской помощи больным с бесплодием с использованием вспомогательных репродуктивных технологий - средняя курсовая доза менотропинов 2400 МЕ

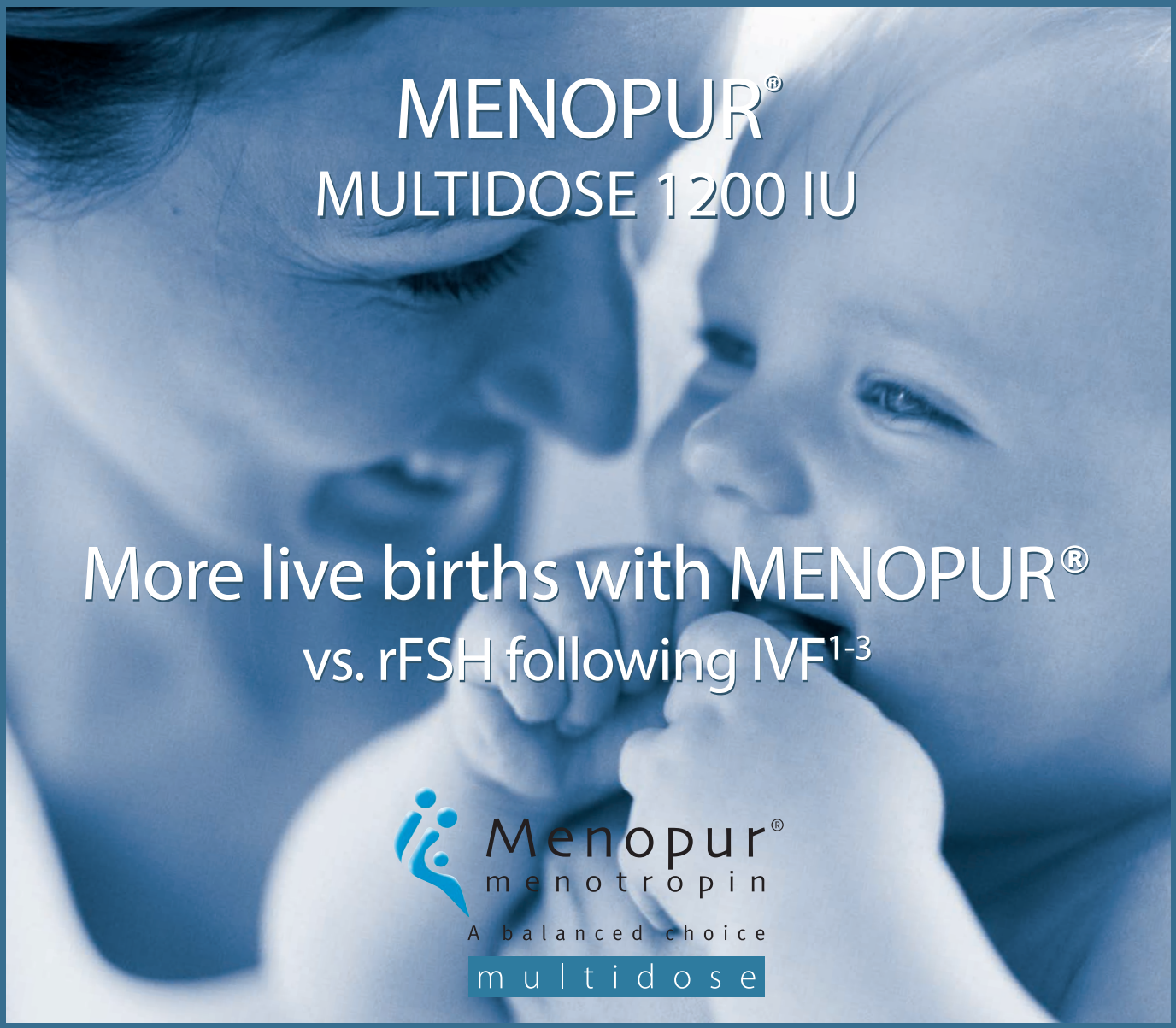
1. Andersen AN, et al. Hum Reprod 2006;21:3217–3227. 2. Smitz J, et al. Hum Reprod 2007;22:676–687. 3. Ziebe S, et al. Hum Reprod 2007;22:2404–2413.

FERRING PHARMACEUTICALS

Применяется по назначению врача. Имеются противопоказания.
Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.
ООО "Ферринг Фармасетикалз" 115501, Москва, Космодамианская наб., д. 52, стр. 4
Тел. (495)287-03-43, факс (495)287-03-42 e-mail:info@ferring.ru; www.ferring.ru

REPRODUCTIVE HEALTH BUILDING THE FUTURE ON PROVEN SCIENCE

F/24/08/2015v1 На правах рекламы.



MENOPUR® MULTIDOSE

Indications for use

In women:

• Anovulation, including polycystic ovarian disease (PCOD) in case of clomiphene therapy inefficiency.

• Controlled ovarian hyperstimulation for the purpose to induce the development of multiple follicles in case of assisted reproductive technologies (ART).

In men:

• Stimulation of spermatogenesis in men with azoospermia or oligoasthenospermia related to primary or secondary hypogonadotrophic hypogonadism (combined with human chorionic gonadotrophin (hCG) agents).

Contraindications

Hypersensitivity to menotropin products or one of the excipients; tumors of pituitary gland or hypothalamus; uncompensated hypothyreosis, adrenocortical insufficiency, hyperprolactinemia; children under 18 years.

In women:

• persistent ovarian enlargement, ovarian cyst (not due to polycystic ovary syndrome);

• abnormal genital development non-consistent with pregnancy;

• uterine fibroid non-consistent with pregnancy;

• uterine bleeding of undetermined origin;

• estrogen dependent tumors (ovarian cancer, uterine cancer or breast cancer);

• high levels of FSH indicating primary ovarian failure;

• pregnancy and lactation.

In men:

• androgen dependent tumors (prostate cancer, testicular tumor)

If you have one of the listed above conditions, you should consult your physician prior to taking this drug.

With caution in the presence of thromboembolism risk factors such as individual or familial predisposition, adiposis (body mass index > 30 kg/m2) or thrombophilia.

Usage during pregnancy and lactation

Menopur® Multidose is contraindicated during pregnancy and lactation.

Side effects

Most serious side effects of Menopur® observed in clinical studies with frequency up to 10% were Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS), stomach pain, headache, reaction/pain at the injection site. Most frequent side effects observed in clinical studies (>1/100 and <1/10): gastrointestinal disorders: stomach pain, nausea, bloating. General disorders and administration site conditions: pain, redness, edema or itching at the injection site, arthralgia. Nervous system disorders: headache. Endocrine disorders: higher estrogen excretion with urine, body weight gain. Reproductive system and breast disorders: mastalgia, moderate ovarian enlargement and ovarian cysts, multiple gestation, OHSS, in men – gynecomastia. Vascular disorders: decrease in arterial pressure. Main rare side effects observed in clinical studies (>1/1,000 and <1/100): general disorders and administration site conditions (very rare): antibody production related to long-term application of the drug. Vascular disorders: deep vein thrombosis.

Following OHSS related gastrointestinal disorders were observed in Menopur® clinical studies: bloating, stomach discomfort, nausea, vomiting and diarrhea. Thromboembolic complications and ovarian torsion were observed as rare OHSS side effects. Local and generalized allergic reactions including anaphylactic ones were observed very rarely. **Contact your doctor** if any of listed side effects worsen or you noticed any other side effects, not described in this leaflet.

Registration number: ЛП-002518.

1. Andersen AN, et al. Hum Reprod 2006;21:3217–3227. 2. Smitz J, et al. Hum Reprod 2007;22:676–687. 3. Ziebe S, et al. Hum Reprod 2007;22:2404–2413.

FERRING PHARMACEUTICALS

LLC Ferring Pharmaceuticals
Kosmodamianskaya nab., 52, bld.4, 115054 Moscow, Russia
Tel: +7 (495) 287-03-43, fax: +7 (495) 287-03-42; e-mail: info@ferring.ru
www.ferring.ru

REPRODUCTIVE HEALTH BUILDING THE FUTURE ON PROVEN SCIENCE

F/24/08/2015v1

элонва®

корифоллитропин альфа

доказанная эффективность упрощенное лечение

ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ СТИМУЛЯТОР ФОЛЛИКУЛОГЕНЕЗА ПРОДЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

Упрощение протокола

Два варианта дозирования в зависимости от веса и возраста пациентки[1]

Для женщин >60 кг и в возрасте ≤36 лет
Для женщин >50 кг и в возрасте >36 лет

Для женщин ≤60 кг и в возрасте ≤36 лет

Предварительно заполненный шприц с автоматической системой блокировки иглы

- Игла автоматически извлекается и надежно фиксируется внутри шприца после завершения инъекции

Доказанная эффективность и упрощенное лечение

- 39% — показатель прогрессирующей беременности на начатый цикл в сравнении с 38,1% для рФСГ ежедневного введения[2,a,b]
- Одна инъекция Элонвы заменяет первые 7 ежедневных инъекций стандартного гонадотропина[1]
- Два простых варианта дозирования по весу и возрасту пациентки[1]

рФСГ — рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон
[a] *P*=0.71; на начатый цикл.
[b] Исследование ENGAGE — это двойное слепое, рандомизированное исследование сравнительной эффективности по показателю прогрессирующей беременности (основная конечная точка) препарата ЭЛОНВА и рФСГ. Участвовало 1506 пациентов: 756 получали ЭЛОНВА, 750 — рФСГ

Литература:
1. Инструкция по медицинскому применению препарат Элонва®
2. Devroey P, Boostanfar R, Koper NP, et al, CORRIGENDUM Human Reproduction, Vol.0, No.0 pp. 1–5, 2014 doi:10.1093/humrep/deu030

Ключевая информация по безопасности препарата ЭЛОНВА® (корифоллитропин альфа)

Противопоказания: Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата. Опухоли яичников, молочной железы, матки, гипофиза или гипоталамуса. Кровотечения и кровянистые выделения из половых путей (не связанные с менструацией) неустановленной причины. Первичная недостаточность яичников. Кисты яичников или увеличение яичников. Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) в анамнезе. Предыдущий цикл контролируемой стимуляции яичников привел к росту более чем 30 фолликулов до размера не менее 11 мм, определенного с помощью ультразвукового исследования. Количество базальных антральных фолликулов более 20. Фиброидные опухоли матки, при которых наступление и дальнейшее вынашивание беременности затруднено. Пороки развития репродуктивных органов, при которых беременность невозможна. Беременность и период грудного вскармливания. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

Побочное действие:

Основные нежелательные реакции при лечении препаратом Элонва®: синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ, 5,2 %), боль и дискомфорт внизу живота (4,1% и 5,5 % соответственно), головная боль (3,2 %), тошнота (1,7 %), утомляемость.

Особые указания:

Перед началом лечения, пара должна быть обследована должным образом, установлен диагноз бесплодия и учтены возможные противопоказания (наличие гипотиреоза, адренокортикальной недостаточности, гиперпролактинемии и опухолей гипофиза или гипоталамуса). Препарат Элонва® предназначен только для однократного подкожного введения. Выполнение дополнительных инъекций препарата Элонва® в рамках одного и того же цикла терапии не допускается. В течение первых 7 дней после введения препарата Элонва® не следует вводить рФСГ. У пациентов с почечной недостаточностью возможно нарушение выведения корифоллитропина альфа. Применение препарата у таких пациентов не рекомендуется. Опыт применения препарата Элонва® в комбинации с агонистами ГРГ ограничен. Препарат Элонва® не изучался у женщин с синдромом поликистозных яичников. Применение препарата у этих пациенток не рекомендуется. Пациентки с предполагаемым избыточным ответом яичников могут быть особенно предрасположены к развитию СГЯ. СГЯ представляет собой состояние, которое необходимо дифференцировать от неосложненного увеличения яичников. Тяжелый СГЯ может угрожать жизни. В редких случаях возможно развитие венозных или артериальных тромбоэмболий, ассоциированных с СГЯ. Признаки СГЯ возникают под влиянием приема хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) или беременности (эндогенный ХГЧ). Ввиду риска развития СГЯ необходим мониторинг пациентов в течение минимум 2 недель после введения ХГЧ. С целью минимизации риска развития СГЯ необходима оценка развития фолликула и/или определение концентрации эстрадиола в сыворотке крови до начала терапии и с регулярными интервалами — в процессе терапии. При лечении методами ВРТ, риск многоплодной беременности преимущественно зависит от количества перенесенных эмбрионов. Риск эктопической беременности может повышаться после ВРТ. Частота врожденных аномалий развития после ВРТ несколько выше, чем после естественного оплодотворения. У женщин с факторами риска тромбоэмболических осложнений (тромбоэмболия в анамнезе, отягощенный семейный анамнез, ожирение (индекс массы тела > 30 кг/м2) или тромбофилия) лечение гонадотропинами может еще более повышать данный риск.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.
Компания МСД не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

MSD

ООО «МСД Фармасьютикалс». Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1
Тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94. www.msd.ru

WOMN-1164637-0008, 04.2016

Vitrolife

EMBRYOGLUE

Выше уровень имплантации -
больше успешных беременностей.

БМТ

ООО «БМТ» – эксклюзивный дистрибьютор Vitrolife
+7 (495) 504-15-52, info@bmtltd.ru, www.bmtltd.ru

МЕРИОНАЛ

ВЫСОКООЧИЩЕННЫЙ МЕНОТРОПИН ПОСЛЕДНЕГО ПОКОЛЕНИЯ

МАКСИМАЛЬНАЯ ЛГ АКТИВНОСТЬ ПЛАЦЕНТАРНОГО ХГЧ

КОГДА НУЖНО БОЛЬШЕ КАЧЕСТВЕННЫХ ООЦИТОВ

- СОВРЕМЕННЫЙ ПРОЦЕСС ОЧИСТКИ[1]
- СОХРАНЕННЫЕ ИЗОФОРМЫ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ФСГ[2]
- ПЛАЦЕНТАРНЫЙ ХГЧ: САМОЕ АКТИВНОЕ СВЯЗЫВАНИЕ С ЛГ-РЕЦЕПТОРАМИ[3]

1. Caccia, P. et al. Efficient Prion Removal from Gonadotropin Solutions by Nanofiltration Membranes, BioPharm International, 2011.
2. Angela L. et al. Evaluation of the oligosaccharide composition of commercial follicle stimulating hormone preparations, Electrophoresis 2013, 34, 2394–2406
3. Birken S et al. Metabolism of hCG and hLH to multiple urinary forms. Mol Cell Endocrinol. 1996 Dec 20;125(1-2):121-31.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ)РАБОТНИКОВ.
2017-FBU-01YA

ООО «Анджелини Фарма Рус», 123001, Москва, Трехпрудный переулок, дом 9, стр 2.
Тел.: +7 495 933 3950, Факс: +7 495 933 3951 | angelini.ru |

ANGELINI IBSA

MERIONAL

HIGHLY PURIFIED
MENOTROPIN
OF THE NEXT GENERATION

ULTIMATE LH ACTIVITY OF THE PLACENTAL HCG

WHEN THERE IS A NEED FOR MORE HIGH-QUALITY OOCYTES

- EXCLUSIVE PURIFICATION PROTOCOL[1]
- ACIDIC ISOFORMS OF HUMAN FSH[2]
- PLACENTAL HCG: THE MOST ACTIVE BINDING TO LH RECEPTORS[3]

1. Caccia, P. et al. Efficient Prion Removal from Gonadotropin Solutions by Nanofiltration Membranes, BioPharm International, 2011.
2. Angela L. et al. Evaluation of the oligosaccharide composition of commercial follicle stimulating hormone preparations, Electrophoresis 2013, 34, 2394–2406
3. Birken S et al. Metabolism of hCG and hLH to multiple urinary forms. Mol Cell Endocrinol. 1996 Dec 20;125(1-2):121-31.

THE PRESENT INFORMATION IS PROVIDED FOR MEDICAL (PHARMACEUTICAL) STAFF

Angelini Pharma Rus LLC – Trekhprudny per., 9, bldg. 2, 5th floor – 123001 Moscow – Russia
Tel: +7 495 933 3950 ext. 110 Fax: +7 495 933 3951 M: +7 903 138 9277 www.angelini.ru

ANGELINI IBSA

СБОРНИК ТЕЗИСОВ

XXVII Ежегодной Международной конференции РАРЧ
«Репродуктивные технологии сегодня и завтра»
и Симпозиума РАРЧ/IFFS

ABSTRACTS

XXVII Annual International RAHR conference
«Reproductive technologies today and tomorrow»
and RAHR/IFFS Symposium

6–9 сентября 2017, Санкт-Петербург

Репродуктивные технологии сегодня и завтра
Материалы XXVII международной конференции Российской Ассоциации Репродукции Человека
(6—9 сентября 2017 г., Санкт-Петербург) — 328 с.

В сборник включены тезисы выступлений участников
XXVII международной конференции
Российской Ассоциации Репродукции Человека и Симпозиума
РАРЧ/IFFS, проходивших в Санкт-Петербурге 6—9 сентября 2017 г.

Составители сборника материалов:

Аншина Маргарита Бениаминовна, вице-президент РАРЧ, генеральный директор Центра Репродукции и Генетики «ФертиМед», Москва

Смирнова Анна Анатольевна, председатель Научного комитет РАРЧ, Москва

CONTENT*

PLENARY LECTURES

S. Nurse-Findlay
THE REPRODUCTIVE HEALTH PROGRAM IN WHO 27 (68)

J. de Mouzon
EUROPEAN REPORT ON ART. 27 (69)

V. Korsak, A. Nikitin
COMMERCIALIZATION OF IVF IN RUSSIA 29 (70)

Ch. Coutifaris
EVIDENCE BASED APPROACHES TO REPRODUCTIVE MEDICINE TREATMENTS 31 (98)

Ph.R. Koninckx, A. Ussia, L. Adamyan, V. Gomel
FERTILITY SURGERY IN THE 21th CENTURY 32 (302)

R.G. Farquharson
RECURRING PREGNANCY LOSS: WHERE ARE WE NOW AND WHAT IS EVIDENCE BASE?. 33 (195)

L.C. Giudice
ENVIRONMENTAL TOXICANTS AFFECTING HUMAN REPRODUCTION — WHAT IS THE EVIDENCE?. 34 (318)

MALE INFERTILITY

A. Perheentupa
MALE FACTOR INFERTILITY: ART OUTCOME DATA 35 (219)

G.R. Dohle
SURGICAL TREATMENT OF MALE INFERTILITY 36 (220)

A. Pacey
SPERM ANALYSIS — CHANGE IN MALE FACTOR 37 (218)

* In braces you can find the page of Russian version
* В скобках указана страница с переводом на русский язык

S. Micic
DNA FRAGMENTATION INDEX (DFI) AND SEMINAL CARNITINE, WITH MODERATE ACCURACY, IMPACT PROGRESSIVE SPERM MOTILITY IN OLIGOASTHENOSPERMIC MEN TREATED WITH METABOLIC AND ESSENTIAL NUTRIENTS 38 (222)

ENDOMETRIOSIS

F. Sorbi, A. Mattei, S. Vannuccini, M. Fambrini, F. Petraglia
MEDICAL MANAGEMENT OF ENDOMETRIOSIS 40 (293)

G. de Candolle
SURGERY, BENEFICIAL TO ENDOMETRIOSIS IN INFERTILE PATIENTS 41 (294)

IUI

A. Lacin
SHOULD IUI STILL BE OFFERED TO WOMEN AROUND THEIR FORTIES? 42 (87)

S. Lacin
ENDOMETRIAL PATTERN AND THICKNESS IN INTRAUTERINE INSEMINATION (IUI) CYCLES STIMULATED WITH GONADOTROPHINS OVARIAN STIMULATION 42 (139)

OVARIAN STIMULATION

S. Gerli
CLINICAL RESULTS OF MENOTROPIN WITH LH-ACTIVITY OF PLACENTAL HCG 44 (113)

Ch. Blockeel, G. Sukhikh, I. Baranov, G. Melnichenko, N. Bashmakova, G. Griesinger, A. Lomakina, C. Pexman-Fieth
LOTUS I: A PHASE III RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF ORAL DYDROGESTERONE MICRONIZED VAGINAL PROGESTERONE FOR LUTEAL SUPPORT IN IVF, WITH FOCUS ON THE RUSSIAN SUB-POPULATION 45 (122)

OHSS

R. Kennedy
MANAGEMENT OF OHSS 47 (204)

A. Ellenbogen
OHSS — STILL AN ACCEPTABLE RISK 48 (203)

R. Taheripanah, M. Vasef, M. Zamaniyan, A. Taheripanah
COMPARISON OF CABERGOLINE WITH QUINAGOLIDE IN PREVENTION OF SEVERE OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME AMONG PATIENTS UNDERGOING INTRACYTOPLASMIC SPERM INJECTION:A RANDOMIZED TRIAL . 49 (206)

POOR RESPONSE

E. Mocanu
MECHANISMS TO PREDICT POOR OVARIAN RESPONSE 51 (111)

B.C. Tarlatzis
MECHANISMS TO TREAT — FOR POOR RESPONDERS 52 (112)

IMPLANTATION FAILURE

J. Miravet-Valenciano
IMPLANTATION WINDOW — NEW INSIGHT 53 (138)

G.A. Hill
EMBRYO SELECTION AND PLACEMENT 54 (130)

CRYOPRESERVATION STRATEGIES

D. Morroll
CRYOPRESERVATION TECHNIQUES IN ART. 55 (152)

I.K. Vladimirov, D. Tacheva, A. Diez
WHAT IS THE PLACE OF CRYOBIOLOGY IN REPRODUCTIVE MEDICINE? THEORY ABOUT EMBRYO CRYOTREATMENT 56 (153)

M. Lambertini
FERTILITY PRESERVATION FOR MEDICAL AND SOCIAL REASONS 57 (273)

GENETICS AND ART. PGT

T. Buchholz
PRE-FERTILIZATION TESTING 58 (165)

Y. Shufaro
EPIGENETIC CONCERNS IN ASSISTED REPRODUCTION 58 (170)

L. Gianaroli, M.C. Magli, A. Pomante, S. Sgargi
NEW DEVELOPMENTS IN PGD 60 (166)

S. Rechitsky, A. Kuliev

NOVELTIES IN PREIMPLANTATION GENETIC TESTING (PGT) FOR SINGLE GENE DISORDERS (SGD) 61 (167)

T. Kocur, M. Hornak, J. Horak, E. Oracova, P.Travnik, K. Vesela

SIMULTANEOUS DETECTION OF SINGLE GENE DISORDER AND TRANSLOCATION IN PREIMPLANTATION EMBRYOS USING KARYOMAPPING. 62 (171)

OUTCOMES OF ART

D. Kissin

CHILD HEALTH FOLLOWING ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY 64 (196)

J.L. Simpson

BIRTH DEFECTS AND ASSISTED REPRODUCTION TECHNOLOGY 65 (168)

M. Horton

MATERNAL CONSEQUENCES OF ART 65 (207)

J.H. Olobo-Lalobo

IN A SURROGACY AGREEMENT, APPLY AND ENFORCE CONTRACT LAW: DESIST FROM RE-INVENTING NEW LEGAL WHEELS 66 (86)

СОДЕРЖАНИЕ

СОЦИАЛЬНЫЕ И ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВРТ

С. Нерс-Финдлей
ПРОГРАММА РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ВОЗ 68

Ж. де Музон
ЕВРОПЕЙСКИЙ ОТЧЕТ ПО ВРТ 69

В.С. Корсак, А.И. Никитин
КОММЕРЦИАЛИЗАЦИЯ ЭКО В РОССИИ 70

М.Б. Аншина
СТАНОВЛЕНИЕ ЭКО В РОССИИ 73

В.С. Корсак, А.А. Смирнова, О.В. Шурыгина
ВРТ В РОССИИ В 2015 г. 75

В.Н. Локшин
ОРГАНИЗАЦИОННО-ПРАВОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ БЕСПЛОДИИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН 77

И.И. Витязева, И.И. Бармина, М.В. Алташина
ОТКАЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ПО ОМС — ПРИХОТЬ ВРАЧА ИЛИ НЕОБХОДИМОСТЬ? 78

А.И. Малышкина, С.С. Семененко, И.Н. Фетисова
РАЗВИТИЕ ЭКО — ОТ КОЛИЧЕСТВА К КАЧЕСТВУ 79

Н.А. Попенко
ВОПРОСЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ ОБЪЕМА И ОПЛАТЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ 81

Е.Г. Дубовая, Е.Ф. Онищенко
ЭТИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В РФ 82

Е.Б. Рудакова, Е.А. Федорова, И.В. Сергеева
ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ЭКО, ВЫПОЛНЯЕМЫХ ЗА СЧЕТ СРЕДСТВ ТФ ОМС, У ПАЦИЕНТОК СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С НИЗКИМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ 83

Д.В. Фомин

ОПЫТ РАБОТЫ В СИСТЕМЕ ОМС НА ПРИМЕРЕ РАБОТЫ СЕТИ МЕДИЦИНСКИХ КЛИНИК 85

Д.Г. Олобо-Лалобо

КАК ЗАКОНОДАТЕЛЬНО ОБЕСПЕЧИТЬ ИСПОЛНЕНИЕ ДОГОВОРА О СУРРОГАТНОМ МАТЕРИНСТВЕ 86

ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

А. Ласин

СЛЕДУЕТ ЛИ ПРЕДЛАГАТЬ ЛЕЧЕНИЕ МЕТОДОМ ВМИ ЖЕНЩИНАМ ОКОЛО 40 ЛЕТ? 87

К.Ю. Боярский

АМГ — ОСНОВНОЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА В XXI ВЕКЕ 88

И.И. Витязева, И.И. Бармина, М.В. Алташина, Н.В. Молашенко

УСПЕШНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ У ПАЦИЕНТКИ С БОЛЕЗНЬЮ ИЦЕНКО—КУШИНГА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЭКО 89

И.И. Витязева, И.И. Бармина, М.В. Алташина

МЕТОДЫ ВРТ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С НАРУШЕНИЯМИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ (ГИПОПИТУИТАРИЗМ) . . . 90

И.И. Витязева, М.В. Алташина, И.И. Бармина

УСПЕШНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ У ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ СВАЙЕРА (46, XY) ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЭКО. 92

И.Д. Гюльмамедова, Т.Ф. Татарчук, О.С. Доценко, Е.А. Гюльмамедова

БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ ПОСЛЕ ЭКО У ПАЦИЕНТКИ С МУТАЦИЕЙ ГЕНА РФСГ, ВТОРИЧНОЙ АМЕНОРЕЕЙ И ГИПОПЛАЗИЕЙ МАТКИ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ) 93

З.М.С. Наими, Е.А. Калинина, А.Е. Донников

АССОЦИАЦИЯ УРОВНЯ ВИТАМИНА D В КРОВИ С КАЧЕСТВОМ ЭМБРИОНОВ И НАСТУПЛЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В ПРОГРАММАХ ВРТ 94

Н.В. Селедцова, Т.В. Овсянникова, Н.А. Хонина, М.А. Тихонова, Е.Р. Черных

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ 96

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕПРОДУКЦИИ: ОТ ЭКСПЕРИМЕНТА К ПРАКТИКЕ

К. Коутифарис

ДОКАЗАТЕЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ 98

Е.А. Андреева, Н.А. Хонина, О.П. Колесникова, Е.Н. Демченко, Н.М. Пасман, Е.Р. Черных

СВОБОДНАЯ ДНК В ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ 99

М.А. Веюкова, И.В. Ушакова, А.Н. Абубакиров, С.И. Гамидов

АКТИВАЦИЯ ГАМЕТ КАК ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ МЕТОДИКА В ЭМБРИОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ 100

Д.М. Обидняк, А.М. Гзгзян, А.А. Феоктистов

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОЛОГИЧНОЙ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОК С ПОВТОРНЫМИ НЕУДАЧАМИ ИМПЛАНТАЦИИ 102

М.Ш. Покаленьева, А.М. Нестерова, Е.А. Соснова, С.Б. Болевич, Е.В. Проскурнина

НОВЫЙ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ 103

И.И. Воробьев, А.С. Семихин, М.А. Ползиков

БИОАНАЛОГОВЫЙ ФОЛЛИТРОПИН АЛЬФА: ОТ РАЗРАБОТКИ ДО КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ 105

К.Ю. Сагамонова, С.В. Ломтева, Е.С. Бугримова, О.С. Золотых, А.С. Андрющенко, О.В. Лянгасова, Т.П. Шкурат

ГЕНОТИП GG ГЕНА *FSHR* — ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР ОТВЕТА ЯИЧНИКОВ НА ГОНАДОТРОПНУЮ СТИМУЛЯЦИЮ В ПРОГРАММАХ ВРТ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ 106

И.В. Владимирова, А.Е. Донников, Н.А. Беляева, Е.А. Калинина

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОЛУЧЕНИЯ НЕЗРЕЛЫХ ООЦИТОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ С УЧЕТОМ ГЕНОТИПА ПАЦИЕНТОК 107

М.Г. Шнейдерман, Е.А. Калинина, В.Ю. Смольникова, А.Н. Абубакиров, Н.Г. Мишиева, К.У. Алиева, А.А. Куземин, С.В. Павлович

НОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ОПТИМИЗАЦИИ ИМПЛАНТАЦИИ ЭМБРИОНА В ПРОЦЕССЕ ЭКО 109

СТИМУЛЯЦИЯ ЯИЧНИКОВ И ОВАРИАЛЬНЫЙ ОТВЕТ

Э. Мокану

КАК ПРОГНОЗИРОВАТЬ НЕДОСТАТОЧНЫЙ ОТВЕТ ЯИЧНИКОВ 111

Б.С. Тарлацис

ТАКТИКА ПРЕОДОЛЕНИЯ НЕДОСТАТОЧНОГО ОТВЕТА ЯИЧНИКОВ . . . 112

С. Герли

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕНОТРОПИНА С ЛГ-АКТИВНОСТЬЮ ПЛАЦЕНТАРНОГО чХГ 113

Х.А. Богатырева

АНАЛИЗ ТРАНСКРИПТОВ КЛЕТОК КУМУЛЮСА ПРИ СТИМУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ В РАЗЛИЧНЫЕ ФАЗЫ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА У ЖЕНЩИН СО СНИЖЕННЫМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ . . 115

Н.В. Дмитриева, С.Ю. Ншанян, Е.Д. Дубинская, И.С. Косорукова, И.А. Рязанова, Я.С. Якименко

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДВОЙНОЙ СТИМУЛЯЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ (DUOSTIM) У ЖЕНЩИН С «БЕДНЫМ» ОВАРИАЛЬНЫМ ОТВЕТОМ 116

Ш.К. Карибаева, В.Н. Локшин, А.Н. Рыбина

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СТИМУЛЯЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ У ДОНОРОВ ООЦИТОВ 118

М.С. Ефимова, В.Е. Полумисков, Т.М. Джусубалиева

ПРИМЕНЕНИЕ ДЛИННОГО ПРОТОКОЛА В ПРОГРАММАХ ВРТ: СЛАГАЕМЫЕ УСПЕХА. 119

А.О. Шпаков

ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ ГОНАДОТРОПИНОВ КАК ВАЖНЕЙШИЙ МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ ИХ АКТИВНОСТИ. 121

К. Блокилл, Т. Сухих, И.И. Баранов, Г.А. Мельниченко, Н.В. Башмакова, Г. Гейзингер, А.А. Ломакина, К. Пексман-Фейз

LOTUS I: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ (III ФАЗЫ) КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СРАВНЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНОЙ ФОРМЫ ДИДРОГЕСТЕРОНА И ВАГИНАЛЬНОЙ ФОРМЫ МИКРОНИЗИРОВАННОГО ПРОГЕСТЕРОНА ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ В ЦИКЛАХ ЭКО, ФОКУС НА СУБАНАЛИЗ РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ 122

И.В. Зорина, Е.А. Осина, С.А. Яковенко

ПОИСК ОПТИМАЛЬНОГО ПРОВЕДЕНИЯ ПРОГРАММЫ ЭКО У ПАЦИЕНТОК С НЕУДАВШИМИСЯ ИМПЛАНТАЦИЯМИ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА 123

А.Г. Львова, В.П. Апрышко, А.В. Морозова

«ДВОЙНОЙ» ТРИГГЕР ОВУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОК С НЕУДАЧНЫМИ ПОПЫТКАМИ ЭКО — ВОЗМОЖНАЯ АЛЬТЕРНАТИВА УСПЕШНОГО ДОСТИЖЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ 125

С.Ю. Ншанян, Н.В. Дмитриева, А.С. Гаспаров, И.С. Косорукова, М.Н. Трошина, Е.В. Кауфман

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО «ДВОЙНОГО ТРИГГЕРА» В ЦИКЛАХ ВРТ У ПАЦИЕНТОК СО СНИЖЕННЫМ ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВОМ 126

ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВРТ

О.В. Шурыгина, Н.В. Сараева, М.Т. Тугушев, В.А. Пекарев, А.А. Байзарова, О.В. Краснова, Е.А. Коррюкина, А.А. Рожнова, Е.В. Белова

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММ ВРТ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМЫ НЕПРЕРЫВНОГО ВИДЕОНАБЛЮДЕНИЯ НА ЭМБРИОЛОГИЧЕСКОМ ЭТАПЕ 128

С.С. Савельев

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В РЕПРОДУКЦИИ САМОК МЛЕКОПИТАЮЩИХ 129

Д.А. Хилл

ВЫБОР ЭМБРИОНА И МЕСТА ДЛЯ ЕГО ИМПЛАНТАЦИИ 130

А.Ю. Грязнов, Ю.С. Скибина, А.А. Чиброва, А.А. Шувалов, П.А. Шабанов, Н.О. Янчук, И.Ю. Силохин, М.В. Чайников, И.Ч. Петкявичюс, О.Е. Антропова

РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННОГО ЭКСПРЕСС-МЕТОДА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ ЭМБРИОНОВ 131

А.Б. Жабинская, Е.В. Алексеева, О.А. Якуц, О.Л. Тишкевич, Л.А. Гуд

МОРФОКИНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭМБРИОНОВ В ПРОГРАММАХ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ 132

И.И. Калинина, С.А. Сергеев, И.О. Матвеева

РАЗВИТИЕ ЭМБРИОНОВ С РАННИМ ДРОБЛЕНИЕМ 134

Р.В. Назаренко, А.В. Иржак

КОНФОКАЛЬНАЯ РАМАНОВСКАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ — ПЕРСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИТИЧЕСКИЙ МЕТОД НЕИНВАЗИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СПЕРМАТОЗОИДА 135

И.И. Витязева, И.И. Бармина, С.В. Боголюбов, Р.Ю. Лютый, Т.В. Мун, О.Ю. Разина
ТЕСТ HBA КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗРЕЛОСТИ СПЕРМАТОЗОИДОВ 136

ЭНДОМЕТРИЙ И ИМПЛАНТАЦИЯ ЭМБРИОНА

Х. Миравет-Валенсиано
ИМПЛАНТАЦИОННОЕ ОКНО: НОВЫЙ ВЗГЛЯД 138

С. Ласин
ТОЛЩИНА И СТРУКТУРА ЭНДОМЕТРИЯ В ЦИКЛАХ ВМИ СО СТИМУЛЯЦИЕЙ ГОНАДОТРОПИНАМИ 139

И.Д. Гюльмамедова, Т.Ф. Татарчук, П.А. Базанов, И.А. Кузнецова, О.С. Доценко, Е.А. Гюльмамедова
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К КОРРЕКЦИИ РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНОЙ НЕЭФФЕКТИВНОЙ ИМПЛАНТАЦИЕЙ 140

Е.А. Девятова, Э.В. Вартанян, К.А. Цатурова, П.А. Кирющенков
ПРОФИЛАКТИКА ЭМБРИОХОРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ АНАМНЕЗЕ НЕУДАЧ ЭКО 141

В.В. Литвинов, А.Н. Сулима, В.В. Вороная
ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРЕНОСА СЕЛЕКТИВНОГО ЭМБРИОНА ПРИ МНОГОКРАТНЫХ НЕУДАЧАХ В КРИОПРОТОКОЛАХ 142

О.В. Лысенко, Ю.В. Занько, Т.А. Рождественская, Т.Д. Надирашвили
«ТОНКИЙ» ЭНДОМЕТРИЙ В ПРАКТИКЕ РЕПРОДУКТОЛОГА: ИММУНОТЕРАПИЯ ИЛИ СКРЕТЧИНГ ЭНДОМЕТРИЯ? ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ 144

Е.А. Михнина, Н.И. Давыдова, Н.В. Бычкова
ИММУННАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОМЕТРИЯ КАК ПРИЧИНА НАРУШЕНИЯ ИМПЛАНТАЦИИ 146

А.И. Никитин
DECIDUA — ЗНАКОМАЯ И НЕИЗВЕСТНАЯ 148

К.Г. Серебренникова, С.Н. Кацалап, А.И. Алехин, М.Н. Твердикова, М.Н. Касанова
НОВЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ГИПОПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ 149

В.К. Таболова, И.Е. Корнеева, А.Е. Донников, О.В. Бурменская
ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА В ПЕРИОД «ОКНА ИМПЛАНТАЦИИ» ПО УРОВНЮ МРНК ГЕНА *VEGFA* 150

КРИОКОНСЕРВАЦИЯ И ХРАНЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Д. Морролл
МЕТОДЫ КРИОКОНСЕРВАЦИИ В ВРТ 152

Я.К. Владимиров, Д. Тачева, А. Диез
МЕСТО КРИОБИОЛОГИИ В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ. ТЕОРИЯ КРИОВОЗДЕЙСТВИЯ НА ЭМБРИОН 153

Н.А. Будерацкая, Ю.В. Гонтар, И.Е. Ильин, С.В. Лавриненко, О.И. Парницкая, Е.И. Ильина, Э.В. Капустин, Ю.И. Геревич
ВЛИЯНИЕ ВИТРИФИКАЦИИ НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И ЛОКАЛИЗАЦИЮ МЕЙОТИЧЕСКОГО ВЕРЕТЕНА ДЕЛЕНИЯ ООЦИТОВ 154

А.М. Кульчицкая, Р.А. Шафеи, Н.П. Макарова, Е.В. Кулакова, А.Г. Бурдули, Е.А. Калинина
ВЛИЯНИЕ КРИОКОНСЕРВАЦИИ НА ГЕНЕТИЧЕСКУЮ И ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ ЦЕЛОСТНОСТЬ СПЕРМАТОЗОИДА 156

Н.П. Макарова, А.Ю. Романов, А.М. Красный, Е.А. Калинина, А.Г. Бурдули, Е.А. Кулакова
ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В СПЕРМАТОЗОИДАХ ЧЕЛОВЕКА ПРИ КРИОКОНСЕРВАЦИИ 157

М.Н. Павлова, Н.В. Андреева, Е.А. Петрова, К.О. Годунов, С.В. Вяткина, Н.В. Корнилов
ХРОМОСОМНЫЙ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС БЛАСТОЦИСТ ИЗ ВИТРИФИЦИРОВАННЫХ ООЦИТОВ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 159

М.В. Плосконос, А.А. Николаев, М.В. Ушакова
ВЛИЯНИЕ КРИОКОНСЕРВАЦИИ НА СОСТОЯНИЕ МЕМБРАН СПЕРМАТОЗОИДОВ ЧЕЛОВЕКА 160

Ю.А. Татищева, М.В. Чежина, К.Ю. Бобров, А.А. Маколкин, Я.В. Бянкина, С.А. Шлыкова, Н.А. Сломинская, А.В. Горбунова, Н.А. Кузьминых, А.С. Калугина
ВИТРИФИЦИРОВАННЫЕ ДОНОРСКИЕ ООЦИТЫ — «СПАСАТЕЛЬНЫЙ КРУГ» ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ 161

Д.М. Уркимбаева, С.Б. Байкошкарова, А.К. Ибрагимов, Н.С. Кожахметова, М.К. Отарбаев, М.Ж. Мынбаева
ЭФФЕКТИВНОСТЬ КРИОКОНСЕРВАЦИИ ЭМБРИОНОВ ТРЕТЬЕГО И ПЯТОГО ДНЯ 163

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВРТ. ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Т. Буххольц
СКРИНИНГ ДО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ 165

Л. Джанароли, М.К. Мали, А. Поманте, С. Сгарги
НОВЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ПГТ 166

С. Речицки, А. Кулиев
НОВЫЕ ПОДХОДЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ МОНОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ . . . 167

Д.Л. Симпсон
ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ВРТ 168

Й. Шуфаро
ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ РИСКИ ВРТ 170

Т. Коцур, М. Горнак, Й. Хорак, Е. Оракова, П. Травник, К. Весела
ОДНОВРЕМЕННОЕ ВЫЯВЛЕНИЕ МОНОГЕННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ И ТРАНСЛОКАЦИЯ У ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ЭМБРИОНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАРИОКАРТИРОВАНИЯ 171

Р.А. Биканов, В.С. Каймонов, И.В. Миронова, Е.В. Мусатова, Е.А. Померанцева
СРАВНЕНИЕ ПЛАТФОРМ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА В ЦИКЛЕ ЭКО 173

К.И. Бурджалиева, В.Б. Черных, И.В. Угаров, М.В. Гайдук
ГЛУБОКОЕ ФЕНОТИПИРОВАНИЕ И РАЗРАБОТКА ОНТОЛОГИИ БОЛЕЗНЕЙ И СИМПТОМОВ ДЛЯ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПАТОЛОГИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ. 175

Р.В. Васильев, С.В. Вяткина, М.А. Стрижова, М.В. Кречмар, А.Е. Павлов, Т.С. Симакова, М.А. Глушкова, Ю.А. Внучкова, Н.В. Корнилов
ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ДОНОРОВ ГАМЕТ НА НОСИТЕЛЬСТВО НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ МЕТОДА MPS. 176

М.А. Стрижова, Р.В. Васильев, С.В. Вяткина, М.Н. Павлова, Н.В. Андреева, К.О. Годунов, М.В. Кречмар, Д.А. Лобзева, А.В. Назарова, Н.В. Корнилов

ПРЕИМПЛАНТАЦИОННЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ЭМБРИОНОВ 5-ГО ДНЯ РАЗВИТИЯ МЕТОДОМ NGS: ОТКРЫВШИЕСЯ ВОЗМОЖНОСТИ И СЛОЖНОСТИ 177

Ж.И. Глинкина

ПРЕИМПЛАНТАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА — СОВРЕМЕННЫЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ УСПЕШНОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММ ЭКО 179

С.О. Жикривецкая, А.А. Орлова, Я.В. Софронова, Е.В. Мусатова, Е.А. Померанцева

ПРЕИМПЛАНТАЦИОННАЯ ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ 180

Е.Е. Захарова, В.В. Залетова

БИОПСИЯ НА СТАДИИ КОМПАКТНОЙ МОРУЛЫ: ДАННЫЕ 355 ЦИКЛОВ ЭКО/ИКСИ/ПГС 181

М.В. Кречмар

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОГНОЗ ЭМБРИОНА—ПЛОДА—РЕБЕНКА НА ОСНОВЕ ПОЛНОГЕНОМНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭМБРИОНА МЕТОДОМ МПС (NGS) 183

Р.А. Кузнецова

ТИПЫ И ИСТОЧНИКИ АНЕУПЛОИДИЙ В ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОМ РАЗВИТИИ ЧЕЛОВЕКА 184

В.В. Чистяков, В.В. Ладыгина

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОТОКОЛА ЭКО—ПГС ПРИ ПОЛНОМ СКРИНИНГЕ АНЕУПЛОИДИЙ МЕТОДОМ FISH 185

Э.О. Ибрагимова, Н.В. Долгушина, Н.П. Макарова, А.Г. Сыркашева, А.Г. Бурдули, Е.А. Кулакова, Е.А. Калинина

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССА ХЕТЧИНГА БЛАСТОЦИСТ ЧЕЛОВЕКА В ПРОГРАММАХ ЭКО 187

Е.В. Мусатова, Я.В. Софронова, Р.А. Биканов, В.С. Каймонов, Е.А. Померанцева

ПРЕИМПЛАНТАЦИОННЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ: СПЕКТР И ЧАСТОТА ВЫЯВЛЯЕМОЙ ПАТОЛОГИИ 188

А.Ф. Сайфитдинова, О.С. Глотов, Н.К. Бичевая, Ю.А. Логинова, О.А. Леонтьева, Р.А. Кузнецова, М.А. Федяков, С.В. Апалько,

А.С. Сарана, С.Г. Щербак

ВЫЯВЛЕНИЕ АНЕУПЛОИДИЙ У ДОИМПЛАНТАЦИОННЫХ ЭМБРИОНОВ ЧЕЛОВЕКА МЕТОДОМ СЕКВЕНИРОВАНИЯ СЛЕДУЮЩЕГО ПОКОЛЕНИЯ 190

А.Г. Сыркашева, Н.В. Долгушина, Е.О. Ильина, О.Е. Коротченко, Е.А. Калинина

АНЕУПЛОИДИИ ЭМБРИОНОВ ПАЦИЕНТОК ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА 191

Е.М. Федорова, С.А. Шлыкова, Ю.А. Татищева, Е.Н. Лапина, О.Г. Зайцева, Т.В. Янчук, А.С. Калугина

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПГС МЕТОДОМ ACGH У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С БОЛЬШИМ ЧИСЛОМ БЛАСТОЦИСТ 192

В.В. Фодина, Н.Ю. Сеймушкина, И.В. Ковалева, А.В. Селезнева, Л.Я. Корнеева, Б.П. Алкшере, Д.Д. Легздиня

ГЕНЕТИКА В ЕЖЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ ГИНЕКОЛОГА 193

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ЭКО

Р.Г. Фаркьюхарсон

ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ: ЧТО МЫ МОЖЕМ И ЧТО ДОКАЗАНО 195

Д. Киссин

ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ВРТ 196

К.В. Краснопольская, Н.И. Сесина, А.П. Коваль, С.Н. Кокаровцева, А.С. Иванюк

ВРТ И РИСК ВЫЯВЛЕНИЯ ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ ПЛОДА В ХОДЕ РАННЕГО ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА 197

М.В. Кречмар

ПРЕНАТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ГРУППЕ БЕРЕМЕННЫХ ПОСЛЕ ВРТ — ОПТИМИЗАЦИЯ АЛГОРИТМА 198

О.Л. Кардымон, Е.А. Померанцева, Н.В. Ветрова, В.В. Шахтарин, А.И. Исаев

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРЕХЛЕТНЕГО ОПЫТА ПРОВЕДЕНИЯ НЕИНВАЗИВНОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЛОДА ПО ТЕХНОЛОГИИ PRENETIX (HARMONY) 200

В.А. Гнетецкая, М.А. Курцер, Е.С. Кузнецова
ДИАГНОСТИКА ХРОМОСОМНЫХ ПАТОЛОГИЙ С ПОМОЩЬЮ НЕИНВАЗИВНОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО ТЕСТА 201

РИСКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ ВРТ

А. Элленбоген
СГЯ: РИСКИ ВСЕ ЕЩЕ СУЩЕСТВУЮТ 203

Р. Кеннеди
ЛЕЧЕНИЕ СГЯ 204

Р. Тахерипанах, М. Васеф, М. Заманиян, А. Тахерипанах
СРАВНЕНИЕ КАБЕРГОЛИНА И КВИНАГОЛИДА В ПРОФИЛАКТИКЕ ТЯЖЕЛОГО СГЯ У ПАЦИЕНТОВ В ПРОГРАММАХ ИКСИ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ . . 206

М. Хортон
ВЛИЯНИЕ ВРТ НА ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 207

Р.К. Валиев, А.Н. Рыбина
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АГОНИСТОВ ДОФАМИНА И АНТГ-ГНРГ В ЛЕЧЕНИИ СГЯ 208

С.В. Голубева, О.А. Якуц, Ю.В. Цукерман, С.М. Волоханович, О.Л. Тишкевич
ДИАГНОСТИКА ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ТРОМБОФИЛИИ И ОСЛОЖНЕНИЯМ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК В ПРОГРАММАХ ВРТ 210

К.Ю. Сагамонова, О.С. Золотых, Е.С. Бугримова, С.В. Ломтева, А.А. Клепикова, Т.А. Казанцева, М.В. Левченко, В.А. Кожевникова, А.С. Андрющенко, Л.Ю. Шабанова
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТСРОЧЕННЫХ ПЕРЕНОСОВ ЭМБРИОНОВ В «ДВУХЭТАПНЫХ» ПРОГРАММАХ ВРТ У ПАЦИЕНТОК С СПКЯ 211

К.Ю. Сагамонова, Т.А. Казанцева, О.С. Золотых, С.М. Арабаджан, С.Н. Пивоварчик
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ ПУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ 213

АНЕСТЕЗИЯ ПРИ ВРТ

К.Ю. Сагамонова, С.М. Арабаджан, С.Н. Пивоварчик, Т.А. Казанцева, О.С. Золотых
АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ ПУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ 215

И.Л. Ушаков, А.А. Попов, Е.А. Логинова
ОЦЕНКА АДЕКВАТНОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ВО ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ ПУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ С ПОМОЩЬЮ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПЛЕТИЗМОГРАФИЧЕСКОГО ИНДЕКСА 216

МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

А. Пэсей
АНАЛИЗ СПЕРМЫ И МУЖСКОЙ ФАКТОР БЕСПЛОДИЯ 218

А. Перхеентупа
ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ МЕТОДАМИ ВРТ 219

Г.Р. Доле
РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ ХИРУРГИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ 220

С. Мичич
ИНДЕКС ФРАГМЕНТАЦИИ ДНК И СОДЕРЖАНИЕ КАРНИТИНА В ЭЯКУЛЯТЕ ВЛИЯЮТ НА ПРОГРЕССИВНУЮ ПОДВИЖНОСТЬ СПЕРМАТОЗОИДОВ У МУЖЧИН С ОЛИГОАСТЕНОЗООСПЕРМИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ДОБАВКИ И ВИТАМИНЫ 222

Е.А. Ефремов, Е.В. Касатонова, Я.И. Мельник
ПОЗДНЕЕ ОТЦОВСТВО: РИСКИ И СТРАТЕГИИ ИХ ПРЕОДОЛЕНИЯ 223

Р.И. Овчинников, С.И. Гамидов, А.Ю. Попова, Д.В. Щербаков
ВЛИЯНИЕ АДЪЮВАНТНОЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С БЕСПЛОДИЕМ ПРИ ВАРИКОЦЕЛЕ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОЖДЕНИЕ РЕБЕНКА 224

М.В. Алташина, И.И. Витязева, Е.А. Трошина
ФЕРТИЛЬНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВРТ У МУЖЧИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С НАРУШЕНИЕМ ЖИРОВОГО ОБМЕНА 225

М.М. Багаутдинов, Н.В. Ратенкова
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭЯКУЛЯТА И КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ С ИНФЕРТИЛЬНОСТЬЮ ПОСЛЕ КУРСА ПРЯМОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛИРУЮЩЕЙ И ВАКУУМ-АСПИРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ 226

С.В. Боголюбов, В.В. Магомедова, А.А. Артамонов, А.В. Астахова, И.И. Витязева

АНЕУПЛОИДИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ КАК ФАКТОР НЕУДАЧ ПРОГРАММ ЭКО И ПОКАЗАНИЕ К ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЭМБРИОНОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ 228

В.А. Божедомов, Н.А. Липатова, Г.Е. Божедомова, Е.В. Щербакова, Р.А. Комарина

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСОВ НУТРИЕНТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МУЖСКОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО БЕСПЛОДИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ 229

В.А. Божедомов, Н.А. Липатова, Г.Е. Божедомова, И.М. Рохликов, Е.В. Щербакова, Р.А. Комарина

ПРИМЕНЕНИЕ L- И АЦЕТИЛ-L-КАРНИТИНОВ В КОМБИНАЦИИ С КЛОМИФЕНОМ ЦИТРАТОМ И КОМПЛЕКСОМ АНТИОКСИДАНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ: ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 230

В.А. Божедомов, И.М. Рохликов, Г.Е. Божедомова, Н.А. Липатова, М.А. Николаева, Г.Т. Сухих

МУЖСКОЙ ФАКТОР БЕЗДЕТНОГО БРАКА: ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ 231

В.А. Божедомов, Н.А. Липатова, М.А. Николаева, Г.Е. Божедомова, И.В. Ушакова, Л.М. Александрова, М.Ю. Габлия, Е.А. Спориш, Р.А. Алексеев

РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ МУЖЧИН ПРИ ВАРИКОЦЕЛЕ: РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ СПЕРМАТОЗОИДОВ И ВОЗМОЖНОСТИ ВАРИКОЦЕЛЭКТОМИИ 232

В.А. Божедомов

ХРОНИЧЕСКИЙ ПРОСТАТИТ В 2017 Г.: ПЕРЕСМОТР МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ РОЛИ, ИЛИ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРОНОГО ПОДХОДА? 233

С.Ю. Боровец, А.Г. Горбачев, М.А. Рыбалов, С.Х. Аль-Шукри

ВЛИЯНИЕ ПРОСТАТИЛЕНА-АЦ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ И ФРАГМЕНТАЦИЮ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРОСТАТИТОМ 234

Е.Е. Брагина

КОНДЕНСАЦИЯ ХРОМАТИНА И ФРАГМЕНТАЦИЯ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ — ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ? 236

И.И. Витязева, С.В. Боголюбов, И.И. Бармина, Р.Ю. Лютый, Т.В. Мун, О.Ю. Разина

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ У МУЖЧИН С ГИПЕР- И НОРМОГОНАДОТРОПНЫМ ГИПОГОНАДИЗМОМ И АЗООСПЕРМИЕЙ 238

И.И. Витязева, Т.А. Яманди, Л.В. Акуленко, С.В. Боголюбов, В.Б. Черных

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОЛУЧЕНИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ ПРИ МИКРОTESE У МУЖЧИН С НЕОБСТРУКТИВНОЙ АЗООСПЕРМИЕЙ И КРИПТОЗООСПЕРМИЕЙ, ИМЕЮЩИХ И НЕ ИМЕЮЩИХ МИКРОДЕЛЕЦИИ Y-ХРОМОСОМЫ 239

Ш.Н. Галимов, О.Ю. Травников, Г.Х. Ахмадуллина, Э.Ф. Галимова

АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ 240

Е.А. Епанчинцева, В.Г. Селятицкая, И.М. Митрофанов, В.Г. Артюхова, Е.А. Галустян, Е.Ю. Кирс, Е.М. Лебедева

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ВЗАИМОСВЯЗИ ФРАГМЕНТАЦИИ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ С ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ЭЯКУЛЯТА У ИНФЕРТИЛЬНЫХ МУЖЧИН НОВОСИБИРСКА 242

Е.А. Епанчинцева, В.Г. Селятицкая, И.М. Митрофанов, В.Г. Артюхова, Е.А. Галустян, Е.Ю. Кирс, Е.М. Лебедева

СПЕКТР НАРУШЕНИЙ И ВЗАИМОСВЯЗИ ПАРАМЕТРОВ ЭЯКУЛЯТА ПРИ КОМПЛЕКСНОМ АНАЛИЗЕ СПЕРМЫ У МУЖЧИН ИЗ БЕСПЛОДНЫХ ПАР 244

Е.А. Ефремов, Е.В. Касатонова, Я.И. Мельник, В.В. Залетова, Г.Ж. Мсхалая, Е.Е. Захарова

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ МИКРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ЭКСТРАКЦИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ У МУЖЧИН С НЕОБСТРУКТИВНОЙ АЗООСПЕРМИЕЙ 245

О.Б. Жуков, Л.И. Астафьева, Е.В. Бабушкина

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРГОНАДОТРОПНЫМ ГИПОГОНАДИЗМОМ 247

О.Б. Жуков, В.В. Евдокимов, Е.В. Бабушкина

СИНДРОМ МЭЯ—ТЕРНЕРА И ФЕРТИЛЬНОСТЬ МУЖЧИН 248

О.Б. Жуков, В.В. Евдокимов, Е.Е. Брагина, Е.В. Бабушкина

ПОВЫШЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА У СУПРУЖЕСКИХ ПАР СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА 249

О.Б. Жуков, В.В. Евдокимов, Е.В. Бабушкина

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА МИЦЕЛИЯ ВЕШЕНКИ ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ВРТ 251

А.А. Капто, И.В. Виноградов

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА РЕВИТАЦЕЛ У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОСПЕРМИЕЙ ПОСЛЕ ВАРИКОЦЕЛЭКТОМИИ 252

И.А. Корнеев, Н.К. Бичевая, Р.Д. Зассеев, А.К. Носов

МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ КАК СИМПТОМ РАКА ЯИЧКА: МАРШРУТИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕЛЬЮ СОХРАНЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ 253

О.А. Гизингер, В.Г. Коробов, Е.О. Кошель

СВЯЗЬ СОДЕРЖАНИЯ ИОНОВ ЦИНКА В ЭЯКУЛЯТЕ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПОДВИЖНОСТИ СПЕРМАТОЗОИДОВ 254

М.Н. Коршунов, Е.С. Коршунова, Л.М. Казарян, С.П. Даренков

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИОФЛАВОНОИДА «ФОМИДАН ПЛЮС» В КОРРЕКЦИИ ПАТОСПЕРМИИ И РЕАКЦИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ЭЯКУЛЯТА 255

М.Н. Коршунов, Е.С. Коршунова, Ю.А. Штыря, Л.М. Казарян, Л.Б. Киндарова, С.П. Даренков

FRESH–TESE/ICSI — МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ ПАЦИЕНТОВ С АНОМАЛЬНО ВЫСОКИМ ПОКАЗАТЕЛЕМ ДНК-ФРАГМЕНТАЦИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ 257

О.А. Гизингер, Е.О. Кошель, В.Г. Коробов

СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ФАКТОРОВ МЕСТНОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ЗАЩИТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХЛАМИДИЙНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ 258

С.В. Ломтева, К.Г. Савикина, А.Н. Шестель, Р.М. Арутюнян, Е.В. Машкина

АНАЛИЗ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГЕНОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ПАТОСПЕРМИИ 260

Т.А. Шерчкова, С.В. Ломтева, К.Ю. Сагамонова, О.В. Лянгасова, А.А. Александрова, Т.П. Шкурат

АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА *XRCC1 ARG280HIS* И *ARG399GLN* С РАЗЛИЧНЫМИ ПАТОЛОГИЯМИ СПЕРМАТОГЕНЕЗА 261

Р.И. Овчинников, С.И. Гамидов, А.Ю. Попова, С.Х. Ижбаев, Д.В. Щербаков

ВЛИЯНИЕ ВАРИКОЦЕЛЭКТОМИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ЭКСТРАКЦИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ ИЗ ЯИЧЕК (МИКРОTESE) У БОЛЬНЫХ С НЕОБСТРУКТИВНОЙ АЗООСПЕРМИЕЙ 262

В.С. Петрищев, Ж.И. Глинкина, О.В. Сергеев, Н.В. Туаева

ОЦЕНКА ФРАГМЕНТАЦИИ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ МЕТОДОМ TUNEL У ПАЦИЕНТОВ С БЕСПЛОДИЕМ 264

О.В. Сергеев, П.Л. Виллиамс, Д.С. Бернс, С.А. Коррик, Ю.Ю. Диков, Т.А. Денисова, С.Г. Руднев, Б.А. Ревич, М.М. Ли, Р. Хаузер

КОМПЛЕКСНЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ ФИЗИЧЕСКОГО, ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ И РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА У МУЖЧИН: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ RUSSIAN CHILDREN'S STUDY 265

Н.В. Сорокин, И.А. Корнеев, Б.К. Комяков

ЦЕНТР АМБУЛАТОРНОЙ УРОЛОГИИ В СИСТЕМЕ ОХРАНЫ МУЖСКОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ 267

О.Х. Тажетдинов, С.И. Гамидов

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ АРОМАТАЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО БЕСПЛОДИЯ У МУЖЧИН С ОЖИРЕНИЕМ 268

О.Х. Тажетдинов, С.И. Гамидов

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА АРОМАТАЗЫ АНАСТРОЗОЛА В ЛЕЧЕНИИ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ . . . 269

О.В. Шурыгина, А.А. Байзарова, Г.З. Достибегян, С.Н. Гукасян

АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ОЦЕНКА ЭЯКУЛЯТА В ПРОГРАММАХ ВРТ 270

С.И. Гамидов, Д.В. Щербаков, А.Ю. Попова, Р.И. Овчинников

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДНЫХ МУЖЧИН С ЭЯКУЛЯТОРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ 271

СОХРАНЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

М. Ламбертини

СОХРАНЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ ПО МЕДИЦИНСКИМ И СОЦИАЛЬНЫМ ПОКАЗАНИЯМ 273

К.В. Краснопольская, Т.А. Назаренко, И.Ю. Ершова
РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ. ЧТО РЕАЛЬНО? 274

Ю.В. Корнийчук, Т.А. Макарова, С.А. Абдуразаков, В.А. Ходак, А.Н. Денисенко, А.А. Самсонов
ВОЗМОЖНОСТИ ЭКСТРЕННОЙ КРИОКОНСЕРВАЦИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ ПРИ ТРАВМЕ МОШОНКИ 275

Е.Н. Лапина, О.В. Быстрова, А.С. Калугина, А.С. Лисянская, Г.М. Манихас
СОХРАНЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ, ОПЫТ КЛИНИКИ «АВА—ПЕТЕР» 276

К.Ю. Сагамонова, О.С. Золотых, Т.А. Казанцева, А.А. Клепикова, М.В. Левченко, В.А. Кожевникова, И.Б. Крутящая, С.М. Арабаджан, С.В. Ломтева, Л.Ю. Шабанова
ВЛИЯНИЕ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ЯИЧНИКАХ НА ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ (ПАЦИЕНТОК ПРОГРАММ ВРТ) 277

ПОДГОТОВКА К ВРТ

Э.В. Вартанян, К.А. Цатурова, Е.А. Девятова, А.С. Михайлюкова, В.А. Левин, Н.Л. Петухова, А.В. Маркин, Е.М. Степцова
УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ООЦИТОВ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ В ПРОГРАММАХ ЭКО 280

П.А. Кирющенков, Э.В. Вартанян, К.А. Цатурова, Е.А. Девятова, М.В. Ковалев
СНИЖЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ У БЕРЕМЕННЫХ С НЕУДАЧАМИ ЭКО В АНАМНЕЗЕ 281

О.Л. Тишкевич, А.Б. Жабинская, Е.Е. Петровская, Е.В. Алексеева
ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ МЕТОДАМИ ВРТ 282

А.М. Щелочков, Н.В. Сараева, Х.А. Величко, К.С. Гребенскова, А.А. Базитова
СЕЛЕКТИВНАЯ ПРОФИЛАКТИКА РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ И НЕУДАЧ ПРИМЕНЕНИЯ ВРТ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИМОРФИЗМАМИ ГЕНА *MTHFR* 285

ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ВРТ

О.Н. Булдина, Т.В. Быкова, М.Т. Тугушев

ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ВРТ В ДИСКОРДАНТНЫХ ПАРАХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ У МУЖЧИНЫ 288

Т.А. Назаренко, К.В. Краснопольская, К.М. Исакова

ПРИЧИНЫ НИЗКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ ЭКО У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК 290

ЭНДОМЕТРИОЗ И БЕСПЛОДИЕ

Ф. Сорби, А. Маттей, С. Ваннуччини, М. Фамбрини, Ф. Петраглия

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОМЕТРИОЗА 293

Г. де Кандолле

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОМЕТРИОЗА ИМЕЕТ ПРЕИМУЩЕСТВА 294

А.С. Гаспаров, С.Л. Вартанян, А.Э. Тер-Овакимян, А.А. Дутов, О.Э. Барабанова, Д.С. Титов

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ 295

Е.Д. Дубинская, А.А. Дутов, Н.В. Лаптева, Я.С. Лукьянова, С.Л. Вартанян

ОСОБЕННОСТИ СЕКСУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ 296

Е.Д. Дубинская, А.А. Дутов, Я.С.Лукьянова, И.А. Бабичева, А.Б.Липень

ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ И ЭНДОМЕТРИОИДНЫЕ КИСТЫ ЯИЧНИКОВ: КЛИНИКО-ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ 297

А.А. Маколкин, А.С. Калугина, М.В. Чежина, С.Л. Воробьев

СОЧЕТАНИЕ ЭНДОМЕТРИОЗА И СПКЯ: ВЛИЯНИЕ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКО 299

В.Ю. Смольникова, Е.А. Калинина

ЭНДОМЕТРИОЗ И ВРТ 300

ЭНДОСКОПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ

Ф.Р. Конинкс, А. Уссиа, Л. Адамян, В. Гомель

РЕПРОДУКТИВНАЯ ХИРУРГИЯ В XXI ВЕКЕ 302

М.Т. Тугушев, А.Ю. Климанов, Е.А. Скачкова
ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НЕПОЛНОЦЕННОГО РУБЦА НА МАТКЕ 303

А.Р. Онлас, Д.В. Джакупов, Г. Хамраева
ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ СИНДРОМА АШЕРМАНА 305

ПСИХОЛОГИЯ И ЭТИКА В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

Т.В. Аверина
ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ЖЕНЩИН И МУЖЧИН, ОБРАТИВШИХСЯ ПО ПОВОДУ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ МЕТОДАМИ ВРТ 307

Е.Г. Дубовая
ПРОБЛЕМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ЭТИЧЕСКОГО ПРИНЦИПА ПРИОРИТЕТА ИНТЕРЕСОВ ПАЦИЕНТА В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ 308

Е.В. Мухамедова
ВОЗМОЖНОСТИ ПСИХОАНАЛИТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ В ОТДЕЛЕНИИ ВРТ В УСЛОВИЯХ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА 309

Е.А. Наку, Т.Г. Бохан, А.Л. Ульянич
ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЖЕНЩИН, ПРОХОДЯЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПО ПРОГРАММЕ ЭКО 310

Е.Ю. Печникова
ПОЯВЛЕНИЕ СИМПТОМОВ СОМАТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН В ПРОТОКОЛАХ ВРТ КАК МАРКЕР НЕГОТОВНОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ МЕТОДАМИ ВРТ И/ИЛИ К РОДИТЕЛЬСТВУ 312

Н.В. Сараева, Е.А. Курмаева, Н.А. Петренко, М.Т. Тугушев
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ГРУППОВОЙ РАБОТЫ С ПЕРСОНАЛОМ КЛИНИКИ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАБОТЫ ОТДЕЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ . . . 313

О.В. Токинова, Е.М. Козыренко, И.А. Степанов, Г.А. Бурцева, М.Ю. Петрова
ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА ДПДГ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ УРОВНЯ ТРЕВОЖНОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ВТОРИЧНЫМ БЕСПЛОДИЕМ 314

Г.Г. Филиппова
ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ДОНОРСКОЙ СПЕРМЫ 316

ЭКОЛОГИЯ И РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ

Л.С. Джиудис

ТОКСИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА ИЗ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕПРОДУКЦИЮ ЧЕЛОВЕКА: ЧТО ДОКАЗАНО? 318

А.А. Артамонов, С.В. Боголюбов, Т.И. Елисеева, О.Б. Поздняков, А.В. Астахова

ВЛИЯНИЕ ДИЕТИНДУЦИРОВАННОГО ОЖИРЕНИЯ У САМЦОВ КРЫС НА МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ 319

О.В. Сергеев, А.А. Шершебнев, Ю.А. Медведева, А.Н. Суворов, А.Ю. Гольцов, Е.В. Лукьянов, Ф.Е. Гусев, Е.И. Рогаев, Р. Хаузер, Д.Р. Пилзнер

ВЛИЯНИЕ ПЕРИПУБЕРТАТНОЙ ЭКСПОЗИЦИИ СТОЙКИМИ ХИМИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ НА НАСЛЕДУЕМЫЙ ЭПИГЕНОМ СПЕРМАТОЗОИДОВ 320

А.Г. Сыркашева, Н.В. Долгушина, Е.А. Калинина

ВЛИЯНИЕ АНТРОПОГЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА РЕПРОДУКЦИЮ 322

PLENARY LECTURES

THE REPRODUCTIVE HEALTH PROGRAM IN WHO

S. Nurse-Findlay, MD, MPH, MBA

WHO, Geneva, Switzerland

It is the choice of each individual and couple, within their own sense of conscience, to determine if, how many and when to have children. However, globally between 48.5 and 186 million couples of reproductive age struggle with fertility issues. Infertility has a major impact on the lives of both women and men across all countries. Not being able to have children can result in. Women encountering fertility issues are more likely to face societal marginalization be divorced or separated, to become victims of domestic violence and other forms of verbal/emotional abuse. Male infertility is a highly stigmatized and hidden health condition, easily linked to impotence and overall lack of virility and manhood, with profound effects on the health and wellbeing of men and their families. Infertility also has a serious economic impact on (especially) women in middle and low income countries, with out-of-pocket payments that often represents a «medical and social poverty trap». Fertility interventions range from simple awareness campaigns to advanced Assisted Reproduction Technologies (ART). The latter are especially daunting in low resource setting health systems, as evidenced by the distinct inequity in access within and between countries, in Africa for instance only 15 countries had at least one in vitro fertilization clinic in 2015. Despite the scope of infertility, it is a neglected area of research and policy. WHO, because of its convening power and its internationally recognized technical expertise is in a unique position to lead the work on infertility, helping people to fulfil their right to procreate.

* * *

EUROPEAN REPORT ON ART

J. de Mouzon, MD, MPH

INSERM, Paris, France

ART has become a routine treatment in the field of infertility and, since 1978, 6 million babies were conceived through this technique. However, there are still many developments (vitrification, PGD/PGS, coculture, freeze-all, etc.) and, a

Материалы XXVII Международной конференции Российской Ассоциации Репродукции Человека и Симпозиума РАРЧ/IFFS приводятся в авторской редакции.

growing importance of safety (multiple pregnancies, adverse effects) and of societal questions (gametes/embryo donation, same sex couples or single, surrogacy, etc.). Thus there is a continuous need for evaluation. In 1997, ESHRE decided to build a European register (K. Nygren and A. Nyboe-Andersen, named EIM (European IVF monitoring).

Material and methods. EIM is a data consortium belonging to ESHRE, composed of representatives of national ART registries from most European countries, with a board of 8—9 members. Each year, they fill a questionnaire based on countries data summaries, from their national register, on most ART techniques: IVF, ICSI, frozen embryo replacement (FER), egg donation (ED), intrauterine insemination (IUI), preimplantation genetic diagnosis (PGD), in vitro maturation (IVM), frozen oocyte replacement (FOR), embryo donation, cross-border reproductive care (CBRC). Data concern quantity, availability, efficacy, quality and risks. They are entered on an ESHRE computer through a specific software, and analysed by an ESHRE scientific officer. They are presented annually at ESHRE annual meeting and published in Human Reproduction. In 2017, the 18th report, on 2014 cycles, was presented at Geneva and will be published in 2017.

Results. In 2014, data were collected from 36 (82.1%) countries on 1184 IVF clinics. The IVF clinics reported 707 171 treatment cycles: 123 809 IVF, 336 123 ICSI, 175 974 FER, 52 950 ED, 14 915 PGD/PGS. The number of cycles increased of 4.3% compared to 2013. Moreover, 167 518 IUI with husband semen and 43 785 IUI with donor semen were reported from 27 countries. For IVF, the clinical pregnancy rates (PR) per aspiration and per transfer were 29.8 and 34.6%, respectively slightly lower than in 2013. For ICSI, the corresponding rates were 26.8, 33.1%, slightly lower. For FER, PR was 27.5% per thawing and 29.1% per transfer, higher than in 2013. In ED cycles, PR was 51%, in fresh cycles, 38% in FER, and 49% in FOR. Finally, 26,820 freeze all cycles were reported. In IUI, PR was 11.8% (12.0% before 40 years and 7.2% after) for IUI-H, and 15.7% in IUI-D (15.0 and 7.9%). The transfer of 1, 2, 3 and 4 or more embryos following IVF or ICSI occurred in 33.8, 55.0, 10.5, and 0.8% of cycles respectively. The proportions of singleton, twin and triplet deliveries were at 82.4, 17.1 and 0.5% respectively with marginal differences compared to 2013. However, there were many difference s across countries, concerning the number of cycles, PR, DR, the numbers of transferred embryos and the risk of multiple pregnancies

Conclusion. In conclusion The ESHRE-EIM register is a unique and major tool to get transparency in the ART results in Europe. There are many differences in practice and results that deserve further studies.

* * *

COMMERCIALIZATION OF IVF IN RUSSIA

V. Korsak, A. Nikitin

International center of reproductive medicine, Baltic institute of human reproduction, Saint-Petersburg, Russia

Commercialization of IVF in Russia was a direct consequence of «perestroika» reforms initiated by M. Gorbachev in 1985 and later health care reforms during the transition to democracy. The government regulated economy including medical care disappeared together with the USSR in early 1990th. An economic collapse, hyperinflation, and total deficit — that's what a new Russia had inherited from the communist regime. Medical care previously government subsidized and free for population became unsustainable and absolute. As the result of defunding and deregulation of health care and medical research declined to almost nothing. Qualified doctors and researchers were leaving the country («brain drain»); those who stayed in Russia barely could survive on minimal salaries and some had to keep the sideline jobs to feed their families. Part-timers from among university professors and researchers with academic degrees joined the ranks of night watchmen, yard keepers, kitchen workers and outdoor salespeople. Yet at the time of the economic and political crash the new Russian Constitution proclaimed the development of private business sectors with the equal rights of government businesses. This initiated the commercialization in health care including the IVF services.

Private medical clinics appeared in Russia at the very beginning of 1990th. The IVF clinics among the first, were founded by academic reproductive endocrinologists and infertility specialists. Prior to the USSR collapse, there were only four IVF departments: two in Moscow (lead by prof. B. Leonov and prof. V. Zdanovsky), one in Saint-Petersburg (lead by prof. A. Nikitin) and one in Kharkiv (lead by prof. F. Dakhno). The leading IVF specialists (V. Zdanovsky, E. Kalinina, A. Lazorev, K. Kechiyan and A.Nikitin) created first five private ART centers in Russia. They all but one exist today.

In December 1992, Yury Verlinsky was permitted to open an affiliate of Chicago Reproductive Genetics Institute in Saint-Petersburg. Thus, the 6th private ART center was founded, the International Centre of Reproductive Medicine (ICRM). Around the same time, another private ART center was opened in Samara (V. Karnaukh).

By 1995, there were twelve ART centers according to the first Russian Association of Human Reproduction (RAHR) ART Register report; four were at the state institutions and eight private centers that performed over 80% of all ART procedures. In the last ten years, the government ART centers increase in volume and complexity of the ART services largely due to improvement of the governmental financial support. Based on the latest RAHR report, in 2015 the share of privately owned ART centers was 65.3%; the private centers performed 66.3% of the total IVF cycles.

The open commercial market of over last two decades, brought to Russia the international business of ART equipment, medications and consumable products. Many modern Russian ART centers have equivalent and times superior IVF lab equipment and performance of the high complexity procedures. Thus, in 2014 according to EIM ESHRE (Table below), Russia was country with the second highest number of ART cycles (94,985) in Europe. In 2015, the RAHR ART Registry reported 111,972 cycles performed. In 2017th, the millionth ART cycle is approaching.

Russian ART centers clinically perform similarly to the European ART programs and sometimes demonstrate above the European ART outcomes (see exhibits).

Yury Verlinsky initiated commercial programs significantly contributed to the development of IVF and PGD in Russia and in the former USSR republics. Under his supervision Director of RGI programs in Russia prof. M. Anshina and ICRM staff were involved in founding the reginal private IVF centers in Sochi, Krasnoyarsk, Tyumen, Minsk (Belarus), and Kiev (Ukraine). The Saint-Petersburg center, ICRM, was a pioneer of PGD; in 1994 it performed first PGD case for diagnosis for cystic fibrosis. ICRM reported first pregnancy after ICSI in 1995 and the pregnancy of gestational carrier. ICRM was the home of first Donor Egg Bank.

In 1991, reproductive endocrinologists and infertility specialists established the Russian Association of Human Reproduction (RAHR). RAHR is a non-governmental association of professionals working in different areas of reproductive medicine. RAHR budget is formed with annual membership fees; charitable contributions of RAHR members, ART centres and clinics; income from holding conferences. Yury Verlinsky was involved in the RAHR activities from 1992 untill his death. While only 30 to 50 ART specialists gathered at first conferences, more than 1300 professionals met at the XXVI Conference of RAHR in 2016 to celebrate the 30th anniversary of IVF in Russia (the birth of the first 'in vitro' child), the 25th anniversary of RAHR, and the 20th anniversary of the RAHR ART Register.

In 1995, prof. M. Anshina founded the Russian «Journal of Human Reproduction» (Problemy Reproduktsii) — the first in Russia private professional medical journal. Its circulation has been growing steadily year by year and now it is the most popular and highly demanded edition among professionals.

And yet! Since «commercialization» means free market and competition, together with advantages there appeared disadvantages of the process. The rising cost of ART facilities, equipment, labor, medication and consumable items lead to increase cost of ART services. This is a limiting factor for access to the ART care of all in need.

— Since 2013 the Compulsory Health Insurance has been covering some ART care; in 2017 expected 60,000 IVF cycles to be paid by this insurance.

• Inaccessibility of the treatment caused negative attitudes of some people in society towards commercial medical institutions and their medical staff. «They

cash in on our misfortune» was easily perceived by a former Soviet citizen used to free medical care.

• The necessity to survive in a competitive environment brought about many negative developments, like deceit, officials' protectionism, qualified labor pirating, bribes, protection racket in the 1990es and many other things that the West had long left behind.

• Having no opportunity to finance medicine as required, the government first allowed to create co-operatives on the premises of state medical institutions with the participation of their staff and then allowed these institutions to render paid services. Naturally immediately it turned out the following way: free services with 2 week's waiting line, paid services right now. Thus, at the expense of the population, the issue was decided with state institutions maintenance and staff salaries. It caused unfair competition at the services market, but the quality of medical care became the crucial thing in the struggle for existence. Private medicine survived and is developing.

Summarizing the above it can be said that commercialization of IVF in Russia

• not only saved IVF during the heaviest economic crisis of the 1990es, but boosted this area of medicine in Russia;

• made it possible to get high quality, effective ART services in Russia;

• owing to high results obtained in commercial centres, in 2007 the Government came to a decision to pay for infertility treatment using ART first through specific federal and regional programs and starting with 2013 out of the funds of the Compulsory Health Insurance;

• encouraged existing highly skilled ART specialists to stay in Russia and new professionals to appear;

• made it possible to create RAHR — a community of real professionals in the sphere of medical assisted reproduction (MAR).

* * *

EVIDENCE BASED APPROACHES TO REPRODUCTIVE MEDICINE TREATMENTS

Ch. Coutifaris, MD, PhD

Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania, USA

Up until the last 25 years, the clinical practice of reproductive medicine has been primarily based on patterns of practice based on experience and expert opinion. However, this approach has changed following the funding and performance of large, appropriately powered clinical trials, some supporting or refuting traditional clinical practice patterns and some breaking new, innovative ground. The Reproductive Medicine Network in the United States was initiated and funded by the National Institutes of Child Health and Human Development in 1989 and was

charged to assess and improve the evaluation and treatment of the infertile couple. Since then a number of major clinical trials have been performed by the Network addressing the treatment of couples with unexplained infertility, assessing optimal treatments to minimize multiple gestations in these couples, determining the parameters that define the «fertile male», evaluating the use of histologic dating of the endometrium in the evaluation of the infertile couple, appraising various treatment combinations for the most common female endocrinopathy affecting fertility (PCOS) and determining whether a more physiologic (5%) oxygen tension is beneficial for the development of human embryos *in vitro*, possibly resulting in higher pregnancy and delivery rates. This body of work by the Network in concert with several major trials performed in other parts of the world, such as ones evaluating freeze-only IVF protocols, continue to contribute significantly in changing the practice of reproductive medicine from empiric to evidence-based.

* * *

FERTILITY SURGERY IN THE 21th CENTURY

Ph.R. Koninckx*, A. Ussia, L. Adamyan***, V. Gomel******

*Prof em OBGYN KULeuven Belgium, Univ of Oxford-Hon Consultant, UK, Univ Cattolica, Roma, Moscow State Univ. ** Gruppo Italo Belga, Villa del Rosario and Univ Cattolica, Rome, Italy. *** Department of Operative Gynecology, Federal State Budget Institution V. I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; and e Department of Reproductive Medicine and Surgery, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, **** Department of Obstetrics and Gynecology, University of British Columbia, Women's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada

Fertility rates after fertility surgery as opposed to IVF is the wrong debate. It is an example of the misuse of evidence based medicine.

The first clinical question is when the infertility work-up should comprise a diagnostic laparoscopy. Obviously in women with severe pain and/or an history of pelvic surgery because of the risk of severe endometriosis and pelvic adhesions. I would be preferable to do in all women with an infertility of more than 2 years in order not to miss easily treatable disease, in order not to lose time especially in older women, and in order to prevent unnecessary IVF.

The second clinical question is whether surgical treatment should be performed during diagnostic laparoscopy. Avoiding a second intervention obviously has advantages but it raises the difficult question of the necessary surgical skills of the gynecologist doing the diagnostic laparoscopy. He/she should have the skills for hysteroscopic and laparoscopic surgery comprising myomectomies, adhesiolysis, ovariolysis and endometriosis treatment. Ovarian damage should be minimal and deep endometriosis excision complete including around the ureter and in the bowel

wall. Postoperative adhesion formation should be minimal which requires a short operating time and thus a skilled surgeon. Important is to realise that most of these interventions have to be done for gynaecological reasons, with improved fertility as a by-product. This raises the delicate question of quality surgery and postoperative adhesion formation which today can be completely avoided provided adequate surgical skills and conditioning. It also raises the question of the surgical skills of IVF specialists.

Following the diagnostic laparoscopy and surgery the waiting period for a spontaneous pregnancy or the referral for IVF should be decided.

The problems caused by a deviation from this clinical approach will be discussed. The comprise at least IVF with a rectovaginal nodule making the endometriosis worse or resulting in bowel perforations during pregnancy, inadequate surgery causing adhesions and ovarian damage, a lower cumulative pregnancy rates and a higher cost for society.

* * *

RECURRING PREGNANCY LOSS: WHERE ARE WE NOW AND WHAT IS EVIDENCE BASE?

R.G. Farquharson MD FRCOG

Liverpool Womens Hospital, Liverpool, UK

Recurring pregnancy loss (RPL) has concentrated the minds of clinicians for decades. From earlier medical publications, Malpas (BJOG, 1938) described ‘a study of abortion sequences’ which stratified cause into recurrent and non-recurrent groups and importantly introduced the concept of a high ‘spontaneous cure rate’. In recent times, advances in medical knowledge and technical application has allowed a wider spectrum of investigations to be relevant and evidence based eg genetic analysis (CGH, NGS) and thrombophilia (APS).

Several modern treatment approaches lack a robust evidence base derived from randomised controlled trials although recent activity has sought to reverse opinion-based practice and futile interventions. There is clear consensus within the RPL community for providing emotional support and ultrasound based reassurance in early pregnancy. Thanks to high resolution transvaginal ultrasound (TVU), the type of pregnancy loss is a useful form of prognostic indicator as well as providing insight into potential aetiology. The spectrum of recurrent implantation failure including repeated embryo transfer and failed spontaneous pregnancy of unknown location (PUL) seems more closely related than before following serial HCG studies with known outcomes. The prognostic importance of non-visualised pregnancy losses has recently been published and contributes to our understanding of pregnancy failure. The current status of thrombophilia and reproductive failure, with respect to investigation and management, will be presented in detail during the presentation.

In the near future, adequately powered treatment trials will provide further help for clinicians and allied health professionals to improve the patient experience and care.

* * *

ENVIRONMENTAL TOXICANTS AFFECTING HUMAN REPRODUCTION — WHAT IS THE EVIDENCE?

L.C. Giudice, MD, PhD

University of California, San Francisco, CA 94143 USA

The past 70 years have demonstrated an alarming global increase in developmental abnormalities, intellectual disabilities, reproductive compromise, respiratory, endocrine and metabolic disorders, and cancer. As these changes have occurred in a relatively short timeframe, it is unlikely that genetics is their sole cause, and it is likely that environmental factors are significant contributors. Globally, chemicals in agriculture, pesticides, industrial waste, personal care products, household cleaning agents, and nearly ubiquitous plastics, along with particulate matter in indoor and outdoor air pollution are of great concern. Human epidemiologic studies and wildlife and laboratory data support risks and plausible causation of these agents in human disease risk. Exposures to environmental toxics at critical windows of development have adverse effects on reproductive tract development and function through epigenetic and other mechanisms, resulting in or exacerbating, e.g., male and female infertility, endometriosis, polycystic ovarian syndrome, uterine fibroids, and per-term birth. Additionally, disadvantaged populations have higher likelihood of living in contaminated communities and higher risk occupations, augmenting their risks of poor reproductive outcomes. This lecture will review relevant data supporting environmental toxics as putting world reproduction at risk and highlight how reproductive and other healthcare professionals are well positioned to advocate for global solutions to prevent these growing harms to the health of this and future generations.

★ ★ ★

MALE INFERTILITY

MALE FACTOR INFERTILITY: ART OUTCOME DATA

A. Perheentupa

Dept of Obstetrics and Gynecology, Turku University Hospital, Finland

The traditional semen analysis has a limited value in evaluating the likelihood of a spontaneous pregnancy as well as choosing the appropriate infertility treatment. The female counterpart complicates the evaluation even further as several more factors affect the likelihood of success. However, it is crucial to take all the available information into account when discussing the treatment options with the couple.

Several attempts have been made to identify cut-off levels for different semen parameters. Whereas these have good value in predicting failure the sensitivity for identifying those who will conceive is poor (inseminating motile count >1 milj). The results vary greatly depending on the female age, the ovarian stimulation and number of follicles allowed prior to insemination. IVF treatment for male factor infertility is associated with lower fertilization and pregnancy rates than for other indications. Since 1992 with the advancement of ICSI it has been possible to treat even the most severe cases of male infertility efficiently. For couples with normal semen there is no benefit in PR to apply ICSI. However, with very poor semen will have better outcomes with ICSI than with IVF. In addition to male parameters, several female characteristics need to be carefully evaluated before counselling the couple on choosing between surgical reversal of obstruction and sperm retrieval / ICSI treatment. Female age (>35 years), compromised tubal patency, suspicion/ existence of endometriosis all favour choosing ART. The evaluation of sperm DNA fragmentation and oxidative stress may further complicate the selection of treatment, currently however, this phenomenon is not sufficiently understood to conclusively advocate for ICSI or other treatments. Appropriate diagnostic workup is of importance in evaluating men with azoospermia. In addition to identifying cases of obstructive azoospermia, which can be treated by TESA or considered for surgical reversal and non-obstructive azoospermia, which requires microsurgical approach, men with hypogonadotropic hypogonadism (e.g. Kallmann's syndrome) should be recognised as they do not benefit from surgery (or surgical procedures) but rather require a sufficiently long treatment with gonadotropins. Hormonal treatments prior to sperm retrieval may be beneficial also in less obvious hormonal abnormalities (low testosterone and normal gonadotropin levels).

When ever non-obstructive azoospermia is suspected it is important to identify genetic causes (karyotyping and Y-chromosome deletion analysis). Microdissection testicular sperm extraction (MD-TESE) combined with ICSI make fatherhood

possible even in severe cases of abnormal spermatogenesis. Reassuring results of the efficacy and safety of this treatment are emerging.

* * *

SURGICAL TREATMENT OF MALE INFERTILITY

G.R. Dohle

Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

Surgical treatment of male infertility mainly involves microsurgical correction of obstructive azoospermia, testicular sperm extraction (TeSE) and varicocele repair.

Microsurgery is a challenge for the physician and successful treatment depends on the experience and skills of the surgeon. Fertility can often be restored in case of obstructive azoospermia, thus avoiding the need for artificial reproductive techniques in these couples. Also, the surgical procedures can be combined with sperm harvesting from the epididymis and the testes and cryopreservation: these spermatozoa can be used for intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in cases of surgical failure. The main prognostic factors determining the outcome of the surgical repair in case of obstructive azoospermia is the interval of the obstruction and the age of the female partner: patency is as high as 80—90% in experienced hands and pregnancy occurs in 45—60% of these couples. Epididymal dysfunction with poor motility score and secondary epididymal obstruction appears to be common after a long-interval. Furthermore, in men with partners older than 35 years of age pregnancy is limited due to a decline in ovarian reserve.

In men with a long obstructive interval a secondary obstruction of the epididymis can be occur due to a blow-out of the epididymal tubule with subsequent leakage of semen and epididymal fibrosis. A vaso-epididymostomy procedure is needed to treat these obstruction. Recently, surgical refinements, such as the invagination technique for a vaso-epididymostomy, have resulted in promising results. This simplified technique enables less experienced microsurgeons to perform this difficult operation successfully.

In men with a non-obstructive azoospermia the only option is testicular sperm extraction, which is successful in 40—60% of patients. The best results of sperm harvesting are accomplished by either multifocal open testicular biopsies or by MicroTeSE. Single biopsies from the testes and fine needle aspiration have a success rate below 50%. Also, high quality of the laboratory is important for good TeSE results and a high fertilization rates. MicroTeSE is especially indicated in men with small testes and in redo-TeSE procedures.

Varicocele is a common abnormality in men with infertility. A recent Cochrane analysis concluded that varicocele repair is better than observation in men with a clinical varicocele, oligozoospermia and otherwise unexplained infertility in the

couple. There are different ways to treat a varicocele. Recently, a microsurgical inguinal or subinguinal approach has been introduced as an alternative for the Palomo procedure and the embolization, using an artery and lymphatic sparing technique. The advantage of this approach is the low number of hydroceles and recurrences. Microsurgical skills, however are needed to perform this difficult operations and to identify the arteries during dissection. Also, all veins, including the cremasteric veins have to be ligated, preserving only the deferential vein for testicular venous return.

* * *

SPERM ANALYSIS — CHANGE IN MALE FACTOR

A. Pacey, professor of andrology

University of Sheffield, UK

Most professionals would agree that problems with sperm are a major contributory factor in the infertility of heterosexual couples. Published studies would suggest that between a third and a half of heterosexual couples attending for infertility investigations, there is a male factor contribution. However, what is perhaps surprising, given its incidence, is that there is no universally agreed definition of male factor infertility.

For many years, healthcare professionals and their patients have relied upon the values of normal semen published by the World Health Organisation (WHO) to aid diagnosis and guide clinical decisions. However, it was often conveniently ignored that prior to 2010 the WHO values were the collective decision of an expert committee rather than being evidenced based. Only in 2010, and for the first time, was a nomogram published based on the semen profile of recent fathers whose partner achieved a time to pregnancy of less than 12 months. Interestingly, this clearly showed that even women whose partners had very low sperm concentrations (e.g. <9 million sperm per ml) could still achieve pregnancy in the same time as those whose partners had a very high sperm concentration (>259 million sperm per ml).

When using variables from semen analysis to guide assisted conception treatment, the British Fertiity Society (BFS) published useful guidelines in 2013 which concluded that: (i) the concentration of progressively motile sperm has consistently been the most predictive factor with regards to outcome; and (ii) 64% of studies suggest there is a reasonable chance of success with IUI requires 5×10^6 million motile sperm. However, regarding sperm morphology the expert group concluded that a lack of standardisation across centres, the adoption of ever-stricter scoring criteria and changing reference vales meant no conclusion could be drawn. Importantly, it proposed that there was insufficient evidence to justify the use of ICSI in cases of isolated teratozoospermia.

To overcome the obvious problems with the poor prognostic value of semen analysis, much research effort has been directed toward the development of more

sophisticated sperm function tests and/or tests for sperm DNA integrity. Whilst many of the research papers are well conducted and compelling, there is a lack of consensus surrounding their use in the clinic. As such the American Society of Reproductive Medicine, the British Fertility Society and the European Society for Human Reproduction and Embryology have each concluded that there is no consensus on the: (i) best testing procedure; (ii) appropriate test specimen (raw semen or washed sperm); (iii) clinical reference values; or (iv) how a patient with an adverse result should be managed.

* * *

DNA FRAGMENTATION INDEX (DFI) AND SEMINAL CARNITINE, WITH MODERATE ACCURACY, IMPACT PROGRESSIVE SPERM MOTILITY IN OLIGOASTHENOSPERMIC MEN TREATED WITH METABOLIC AND ESSENTIAL NUTRIENTS

S. Micic

Uromedica Polyclinic, Belgrade, Serbia

L-Carnitine (L—C) and Acetyl-L-Carnitine (ACL) are essential in transfering long-chain fatty acids and producing energy for spermatozoa and they have strong relationship with functional spermatozoal characteristics

Objective — the aim of this randomized, double blind, placebo controlled study was to examine the effect of test formulation, Proxeed Plus, L—C 2g and ALC 1g, as well as vitamins and minerals, in men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia (age group 18—50 years); and to correlate sperm motility with seminal carnitine level and DFI after therapy.

Material and methods. The protocol was 2 months «wash out» and 6 months therapy (125 patients) or placebo (50 patients) and 2 months follow up (T-2, T0, T+3,T+6). The control group was administered in a similar way as treated with the placebo. Analysis of ejaculate was done according to WHO 5th guideline. DFI was evaluated by Halosperm kit (Halotech DNA, S.L.) and seminal carnitine by enzymatic UV test («Roche»).

Results. In the treated group there was statistically significant difference, p=0.004 by McNemar—Boweker test, in the values of progressive sperm motility in 3 different time periods: T0=28.00% (12.00±38.00), T3=30.00% (12.00±39.00) and T6=31.00% (20.00±41.00). The seminal plasma carnitine at T0 was 700.50 µmol/L (625.50±800.00) and at T6=751.50 µmol/L (671.10±896.80), and this difference was significant (p=0.014, by Wilcoxon signed-rank test). DFI (%): T0=38.50 (32.00—48.75), T3=35.50 (25.50—44.00) and T6=31.00 (25,00—41.00) (Friedman test; p<0.001). The Spearman's rank-order correlation test showed that

the increase of seminal carnitine level influenced the progressive sperm motility (r=0.274; p=0.023) . Thus the correlation of seminal plasma carnitine and progressive sperm motility showed that in man, an increase of seminal carnitine of 7.7% , after 6 months therapy, would impact progressive sperm motility >10% with moderate accuracy (AUC=0.713). Furthermore, if DFI drops by more than 3%, after 6 months of therapy, it can be expected, with moderate accuracy, that men would have sperm motility greater than 10% (AUC=0.793; p<0.001). DFI reduction (odds ratios=1.106 with 95% confidence intervals) independently of elevation carnitine, increases the likelihood that sperm motility is >10%. There was no significant difference in placebo group, in sperm motility, seminal carnitine level and DFI, between T0 and T6. Pregnancy was obtained, in treated group in 21 cases and in 3 cases in control group.

Conclusions. An increase of seminal carnitine positively impacted upon the patient progressive sperm motility after six months therapy. Further, the percentage of change in DFI after therapy can be used with moderate accuracy in the detection of men with better sperm motility.

★ ★ ★

ENDOMETRIOSIS

MEDICAL MANAGEMENT OF ENDOMETRIOSIS

F. Sorbi, A. Mattei, S. Vannuccini, M. Fambrini, F. Petraglia

Department of Biomedical, Experimental and Clinical Sciences, Obstetrics and Gynecology, University of Florence, Florence Italy

The primary goal in endometriosis treatment is the pain-relief management by using medical and surgical treatment, or ART in the case of infertility. Regarding the role of surgery, it is far from be completely defined because recurrence of endometriosis after surgery is estimated approximately 20 percent at two years and 40 to 50 percent at five years. The use of medical therapy as first line treatment is becoming the best choice for symptoms of the disease. Nevertheless, the disease is now considered a chronic inflammatory disorder and therefore a long-term management is required.

The GnRH analogs were considered for long time the gold standard treatment. Their effect is mediated by inhibiting the estrogen secretion, however the limitations include the high recurrence rate (50% of patients show a relapse of symptoms within 6 months of discontinuation of therapy) and side-effects associated with the transitory pharmacological menopause condition created. The progestins are now considered the primary drugs since they are safely administered for the long-term, are less expensive and usually well tolerated. Progesterone resistance is counteracted by progestins. Dienogest has the indication for endometriosis-related pain, because its anti-inflammatory effects (reduced prostaglandin E2, IL-6, IL-8 and monocyte chemo- attractant protein-1) and its inhibitory effect on aromatase and neuroangiogenesis. The long-term treatment with dienogest reduces pain perception, with bleeding irregularities in 3—7% of patients; nonetheless, the decrease in pelvic pain persists for at least 6 months after treatment cessation. Other progestins can be administered with an intrauterine or intravaginal route. In particular, the levonorgestrel-IUD or vaginal danazol are effective treatment for rectovaginal endometriosis. In the case of long term management, the choice to use a medical or a surgical treatment depends on age, symptoms, phenotype of endometriosis (ovarian, peritoneal or deep infiltrating endometriosis) and multiple previous surgery. If the patient has a desire of pregnancy, the ART may be considered as primary approach.

Personalized medicine suggests to tailor the treatment of endometriosis on patient-specific and time-specific basis, with the preference of using a medical approach in young women allowing the adoption of a surgical approach only in the most appropriate time.

* * *

SURGERY, BENEFICIAL TO ENDOMETRIOSIS IN INFERTILE PATIENTS

G. de Candolle

University of Geneva, Geneva, Switzerland

Endometriosis is a very frequent condition affecting about one women in five in their reproductive age. It concerns over 50% of women with pelvic pain and/or infertility. Most common symptoms include dysmenorrhea, dyspareunia, menorragia and infertility.

The question which we adress in this talk is wether or not surgery is beneficial to the infertile patient. Depending on the location of endometriosis, its treatment may increase fertility or negatively impact it by generating damage to the adnexa, creating adhesions or decrease the ovarian reserve. We will try and identify when the surgical approach is essential, particularly to exclude malignancy. Once the disease is confirmed, when should the treatment be completed and when should it be delayed after childbearing. There is no strong evidence (RCT) that surgery is beneficial to fertility. The reason is certainly partly due to the very large variation of conditions. Pain is an important issue to consider. In mild to moderate endometriosis, shown at laparoscopy, superficial implants should be treated by removal, coagulation, taking care not to generate damage to underlying structures and/or create adhesions. In deep infiltrating endometriosis their seems to be no harm to fertility in the surgical removal of nodes and even an advantage given great care is taken to respect ovaries and tubes and avoiding generating adhesions. In ovarian endometrioma it is essential not to damage the ovarian tissue. Once proven histlogicaly, complete treatment can be delayed after pregnancy/ies. There is no surgical treatment for adenomyosis in the infertile patient.

Infertile patient with endometriosis is probably best managed by a reproductive surgeon. When possible the individual should have a special training in microsurgery and have a particular interest in fertility issues.

★ ★ ★

IUI

SHOULD IUI STILL BE OFFERED TO WOMEN AROUND THEIR FORTIES ?

A. Lacin

Medicana International Hospital IVF Center, Istanbul, TURKEY

Intrauterine insemination (IUI) is less expensive and less complicated method compared with the other assisted technologies such as IVF and ICSI. Besides, delayed child bearing is also becoming more common in Turkey as well as in the other parts of the World. On the other hand, some studies have reported very low success rates with IUI with advanced age.

Objective — our aim of this retrospective analysis was to identify and evaluate our success rates of IUI cycles in women of different ages.

Material and methods. Data of women who were treated by IUI in the Medicana International Istanbul Hospital between 2012 and 2016 were analysed retrospectively. A total of 486 insemination cycles of 252 patients were included in the analysis (range 1—3 cycles per women). Our inclusion criteria were: not more than 43 years old, previous FSH±LH stimulation and either normal or slight to moderate subfertility of the male partner. The main outcome measure was clinical pregnancy.

Results. Patients' ages ranged from 18 to 43 years (mean 32 years). Our results showed a sharp decline in clinical pregnancy rates with increasing age (p=0.000). In 118 infertile women who were below the age of 35, the pregnancy rate was 11.9%. On the other hand in the group whose ages were in between 35—39, the pregnancy rates had declined to 6.2%. Finally in the age group over 40, the clinical pregnancy rate was only 2.1%.

Conclusions. According to our results, it was concluded that IUI treatment should not be offered to the women who are after their forties. They should be considered for IVF cycle(s) as the first line treatment.

* * *

ENDOMETRIAL PATTERN AND THICKNESS IN INTRAUTERINE INSEMINATION (IUI) CYCLES STIMULATED WITH GONADOTROPHINS

A. Lacin

Medicana International Hospital, Istanbul, Turkey

One of the strong predictors of implantation is endometrium in IVF/ICSI cycles. However, endometrial development during gonadotrophin-induced IUI cycles has been less studied.

Objective

Our aim was to investigate whether endometrial thickness and the pattern on the day of hCG administration is a determinator of success in intrauterine insemination cycles stimulated with gonadotrophins.

Material and methods

Data of women who were treated by IUI in the Medicana International Istanbul Hospital between 2012 and 2016 were analysed retrospectively. A total of 486 insemination cycles of 252 patients were included in the analysis (range 1—3 cycles per women). Our inclusion criteria were: younger than 43 years old, gonadotrophin (FSH±LH) stimulation and either normal or slight to moderate subfertility of the male partner. Endometrial thicknesses and the pattern on the day of hCG administration were compared between pregnant and non-pregnant patients. The main outcome measure was clinical pregnancy.

Results

Patients' ages ranged from 18 to 43 years (mean 32 years). Our results showed a sharp decline in clinical pregnancy rates with increasing age (p=0.000). In 118 infertile women who were below the age of 35, the pregnancy rate was 11.9%. On the other hand in the group whose ages were in between 35—39, the pregnancy rates had declined to 6.2%. The mean endometrial thickness was 8.9±.8 mm. The endometrium was thinner in older patients compared with younger ones. Endometrial thickness on the day of hCG administration was significantly greater and trilaminar in cycles where pregnancy was achieved (10.1±3.0 vs. 6.7±3.5) although some pregnancies did occur with an endometrium as thin as 5 mm but with a trilaminar pattern.

Conclusions

The results of the present study suggest that clinicians providing IUI for infertile couples must pay close attention to endometrial development as well as to other factors. A trilaminar endometrium between 6 to 14 mm on the day of IUI provides a favourable prediction of pregnancy.

* * *

OVARIAN STIMULATION

CLINICAL RESULTS OF MENOTROPIN WITH LH-ACTIVITY OF PLACENTAL HCG

S. Gerli

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Perugia, Perugia, Italy

To investigate if hCG purified from different sources has any effect on clinical activity, Alviggi et al. compared the IBSA HP-hMG to Ferring HP-hMG. It was found that both highly purified hMG preparations were equivalent in terms of number of oocytes retrieved (8.8 ± 3.9 vs. 8.4±3.8; p=0.54), oocyte fertilization rates, embryo quality and embryo implantation rates, as well as biochemical and clinical pregnancy rates. However, in patients treated with IBSA HP-hMG, there was a significantly higher occurrence of mature oocytes (78.3% versus 71.4%; p=0.005) and a reduced quantity of gonadotropins administered per cycle (2,556±636 IU versus 2,969±855 IU; p<0.001). The duration of controlled ovarian stimulation (COS) was also shorter with IBSA HP-hMG. Thus, the clinical efficacy and safety of IBSA HP-hMG is not inferior to that of Ferring HP-hMG, although the features of IBSA HP-hMG administration (e.g. reduced treatment duration and gonadotropin dose requirements) vs. Ferring HP-hMG may be related to the type of LH activity contained within each drug (i.e. placental vs. pituitary hCG). Following the positive results of the Italian study, a pan-European study was performed at 6 fertility clinics in Denmark (two sites), Hungary, UK, Switzerland and France, and is described herein. This allowed researchers to study the two different preparations in a real-life setting considering different populations and varying clinical practices. The study was a single-blind, prospective, randomised, controlled trial of HP-hMG IBSA vs. HP-hMG Ferring. The study procedures used in the investigation. Baseline characteristics of the two groups were well balanced. The primary endpoint, the number of oocytes retrieved, was significantly in favour of the IBSA preparation. While the number of patients recruited is too low for live births to be an endpoint, the number of oocytes retrieved is a good surrogate marker. Moreover, a statistically significantly shorter period of stimulation was required to reach the ovulatory 'trigger point' for the IBSA product compared to the reference preparation, while there was no significant difference in total hMG units used, daily hMG units, or follicles >16 mm at hCG day. The rates of positive beta-hCG, ongoing pregnancies, cumulative ongoing pregnancies, live birth rates and cumulative live births were similar between groups, with no significant differences. In addition, throughout the period of stimulation, starting from day 4, significantly higher levels of oestradiol were seen in women stimulated with the IBSA formulation, which became more pronounced later in the stimulation period. Thus, considering the efficacy results, there were significantly more oocytes retrieved, more metaphase II oocytes

and a higher ratio of metaphase II/total oocytes retrieved. There were no significant differences in the implantation rates, positive pregnancy tests, or clinical pregnancies. Lastly, there were no differences in the occurrence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Thus, in summary, HP hMG from IBSA can be considered as a viable alternative for controlled ovarian stimulation in ART cycles where a urinary-derived hMG is chosen. In this multicentre European investigation, the IBSA product showed a higher number of oocytes retrieved, which converted into a higher number of embryos available for cryopreservation, a shorter period of stimulation and higher cumulative pregnancy rate when pregnancies derived from frozen embryo transfers were included, with a similar safety profile.

* * *

LOTUS I: A PHASE III RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF ORAL DYDROGESTERONE MICRONIZED VAGINAL PROGESTERONE FOR LUTEAL SUPPORT IN IVF, WITH FOCUS ON THE RUSSIAN SUB-POPULATION

Ch. Blockeel[1], G. Sukhikh[2], I. Baranov[2], G. Melnichenko[3], N. Bashmakova[4], G. Griesinger[5], A. Lomakina[6], Cl. Pexman-Fieth[7]

[1]Centre for Reproductive Medicine, Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel), Brussels, Belgium; [2]Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;[3]Endocrinology Research Centre, Russian Federation, Moscow, Russia; [4]Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia; [5]Department of Obstetrics and Gynecology, University Clinic of Schleswig-Holstein, Campus Luebeck, Luebeck, Germany; [6]Abbott Laboratories, Moscow, Russia;
[7]Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Germany

Over 95 000 IVF cycles are performed in Russia each year. Routine practice for luteal support in IVF is MVP. The administration-related side effects and inconvenience associated with vaginal application means that an effective, well-tolerated alternative to MVP is required.

Objective — the objective was to compare the efficacy and safety of oral dydrogesterone vs MVP, with focus on the Russian sub-population.

Material and methods. Double-blind, double-dummy, randomized and stratified by country, two-arm, multicenter non-inferiority study. Patients were premenopausal women undergoing IVF. Subjects were randomized to receive either oral dydrogesterone 10 mg or MVP 200 mg TID. Luteal support started on day of oocyte retrieval and continued for up to 10 weeks, or as long as pregnancy contin-

ued. Primary objective was the presence of fetal heart beats at pregnancy week 10 (12 weeks' gestation).

Results. 497 and 477 subjects randomized to dydrogesterone and MVP groups, respectively, were included in the full analysis sample (FAS). Approximately 20% of subjects were Russian, with 106 and 103 randomized to dydrogesterone and MVP, respectively (FAS). Overall (FAS), the difference in pregnancy rate at 12 weeks' gestation was 4.7% in favor of dydrogesterone (95% CI 1.2—10.6), demonstrating non-inferiority to MVP. Live birth rates were 34.6% (172/497) and 29.8% (142/477) in the dydrogesterone and MVP groups, respectively. In Russian subjects, the difference in pregnancy rate at 12 weeks' gestation was 14.2% in favor of dydrogesterone (95% CI 1.1—27.2). Live birth rates were 44.3% (47/106) and 31.1% (32/103) in the dydrogesterone and MVP groups, respectively. Safety and tolerability profiles of dydrogesterone and MVP were similar overall and in Russian subjects. No health issues were reported for Russian infants after 6 months.

Conclusions. In both the Russian sub-population and overall, dydrogesterone was as efficacious as MVP in women undergoing IVF. Due to its patient-friendly and convenient administration, dydrogesterone may replace MVP for luteal phase support in IVF.

★ ★ ★

OHSS

MANAGEMENT OF OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

R. Kennedy

Warwick Medical School, Warwick University, United Kingdom

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is an iatrogenic condition, that is a direct consequence of treatment given to a patient, and is one of two major risks of IVF / ICSI, the other being multiple pregnancy. OHSS arises as a consequence of ovarian stimulation and is triggered by HCG. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) is thought to be the key mediator leading to the altered vascular permeability which forms the basis its pathogenesis. OHSS is characterised by a fluid shift from the intravascular space to the extravascular space causing a fluid accumulation in the peritoneal cavity and sometimes thoracic cavity. OHSS is graded in its severity according to the clinical findings and diagnostic parameters. Without prompt diagnosis and treatment OHSS can progress rapidly to a severe state when it becomes a life-threatening condition with an estimated death rate of 1in 30,000 IVF cycles.

There are four main aspects to the management of OHSS: prediction, prevention, diagnosis and treatment. The incidence of OHSS is greatest in younger women, those who have polycystic ovaries and those who have previously had OHSS. However, the sensitivity and specificity of predictive tools is low and OHSS should be considered a risk for any women undergoing ovarian stimulation with gonadotrophins. Prevention of OHSS should be a goal for all ART practitioners and can be achieved through a series of measures including the modification of ovarian stimulation by the use of antagonist for LH suppression, decreased dose of gonadotrophin and the avoidance of hCG for luteal phase support. There is evidence that "Coasting", in which gonadotrophins are omitted for several days prior to hCG trigger, reduces the incidence of moderate and severe OHSS but does not eliminate it and may reduce the number of oocytes. Despite these precautionary measures OHSS can still occur and the condition is only prevented by avoiding the administration of hCG as a trigger for oocyte maturation either by cycle cancellation or using a surrogate for hCG. GnRH analogue has been evaluated as an alternative trigger to hCG and produces competent oocytes but reduced implantation and pregnancy rates. Further research is necessary to investigate whether in these cases the luteal phase can be sufficiently supported to maintain good pregnancy rates whilst avoiding OHSS. An alternative approach preserving the possibility of pregnancy and avoiding the complication of OHSS is to trigger with GnRHa and freeze all embryos, undertaking a thawed embryo transfer in a subsequent cycle.

Diagnosis of OHSS is achieved by a combination of a high index of suspicion in a women who has recently undergone ovarian stimulation, coupled with clinical, imaging and laboratory parameters. The clinical finding of ascites, confirmed on ultrasound, ovarian diameter greater than 10 cms, blood biochemistry showing renal impairment and a haematocrit > 0.45 are hallmarks of severe OHSS and indicate urgent action. Treatment has three main components. Firstly, fluid replacement to restore the intravascular volume and improve renal function. Secondly, thromboprophylaxis with low molecular weight heparin as these patients are at high risk of developing VTE. Thirdly, early drainage of third space accumulation i.e. paracentesis or thoracocentesis. Other treatments that may be useful include plasma expanders (Albumin) given around the time of egg collection and Dopamine agonists administered through the luteal phase. Recent research has highlighted the possibility of ambulatory outpatient care for patients with severe OHSS using regular transvaginal drainage of ascites and bolus intravenous fluids. This approach can only be safely adopted with good patient compliance and immediate access to support 24/7. Novel therapies are focussed on anti-VEGF pharmacology and await evaluation in clinical trials.

In conclusion OHSS is a serious and avoidable complication of ovarian stimulation. Careful evaluation and modified stimulation mitigates this risk. Early diagnosis and proactive management by clinicians' familiar with the condition is essential if its dangerous consequences are to be avoided.

* * *

OHSS — STILL AN ACCEPTABLE RISK

A. Ellenbogen

Hillel Yaffe Medical Center, Hadera, Israel

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is an iatrogenic complication of ovarian stimulation. In it's acute form the disorder has an incidence of 0.25—0.5%. The incidence of the cases requiring hospitalization is up to 2%. Given its relatively low incidence among the patient population undergoing ovarian stimulation, one could speculate that the impact of the syndrome may not be so important. Nonetheless, a more detailed analysis of the current literature demonstrates that the situation is actually very different. Taking into consideration that 370 000 IVF procedures were performed in Europe during the year 2012 (Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE) and 208 604 IVF cycles were performed during 2014 in USA (Center for Disease Control and prevention, national summary 2014). it could be hypothesize that 920—1040 and 525—1000 cases of severe OHSS developed respectively. However, the most devastating consequence of OHSS is that it may be a serious threat to the patients' life. Results from reports regarding maternal mortality rates due to OHSS in the Netherlands and the UK reveal an incidence of 3 deaths per 100 000 IVF

cycles performed. Taking into account these figures and the rapid global increase in the number of IVF/ICSI cycles it must be considered that the loss of a substantial number of women yearly is unacceptable and indeed, remarkable measures are undertaken in order to predict, prevent and even eliminate OHSS from IVF clinics.

In this lecture we will present current data on OHSS incidence in different countries. Identification of patients vulnerable to developing OHSS will be discussed (young age. polycystic ovaries on baseline ultrasound examination. high serum estradiol at hCG trigger or rapidly rising serum estradiol, previous episodes of OHSS, large number of oocytes retrieved, high levels of anti-müllerian hormone). Different procedures proposed in order to prevent development of severe OHSS (with holding hCG — cancelation of cycle, coasting method, dopamine agonist or of volume expanders administration, triggering oocytes maturation with kisspeptin and the role in vitro maturation of oocytes and GnRH antagonist protocol + GnRH agonist trigger (with or without cryopreservation of all embryos) in reducing the incidence of severe OHSS will be discussed and the results will be compared. Several cases of acute OHSS with this protocol were published, addition of dopamine agonist in selected cases will be suggested. Finally, the model of IVF cycle segmentation with cryopreservation of all embryos (freeze-all protocol) will be presented, taking into consideration the dramatically decrease of OHSS incidence together with encouraging results in terms of pregnancy rates, pregnancy outcome and healthcare cost analysis.

In conclusion, proper identification of patients at risk to develop OHSS together with appropriate methods of prevention the syndrome, mainly «freeze all protocol» have the potential for eliminating severe OHSS, if not totally, but with an acceptable risk from IVF clinics.

* * *

COMPARISON OF CABERGOLINE WITH QUINAGOLIDE IN PREVENTION OF SEVERE OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME AMONG PATIENTS UNDERGOING INTRACYTOPLASMIC SPERM INJECTION: A RANDOMIZED TRIAL

R. Taheripanah[1], M. Vasef[2], M. Zamaniyan[3], A. Taheripanah[4]

[1]IRHRC, Tehran, Iran; [2]Imam Hossein Hospital, Tehran, Iran; [3]Infertility Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran; [4]Department of Molecular and Cellular Sciences, Faculty of Advanced Sciences and Technology Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

This Randomized clinical trial study was performed from March 2015 to February 2017. One hundred and twenty six women undergoing ICSI and at high risk of

developing ovarian hyperstimulation syndrome (>20 follicles >12 mm developed), were randomized into two groups. The first group received Cabergoline 0.5 mg and the second group received Quinagolide 75 mg every day for 7 days commencing on the day of GnRH agonist administration. Then ovarian hyperstimulation syndrome symptoms as well as its severity were assessed according to standard definition 3 and 6 days after GnRH agonist administration. Ascites was determined by trans-vaginal ultrasound. Other secondary points were number of oocytes, number of embryos and their quality. Quantitative and qualitative data were analyzed using Student's t test, and Chi-square or fisher's exact test, respectively. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results. The incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome in the Quinagolide group was 3.1% while it was 15.8% in Cabergoline group ($p<0.001$). Ascites was less frequent after treatment with Quinagolide as compared with Cabergoline (21.9% versus 61.9%; $p=0.0001$). There was no significant statistical deference between the two groups in their mean age, number of oocytes, metaphase I and metaphase II oocytes, and germinal vesicles. There was a significant difference between Cabergoline and Quinagolide groups regarding the embryo number ($p=0.037$) with Cabergoline group showing a higher number of embryos, but the number of good quality embryo in Quinagolide group was significantly higher than Cabergoline group ($p=0.001$).

Conclusions. Quinagolide seems to be more effective than Cabergoline in prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in at risk patients undergoing intra cytoplasmic sperm injection.

★ ★ ★

POOR RESPONSE

MECHANISMS TO PREDICT POOR OVARIAN RESPONSE

E. Mocanu

Center for Reproductive Medicine, Rotunda Hospital, Dublin, Ireland

Ovarian response to gonadotropin stimulation part of the IVF/ ICSI process is a limiting factor. Unless an optimal number of follicles reach the developmental stage to harbour a mature oocyte, the likelihood of embryo formation, embryo transfer and pregnancy is severely affected. The main contributing factor in poor ovarian response is ovarian ageing, an irreversible process that commences in uterine life. Efforts have been made to define poor ovarian response and the European Society of Human Reproduction and Embryology Consensus Conference established a standardized definition of poor ovarian response as the retrieval of 4 oocytes, following a standard IVF protocol [1]. It is important to distinguish between poor ovarian response which is a finding during IVF stimulation and the pre-determined poor ovarian «responders» which was defined by the Bologna Criteria [advanced maternal age (40 years and older); previous poor ovarian response (cancelled cycle or 3 or less oocytes collected); an abnormal ovarian reserve test (AFC less than 5—7 or AMH less than 0—5—1.1 ng/ml) with two out of three criteria required. The accurate prediction of ovarian response to gonadotropins prior to IVF therapy remains a challenge. Such prediction is critical in the effort to individualize stimulation regimens and commence an optimal starting dose of gonadotrophins. Tools facilitating assessment of ovarian response prior to IVF include ovarian reserve blood testing (AMH), antral follicle ultrasonographic count (AFC), BMI assessment and age consideration. The most accurate predictors of ovarian response are the AFC and the AMH. To date no single algorithm can predict either the response or the optimal stimulation dose to be used. Caution should be in place when considering high doses of FSH in women with measured low ovarian reserve, particularly in young age, as the risk of OHSS is still present. Furthermore, a large number of follicles and in particular fast developing follicles can affect the oocyte quality compromising the outcome. To date it is not clear whether increased FSH doses in patients that are expected to be poor responders can result in better pregnancy rates.

REFERENCE

1. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. on behalf of the ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition ESHRE consensus on the definition of «poor response» to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011;26:1616-1624.

* * *

MECHANISMS TO TREAT — FOR POOR RESPONDERS

B.C. Tarlatzis

Professor of Obstetrics Gynecology and Reproductive Medicine

Aristotle University of Thessaloniki, Greece

Androgens are reported to play an important role in follicular growth by increasing the ovarian sensitivity to FSH and it is assumed that androgen pretreatment during the early phase of follicular recruitment might improve the number of small antral follicles.The purpose of this systematic review and meta-analysis was to evaluate the role of androgens or androgen modulating agents on the probability of pregnancy in poor responders undergoing IVF.

Material and methods. Medline, EMBASE, CENTRAL, Scopus and Web of Science databases were searched for the identification of randomized controlled trials (RCTs) evaluating the administration of testosterone, dehydroepiandrosterone (DHEA), aromatase inhibitors, recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant human chorionic gonadotrophin (rhCG) before or during ovarian stimulation in poor responders.

Results. Pretreatment with transdermal testosterone was associated with an increase in clinical pregnancy [rate difference (RD): +15%, 95% CI: +3% to +26%] and live birth rates (RD: +11%, 95% CI: +0.3% to +22%) in poor responders undergoing ovarian stimulation for IVF. No significant differences in clinical pregnancy and live birth rates were observed between patients who received DHEA and those who did not. Similarly, i) the use of aromatase inhibitors, ii) addition of rLH and iii) addition of rhCG in poor responders stimulated with rFSH for IVF were not associated with clinical pregnancy rates. In the only eligible study that provided data, live birth rate was increased in patients who received rLH as compared to those who did not (RD: +19%, 95% CI: +1% to +36%).

Conclusions. Based on the best available evidence, transdermal testosterone pretreatment seems to increase clinical pregnancy and live birth rates in poor responders undergoing ovarian stimulation for IVF. There is insufficient data to support a beneficial role of rLH, hCG, DHEA or letrozole administration.The small number of the available RCTs limited our ability to draw substantial conclusions. Thus, further clinical studies are warranted to establish definite recommendations on the use of androgens during ovarian stimulation in poor responders.

★ ★ ★

IMPLANTATION FAILURE

IMPLANTATION WINDOW — NEW INSIGHT

J. Miravet-Valenciano

[1]Research associate ERA team. Igenomix, Valencia, Spain

During the process of implantation, the embryo must be accepted by the endometrium and a cross-talk between them must be efficient. This event makes the assessment of the endometrial factor an essential component of assisted reproductive technologies (ART).

Once analyzed and selected the best embryos to be transferred it is expected to achieve pregnancy, but most of them fail to implant. The main question is: why an euploid, morphologically normal embryo fails to implant? The human endometrium undergoes cyclic physiological and morphological changes in response to several factors including estrogen and progesterone that induce the biological processes according to endometrial gene expression. It only becomes receptive for the blastocyst implantation during a short period of time known as window of implantation (WOI), concept suggested in 1956 by Hertig and Rock and demonstrated by Navot in 1990. Unless the embryo is transferred during the WOI it will be lost, so timing in ART as in life, is the key for achieving pregnancy.

Several studies beginning with the Noyes criteria have composed a puzzle of endometrial factor where 360º must be considered. The pieces of this puzzle belong to diverse scientific approaches to find the proper moment for implantation and it must be taken in account not only the visuals that are being used in clinical routine (ultrasound, hysteroscopy for difficult cases, immunohistochemistry for specific molecules), but also the transcriptomics, in which it has been working for more than 10 years to try to find a specific receptivity signature to define the right moment for the embryo to implant. Secretomics are one more piece of this cake and the starting point of non-invasive techniques to assess the endometrium. In fact, our group is carrying out a study in which the genetic profile of endometrial fluid is analyzed in order compare it to the transcriptomic signature of the tissue. Endometrial stem cells are one more piece of the puzzle since recent discoveries in cell therapy have shown promising reproductive outcomes in patients with Asherman's syndrome or endometrial atrophy and a wish to conceive. Finally, it has been published the relationship between altered uterine microbiome and impaired clinical results of a receptive endometrium and further research in this field is being carried out.

* * *

EMBRYO SELECTION AND PLACEMENT

G.A. Hill, MD

Nashville Fertility Center
Affiliated Associate Professor Department of Obstetrics and Gynecology
University of Tennessee Health Science Center St. Thomas Health Nashville, Tennessee, USA 37203

The selection and placement of the most appropriate embryo may be the most important step determining whether or not a patient conceives and delivers a viable baby after an In Vitro Fertilization/Embryo Transfer (IVF/ET) cycle. While there are many factors that determine the competency of the embryo, if this final step is not optimized, the cycle is unlikely to be successful.

In the past, morphology of the embryo was the only parameter available. With advances in oocyte and embryo culture, many other pieces of information can be utilized to decide which embryo is best for transfer. In addition to morphology, time lapse imagery and preimplantation genetic testing have been reported to help with selection of the most appropriate embryo for transfer. This lecture will discuss some of these factors involved in selecting the best embryo for transfer.

It is also important that physicians involved in Assisted Reproduction work to decrease the complications associated with the treatment cycle, both for the mother and the infant. Since the most common complication associated with IVF is a multiple birth, we must do all we can to reduce the incidence of this occurring. Complications with multiple gestations are generally related to early delivery which also leads to complications in the neonate. In that regard, SART and ASRM have published guidance on the number of embryos to transfer. This guidance takes into consideration the age of the patient, the quality of the embryos, and whether or not preimplantation genetic testing was performed. This guidance sets as its priority the transfer of a single embryo in most circumstances. We will examine whether this is appropriate for both fresh and frozen embryo transfer cycles.

We will also discuss what can be done to make sure that the embryo is transferred back into the endometrial cavity in the most efficient and least traumatic manner. The role of the ASRM embryo transfer simulator in training physicians in the various techniques of embryo transfer will be addressed. Furthermore, each step in the process will be examined to see whether data supports its use or not. All of this information should be utilized to give the patient the best chance to experience the delivery of a single healthy baby.

★ ★ ★

CRYOPRESERVATION STRATEGIES

CRYOPRESERVATION TECHNIQUES IN ART

D. Morroll

University of Leeds, United Kingdom

Cryopreservation is an essential part of any Assisted Reproductive Technologies (ART) service where reproductive cells may be frozen for use in subsequent treatments to achieve pregnancy. This applies to a number of scenarios though typically involves embryos generated during a cycle of IVF/ICSI and are supernumerary following the transfer of fresh embryos. Alternatively, it may be decided to cryopreserve all embryos and delay embryo transfer, either as a first choice treatment or due to clinical factors (eg risk of OHSS). In addition, effective cryopreservation techniques are critical for fertility preservation and can be applied to sperm, oocytes, zygotes, embryos and testicular and ovarian tissues.

Considering only oocytes and embryos, the trend is now away from the long-established slow freezing methods and towards increasing use of vitrification techniques. For mature oocytes and blastocysts, it seems clear that vitrification is the more efficacious approach but it may be possible to achieve similar results with both approaches for cleavage-stage embryos (for review, see Edgar & Gook, 2012; Alpha, 2012).

For slow freezing, the choice of cryoprotectant is primarily stage-specific: Propanediol (PrOH) is most commonly used for zygotes and cleavage-stage embryos, dimethyl sulphoxide (DMSO) for cleavage-stage embryos and morulae, and glycerol for blastocysts. For vitrification, a combination of ethylene glycol (EG) and either PrOH or DMSO is used for all stages from oocyte to blastocyst with good success rates reported for all methods. There is some suggestion that DMSO is more effective for oocytes but this may reflect the greater number of publications rather than data from direct comparisons.

Laboratories must also choose between open and closed devices, with the former carrying a theoretical risk of cross-contamination and infection due to the potential exposure to pathogens carried in liquid nitrogen. Clearly, the choice of device also impacts on the vitrification procedure and handling of samples.

In summary, whilst slow freezing still plays an important role, the development of vitrification has led to more robust and effective cryopreservation techniques that support clinical management, such as freezing all embryos for transfer in an unstimulated cycle or to facilitate genetic analysis for PGS/PGD.

REFERENCES

1. Alpha Scientists in Reproductive Medicine. The Alpha consensus meeting on cryopreservation key performance indicators and benchmarks: proceedings of an expert meeting. *Reproductive BioMedicine Online*. 2012;25;146-167.
2. Edgar D, Gook D. A critical appraisal of cryopreservation (slow cooling versus vitrification) of human oocytes and embryos. *Human Reproduction Update*. 2012;18:536-554.

* * *

WHAT IS THE PLACE OF CRYOBIOLOGY IN REPRODUCTIVE MEDICINE? THEORY ABOUT EMBRYO CRYOTREATMENT

I.K. Vladimirov[1], D. Tacheva[1], A. Diez[2]

[1]IVF unit, SBALAGRM-Sofia, Sofia, Bulgaria; Faculty of Biology, Sofia University «St. Kliment Ohridski», Bulgaria; [2]IGENOMIX, Valencia, Spain; Department of Obstetrics and Gynecology; Valencia University, Spain

The cryopreservation of embryos is an important issue in managing fertility treatments. In recent years, the success rate of ART procedures has improved significantly because of this technique. There is clinical data that indicates that thawed embryo transfer (ET) is more efficient compared with fresh ET.

Objective — the purpose of this presentatio is to present the potential biological mechanism that can be responsible for those positive effects of embryo freezing/thawing in ART procedures.

Material and methods. We suggest that the method of cryopreservation is not only a form of technology used for storing embryos but also a method of embryo treatment that can potentially improve the success rate in infertile couples. Several molecular mechanisms can explain the higher success rate of ET using thawed embryos compared with fresh ET in women of advanced reproductive age, including the higher miscarriage rate in cases of thawed blastocyst ET compared to thawed ET at early cleavage embryo, and the higher perinatal parameters of born children after thawed embryo transfer.

Results. There are multiple sources that indicate that the embryo is not a passive group of dividing cells, but rather a living organism that struggles to survive if its living conditions are unfavorable. Early embryonic development is a critical step in human life. Embryos have the ability to adapt, develop and show differences in gene expression patterns under different conditions. Therefore, the embryo is logically affected by the freezing and thawing procedures. Embryo thawing induces a stress. Controlled stress is not a necessarily detrimental, because it generates a phenome that is counteracted by several known biological responses aimed to repair mitochondrial damage and membrane and protein misfolding. The term for favorable biological responses to low exposures to stressors is known as hormesis. Thus it is logical to think that freezing and thawing embryos is a way to activate the endogenous survival and repair responses in preimplantation embryos.

Conclusions. This thesis will summarize the role of cryopreservation in the activation of a hormetic response preserving mitochondrial function, improving survival, and having an impact on the process of implantation, miscarriage and the development of pregnancy.

* * *

FERTILITY PRESERVATION FOR MEDICAL AND SOCIAL REASONS

M. Lambertini

Institut Jules Bordet, Brussels, Belgium

Cancer diagnosis in young women is considered a public health problem requiring personalized approaches to manage the specific age-associated needs related not only to optimal anticancer treatments but also to other crucial quality of life issues. Thanks to major advances in oncology practice over the past years, survival of cancer patients has significantly improved. Hence, survivorship issues are of crucial importance to be considered when managing these patients.

The use of anticancer treatments in premenopausal patients can be associated with significant negative side effects such as the risk of developing premature ovarian failure (POF) and subsequent infertility. Concerns about fertility preservation and future chance of achieving a pregnancy are prevalent issues affecting young cancer patients. Taking into account the current trend of postponing pregnancy to later in life, it is expected that an increasing proportion of young women will be diagnosed with cancer before completing their family plans. Major international guidelines recommend that fertility counseling should be offered as early as possible to all young patients at risk of infertility and do not discourage pregnancy after prior cancer diagnosis. Hence, oncofertility counseling should be considered now as routine clinical practice before the patients start anticancer treatments.

In young female cancer patients, the main available strategies to preserve fertility include embryo/oocyte cryopreservation, cryopreservation of ovarian tissue and temporary ovarian suppression with gonadotropin-releasing hormone analogs (GnRHa) during chemotherapy. Embryo/oocyte cryopreservation are standard strategies for fertility preservations in these patients. Ovarian tissue cryopreservation may be proposed to selected patients scheduled for therapies with a high risk of POF who cannot delay anticancer treatments or who have already received chemotherapy, or with contraindications to controlled ovarian stimulation. Following the new available data on the topic, especially for breast cancer patients, the use of temporary ovarian suppression with GnRHa during chemotherapy should now be proposed as a valid strategy to potentially preserve ovarian function and/or fertility.

Although the last years have brought many safety and efficacy data on the available strategies for fertility preservation, numerous challenges remain for young cancer patients considering fertility preservation options and to have a pregnancy after the end of treatments. Hence, further research efforts in the field are warranted to acquire more robust data and try to address and solve the still unmet controversies in this field.

★ ★ ★

GENETICS AND ART. PGT

PRE-FERTILIZATION TESTING

T. Buchholz, PD Dr med

Gyn-Gen-Lehel, Muenchen, Germany

Key elements of a successful development from gametes into early embryos further into an uneventful pregnancy and a healthy baby born, are the genetic and chromosomal integrity.

Genetic complexity with variations distinguish between individuals, but recessive mutations can be inherited through many generations without being realised and without any deleterious effect. Just as two partners meet with a mutation in the same gene, the risk for a disorder in the offspring rises up to 25%. This is much more likely in consanguineous families, but also possible by chance in the general population. With a likelihood of being a carrier of 1: 25 to 1:500 we will expect an offspring with a disease in 1: 2.000 to 1:1 000 000. In some regions of the globe with an even higher frequency of certain heterozygosity, prefertilization testing for the most prevalent genetic disorders is highly recommended.

For couples taking a high burden of an assisted reproduction treatment (ART), possibly with donor gametes, the testing of a portfolio of genetic disorders or the karyotype is increasingly often discussed. This could help to exclude surprising findings due to a genetic mutation or a chromosomal balanced aberration. Further treatment options such as PGT would subsequently reduce implantation failure, miscarriage or pregnancy termination.

Different cultural approaches as well as individual ideas towards this predictive testing will be discussed. Efficiency and reliability of PGT on the background of new technological advances will be highlighted during the presentation.

* * *

EPIGENETIC CONCERNS IN ASSISTED REPRODUCTION

Y. Shufaro

Infertility and IVF Unit, Beilinson Hospital, Rabin Medical Center, Tel-Aviv University, Israel

More than 4 million children have been born through the use of human in vitro fertilization (IVF) worldwide, a technology that emerged almost 40 years ago and is still dynamically evolving. Despite its very good initial safety profile, reports of increased prevalence of human perinatal problems and evidence obtained from animal experiments raise concerns that the occurrence of epigenetic anomalies might

be increased as a result of infertility etiologies, ovarian stimulation, and extracorporeal handling and culture of gametes and embryos. This lecture aims to describe the basic mechanisms of epigenetics and to summarize the current knowledge obtained from animal experiments and the clinical human IVF practice in order to shed light on the possible association between epigenetic disturbances and assisted reproduction.

Epigenetic mechanisms govern development and regulate gene expression in diverse cell types of the organism, which otherwise carry the same genomic DNA sequence. Metaphorically, the nucleotides of the DNA sequence are the. The major types of epigenetic marks that control gene expression are DNA methylation at CpG dinucleotides, covalent modifications of histone proteins and non-coding RNAs. They are established, read, and erased by specific protein complexes, which control each cell's transcriptional machinery in order to maintain mitotically heritable differences in gene expression potential without altering the DNA sequence. The process of imprinting, stable allele labeling according to parental origin in order to assure correct monoallelic expression, occurs during gametogenesis in specific domains. Such epigenetic mechanisms are subject to environmental and developmental influences. Gametogenesis and early embryonic development are events of major global epigenetic alterations, therefore when impaired, altered, or performed in vitro, the accompanying epigenetic processes might be easily disturbed. The nature, extent and significance of these changes and their relevance to human ART are the focus of this lecture.

Animal studies indicate that there may be differences in the methylation patterns of various genes as a consequence of ART process and/or the etiology of infertility. In quite a few models, superovulation and in vitro culture of oocytes were shown to effect the epigenome of the derived embryos/offspring. In addition, epimutations in sperm may be largely associated with impaired male subfertility. In animal models, the in vitro embryo culture conditions have also an established epigenetic effect on the cultured embryos. Although significantly improved since human IVF was first performed, it is difficult to assume that even the current standardized optimized culture conditions mimic the endogenous environment perfectly.

Presently, it is difficult to assess the existence of an association between human ART and epigenetic disturbances. It is also currently impossible to determine the relative contribution of the preexisting infertility to epigentic disturbances, against that added by employing the technology of assisted reproduction.To the extent of present knowledge, the performance of human ART is not associated with a clear increase of epigenetic disorders in the children born. Such epigenetic changes are more frequent than DNA mutations, but their contribution to human phenotypic variation and disease states is currently not entirely understood. The rarity of frank imprinting disorders (such as Prader—Willi or Angelman's Syndromes), and the late expression of milder conditions associated with epigenetic disturbances (such

as obesity and type II diabetes) make the association with ART difficult to prove. The only exception to this is the higher prevalence of the Beckwith—Wiedemann Syndrome in children born after ART, but even in this case the etiology is more likely to be the parental background of infertility rather than the procedure.

* * *

NEW DEVELOPMENTS IN PGD

L. Gianaroli, M.C. Magli, A. Pomante, S. Sgargi

S.I.S. Me. R., Reproductive Medicine Unit, Bologna, Italy

PGT (Pre-implantation Genetic Testing) is the analysis of embryos generated following ICSI to detect potential abnormalities. The acronym PGT-A indicates all tests aiming at detecting alteration in the number of chromosomes (aneuploidies), while diagnosis of monogenic diseases is defined as PGT-M.

It has been demonstrated that chromosomal abnormalities are the major cause of implantation failure and of miscarriage. Moreover, they can be related to specific diseases, such as Down Syndrome. The first PGT-A analysis were performed by FISH on polar bodies or blastomeres. However, this technique only allowed the analysis of a restricted number of chromosomes. Subsequently, development of new technologies, such as Array-CGH, allowed to screen the whole chromosome complement, thus improving the effectiveness of the procedure also in terms of outcome of Assisted Reproduction treatments.

Numerical abnormalities are also typical of embryos generated from patients who are carriers of balanced translocations. These alterations can involve a whole chromosome or just parts of it. The possibility of detecting very small segmental anomalies depends on the resolution of the technique used. It is possible to use FISH, but high-resolution arrays allow to analyze potential duplications/deletions of all chromosomes, and not only of those involved in the translocation. PGT was first used in the Nineties for sex selection in couples who were carriers of pathologies related to sex chromosomes.

PGT-M allows to assess whether embryos are affected by the mutation of which one or both parents are carriers, thus preventing transfer of pathological embryos. Currently available techniques imply a pre-clinical set-up to analyze the parents' DNA and, if required, that of other close relatives. This obviously cause significant costs and a longer time to prepare the personalized protocol required for the analysis.

Novelties in PGT do not only apply to the improvement of currently available techniques, but also concern sources of DNA for analysis and validation of new indicators able to predict embryo viability (e.g. mitochondrial DNA analysis).

Although Array-CGH is still the most commonly used PGT technique, the scientific and clinical value of Next Generation Sequencing (NGS) has currently

been established, and it is reasonable to expect further developments in the near future. NGS allows the comprehensive sequencing of specific DNA regions more quickly compared to traditional sequencing methods. Advantages of this technique include reduced costs for large amounts of samples analysed and increased specificity and sensitivity for specific anomalies (e.g. mosaicisms). Concerning PGT-M, the most relevant innovation is karyomapping. The advantage of this technique is that it does not require any pre-clinical set-up, which significantly reduces the cost of this kind of analysis. With reference to sources of DNA, at present trophectoderm biopsy is the prevailing technique. However, recent studies showed that also the DNA contained in blastocoelic fluid can be a reliable predictor of the chromosomal status of the embryo. This finding allows to minimize embryo manipulation without affecting PGT results. Finally, with reference to new indicators of embryo viability, in order to explain implantation failure of chromosomally normal embryos, the amount of mitochondrial DNA contained in previously transferred embryos was investigated retrospectively. Findings from these studies demonstrate that there is a correlation between the amount of mitochondrial DNA and embryo viability.

More studies in the field of PGT are currently ongoing and it is reasonable to expect that these techniques will further increase their effectiveness and reliability in the near future.

* * *

NOVELTIES IN PREIMPLANTATION GENETIC TESTING (PGT) FOR SINGLE GENE DISORDERS (SGD)

S. Rechitsky, A. Kuliev

Reproductive Genetics Innovations, Chicago, Illinois, USA

PGT has currently been performed for over 500 different genetic disorders. Our experience, which is the world's largest series of PGT for SGD, presently includes 5037 PGT cycles, resulting in birth of 2056 unaffected children. We applied PGT to a wide range of disorders, including not only those presented at birth, but also to adult-onset disorders with genetic predisposition and HLA matching. PGD for these conditions has presently been performed for an increasing number of disorders with genetic predisposition, including different cancers and heart disease. One of important novelties of PGT for single gene disorders is a concomitant testing for 24-chromosome imbalance. The utility of combining of PGT for SGD with 24-chromosome aneuploidy testing is evident in terms of the improved reproductive outcome, observed not only for IVF patients with advanced reproductive age, but also for other poor prognosis patients, including those with repeated IVF failures and repeated spontaneous abortions. Our data demonstrated that combining PGT for SGD and 24-chromosome aneuploidy resulted in 81.2% pregnancy rate, compared to 51% in PGT without 24-chromosome aneuploidy testing, and also in

a two-fold reduction of spontaneous abortions rate (7.7%, vs. 14.6%, without 24-chromosome aneuploidy testing). So the above developments in PGT have turned this technology into an important clinical tool in the prevention of genetic disorders, and a realistic means for improving the standards of genetic and assisted reproduction practices. The presented data illustrate the acceptability, safety, accuracy and reliability of PGT for SGD, which in combination with the next generation technologies for 24-chromosome aneuploidy testing, also improved the reproductive outcome of PGT.

* * *

SIMULTANEOUS DETECTION OF SINGLE GENE DISORDER AND TRANSLOCATION IN PREIMPLANTATION EMBRYOS USING KARYOMAPPING

T. Kocur, M. Hornak, J. Horak, E. Oracova, P.Travnik, K. Vesela

Repromeda Biology Park, Brno, Czech Republic

Single gene disorders and chromosome abnormalities in humans are infrequent but severe indication for preimplantation genetic diagnosis (PGD). Up to now, many new protocols have been published for various genetic disorders, such as cystic fibrosis, haemophilia A and B, phenylketonuria, and thalassemia. In 2010, Handyside et al. introduced karyomapping — a universal method for PGD of monogenic disorders based on genome wide single nucleotide polymorphism (SNP) arrays. Karyomapping utilizes Mendelian inheritance of SNPs across human genome which assist in establishing haplotypes by comparing parental and reference DNA samples. Due to its genome-wide nature, karyomapping is a robust technique for simultaneous detection of two causative genetic defects, for example, monogenic disorder and reciprocal translocation in the embryo.

Objective — the objective of the presentation is to demonstrate the advantages of karyomapping use in human PGD.

Material and methods. A trophectoderm biopsy of blastocysts is preferred sample for PGD using karyomapping in our laboratory. Trophectoderm sample underwent Whole Genome Amplification (WGA) by SureMDA DNA Amplification System («Illumina»). Amplified DNA, parental and reference DNA sample were hybridized to HumanKaryomap-12 BeadChips («Illumina») according to the manufacturer´s instructions. Data was analysed using BlueFuse Multi software («Illumina») with karyomapping module. The results were assessed independently by two experienced investigators to achieve final interpretation for both, haplotypes linked to the examined gene and chromosome abnormalities.

Results. We have performed several PGD cycles for multiple genetic disorders in our laboratory. All embryos were successfully analyzed and we have detected excellent SNP coverage in 2Mb left and right flanking region of affected genes and

around breakpoints in case of chromosome abnormalities — reciprocal translocations or microdeletions / microduplications. Moreover, genome wide SNP data were used for detection of aneuploidies which are commonly observed in preimplantation embryos. With such an approach, only euploid embryo free of causative mutation and unbalanced chromosome abnormality could be identified. Transfer of such embryo resulted in a birth of healthy baby.

Conclusion. Karyomapping is a universal technique for all Mendelian disorders. No laboratory set-up is needed before PGD which significantly reduce time to deliver results. If needed, karyomapping allows simultaneous analysis of multiple genetic defects showing cost-effectiveness in complicated PGD cases.

REFERENCES

1. Handyside AH, Harton GL, Mariani B, Thornhill AR, Affara NA, Shaw MA, Griffin DK. Karyomapping: a universal method for genome wide analysis of genetic disease based on mapping crossovers between parental haplotypes. *J Med Genet*. 2010;47:651-658.

★ ★ ★

OUTCOMES OF ART

CHILD HEALTH FOLLOWING ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY

D. Kissin, MD, MPH

Centers for Disease Control and Prevention, Division of Reproductive Health, Atlanta, GA, United States

In 1978, a Time magazine cover story described the birth of the first assisted reproductive technology (ART) infant as a "miracle of modern medicine". During the next four decades, ART has rapidly transformed from a miracle to a standard medical practice. The birth of Louise Brown, the first child conceived with the help of ART, not only marked a new era for couples struggling with infertility, but also raised questions about health and development of ART-conceived children.

Although ART is believed to be safe, as evidenced by the birth of over 6.5 million infants globally, our knowledge of its long-term safety is limited. In addition, rapid technological progress leading to treatment modifications, such as cryopreservation of oocytes and embryos, preimplantation genetic testing, intracytoplasmic sperm injection (ICSI), makes it important to continuously monitor health and development of ART-conceived children as they transition to adolescence and adulthood.

One of the most prevalent and most studied adverse outcomes of fertility treatments is multiple birth. Multiple births are associated with a myriad of short- and long-term poor perinatal outcomes, mostly due to prematurity and low birth weight. Neonates born as multiples are at higher risk for morbidity, including cerebral palsy, birth defects, and autism spectrum disorders. Compared to singletons, the risk of neonatal death is 6-times higher for twins and 14-times higher for triplets and higher-order multiples. Prevention of multiple births by reducing the number of embryos transferred during *in vitro* fertilization can significantly improve health and development of ART-conceived infants.

Studying the long-term health outcomes of ART is difficult owing to the relative infrequency of both the exposure to it and the outcomes of interest (e.g., birth defects, cancer, and developmental disorders) and to the limitations of ART registries. As a result, researchers have struggled to assess the long-term health outcomes of ART, especially given the potential effects of underlying subfertility. The current state of knowledge regarding health and development of ART-conceived children will be synthesized and summarized.

* * *

BIRTH DEFECTS AND ASSISTED REPRODUCTION TECHNOLOGY

J.L. Simpson

Immediate Past President IFFS; March of Dimes Foundation, USA; Reproductive Genetic Innovation, USA; Florida International University, USA

Assisted reproductive technology (ART) is associated with an increase in birth defects. Meta-analyses have consistently concluded that birth defects in ART offspring show an odds ratio approximately of 1.3, compared to the general population. Overall there is no significant difference between IVF alone and ICSI/IVF. There is a disproportionate increase in hypospadias, compared to birth defects in other organ systems. This risk seems to apply in all organ systems.

There are two general explanations for why are birth defects increased in offspring of ART pregnancies.

1. *Disturbances Are Due to ART Stimulation and Embryo Culture.* Compared to natural conception, various procedures are required for ART. They could plausibly influence gene regulation and, hence, embryonic development. ART involves ovarian stimulation, embryo handling, culture media, cryopreservation, and embryo transfer. For each variable direct damages or unscheduled molecular perturbation could arise. In particular, obligatory embryonic demethylation and re-methylation could be disturbed. Genes that were not originally scheduled to be expressed could unexpectedly do so, and the converse.

2. *Increased Birth Defects Reflect Underlying Subfertility.* A second general explanation is that increased anomalies observed reflect the underlying infertility necessitating ART. It is well known that imprinting perturbances exist in the sperm of infertile men. The frequency of birth defects in subfertile couples (>12 months unprotected intercourse) who finally achieve pregnancy yet without ART is 1.2, an odds ratio nearly equal to couples undergoing ART8, 13, 4.

Conclusion. Birth defects that are increased in ART should be communicated to patients. Remind couples contemplating pregnancy that the baseline anomaly rate in the general population is 2—3%; with the increased odds ratio in ART, the absolute anomaly rate might be 3—4% with ART.

* * *

MATERNAL CONSEQUENCES OF ART

M. Horton

Pregna Medicina Reproductiva, Argentina

ART is widely practised around the world, and has become the treatment of choice in many different clinical situations involving infertile persons or couples,

regardless of their diagnosis. Additionally, it is increasingly used in people willing to avoid genetic diseases, in single women or gay/lesbian couples where allowed.

Concerns have been raised about the safety of ART interventions, affecting not only the outcome of the pregnancy and birth itself, but also the long-term health of the mother and/or the newborn.

Outcome of ART pregnancies have been the subject of various studies, most of them showing an increase in preterm births, and small for gestational age (SGA) babies in ART births, even in singleton pregnancies and after controlling for confounding variables like age, parity, weight and obstetric care. It must be stated anyhow, that data from national or international registries not always identifies group of patients that could be more prone to certain complications, and background predisposing conditions and other confounding variables could also bias the results, but careful matching of populations compared have shown that differences between ART and natural pregnancies persist. Whether these adverse outcomes are related to the hormonal stimulation, ART culture conditions per se, placentation, or parental conditions producing infertility, remains to be elucidated.

Maternal conditions generating adult diseases in the offspring, following the Barker hypothesis, are briefly reviewed, as well as placentation-derived obstetric pathology, like placenta previa, placental abruption, pre-eclampsia and metabolic dysfuntion leading to gestational diabetes. Recent data on the differences in newborn weight of fresh vs. frozen embryo transfers are also discussed.

The literature shows an adverse obstetric outcome in patients achieving pregnancy through ART procedures, and also many authors have reviewed the impact of multiple pregnancies, and especially in the «vanishing twin» situation, in which an increase in obstetric and perinatal morbidity has been demonstrated on the surviving embryo.

ART is a safe medical procedure, that has made possible the birth of millions of babies since its beginnings. However, pregnancies after ART are associated with a higher risk of obstetric complications compared to spontaneous conceptions. Care should be taken to identify specific subpopulations with a higher risk or interventions involved in the pathogenesis of these complications.

* * *

IN A SURROGACY AGREEMENT, APPLY AND ENFORCE CONTRACT LAW: DESIST FROM RE-INVENTING NEW LEGAL WHEELS

J. Henry Olobo-Lalobo

Paragon Fertility Center, Kampala, Uganda

In biblical days and in ancient Rome or classical Greek society surrogacy was considered as a common sense remedy to childlessness. In contrast, in today's

modern world legal response to surrogacy range from complete prohibition like in Italy, Austria and Germany to total acceptance in California, Russia, and Ukraine.

Prohibitive or restrictive legislation is crippling to the achievement of reproductive rights of affected women. For example the UK's 1985 Surrogacy Act bans commercial surrogacy and renders surrogacy agreement unenforceable. From a different angle, Thailand's 2015 knee-jerk surrogacy legislation in reaction to the abandonment, by an Australian couple of an abnormal twin, restricts surrogacy agreement between blood relatives only.

As for European Union clients, legal remedy, sought on appeal from the European Court of Human Rights has been thwarted, by the Court ruling granting a wide margin of legal appreciation to nation states, which in essence entrenching prohibitive national legislations over and above universal right and autonomy to reproduction.

The presentation argues, the women who need a surrogate to found a family they would otherwise not have, must not be allowed wither or to resort to medical tourism accessible only in countries with favourable legislation. The remedy must lie in, universal adoption of contract law, mustn't it? Without exception, in jurisdictions, the world over, the law of contract contains clauses fit for the exchange of goods and services such as surrogacy agreement, doesn't it?

★ ★ ★

СОЦИАЛЬНЫЕ И ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВРТ

ПРОГРАММА ОХРАНЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ВОЗ

С. Нерс-Финдлей, доктор медицины, магистр общественного здравоохранения, магистр делового администрирования

Каждый человек и каждая пара сами решают, заводить ли им детей, определяя их количество и время появления на свет, исходя из своего собственного уровня сознательности. Однако во всем мире от 48,5 до 186 млн супружеских пар репродуктивного возраста сталкиваются с проблемами зачатия.

Бесплодие оказывает сильное влияние на жизнь женщин и мужчин во всех странах. Женщины, сталкивающиеся с проблемами зачатия, более подвержены социальной маргинализации, рискам развода или расставаний; они могут стать жертвами домашнего насилия и других форм вербальных/эмоциональных оскорблений. Мужское бесплодие — это клеймящее мужчину скрытое состояние здоровья, которое легко связывают с импотенцией и общим отсутствием половой зрелости и мужественности, что сильно влияет на здоровье и благополучие мужчин и их семей. Бесплодие также оказывает серьезное экономическое влияние на женщин из стран со средним и низким уровнем доходов (особенно), получающих зарплату «в конверте», что часто является «ловушкой медицины и социальной нищеты».

Интервенции в сфере фертильности варьируются от обычных кампаний по осведомленности до продвинутых вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Состояние последних выглядят особенно удручающим в системах здравоохранения стран с низким уровнем доходов, о чем свидетельствует отчетливое неравенство доступа внутри страны и между другими государствами. К примеру, в Африке в 2015 г. лишь в 15 странах имелась хотя бы одна ЭКО-клиника.

Несмотря на масштаб бесплодия, эта сфера остается лишенной внимания в области проведения исследований и выбора стратегии развития. ВОЗ, благодаря своим полномочиям и всемирно признанному техническому опыту, занимает уникальную позицию для выполнения определенной работы в отношении бесплодия, помогая людям в реализации своего права на рождение детей.

* * *

ЕВРОПЕЙСКИЙ ОТЧЕТ ПО ВРТ

Ж. де Музон, доктор медицины, магистр в области общественного здравоохранения

Национальный институт INSERM, Париж, Франция

ВРТ стали стандартной методикой лечения при бесплодии, и с 1978 г. репродуктивные технологии помогли в рождении 6 млн детей. Тем не менее все еще происходят открытия (витрификация, ПГД/ ПГС, совместная культура, заморозка всего материала и пр.) и растет значимость безопасности (многоплодные беременности, неблагоприятные последствия), а также вопросов социального характера (донорство половых клеток/эмбрионов, однополые пары или одинокие родители, суррогатное материнство и т.п.). Следовательно, оценка должна проводиться постоянно. В 1997 г. Европейское общество по вопросам репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) приняло решение вести европейский реестр (К. Нигрен, А. Нибо-Андерсен) под названием «Европейская группа по сбору данных об экстракорпоральном оплодотворении» (EIM).

Материал и методы. EIM представляет собой группу по сбору данных, относящуюся к ESHRE, в состав которой входят представители национальных реестров ВРТ из большинства европейских стран; совет состоит из 8—9 членов. Раз в год они заполняют анкету на основании данных, полученных от стран-участниц и взятых из национальных реестров, по большинству методик ВРТ: ЭКО, ИКСИ, перенос криоконсервированных эмбрионов (ПКЭ), донорство яйцеклеток (ДЯ), внутриматочная инсеминация (ВМИ), преимплантационная генетическая диагностика (ПГД), «созревание в пробирке», перенос криоконсервированных ооцитов (ПКО), донорство эмбрионов, международные репродуктивные услуги. Данные касаются количества, доступности, эффективности, качества и рисков. Данные вводят в компьютер ESHRE при помощи специального программного обеспечения, и их анализирует научный сотрудник ESHRE. Ежегодно данные представляются на заседаниях ESHRE и публикуются в журнале «Репродуктология человека». В 2017 г. в Женеве был представлен 18-й отчет по 2014 циклам, который будет опубликован в 2017 г.

Результаты. В 2014 г. были собраны данные из 36 (82,1%) стран по 1184 клиникам ЭКО. Клиники ЭКО заявили о 707 171 цикле лечения: 123 809 ЭКО, 336 123 ИКСИ, 175 974 ПКЭ, 52 950 ДЯ, 14 915 ПГД/ПГС. По сравнению с 2013 г. рост количества циклов составил 4,3%. Более того, 27 стран заявили о 167 518 случаях ВМИ с использованием спермы супруга и о 43 785 случаях ВМИ донорской спермой.

Что касается ЭКО, частота наступления клинической беременности на одну аспирацию и один перенос составила соответственно 29,8 и 34,6%, что несколько ниже показателей 2013 г. Для ИКСИ соответствующие показате-

ли оказались 26,8 и 33,1% (несколько ниже). Для ПКЭ частота наступления клинической беременности составила 27,5% на одну процедуру оттаивания и 29,1% на один перенос (выше чем в 2013 г.). Что касается циклов ДЯ, частота наступления клинической беременности достигла 51% при использовании свежего материала, 38% при ПКЭ и 49% при ПКО. Наконец, заявлено о 26 820 циклах заморозки всего материала.

При ВМИ частота наступления клинической беременности составила 11,8% (12,0% в возрасте до 40 лет и 7,2% после) при инсеминации спермой супруга и 15,7% при использовании донорской спермы (15,0 и 7,9%).

Перенос 1, 2, 3 и 4 эмбрионов или более после ЭКО или ИКСИ имел место соответственно в 33,8, 55,0, 10,5 и 0,8% циклов. Соотношение рождения одного ребенка, двойней и тройней составило 82,4, 17,1 и 0,5% (практически аналогично показателям 2013 г.).

Тем не менее среди стран отмечается немало различий, что касается количества циклов, частоты наступления беременности, количества родов, числа перенесенных эмбрионов и риска многоплодной беременности.

Выводы. Реестр ESHRE-EIM является уникальным и основным средством обеспечения прозрачности результатов применения ВРТ в Европе. Существует множество расхождений в практике и результатах, которые требуют дальнейшего изучения.

* * *

КОММЕРЦИАЛИЗАЦИЯ ЭКО В РОССИИ

В.С. Корсак, А.И. Никитин

Международный центр репродуктивной медицины, Балтийский институт репродукции человека, Санкт-Петербург, Россия

В России коммерциализация ЭКО явилась прямым следствием преобразований связанных с «перестройки», начатой М. Горбачевым в 1985 г. В результате перестройки исчез СССР и плановая экономика развитого социализма. В наследство от коммунистического строя новой России досталась рухнувшая экономика, галопирующая инфляция, дефицит во всем. Медицине едва хватало средств на экстренную помощь, резко сократилось, а во многих областях практически прекратилось финансирование научных работ. Квалифицированные кадры, ученые подались за рубеж (утечка умов за рубеж), оставшиеся, получая мизерную зарплату, стали искать работу по совместительству. Среди ночных сторожей, дворников, посудомоек, торговцев уличных палаток появились совместители из числа преподавателей вузов, научных институтов, кандидаты наук. Вместе с падением на дно экономики, в Российской Федерации появилось закрепленное новой конституцией равенство прав государственной и частной собственности. Стала воз-

можна коммерческая деятельность, началась коммерцилизация во всех областях экономики.

В самом конце начале 90-х в России появились частные медицинские клиники. Одними из первых среди них были клиники ЭКО. Их создателями стали специалисты, уходившие из государственных учреждений. В СССР отделения ЭКО были только в 4 государственных институтах: 2 в Москве (Heads of Departments Б. Леонов и В. Здановский, по одному в Ленинграде (Санкт-Петербурге — А. Никитин) и Харькове (Ф. Дахно). Сотрудники, ушедшие из московских (Е.А. Калинина, А. Лазорев и К. Кечиян) и ленинградского отделений IVF (А. Никитин), создали первые 4 частных центра ВРТ в России. За исключением одного все остальные работают и сегодня.

В декабре 1992 г. Юрий Верлинский получил разрешение на открытие в Санкт-Петербурге филиала Чикагского института репродуктивной генетики. Так, появился 5-й частный коммерческий центр, получивший имя Международный центр репродуктивной медицины (ICRM). В это же время открылась частная клиника в Самаре (В. Карнаух).

По данным первого отчета Регистра ВРТ РАРЧ в 1995 г., в России было уже 12 клиник: из них 8 (67%) частных в них выполнялось около 80% циклов ВРТ. С улучшением экономической ситуации в последние 10 лет, доля государственных центров начала увеличиваться. Но, коммерческие центры, по прежнему, составляют большинство и по числу и по объему оказываемых услуг ВРТ. В 2015 г. (последний российского Регистра ВРТ РАРЧ) доля коммерческих центров составляла 65,3%, в них было выполнено 66,3% циклов ВРТ.

Ушедшее в небытие государственное распределение открыло рынок услуг и товаров. В Россию пришли и сегодня поставляют свои товары практические все известные в мире компании, работающие в области ВРТ. Оснащение оборудованием российских центров ВРТ, используемые лекарственные препараты и расходные материалы те же, что и в западных клиниках. Абсолютно все программы ВРТ выполняются в Российских центрах. В 2014 г., по данным EIM ESHRE (см. приложения), Россия стала второй в Европе по числу циклов ВРТ (94 985). Число циклов ВРТ в 2015 г. Регистр ВРТ РАРЧ получил сведения об 111 972 циклах. Россия движется к выполнению миллионного цикла ВРТ.

Эффективность лечения в российских программах ВРТ на уровне и даже несколько превышает среднее европейские показатели (см. приложения).

Громадный вклад в развитие ЭКО в России и на постсоветском пространстве внесли коммерческие программы Юрия Верлинского. Под его руководством директор программ RGI в России М. Аншина и сотрудники ICRM участвовали в создании коммерческих центров/клиник в Сочи, Красноярске, Тюмени, Минске (Белоруссия), Киеве (Украина). В петербургском МЦРМ впервые в России были выполнены: 1994 г. — циклы преимпланта-

ционной диагностики муковисцедоза, 1995 г. — первая беременность после ИКСИ и первая беременность в программе суррогатное материнство, создан банк «донорских яйцеклеток».

В 1991 г. по инициативе специалистов, работавших в области ЭКО, была создана Российская ассоциации репродукции человека (РАРЧ). РАРЧ — профессиональная абсолютно независимая от государственных структур общественное объединение специалистов (физические лица), работающих в различных областях репродуктивной медицины. Бюджет РАРЧ формируется из ежегодных членских взносов; благотворительных взносов членов РАРЧ, центров и клиник ВРТ; доходов от проведения конференции. Активное участие в деятельности РАРЧ, начиная с 1992 г. и вплоть до своей смерти, принимал Ю. Верлинский. На первых конференциях собиралось несколько десятков (30—50) энтузиастов. Во время XXVI конференции РАРЧ в 2016 г. отмечалось 30-летие ЭКО в России (рождение первого ребенка «из пробирки»), 25-летие РАРЧ, 20-летие Регистра ВРТ РАРЧ, в этой конференции участвовало более 1300 специалистов.

В 1995 г. М.Б. Аншиной был основан первый частный журнал «Проблемы репродукции», который сегодня является ведущим и самым популярным среди специалистов журналом в области репродуктивной медицины.

Но! Поскольку «коммерциализация» — это рынок и конкуренция, наряду с позитивными проявились и негативные стороны этого процесса:

— затраты частных центров на обустройство помещений, закупку оборудование, высокие рыночные цены на расходные материалы, лекарства, оплата труда существенно повысили стоимость и, как следствие, цену на услуги ВРТ. Не всем нуждающимся в лечении этот вид медицинской помощи стал доступен (только с 2013 г. появилась оплата лечения по обязательному медицинскому страхованию, в 2017 г. за счет ОМС будет оплачено 60 000 циклов);

— недоступность лечения стала причиной формирования у части общества негативного отношения к коммерческим медицинским учреждениям и работающим в них специалистам. «Наживаются на несчастье» легко воспринималось бывшим советским человеком, который имел бесплатную медицину;

— необходимость выживания в конкурентной среде стало причиной многих негативных явлений: обман, протекционизм чиновников, переманивание квалифицированных специалистов, взятки, бандитские «крыши» в 90-х и многое другое хорошо известно, через что Запад уже давно прошел;

— не имея возможности должным образом финансировать медицину, правительство разрешило сначала создавать кооперативы с участием сотрудников на территории государственных медицинских учреждений, а затем и самим этим учреждениям оказывать платные услуги. Естественно, сразу возникла система: бесплатно к врачу очередь на 2 нед, платно сейчас.

Так, за счет населения, нуждавшегося в медицинской помощи, решался вопрос заработной планы сотрудников и содержания государственных медицинских учреждений. Это сделало неравной конкуренцию на рынке услуг. Главным в борьбе за существование стало качество помощи. Частная медицина выжила и развивается.

Обобщая сказанное выше можно констатировать, что коммерциализация ЭКО в России:

— не только сохранила ЭКО в годы тяжелейшего экономического кризиса 90-х годов, но дала толчок к стремительному развитию этой области медицины в России;

— обеспечила возможность получения качественных высокоэффективных услуг ВРТ в России;

— способствовала сохранению старых и появлению новых высококвалифицированных специалистов ВРТ в России;

— позволила создать настоящее профессиональное сообщество специалистов в области medical assisted reproduction (MAR) — РАРЧ;

— благодаря высоким результатам, которые получали в коммерческих центрах, в 2007 г. правительство приняло решение оплачивать лечение бесплодия с помощью ВРТ сначала путем специальных федеральных и региональных программ, а с 2013 г. за счет средств обязательного медицинского страхования.

* * *

СТАНОВЛЕНИЕ ЭКО В РОССИИ

М.Б. Аншина

Центр репродукции и генетики «ФертиМед», Москва, Россия

ЭКО зарождалось в СССР в начале 80-х годов XX века в рамках научных программ 4 государственных институтов: научно-исследовательских (Москва, Харьков, С.-Петербург) и учебного (Москва). Первая беременность была получена группой Леонова в 1986 г., вторая — группой Никитина также в 1986 г., третья — группой Здановского в 1988 г. Затем снова был длительный период без беременностей.

В значительной степени это было связано с невозможностью обучения и даже простого ознакомления с процедурой ЭКО в зарубежных клиниках, практиковавших ЭКО, недоступностью иностранной научной литературы — страна все еще пребывала за «железным занавесом». Сказывалась и невозможность прямых закупок расходных материалов (сред, пластики, реактивов, медикаментов) при полном отсутствии отечественной продукции. Все оборудование, расходные материалы и медикаменты закупались централизованно один раз в год, причем по усмотрению чиновников, а не в соответ-

ствии с потребностями клиник. По этим причинам освоение всех этапов и технологии ЭКО велось всеми группами практически с нуля, очень медленно и трудно.

В 1988—1989 гг. появилась первая брешь в «занавесе» — стало возможным участие в международных конференциях и обучение ЭКО за рубежом. В эти же годы было впервые объявлено, что можно создавать негосударственные, т.е. коммерческие медицинские центры (кооперативы, ООО и АО), причем путем приватизации, что означало перевод государственной собственности в частную. Было разрешено брать с больных деньги за лечение.

Никакого опыта в переводе с государственных рельсов на частные не было. Эти годы можно охарактеризовать как полный хаос во всем: в технологиях, в механизме хозяйствования, финансировании, законодательстве. По существу, это была денационализация отдельной области медицины: первые центры ЭКО не затратили ни копейки на свое оснащение (все было получено путем передачи государственного оборудования в частные руки). Даже препараты гонадотропинов, использовавшиеся в ЭКО, закупавшиеся государством по 10 долл. США за ампулу, каким-то непостижимым образом, продавались в аптеках по 80 коп. Все это позволило на первых этапах проводить ЭКО по очень низким ценам — в среднем одна попытка ЭКО стоила пациентам около 200 долл. США (при практически нулевом результате).

В ранние 90-е стали появляться новые центры ЭКО и начались первые попытки юридического регулирования в области лечения бесплодия. Ввиду крайне тяжелого экономического положения в стране, для госсектора ЭКО оказалось неподъемной ношей, ЭКО клиники в то время могли существовать только как частные. Появилась необходимость и возможность закупки оборудования и медикаментов по реальным, очень высоким ценам, что вызвало резкий рост цен и на само ЭКО.

Лишь много позже, в середине 90-х, появились государственные центры ЭКО, стали выделяться бюджетные деньги на лечение бесплодия сначала в виде квот ВМП (высокотехнологичной медицинской помощи), затем в виде ОМС, что позволило обеспечить лечение бесплодия у значительной части населения.

Стремительно осваивая передовые технологии, вливаясь в международное сообщество репродуктологов, благодаря сотрудничеству с чикагским институтом репродуктивной генетики во главе с Юрием Верлинским, созданию ассоциации и журнала, а также поддержке со стороны фармкомпаний, российские специалисты быстро достигли мирового уровня.

Таким образом, по всей видимости, репродукция — это единственная область медицины в России, которая с первых шагов была частной, коммерческой, что позволило технологии ЭКО выжить в экстремальных условиях перестройки, причем был реализован весь спектр технологий, который се-

годня принято называть ВРТ: ЭКО; ИКСИ, криоконсервация и донорство гамет и эмбрионов; ПГД, программы суррогатного материнства.

В настоящее время в России насчитывается около 200 центров ЭКО, $^{2}/_{3}$ из них, по-прежнему, частные и именно на них приходится большая часть из почти 100 000 циклов ВРТ, проводимых в течение года. Результаты ВРТ в России находятся на уровне лучших мировых показателей, а по числу проводимых процедур Россия занимает первое место в Европе.

* * *

ВРТ В РОССИИ В 2015 Г.

В.С. Корсак, А.А. Смирнова, О.В. Шурыгина

Комитет по Регистру ВРТ РАРЧ

Отчет за 2015 г. является 21-м отчетом Регистра ВРТ РАРЧ. В нем приняли участие 144 (76,6%) из 188 центров ВРТ, работавших, по нашим данным, в тот период в России. Доля государственных центров ВРТ, участвующих в отчете 2015 г., составила 34,7%, в них было выполнено 33,7% от всех лечебных циклов.

Общее количество доступных анализу циклов ВРТ (без учета 14 141 цикла ВМИ) составило **111 972** цикла, т.е. 765 циклов ВРТ на 1 млн населения. С 1995 по 2015 г. были собраны и проанализированы сведения о 747 396 циклах ВРТ, выполненных в России. Учитывая ежегодные «недоимки» в данных, и циклы, выполненные до 1995 г. и в 2016 г., можно констатировать, что в России 2017 г. является годом миллионного лечебного цикла ВРТ.

Доля циклов ЭКО составила 30,8%, ИКСИ — 36,8%; смешанный способ оплодотворения ЭКО+ИКСИ применяли в 6,6% циклов; перенос размороженных эмбрионов — 22,9%, донорство ооцитов — в 6,5%, ПГД — 3,0%. Донорская сперма была использована в 4885 циклах. Оплодотворение сперматозоидами, полученными путем хирургического вмешательства, было выполнено в 1116 циклах.

Преимплантационная генетическая диагностика была проведена в 3344 циклах, перенос эмбрионов был выполнен в 1880 случаях, беременность наступила в 776 (42,0%) случаях, родами в срок 22 нед и больше завершилось 579 (78,3%) беременностей.

В 89 центрах выполнено 1539 циклов с участием суррогатных матерей. В результате наступило 712 (46,4%) беременностей. Неизвестен исход 77 (10,8%) беременностей. Родами в срок 22 нед и больше закончились 508 (80,9%) беременностей. Аборты и неразвивающаяся беременность были диагностированы в 108 случаях, внематочная беременность — в 19 (1,2%) случаях.

Отчет о внутриматочных инсеминациях представили 133 центра, был выполнен 14 141 цикл ВМИ. Средняя частота наступления беременности

(ЧНБ) при использовании спермы мужа составила 15,2%, при использовании донорской спермы — 18,5%.

Суммарная доля переносов одного и двух эмбрионов составила в программах ЭКО и ИКСИ 32,9 и 61,5% соответственно, 3 эмбрионов — 5,5%, 4 эмбрионов и более — 0,2%.

В Регистр представлены сведения о наступлении 35 181 беременности. В программе ЭКО ЧНБ составила в расчете на цикл 33,9%, на пункцию — 34,7%, на перенос эмбрионов — 37,6%, в ИКСИ — 31,8, 32,7 и 36,0% соответственно; в программе донорства ооцитов — на цикл 44,1%, на перенос — 47,1%; перенос размороженных эмбрионов на цикл — 38,6%, на перенос — 39,9%; ПГД — на цикл 27,9%, на перенос — 40,2%.

Известен исход 32 903 беременностей, наступивших в результате ВРТ (93,5% от известных наступивших беременностей). Родами в сроке 22 нед и более закончились 22 588 (68,6%) беременностей, срок родов неизвестен в 2652 (8,1%) случаях, абортами завершились 6855 (20,8%) беременностей, эктопических беременностей зарегистрировано 808 (2,5%). Неизвестен исход 2278 (6,5%) беременностей. Доля родов после ВРТ в России в 2015 г. составила 1,3%, доля детей ВРТ среди всех родившихся детей — как минимум 1,5%.

В группе женщин 34 года и моложе ЧНБ и частота родов составили в ЭКО 35,9 и 27,2%; ИКСИ — 33,8 и 25,3%. В группе 35—39 лет в ЭКО — 29,8 и 20,9%; в ИКСИ — 27,7 и 20,1%; в группе женщин 40 лет и старше в ЭКО — 14,1%, ИКСИ — 14,4%, частота родов в ЭКО — 8,2%, ИКСИ — 8,4%.

Частота эктопических беременностей в расчете на циклы, в которых был проведен перенос эмбрионов, равнялась 0,92%, а среди всех известных исходов беременности составила 2,5%. Синдром гиперстимуляции яичников по тяжести течения, потребовавший госпитализации, встретился в 0,5% случаев. Осложнения в результате пункции яичников встретились в 152 (0,14%) случаях, из них в виде кровотечений — 143, инфекций — 9. Известно об одном случае материнской смертности (Барнаул, СИРЧ).

Частота многоплодных родов в программах ЭКО и ИКСИ составила 19,7% от всех родов; после переноса размороженных эмбрионов — 15,2%; в программе «Донорство ооцитов» — 20,4%, в программе суррогатного материнства — 25,2%.

Данные отчета свидетельствуют о том, что в 2015 г. по общему количеству выполненных циклов ВРТ, наша страна вошла в число лидеров среди европейских стран. Доля участников Регистра составила 76,6% и является самой высокой среди Европейских стран с добровольным участием в национальных регистрах. В России за последние 5 лет наблюдается устойчивая тенденция к уменьшению числа переносимых эмбрионов без потери показателей частоты наступления беременности.

* * *

ОРГАНИЗАЦИОННО-ПРАВОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ БЕСПЛОДИИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

В.Н. Локшин

Казахстанская ассоциация репродуктивной медицины, МЦКР «PERSONA»

Бесплодие является центральной проблемой репродуктивной медицины. Не менее 15% браков в мире имеют проблемы с деторождением. Система организации квалифицированной медицинской помощи при бесплодии в разных странах различается в зависимости от уровня доступности здравоохранения и его качества. Даже при наличии большого числа клиник вспомогательной репродуктивной технологии (ВРТ) в Казахстане число проводимых программ остается довольно низким. В первую очередь это вызвано недостаточным финансированием как дорогостоящих программ ВРТ со стороны государства, так и невысоким уровнем жизни граждан страны (средняя зарплата в эквиваленте не более 500 долларов США). Вторая группа причин обусловлена, с одной стороны, низкой информированностью населения и врачей первичной медико-санитарной помощи о современных возможностях репродуктивной медицины в стране, с другой — недостаточным доверием пациентов к отечественной медицине, что стимулирует более обеспеченных из них к выезду в зарубежные клиники. В стране работают 22 клиники ВРТ, при этом только 5 выполняют более 500 программ ЭКО в год. На 1 млн населения приходится не более 400 циклов. Только 4 центра ВРТ работают в составе государственных клиник.

ВРТ в стране регулируются Кодексом Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» (17 глава), принят в 2009 г. На основании Кодекса были приняты основные нормативные документы в области охраны репродуктивного здоровья. «Кодекс о семье и супружестве» определяет порядок проведения программ суррогатного материнства, права и обязанности участников этого процесса. Законодательство страны признает право граждан на проведение практически всех существующих программ ВРТ. В соответствии с законом человеческий эмбрион не может использоваться в коммерческих и военных целях, проведение работ по клонированию человека в стране также запрещено.

В 2016 г. в республике было проведено 6428 программ ВРТ, в том числе 52% программ ЭКО и 48% — ИКСИ. Программы с донорскими ооцитами были проведены в 11% случаев, суррогатного материнства — в 0,7%, преимплантационной генетической диагностики — в 4%. В 2016 г. в стране стали проводить преимплантационную диагностику эмбриона методом a-CGH. Если в 2010—2014 гг. рост числа выполненных программ ВРТ составлял 10—12%, то в 2015—2016 гг. он замедлился, что, вероятно, было связано с экономическим кризисом в стране. Около 15% программ ВРТ выполнено за счет

средств республиканского бюджета, их число возросло со 110 в 2009 г. до 850 в 2016 г.

В рамках осуществления государственной программы «Денсаулык» право выбора клиники и врача осуществляется самими пациентами («деньги за пациентом»). Важным фактором успеха при проведении программ ВРТ с государственным финансированием является выполнение их только в клиниках с лучшими показателями эффективности. Из 22 клиник в стране «квотные программы» выполняются пока только в 5.

Средняя частота наступления беременности в программах ЭКО составила 38%, ИКСИ — 38,7%, программ с донорскими ооцитами — 42,7%. Показатель Take home baby был на уровне 28,3%. При этом эффективность программ, проводимых за счет средств бюджета в среднем на 15% выше, чем по стране, что обусловлено в первую очередь отбором пациентом со средним и хорошим прогнозом (зафиксировано в приказе МЗ РК), а во вторую — уровнем клиник и специалистов, определенных в качестве исполнителей бюджетных программ. Наиболее успешным ведение беременности было в центрах, имеющих свои женские консультации.

Среди нерешенных проблем развития репродуктивной медицины — отсутствие утвержденных стандартов подготовки специалистов клиник ВРТ на государственном уровне. Отсутствуют программы базовой подготовки гинекологов-репродуктологов, андрологов, эмбриологов. Как правило, их готовят на рабочих местах в существующих центрах ВРТ не более 2—4 нед. Есть необходимость пересмотра ряда законодательных норм в отношении проведения программ суррогатного материнства (нет права проведения программы у женщин, не состоящих в официальном браке), транспортировки эмбрионов и половых клеток за пределы страны для собственных нужд. С 2018 г. в стране вводится обязательное медицинское страхование. В новых условиях пока не определены механизмы проведения программ ВРТ за счет средств фонда медицинского страхования.

* * *

ОТКАЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ПО ОМС — ПРИХОТЬ ВРАЧА ИЛИ НЕОБХОДИМОСТЬ?

И.И. Витязева, И.И. Бармина, М.В. Алташина

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Причины отказов в проведении лечения в рамках обязательного медицинского образовани (ОМС) можно подразделить на три основные группы: 1-я группа — соматические заболевания у пациенток в стадии декомпенсации (сахарный диабет, тяжелые эндокринопатии, артериальная гипертен-

зия, заболевания почек и др.); 2-я группа — с крайне низким овариальным резервом (АМГ <0,1 нг/мл), отказывающиеся от использования донорских ооцитов и имеющие в анамнезе от 1 до 4 неэффективных программ ЭКО (нет ооцитов при пункции, нет эмбрионов на перенос): группа 2А — пациентки старше 44—45 лет, группа 2В — молодые пациентки, имеющие критическое снижение овариального резерва неясной этиологии, и пациентки после ятрогенных вмешательств на яичниках; 3-я группа — гинекологическая патология, не диагностированная на этапе обследования (несостоятельность рубца на матке, синдром Ашермана 4—5-й стадии, миома матки больших размеров с нарушением питания, множественные полипы и/или гиперплазия эндометрия, эндометриомы больших размеров и др.).

С высокой частотой встречаются ситуации, при которых специалисты, направляющие на лечение методом ЭКО в рамках ОМС, недостаточно информируют пациентов о тяжести имеющегося заболевания и возможных альтернативных способах реализации репродуктивной функции. Ряд женщин лишь на приеме у репродуктолога впервые узнают о том, что вероятность получения собственных ооцитов крайне низкая и для достижения беременности необходимо будет воспользоваться донорскими ооцитами.

Считаем необходимым проведение совместных обучающих семинаров/совещаний/консилиумов по применению вспомогательных репродуктивных технологий и отбору пациенток на лечение бесплодия методом ЭКО в рамках ОМС между врачами, отбирающими в программу (врачей женских консультаций), и врачами, осуществляющими лечение методом ЭКО, для повышения эффективности лечения, увеличения числа рождения доношенных здоровых детей и снижения рисков осложнений, связанных с тяжелой соматической и гинекологической патологией.

Рекомендуем осуществлять строгий отбор пациенток по медицинским и социальным критериям — показаниям и противопоказаниям.

Представляется целесообразным поставить вопрос о внесении в законопроект ограничений по возрасту и овариальному резерву при направлении пациенток на лечение бесплодия методом ЭКО в рамках государственного финансирования.

* * *

РАЗВИТИЕ ЭКО — ОТ КОЛИЧЕСТВА К КАЧЕСТВУ

А.И. Малышкина, С.С. Семененко, И.Н. Фетисова

ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия

С 2008 г. в ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» проводится лечение бесплодия методом экстракорпорального

оплодотворения (ЭКО). В последние 3 года количество пролеченных пар ежегодно составляет более тысячи. С 2015 г. увеличивается объем работы с фондами обязательного медицинского страхования. Всего за 9 лет проведено 7388 циклов. Пациенты направляются в отделение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) из 27 регионов России.

Развитие отделения началось в 2008 г. с использования стандартного ЭКО. В 2009 г. внедрена методика интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ), в 2010 г. освоена пункционная биопсия яичек, с 2011 г. внедрена криоконсервация спермы и эмбрионов, с 2013 г. применяется технология селекции сперматозоидов для проведения ИКСИ; в 2014 г. — освоен метод вспомогательного хетчинга эмбрионов, в 2015 г. — внедрена методика криоконсервации и последующего размораживания ооцитов, внедрены программы ЭКО с использованием спермы анонимных доноров, в 2016 г. — разработаны программы ЭКО с использованием донорских ооцитов. С момента начала работы отделения ВРТ супружеским парам проводится медико-генетическое консультирование с определением необходимого объема цитогенетического и молекулярно-генетического обследования для исключения наследственных причин нарушения репродукции. Таким образом, в настоящее время отделение способно оказывать практически все виды помощи при бесплодии в рамках ВРТ.

За 9 лет работы у 87,9% пролеченных пар проводилась прегравидарная подготовка по хирургическим, гормональным, метаболическим, инфекционно-воспалительным, психологическим направлениям. Сочетание методов подготовки имело место у 85% пациентов.

Эффективность работы отделения составляет в 2016 г. 42,4% из расчета количества беременностей, подтвержденных ультразвуковым исследованием на количество пункций. Несмотря на прогрессивное увеличение количества одноплодных беременностей (в 2016 г. — 81,3%), сохраняется высокий процент многоплодия и высокая частота преждевременных родов (2008 г. — 50%, 2016 г. — 19,4%). С 2017 г. в отделении внедряется предимплантационный скрининг (ПГС) эмбрионов с использованием метода сравнительной геномной гибридизации (aCGH) для дифференцировки хромосомных аномалий эмбрионов. Внедрение ПГС позволит повысить вероятность доношенной беременности и живорождения, даст возможность переносить только один эмбрион и исключить двойни, обеспечит хранение только эуплоидных эмбрионов, а так же не переносить некачественные эмбрионы, которые могут привести к прерыванию беременности или рождению больного ребенка.

Take-home baby rate в 2016 г. составил 34,5%. Всего за 9 лет родились 2755 детей. Несмотря на разнообразие регионов, из которых приезжают женщины, до 36% из них родоразрешаются в федеральном учреждении.

Выводы. Сохранение высокой эффективности ЭКО в отделении связано с этапным освоением новых репродуктивных технологий и преемственностью оказания помощи на разных этапах выполнения ВРТ в условиях федеральной клиники.

* * *

ВОПРОСЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ ОБЪЕМА И ОПЛАТЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Н.А. Попенко

НП ТМП, Комитет по этике и праву Российской ассоциации репродукции человека, Тюмень, Россия

Реализация права застрахованных лиц на бесплатное оказание медицинской помощи устанавливается на основании договоров, заключенных между субъектами и участниками обязательного медицинского страхования (ОМС) (ст. 37—39 Федерального закона №326-ФЗ).

По договору на оказание и оплату медицинской помощи по ОМС медицинская организация обязуется оказать медицинскую помощь застрахованному лицу в рамках территориальной программы ОМС, а страховая медицинская организация обязуется оплатить медицинскую помощь, оказанную в соответствии с территориальной программой ОМС (п. 2 ст. 39 Федерального закона №326-ФЗ).

По условиям договора, заключаемого между участниками ОМС (страховая и медицинские организации), страховая медицинская организация обязана оплачивать медицинскую помощь, оказанную в соответствии с территориальной программой ОМС, установленных решением комиссии по разработке территориальной программы ОМС, с учетом результатов контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи, по тарифам на оплату медицинской помощи по ОМС, в соответствии с порядком оплаты медицинской помощи по ОМС в течение 3 рабочих дней после получения средств ОМС от территориального фонда ОМС, путем перечисления указанных средств, на расчетный счет организации на основании предъявленных организацией счетов и реестров до 10 числа каждого месяца, следующего за отчетным.

Пунктом 123 Правил обязательного медицинского страхования (приказ Минздравсоцразвития №158-н от 28.02.11) определено, что объемы медицинской помощи устанавливаются медицинской организации на год, с последующей корректировкой при необходимости, исходя из потребности застрахованных лиц в медицинской помощи и с учетом их права выбора медицинской организации и врача.

Таким образом, исходя из того, что федеральное законодательство не ставит в зависимость возможность оказания лечебным учреждением гражданину бесплатной медицинской помощи в рамках программы ОМС от запланированного общего объема таких услуг и гарантирует оказание гражданам, застрахованным в системе ОМС, бесплатной медицинской помощи, сложилась арбитражная практика и суды принимают решения о том, что оказанные медицинскими организациями медицинские услуги сверх установленного объема, являются страховыми случаями и подлежат оплате в фактически оказанном объеме медицинской помощи.

* * *

ЭТИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В РФ

Е.Г. Дубовая, Е.Ф. Онищенко

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Развернутая нормативно-правовая база в сочетании со значительным количеством указаний, критериев и рекомендаций различной степени обязательности формируют систему контроля качества и безопасности медицинской помощи. На практике сотрудники медицинских организаций, в чьи непосредственные обязанности входит экспертиза качества медицинской помощи (лицензируемый вид медицинской деятельности), находятся в достаточно затруднительном положении.

Сегодня у нас весьма запутанная модель качества, под которой понимают контроль с целью улучшения. Названная система включает: определение причин ошибок и роли системы, приоритет доказательной медицины, знание нужд потребителей, знание работы системы, внимание к результатам индивидуального лечения и мнению пациентов, переосмысление роли больного в исцелении, а также обеспечение качества через интенсивное развитие отрасли и мотивацию медицинских работников.

В РФ используются заимствованные за рубежом характеристики: результативность, эффективность, оптимальность, приемлемость, законность, справедливость, беспристрастность. Кроме того, сегодня обсуждаются критерии: адекватность, доступность, преемственность и непрерывность, действенность, безопасность, своевременность, способность удовлетворять ожидания и потребности, стабильность процесса и результата.

В официальных источниках удовлетворенность пациента названа основным критерием оценки качества медицинской помощи. Данный критерий складывается под влиянием множества субъективных факторов: квалификация медицинского персонала, эффективность лечения, отношение

персонала к пациентам, условия оказания помощи, личные предпочтения и ожидания, наличие современного медицинского оборудования и лекарственного обеспечения и т.д. Наблюдаются противоречия между потребностями пациента, которые зачастую ему непонятны, и возможностями конкретной медицинской организации. На оценочные суждения пациента сильно влияют субъективные ожидания результатов лечения. Однако ориентация на потребителя остается ключевым принципом пациент-центрированного здравоохранения и современной системы управления качеством.

С развитием законодательства о защите прав потребителя появились юридические конфликты (споры) о качестве. Закон о защите прав потребителя сегодня устанавливает требование качества и безопасности услуг, в соответствии с критерием «пригодность для целей, для которых... услуга такого рода обычно используется». Данная формулировка не вполне определена! Именно поэтому юристы предлагают решить проблему путем введения понятия «цель использования медицинской услуги». Высокая конфликтность акушерства и гинекологии требуют от специалистов особой корректности формулировок, это очень деликатный момент!

Современная конфликтология показывает, что истинной причиной конфликтов пациентов с медицинскими организациями является впечатление пациентов и их близких о том, что в отношении к ним нарушены этические и деонтологические нормы. С точки зрения международной медицинской этики, считается, что одной из 10 основных обязанностей врачей является повышение качества медицинской помощи.

Таким образом, медицинская организация вправе выбирать оптимальную для себя модель внешнего и внутреннего управления качеством. В данной конструкции обязательным элементом является комплекс этических профессиональных норм, опирающийся на правовые принципы и законодательство РФ.

* * *

ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ЭКО, ВЫПОЛНЯЕМЫХ ЗА СЧЕТ СРЕДСТВ ТФ ОМС, У ПАЦИЕНТОК СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С НИЗКИМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ

Е.Б. Рудакова, Е.А. Федорова, И.В. Сергеева

ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», Балашиха, Россия

Эффективность программ ЭКО во многом определяет возраст и овариальный резерв. Средняя эффективность использования методов вспомогательной репродукции составляет 30—35% (В.И. Кулаков и соавт., 2000), по

данным регистра РАРЧ (2014) — 40%. Однако эти показатели не относятся к группе пациенток старше 35 лет, имеющих в основном сниженные показатели овариального резерва и низкую эффективность программ ЭКО — менее 10—20% (Т.А. Назаренко, К.В. Краснопольская, 2012; С.В. Никитин и соавт., 2015; Е.Б. Рудакова и соавт., 2015; и др.). Возможное решение эффективности ЭКО по ОМС у пациенток старшего репродуктивного периода с низким овариальным резервом и прогнозом «бедного ответа» — комплексные программы с сочетанным финансированием (сочетание базовой программы с параллельным использованием донорских ооцитов (ДО) и донорских эмбрионов (ДЭ).

Цель исследования — сравнить эффективность базовых программ ЭКО и комплексных программ у пациенток старшего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом и прогнозом «бедного ответа».

Материал и методы. Проанализированы результаты программ ЭКО, проведенных в ОВРТ МОПЦ в 2015—2016 гг. у 129 пациенток старшего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом и прогнозом «бедного ответа». Все пациентки были разделены на две группы: 1-я группа — 69 пациенток с проведенной базовой программой ЭКО в 2015 г; 2-я группа — 60 пациенток с проведенной как с базовой, так и с комплексной программой ЭКО в 2016 г.; 2а подгруппа — 26 пациенток из 60, которым была проведена комплексная программа ЭКО. У всех пациенток программы ЭКО проводились согласно приказу МЗ РФ №556н от 30.10.12.

Результаты. Все пациентки были обследованы согласно приказам МЗ РФ №107н, №556. По показателям овариального резерва, среднего возраста, анамнестическим данным группы были сопоставимы. Культивирование эмбрионов проводилось до 5 сут, оценка их качества проводилась по шкале Гарднера. Количество получаемых зрелых ооцитов из них на одну пациентку составила: в 1-й группе 3,7±1,1/2,7±1,8, во 2-й группе — 4,7±2,2/4,1±1,2, во 2а подгруппе — 7,7±3,4/5,7±2,4 ($p<0,05$). Количество полученных эмбрионов на одну пациентку — из них эмбрионов высшего качества: в 1-й группе — 2,1±1,1/1,1±0,4, в 2-й группе — 2,9±1,4/1,8±0,8; во 2а подгруппе — 4,4±1,8/2,7±1,2 ($p<0,05$). У всех пациенток перенос эмбрионов проводился на 5-е сутки культивирования. При проведении комплексных программ осуществлялся перенос 2 эмбрионов: один, полученный путем оплодотворения ооцитов пациентки спермой мужа, второй — донорский, полученный путем оплодотворения ДО спермой мужа. В программах с использованием ДЭ переносились эмбрионы высокого качества. Эффективность программы ЭКО (частота наступления беременности) составила: в 1-й группе — 11,6% на цикл; во 2-й группе — 21,6% на цикл (13 из 60), во 2а подгруппе — 38,4% на цикл (10 из 26).

Выводы. Применение комплексных программ ЭКО с сочетанным финансированием у пациенток старшего репродуктивного возраста с низким

овариальным резервом и прогнозом «бедного ответа» значительно улучшает их результативность, а также позволяет пациенткам попытаться использовать полностью низкий, но свой овариальный резерв.

* * *

ОПЫТ РАБОТЫ В СИСТЕМЕ ОМС НА ПРИМЕРЕ РАБОТЫ СЕТИ МЕДИЦИНСКИХ КЛИНИК

Д.В. Фомин

ООО «КДФ», Тверь, Россия

С 2015 г. «Клиника Доктора Фомина» начала работу в системе обязательного медицинского страхования (ОМС) по профилю вспомогательных репродуктивных технологий. Штатная численность для обеспечения работы в системе ОМС составляет 22 сотрудника. В 2015 г. выполнено 203 протокола ЭКО на общую сумму 24 233 тыс. руб. В 2016 г. выполнено 230 протоколов ЭКО на общую сумму 27 496 тыс. руб.

Цель исследования — проведение анализа работы с целью выяснения возможности и целесообразности работы частной медицинской клиники в системе ОМС по направлению ВРТ.

Материал и методы. Объект исследования — женщины, вступившие в протокол ОМС, и их супруги в 2016 г. Количество наблюдений: 230 семейных пар. Метод исследования: сплошная выборка, количественный учет. В ходе исследования был проанализирован объем оказанных услуг как в протоколе ЭКО, так и связанные с ним дополнительные продажи медицинских услуг.

Результаты. Финансовые показатели 2016 г.: выручка от реализации программ ОМС — 18%; выручка от дополнительных продаж к программам ОМС — 16%; выручка от реализации платных протоколов ЭКО — 6%. Структура дополнительных продаж в программе ОМС: 24,6% лабораторная диагностика; 19,7% процедура криоконсервации; 17,9% дополнительные обследования; 14,7% донорские программы; 11,9% лекарственные препараты; 3,5% дополнительные платные протоколы ЭКО; 2,7% гинекологические операции; 1,9% урологические операции.

Барьеры в работе:

1) административный барьер (распределение объемов по протоколам ЭКО среди медицинских учреждений);

2) проверки контролирующих органов;

3) несвоевременное выделение объемов;

4) структура тарифа в системе ОМС.

Преимущества работы в системе ОМС:

1) профессиональный рост;

2) дополнительные продажи;

3) возможность расширения управленческого персонала.

Выводы. Работа в системе ОМС возможна и целесообразна при следующих условиях:

— при наличии развитой инфраструктуры дополнительных продаж;

— при наличии альтернативных источников привлечения денежных средств.

* * *

КАК ЗАКОНОДАТЕЛЬНО ОБЕСПЕЧИТЬ ИСПОЛНЕНИЕ ДОГОВОРА О СУРРОГАТНОМ МАТЕРИНСТВЕ

Джеймс Генри Олобо-Лалобо

Центр репродуктивной медицины Парагон, Кампала, Уганда

В библейские дни, в древнем Риме или в классическом греческом обществе, суррогатное материнство считалось целесообразным решением проблемы бесплодия. В современном же мире правовая реакция на суррогатное материнство варьируется от полного запрета (Италия, Австрия и Германия) до полного принятия (Калифорния, Россия и Украина).

Запретительное или ограничивающее законодательство наносит урон реализации репродуктивных прав женщин, которых затронула проблема бездетности. К примеру, закон о суррогатном материнстве Великобритании 1985 г. запрещает коммерческое суррогатное материнство и лишает соглашение о суррогатном материнстве исковой силы. С другой точки зрения, законодательство Таиланда 2015 г. в отношении суррогатного материнства, в ответ на отказ австралийской супружеской пары от двойни с отклонениями в развитии, ограничивает заключение соглашения о суррогатном материнстве только для кровных родственников.

Что касается клиентов Евросоюза, то средство правовой защиты, которого можно было добиться по апелляции в Европейский суд по правам человека, было оспорено постановлением Суда, предоставляющим широкую область правового признания суверенным государствам, что, по своей сути, закрепляет запретительные национальные законодательства, ставит их над универсальным правом и автономией в сфере деторождения.

В докладе утверждается, что женщинам, нуждающимся в суррогатной матери, чтобы обрести семью, которой, в противном случае, у них не было бы, нельзя разрешать чахнуть или прибегать к медицинскому туризму, доступному лишь в странах с благоприятным законодательством. Выход должен заключаться в мировом принятии договорного права, не так ли? Без исключения, в сфере действия юрисдикций во всем мире в договорном праве содержатся статьи, пригодные для обмена товарами и услугами, в том числе пригодными для соглашения о суррогатном материнстве, разве не так?

★ ★ ★

ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

СЛЕДУЕТ ЛИ ПРЕДЛАГАТЬ ЛЕЧЕНИЕ МЕТОДОМ ВМИ ЖЕНЩИНАМ ОКОЛО 40 ЛЕТ?

А. Ласин

Центр ЭКО Международной Больницы «MEDICANA», Стамбул, Турция

Внутриматочная инсеминация (ВМИ) является менее дорогостоящим и менее сложным методом по сравнению с другими вспомогательными технологиями, такими как ЭКО и ИКСИ. Кроме того, в Турции, как и других частях мира, более распространенным становится позднее рождение ребенка. С другой стороны, в некоторых исследованиях сообщалось об очень низких показателях успешной ВМИ в более зрелом возрасте.

Цель исследования — определение и оценка показателей успешности циклов ВМИ у женщин разного возраста.

Материал и методы. Данные по женщинам, проходившим процедуру ВМИ в Центре ЭКО Международной больницы «Medicana» в 2012—2016 гг., анализировались ретроспективно. Анализ включал в общей сложности 486 циклов инсеминации 252 пациенток (1—3 цикла на одну женщину). Критериями включения были возраст не старше 43 лет, стимуляция гонадотропином (FSH±LH), а также нормальная или несколько недостаточная репродуктивная функция партнера. Основным критерием результата была клиническая беременность.

Результаты. Возраст пациенток составил от 18 до 43 лет (средний возраст 32 года). Полученные нами результаты показали резкое уменьшение частоты наступления клинической беременности с увеличением возраста (p=0,000). Среди 118 бесплодных женщин, возраст которых не превышал 35 лет, частота наступления беременности составила 11,9%. С другой стороны, в группе, где возраст пациенток 35—39 лет, частота наступления беременности снизилась до 6,2%. Наконец, в возрастной группе старше 40 лет, показатель клинической беременности составил только 2,1%.

Выводы. В соответствии с результатами был сделан вывод о том, что лечение с помощью ВМИ не должно предлагаться женщинам старше 40 лет. Для них необходимо рассматривать цикл(ы) ЭКО в качестве терапии «первого ряда».

* * *

АМГ — ОСНОВНОЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА В XXI ВЕКЕ

К.Ю. Боярский

Клиника ГЕНЕЗИС; кафедра акушерства и гинекологии с курсом детской гинекологии СПГПМУ, Санкт-Петербург, Россия

Показатели овариального резерва играют важную роль в прогнозировании ответа на стимуляцию яичников, определении репродуктивного потенциала женщины, а также могут дать представление о возможном времени наступления менопаузы. Среди всех предложенных тестов уровень АМГ в крови является наиболее точным и мало зависящим от субъективных факторов — дня менструального цикла, неудовлетворительной визуализации яичников на УЗИ и т.д. Одной из современных проблем является относительная вариабельность в измерении этого гормона как в пределах одной лаборатории, так и в разных лабораториях. Причина заключается в особенностях тестирования — на сегодняшний день исследование АМГ выполняется методом ручного полуавтоматического метода иммуноферментного анализа AMH GenII, имеющим ряд особенностей, в том числе относительную вариабельность результатов за счет наличия ручных процедур, формата метода и пр. Компанией «Beckman Coulter Inc.» разработан полностью автоматический тест на определение АМГ — Access AMH, исключающий влияние ручных процедур на результаты анализа. Метод является победителем мировой премии ученых за 2015 г. как лучший клинико-диагностический продукт года. В связи с предстоящим переходом большинства лабораторий на выполнение АМГ автоматическим методом Access, AMH было проведено сравнение результатов, полученных нынешним тестом (ручной метод AMH GenII) и тестом Access AMH. Это сравнение позволит врачам подготовиться к сопоставлению результатов двух методов.

Материал и методы. Были проанализированы сыворотки от 100 женщин репродуктивного возраста методами AMH GenII и Access AMH на всем диапазоне концентраций (0,15—28,4 нг/мл) и отдельно на низких концентрациях (0,15—1,18 нг/мл). Для оценки результатов использован метод регрессионного анализа.

Результаты. Было показано, что на всем диапазоне концентраций процент отклонения среднего значения результатов, полученных методом Access AMH, на 28% ниже метода AMH GenII; при этом в диапазоне низких концентраций, наоборот, на 26% выше. Приведенные результаты соответствуют данным мировой литературы.

Выводы. Определение уровня АМГ автоматическим методом Access AMH может решить имеющиеся проблемы вариабельности результатов, улучшить их воспроизводимость, повысить чувствительность тестирования, значительно ускорить время выдачи результата и в конечном счете сделать

определение индивидуального овариального резерва женщины более точным. Врачу важно понимать, каким методом выполнено исследование и по возможности использовать один метод для последующих тестирований с целью обеспечения корректного сравнения результатов. Исследование сопоставимости результатов двух методов будет полезно при интерпретации результатов, полученных новым автоматическим методом Access AMH при сравнении их с предыдущими результатами этого пациента, особенно при проведении мониторинга и анализе низких концентраций АМГ.

* * *

УСПЕШНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ У ПАЦИЕНТКИ С БОЛЕЗНЬЮ ИЦЕНКО—КУШИНГА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЭКО

И.И. Витязева, И.И. Бармина, М.В. Алташина, Н.В. Молашенко

ФГБУ «ЭНЦ» Минздрава России, Москва, Россия

Эндогенный гиперкортицизм — тяжелое эндокринное заболевание, обусловленных длительным воздействием на организм избытка кортикостероидов. В России случаи заболевания, обусловленные повышенной выработкой АКТГ гипофизом, называют болезнью Иценко—Кушинга (БИК). С наибольшей частотой БИК поражает женщин репродуктивного возраста. Одним из симптомов БИК, либо последствий проводимого лечения, является вторичный гипогонадизм, что делает актуальной проблему реализации репродуктивной функции у данной группы пациенток.

Материал и методы. ***Клиническое наблюдение***: в отделение ВРТ ФГБУ ЭНЦ обратилась пациентка 31 года с жалобами на ненаступление беременности в течение 2 лет. Из анамнеза: менархе в 9,5 года, цикл не установился. С 1993 г. (с 10 лет) отмечалась постепенная прибавка массы тела, с 1995 г. (с 12 лет) — повышение АД, головная боль, потемнение кожи, с 2010 г. (с 27 лет) — вторичная аменорея. Неоднократно проходила обследование по месту жительства, данных за эндокринную патологию выявлено не было. В апреле 2010 г. в ФГБУ ЭНЦ диагностирована БИК, обусловленная инфрасупраселлярной аденомой гипофиза и выполнена трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия. В послеоперационном периоде полная ремиссия БИК не наступила. В связи с наличием остаточной ткани в левом кавернозном синусе, отсутствием нормализации гормональных показателей в мае 2011 г. проведено радиохирургическое лечение (Гамма—Нож). Ремиссия БИК достигнута к марту 2013 г. В виду развития вторичного гипотиреоза и гипогонадизма начата заместительная гормональная терапия L-тироксином и эстроген-гестагенными препаратами с эффектом.

В 2015 г. пациентка обратилась в отделение ВРТ ФГБ ЭНЦ по вопросу планирования беременности. Диагноз: первичное бесплодие. БИК, состояние после комбинированного лечения, ремиссия заболевания. Центральный гипотиреоз, медикаментозная компенсация. Гипогонадотропный гипогонадизм. Остеопения позвоночника. Ожирение I степени. Нарушение толерантности к глюкозе. Хронический пиелонефрит в стадии ремиссии.

В феврале 2016 г. проведено лечения методом ЭКО по короткому протоколу: контролируемая овариальная стимуляция проводилась препаратами р-ФСГ и р-ЛГ на фоне антагонистов ГнРГ в течение 19 дней в суммарной дозе 4650 МЕ. Триггер овуляции — чХГ (10 000 МЕ). При пункции фолликулов получено 10 ооцитов. В полость матки перенесено 2 эмбриона на 3-и сутки развития. Криоконсервирован 1 эмбрион. В результате лечения наступила беременность двойней, которая протекала без осложнений. На сроке 36 нед проведено плановое кесарево сечение. Родились две здоровые девочки: массой тела 2480 и 2360 г, рост 45 и 44 см соответственно.

Выводы. Таким образом, использование метода ЭКО позволяет достичь желанной беременности у пациенток с центральным гипогонадизмом даже при таких тяжелых эндокринопатиях в анамнезе, как болезнь Иценко—Кушинга. Ключевыми слагаемыми успеха в наступлении и вынашивании беременности являлось достижение ремиссии основного заболевания и тесное сотрудничество на подготовительном этапе между врачами-эндокринологами и акушерами-гинекологами.

* * *

МЕТОДЫ ВРТ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С НАРУШЕНИЯМИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ (ГИПОПИТУИТАРИЗМ)

И.И. Витязева, И.И. Бармина, М.В. Алташина

ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ, Москва, Россия

Гипопитуитаризм (ГП) — заболевание, обусловленное полным или частичным выпадением секреции тропных гормонов аденогипофиза и проявляющееся недостаточностью функции соответствующих органов периферической эндокринной системы. Изолированный ГП — нарушение секреции только одного тропного гормона, парциальный — выпадение секреции нескольких гормонов, тотальный — выпадение функции всех тропных гормонов аденогипофиза (пангипопитуитаризм). В ряде случаев имеет место снижение (выпадение) гонадной функции гипофиза, что приводит к нарушению гипоталамо-гипофизарной регуляции менструального цикла, в следствие чего отсутствует созревание фолликулов, овуляция, наступает первичная или вторичная аменорея. В структуре женского бесплодия эндокринный

фактор играет одну из ведущих ролей и составляет 30—40%. Гипопитуитаризм в этой группе встречается в 1—4% случаев.

Цель исследования — определить прогностические критерии эффективности успешного использования различных методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для реализации репродуктивной функции у пациенток с нарушениями гипоталамо-гипофизарной системы.

Материал и методы. С 2012 по 2016 г. в отделение ФГБУ ЭНЦ МЗ России обратились 12 пациенток с первичным бесплодием, находящиеся на заместительной гормональной терапии (ЗГТ) или получающие лечение оральными контрацептивами, с первичной или вторичной аменореей в анамнезе, обусловленной нарушениями гипоталамо-гипофизарной функции. Гипогонадотропный гипогонадизм присутствовал у всех женщин и был установлен на основании клинического, гормонального (с проведением функциональных проб), генетического обследований, УЗИ органов малого таза, МРТ головного мозга и других исследований по показаниям. При генетическом исследовании у одной пациентки выявлена гипоосмическая форма синдрома Кальмана с выпадением только гонадной функции, у другой — обнаружена мутация гена PROP1 с выпадением всех тропных функций гипофиза (панги-попитуитаризм). У 4 женщин гипогонадизм имел ятрогенный генез в результате оперативного вмешательства на гипоталамо-гипофизарной области (у одной — по поводу пролактиномы, у одной — краниофарингеомы, 2 женщины с болезнью Иценко—Кушинга). У 4 женщин недостаточность гонадотропинов сочеталась с другими видами гипофизарной недостаточности. Первичная аменорея имела место у 8 пациенток, вторичная — у 4.

Результаты. При первичном обращении у всех женщин была выявлена гипоплазия матки и яичников. В качестве подготовки к программам ВРТ проводилась коррекция ЗГТ, на фоне которой отмечалась положительная динамика по увеличению объема матки с 8—10 до 26—32 см^3 и толщины эндометрия с 3 до 10 мм. По результатам проведенного дообследования (ГСГ — маточные трубы проходимы) и неготовности 2 пациенток к ЭКО, принято решение об индукции овуляции (ИО) менопаузальными гонадотропинами. У одной женщины с врожденным гипопитуитаризмом, обусловленным генетической мутацией, было проведено два цикла индукции овуляции. В результате первой ИО роста доминантного фолликула достигнуто не было. Во второй цикл ИО наступила беременность, которая «замерла» на сроке 6—7 нед (с нормальным мужским кариотипом абортуса по данным цитогенетического исследования). У второй пациентки проведено два цикла ИО с ростом доминантного фолликула — беременность не наступила. Восемь пациенток, включая пациентку с ненаступлением беременности после ИО, включили в программу ЭКО. Эмбрионы были получены у всех женщин. Перенос эмбрионов хорошего качества осуществлялся на 3—5-е сутки развития. Всего наступило 8 беременностей, одна из них была биохимическая,

3 закончились самопроизвольным абортом в сроке 6—8 нед, 2 — своевременными оперативными родами, одна в настоящее время пролонгируется (17 нед). Родами завершились две беременности (одна из них — двойней) у пациенток с вторичной аменореей после ятрогенного вмешательства на гипофизе.

Выводы. Применение методов ВРТ позволяет достигнуть наступления беременности у пациенток с гипоталамо-гипофизарными нарушениями различного генеза. Индукция овуляции/суперовуляции отличается бóльшей продолжительностью и суммарной дозой вводимых гонадотропинов. Число полученных ооцитов значимо меньше числа пунктированных фолликулов. Беременности, завершившиеся родами, были только у пациенток с вторичной аменореей. Все прервавшиеся беременности имели нормальный кариотип абортуса. Эффективность лечения методом ЭКО в значительной степени определяется адекватностью предварительно проводимой ЗГТ. Женщины с вторичной аменореей прогностически имеют более благоприятный исход лечения. Причины прерывания беременности, а также неэффективность программы ЭКО, требует дальнейшего изучения.

* * *

УСПЕШНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ У ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ СВАЙЕРА (46, XY) ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЭКО

И.И Витязева, М.В. Алташина, И.И. Бармина

ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ, Москва, Россия

Введение. Синдром Свайера (чистая дисгенезия гонад) – один из наиболее часто встречающихся вариантов нарушения формирования пола, при котором пациенты с кариотипом 46,XY имеют женский фенотип и внутренние половые органы — матку и фаллопиевые трубы; гонады представлены соединительнотканными тяжами (стреками) с включениями железистой ткани. Характерными симптомами являются: недостаточное развитие вторичных половых признаков, первичная аменорея, гипергонадотропный гипогонадизм.

Клиническое наблюдение: в отделение ВРТ ФГБУ ЭНЦ обратилась женщина в возрасте 25 лет с жалобами на ненаступление беременности в течение 7 лет. При осмотре: рост 170 см, вес 58 кг, ИМТ=20 кг/м^2, телосложение по женскому типу. В 2004 г. (16 лет) при обследовании в связи с отсутствием менархе был выявлен кариотип 46,XY. Проведена лапароскопия: матка не визуализировалась, маточные трубы обычного строения, гонады с обеих сторон в виде тяжей. При гистологическом исследовании выявлено, что ткань яичников со склерозом стромы, премордиальных фолликулов не обнаружено. Установлен диагноз: «Дисгенезия гонад». Назначена заместительная гормональная терапия (ЗГТ), на фоне которой отмечена менструальноподобная реакция.

В 2008 г. при обследовании в ФГБУ ЭНЦ — ЛГ 39,0 Ед/л, ФСГ 108,0 Ед/л. Проведена лапароскопия, двусторонняя тубэктомия, двусторонняя стрекэктомия. По результатам гистологического исследования обнаружена мелкая гонадобластома справа и участки клеток Лейдига, придаток яичка. Рекомендовано продолжить ЗГТ. При обращении в отделение ВРТ ЭНЦ в 2014 г. при УЗИ объем матки составлял — 7,99 см^3 (гипоплазия 3 ст.). Муж пациентки обследован в отделении ВРТ — выявлена тератозооспермия, повышенный индекс фрагментации (ИФ) ДНК. Супругам был выставлен диагноз: первичное сочетанное бесплодие. Синдром Свайера (женщина с кариотипом 46,XY). Гипоплазия матки 3 ст. Мужской фактор. Тератозооспермия. Высокий ИФ ДНК.

В связи с планированием беременности для увеличения объема и массы матки был рекомендован прием дивигеля и утрожестана по схеме. Проводился УЗ-мониторинг один раз в 3 мес. На фоне терапии объем матки увеличился до 21,3 см^3 через 12 мес.

Донором ооцитов была родная сестра пациентки, *Е.*, 29 лет. В июне 2015 г. проведен короткий протокол ЭКО, в результате получено 22 ооцита. Оплодотворение проводилось методом «классического» ЭКО. Была криоконсервировано 12 эмбрионов на 5-е сутки развития.

В июне 2015 г. пациентке в КРИО-протоколе на 20-й день м/ц в полость матки перенесено 2 эмбриона (4АА, 3ВВ). Наступила беременность двойней. На сроке 7 недель произошла спонтанная редукция одного из эмбрионов. В последующем беременность развивалась нормально. На сроке 40 недель проедено плановое кесарево сечение. Родился здоровый мальчик: вес 3300 г, рост 51 см.

Заключение: это клиническое наблюдение показывает, что пациентки с чистой дисгенезией гонад (кариотип 46,XY) после соответствующей подготовки способны реализовать свою репродуктивную функцию при применении ЭКО с донорскими ооцитами.

* * *

БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ ПОСЛЕ ЭКО У ПАЦИЕНТКИ С МУТАЦИЕЙ ГЕНА *РФСГ*, ВТОРИЧНОЙ АМЕНОРЕЕЙ И ГИПОПЛАЗИЕЙ МАТКИ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

И.Д. Гюльмамедова[1], Т.Ф. Татарчук[2], О.С. Доценко[3], Е.А. Гюльмамедова[2]

[1]ВитроКлиник, Москва; ГУ «И ПАГ НАМН Украины»; [2]ГУ «И ПАГ НАМН Украины»; [3]ДонНМУ им. М. Горького, Донецк, Украина

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) играет значительную роль в фолликулогенезе, связываясь с рецепторами, расположенными на поверхности клеток гранулезы. При варианте мутации гена *680Ser* активность рецепторов ФСГ (рФСГ) снижена. У женщин наблюдается сниженный уро-

вень эстрадиола, прогестерона и ингибина А, раннее повышение уровня ФСГ в лютеиновой фазе, удлинение менструального цикла за счет увеличения периода от лютеолиза до овуляции. Мутация гена *680Ser* может ухудшать ответ на контролированную овариальную стимуляцию (КОС), усугубить проявления синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ).

Цель исследования — выбор протокола КОС и оценка ответа яичников у пацентки с мутацией гена *рФСГ* и маточным фактором бесплодия.

Материал и методы. Изложен клинический случай успешного завершения КОС, получения ооцитов и эмбрионов, наступления беременности и родов у пациентки с мутацией гена *рФСГ*, полиморфизмом генов фолатного цикла, системы гемостаза, детоксикации; аменореей II; гипоплазией матки, нарушением рецептивности эндометрия, смещением окна имплантации (ОИ); высоким уровнем АМГ, неэффективным оперативным лечением в анамнезе. Применялись цитогенетические, молекулярно-генетические методы исследования, сканирующая электронная микроскопия (СЕМ).

Результаты. Особенность КОС: низкая стартовая доза гонадотропных препаратов (75 ЕД), длительная, в сравнении со стандартной, продолжительность КОС (триггер овуляции на 19-й в первой попытке и на 22-й день стимуляции — во второй). Результаты ПГИ на (Р+6): отставание развития эндометрия от хронологического дня, наличие очагов периваскулярного фиброза. Результаты СЭМ: (Р+6; 8; 9) — картина «до начала роста пиноподий»; (Р+11) — в большинстве исследуемых полей зрения выявлены скудные развивающиеся пиноподии. Учет вышеизложенных факторов привел к возможности получения ооцитов хорошего качества, избежать СГЯ, наступлению прогрессирующей маточной беременности и рождению мальчика: масса тела 3870 г, рост 52 см. На момент подготовки статьи менструальный цикл у пациентки не восстановился, спонтанные менструации отсутствуют. Пациентка планирует 3-й цикл КОС, ЭКО.

Выводы. Рассмотренный клинический случай свидетельствует о возможности эффективного лечения и необходимости индивидуального подхода к ведению пациенток с эндокринными отклонениями и генетическим полиморфизмом гена *рФСГ*, смещением ОИ.

* * *

АССОЦИАЦИЯ УРОВНЯ ВИТАМИНА D В КРОВИ С КАЧЕСТВОМ ЭМБРИОНОВ И НАСТУПЛЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В ПРОГРАММАХ ВРТ

З.М.С. Наими, Е.А. Калинина, А.Е. Донников

НЦАГиП им. В.И. Кулакова, Москва, Россия

По данным имеющейся литературы, актуальным является исследование влияния витамина D, который обладает множеством фундаментальных био-

логических функций, среди которых важную роль отводят регуляции фертильности. Исследования последних лет показали, что уровень витамина D в сыворотке крови коррелирует с качеством ооцитов, овариальным резервом, развитием эмбрионов, частотой наступления беременности и рождением живых детей в программах ВРТ.

Цель исследования — изучить ассоциацию уровня витамина D в крови с качеством эмбрионов и частотой наступления беременности в программах ВРТ.

Материал и методы. В исследование была включена 201 пациентка, соответствовавшая критериям включения (возраст 18—37 лет, женское бесплодие трубного происхождения, мужской фактор бесплодия с невыраженной патозооспермией, регулярный менструальный цикл, перенос одного эмбриона на стадии бластоцисты на 5-е сутки после оплодотворения). Критериями исключения явились: эндокринный фактор бесплодия, эндометриоз III—IV степени распространения, генетические аномалии, пороки развития половых органов и другие. Женщины были разделены на два этапа в зависимости от метода лечения: этап I — 142 пациентки, проходившие лечение методом ЭКО/ИКСИ со стимуляцией суперовуляции и переносом эмбриона в этом цикле и этап II — 59 пациенток, у которых беременность не наступила в стимулированном цикле и они продолжили лечение бесплодия методом переноса криоконсервированных/размороженных эмбрионов. У всех пациенток был определен уровень витамина D (25OH-D) в сыворотке крови. В зависимости от уровня витамина D женщины на каждом этапе были разделены на три группы: с дефицитом витамина D в крови (<10 нг/мл), с недостаточностью витамина D в крови (10—29 нг/мл), с нормальным уровнем витамина D в крови (30—100 нг/мл).

Результаты. В стимулированных циклах с переносом нативных эмбрионов при попарном сравнении групп было выявлено увеличение количества эмбрионов хорошего качества 5 сут культивирования в группе с нормой витамина D в крови в 2 раза по сравнению с группой дефицита витамина D и в 1,5 раза по сравнению с группой недостаточности витамина D (p=0,011 и p=0,032 соответственно). Количество остановившихся в развитии эмбрионов на 5-е сутки культивирования в группе с нормой витамина D в крови было в 2,3 раза меньше по сравнению с группой дефицита витамина D и в 1,8 раза меньше по сравнению с группой недостаточности (p=0,001 и p=0,007 соответственно).

В циклах переноса криоконсервированных/размороженных эмбрионов в группе с дефицитом витамина D беременность наступила в 20% случаев, в группе с недостаточностью — в 42,5%, а в группе с нормой витамина D в крови — в 71,4% (p<0,05), т.е. наибольшая частота наступления клинической беременности наблюдалась в группе с нормальным уровнем витамина D в крови.

Выводы. В стимулированных циклах с переносом нативных эмбрионов уровень витамина D в крови ассоциирован с эффективностью программ ЭКО путем детерминации качества эмбрионов. В циклах переноса криоконсервированных/размороженных эмбрионов нормальный уровень витамина D в крови ассоциирован с успешной имплантацией эмбриона и повышением частоты наступления клинической беременности, и, как следствие, с увеличением эффективности программ ВРТ.

* * *

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ

Н.В. Селедцова[1], Т.В. Овсянникова[1], Н.А. Хонина[2], М.А. Тихонова[2], Е.Р. Черных[2]

[1]ФГБУН ИХБФМ СО РАН, Новосибирск, Россия; [2]ФГБУН НИИФКИ, Новосибирск, Россия

В настоящее время в мире ведется активный поиск параметров, характеризующих иммунные нарушения при бесплодии неясного генеза (БНГ). В этом аспекте особое внимание заслуживает популяция регуляторных Т-клеток (Т-рег), которые принимают участие в индукции толерантности при беременности S. Mei, 2010). Было показано, что перенос $CD4^+$ $CD25^+$-клеток от здоровых беременных мышей самкам с дефицитом Т-рег предотвращал прерывания беременности (Y. Yin, 2012). В свете вышесказанного представляется перспективным исследование содержания Т-рег у женщин в динамике менструального цикла (МЦ) с целью выявления новых биомаркеров для диагностики бесплодия.

Материал и методы. В исследование вошли 13 фертильных женщин, имеющих детей, и 20 женщин с БНГ (овуляторный МЦ, проходимые маточные трубы, фертильная сперма партнера). Возраст фертильных женщин составил 30,1±2,8 года, женщин с бесплодием 28,2±2,0 года. Факт овуляции оценивался с помощью динамической фолликулометрии. Производили забор менструальной крови (МК) на 2—3-й день МЦ (с помощью стерильного шприца) и биоптата эндометрия на 3—7-й день после овуляции (путем аспирации с помощью внутриматочного зонда Пайпель). Также осуществляли забор периферической венозной крови. Биоптат эндометриальной ткани механически измельчали, фильтровали, после промывки собирали клеточную суспензию. Из крови и биоптата выделяли мононуклеарные клетки (МНК). Содержание Т-рег оценивали методом проточной цитометрии с использованием коктейля антител $CD4^+$ $CD25^+$ CD127 («Becton Dickinson», США).

Результаты. Исследования содержания $CD4^+$ $CD25^+$ CD127-клеток у фертильных женщин показали, что количество Т-рег достоверно возрастает в динамике цикла как в периферической крови, так и в эндометриальной ткани. У женщин с БНГ относительное количество Т-рег было снижено по сравнению с аналогичным показателем у фертильных женщин. Так, содержание $CD4^+$ $CD25^+$ CD127-клеток в МК у пациенток с бесплодием составило 4,3±0,8% против 7,3±0,8% в контрольной группе ($p<0,05$), а в период «окна имплантации» 4,2±1,1% против 10,3±2,3% ($p<0,05$). Также при БНГ не было отмечено увеличения количества $CD4^+$ $CD25^+$ CD127-клеток к периоду имплантации. При анализе зависимости Т-рег от гормонального статуса было выявлено, что между содержанием Т-рег в МК и уровнем ЛГ имеется достоверная обратная корреляционная связь ($r=-0,68$; $p<0,05$), также как и между содержанием Т-рег в МК и уровнем ДГЭАС ($r=-0,62$; $p<0,05$), прямая корреляционная связь была определена между содержанием эстрадиола и количеством $CD4^+$ $CD25^+$ CD127-клеток в крови ($r=0,59$; $p=0,04$; $n=24$). Построение характеристических кривых выявило высокую информативность определения Т-рег в эндометриальной ткани как прогностического маркера иммунных нарушений при бесплодии. О значимости определения Т-рег в эндометрии также свидетельствуют клинические примеры, при этом у пациенток с бесплодием, ассоциированном с дефицитом Т-рег в эндометрии, при нормализации количества Т-рег, наступала беременность.

Выводы. У пациенток с БНГ регистрируется дефицит Т-рег. Снижение процента $CD4^+$ $CD25^+$ CD127-клеток в эндометрии на 3—7-й день после овуляции может рассматриваться как биомаркер иммунологических нарушений при бесплодии. Уровень гормонов периферической крови в фолликулярную фазу МЦ могут оказывать опосредованное влияние на количество Т-рег в эндометрии.

★ ★ ★

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕПРОДУКЦИИ: ОТ ЭКСПЕРИМЕНТА К ПРАКТИКЕ

ДОКАЗАТЕЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

К. Коутифарис, доктор медицины, кандидат наук

Медицинский факультет им. Перельмана в Пенсильванском университете, Филадельфия, штат Пенсильвания, США

В течение последних 25 лет клиническая практика репродуктивной медицины, как правило, была основана на клиническом подходе, который в свою очередь был основан на опыте и экспертном заключении. Однако этот подход был изменен после финансирования и проведения обширных, надлежащим образом подготовленных клинических исследований, некоторые из которых поддерживают или опровергают клинические подходы, а некоторые являются новой инновационной основой. Сеть репродуктивной медицины в Соединенных Штатах Америки была инициирована и финансировалась Национальным институтом детского здравоохранения и развития человека в 1989 г., ее задачей было оценивать и улучшать оценку и лечение бесплодных пар. С тех пор Сетью было выполнено несколько крупных клинических исследований, посвященных лечению пар с бесплодием неясного генеза, оценке оптимального лечения для минимизации многоплодной беременности у этих пар, установлению параметров, которые определяют «детородного мужчину», оценке использования гистологического датирования эндометрия при оценке бесплодной пары, оценке разных комбинаций лечения наиболее распространенной эндокринопатии женщин, влияющей на репродуктивную функцию (PCOS), и определению того, является ли физиологическое давление кислорода (5%) полезным для развития эмбрионов *in vitro*, возможно приводя к более высоким показателям наступления беременности и родов. Эта часть работы Сети в сочетании с несколькими крупными испытаниями, выполненными в других частях мира, такие как оценка протоколов ЭКО, подразумевающих заморозку, продолжает вносить существенный вклад в изменение практики репродуктивной медицины от эмпирической до доказательной.

* * *

СВОБОДНАЯ ДНК В ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ

Е.А. Андреева[1], Н.А. Хонина[2], О.П. Колесникова[2], Е.Н. Демченко[2], Н.М. Пасман[3], Е.Р. Черных[2]

[1]ООО «Клиника профессора Пасман», Новосибирск, Россия; ФБГНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» Новосибирск, Россия; [2]ФБГНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия; [3]ООО Клиника профессора Пасман», Новосибирск, Россия

Свободная внеклеточная ДНК (св.ДНК) представляет собой внеклеточную форму организации ДНК, определяемую в сыворотке крови и моче. св.ДНК представлена в виде микропузырьков, апоптопических телец, экзосом и гистоновых комплексов. Циркулирующая ДНК может появляться в кровотоке в результате апоптопической гибели ядросодержащих клеточных элементов. В норме основным источником св.ДНК являются гемопоэтические клетки, а также иммунокомпетентные клетки (ИКК). Активное участие в образовании св.ДНК принимают фагоцитирующие клетки. Немногочисленные исследования по содержанию св.ДНК в фолликулярной жидкости (ФЖ) выявили значимость данного показателя при оценке качества эмбрионов. Было показано, что уровень св.ДНК в ФЖ эмбрионов плохого качества был значительно выше, чем в ФЖ у женщин с хорошим качеством эмбрионов. В двух других исследованиях отмечена связь высокого уровня св.ДНК в ФЖ при меньшем количестве получаемых ооцитов менее 4—6 во время пункции. Наиболее высокий уровень св.ДНК регистрируется у женщин с низким овариальным резервом и поликистозными яичниками. Также выявлена положительная корреляция с продолжительностью бесплодия (более 5 лет), с длинным (более 10 дней) или высокодозном протоколе стимуляции суперовуляции (⩾3000 МЕ). Высокий уровень св.ДНК вероятно обусловлен повышенным апоптозом клеток гранулезы, что может неблагоприятно отражаться на качестве эмбрионов и наступлении беременности. Несмотря на существующие работы, нет единого представления о связи св.ДНК и исходом цикла.

Цель исследования — изучить влияние базовых факторов (возраст, причина бесплодия, протокол стимуляции, уровень гормонов) на концентрацию св.ДНК у женщин с бесплодием в цикле ЭКО, а также исследовать взаимосвязь между уровнем св.ДНК и количеством фолликулов, ооцитов, качеством эмбрионов и исходом цикла.

Материал и методы. В исследование вошли 74 женщины с бесплодием, проходивших лечение методом ЭКО. Средний возраст женщин составил 34,6±4,9 года, длительность бесплодия — 6,9±4,4 года. Пациентки подписы-

вали информированное добровольное согласие на лечение методами вспомогательных репродуктивных технологий. Образцы ФЖ забирали во время трансвагинальной пункции яичников, центрифугировали (2000 об/мин), затем собранный супернатант криоконсервировали (–80 °С). Индекс оплодотворения ($И_о$) рассчитывали по формуле: $И_о$ = количество оплодотворенных ооцитов/количество зрелых ооцитов. Анализ уровня св.ДНК в образцах фолликулярной жидкости исследовали с помощью набора БиоСилика (Новосибирск). Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 6.0.

Результаты. В ФЖ определяется св.ДНК, что составляет 42,8±4,09 (min. — 8,8; max. — 207,0) нг/мл. Обнаружена достоверная корреляция между уровнем св.ДНК в ФЖ и уровнем сывороточного АМГ (r=0,24; p<0,05). При оценке уровня свДНК и причины бесплодия, установлено достоверное отличие между группами с трубно-перитонеальным и эндокринным факторами бесплодия (38,6±3,2 нг/мл против 79,9±22,9 нг/мл; p>0,01), а также тенденция к отличию между группами с мужским фактором бесплодия и эндокринным (38,4±6,8 нг/мл против 79,9±22,9 нг/мл; p=0,09). Анализ взаимосвязи уровня св.ДНК с дозой вводимого фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) выявил следующую тенденцию: в группе с дозой ФСГ менее 1000 МЕ уровень св.ДНК ниже, чем при дозировке более 1000 МЕ (37,0±4,18 нг/мл против 48,9±6,9 нг/мл; p=0,16). Достоверной зависимости между количеством фолликулов/ооцитов/ качеством бластоцист и уровнем св.ДНК обнаружено не было. Ретроспективный анализ показал, что наступление беременности ассоциировалось с более низким уровнем св.ДНК в ФЖ. Так, в группе женщин с клинической беременностью уровень св.ДНК составил 30,7±4,4 нг/мл, при биохимической беременности содержание св.ДНК составило 44,9±5,8 нг/мл, а у женщин с отрицательным исходом регистрировался наиболее высокой уровень — 51,6±11,5 нг/мл.

Выводы. Определение св.ДНК в ФЖ может служить дополнительным прогностическим критерием эффективности ЭКО.

* * *

АКТИВАЦИЯ ГАМЕТ КАК ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ МЕТОДИКА В ЭМБРИОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ

М.А. Веюкова, И.В. Ушакова, А.Н. Абубакиров, С.И. Гамидов

ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

В последнее время количество сложных пациентов, проходящих лечение с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, имеющих

нарушения естественной активации ооцитов в процессе оплодотворения, неуклонно растет. Также увеличивается и процент пациентов с акинозооспермией различной этиологии. Вследствие этого проблема дополнительной активации ооцитов и сперматозоидов является как никогда актуальной для многих эмбриологических лабораторий.

Цель исследования — изучение возможности активации гамет с помощью пентоксифиллина и кальций ионофора.

Материал и методы. В группу с активацией сперматозоидов вошли 52 супружеские пары пациентов, в группу с активацией ооцитов вошли 9 супружеских пар, проходивших лечение с 2015 по 2017 г. в нашем отделении. Активация гамет производилась по стандартным схемам, описанным в литературе (E.Pabuccu и соавт., 2015; E. Tosti и соавт., 2016). Оплодотворение проводилось с помощью ИКСИ, дальнейшее культивирование осуществлялось в стандартных культуральных средах в планшетных инкубаторах с трехкомпонентной газовой смесью. Лечебный цикл завершался либо переносом эмбрионов, либо криоконсервацией и последующим криопереносом, в зависимости от выбранной в каждом конкретном случае тактики лечения.

Результаты. В результате анализа полученных данных было показано, что в группе с активацией ооцитов частота оплодотворения составила 82%, частота дробления — 96%, частота бластуляции — 45%. Семь циклов закончились переносом или криопереносом эмбрионов, 2 пациентки из 7 забеременели и родили здоровых доношенных детей. Таким образом, кумулятивная частота наступления беременности и живорождения составила 29%. В группе с активацией сперматозоидов частота оплодотворения составила 76%, частота дробления — 94%, частота бластуляции — 41%, 47 циклов закончились переносом или криопереносом эмбрионов, кумулятивная частота наступления беременности составила 45%, 7 пациенток родили доношенных здоровых детей, 8 беременностей прогрессируют. Таким образом, частота развивающихся беременностей — 32%.

Выводы. Таким образом, применение пентоксифиллина и кальций ионофора с целью активации гамет представляется эффективным методом, позволяющим преодолеть нарушения процесса оплодотворения и повысить результативность лечебного цикла ВРТ.

* * *

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОЛОГИЧНОЙ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОК С ПОВТОРНЫМИ НЕУДАЧАМИ ИМПЛАНТАЦИИ

Д.М. Обидняк[1], А.М. Гзгзян[2], А.А. Феоктистов[3]

[1]Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии, Санкт-Петербург, Россия; «Мать и Дитя Санкт-Петербург», Санкт-Петербург, Россия; [2]Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии, Санкт-Петербург, Россия; [3]«Мать и Дитя Санкт-Петербург», Санкт-Петербург, Россия

Повторные неудачи имплантации (ПНИ) остаются одной из актуальных и нерешенных проблем репродуктивной медицины. Несмотря на непрекращающийся поиск подходов, направленных на повышение результативности программ вспомогательных репродуктивных технологий, консенсуса в определении оптимальной тактики ведения пациенток с НПИ нет.

Цель исследования — оценить влияние внутриматочной перфузии аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы крови на эффективность программ переноса размороженных эмбрионов у пациенток с ПНИ в анамнезе.

Тип исследования: интервенционное. Дизайн: открытое проспективное рандомизированное.

Материал и методы. В исследование включены 90 пациенток с ПНИ в анамнезе. На основании рандомизации сформированы группа исследования (n=45) и группа контроля (n=5). В 1-й группе исследования на 10—11-й день цикла после ультразвукового исследования толщины эндометрия проводилась внутриматочная перфузия 1,0—1,5 мл аутологичной плазмы крови, обогащенной тромбоцитами, с помощью инсеминационного катетера. В группе контроля внутриматочных вмешательств не проводилось. Первично оцениваемые исходы: частота наступления клинической беременности, частота имплантации. Вторично оцениваемые исходы: толщина эндометрия, частота прерывания беременности при сроке до 12 нед.

Результаты. Достоверно более высокая частота наступления клинической беременности отмечена в группе исследования (53,3% против 26,6%) (χ^2=6,667, OR= 3,14, 95% CI 1,30—7,59; p<0,01). Частота имплантации в группе исследования составила 40,5%, что также превосходит данный показатель в группе контроля — 20,9% (OR=2,58, 95% CI 1,20—5,52; p<0,05). В группе исследования отмечена достоверно большая толщина эндометрия в день проведения эмбриотрансфера в сравнении с группой контроля

(χ^2=47,78; p<0,001; OR=2,91, 95% CI 1,37—7,21; p<0,05). В отношении частоты прерывания беременности на сроке до 12 нед статистически значимых различий не получено (χ^2 с поправкой Йетса=0,225, OR=1,0; 95% CI 0,15—6,42; p>0,05). Нежелательных явлений ни одна пациентка не отметила.

Выводы. Внутриматочная перфузия ОТПК является безопасным, легко переносимым и воспроизводимым методом. У пациенток с ПНИ целесообразно назначение внутриматочной перфузии ОТПК для повышения эффективности программ переноса размороженных эмбрионов. Внутриматочная перфузия ОТПК доказано способствует увеличению толщины эндометрия, что обусловливает необходимость исследований, возможности применения данного метода у пациенток с резистентым «тонким» эндометрием.

* * *

НОВЫЙ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

М.Ш. Покаленьева[1], А.М. Нестерова[2], Е.А. Соснова[3], С.Б. Болевич[4], Е.В. Проскурнина[5]

[1]Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. ИПО. Кафедра патологии человека. Лечебный факультет. Кафедра акушерства и гинекологии №1, Москва, Россия; [2]Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Москва, Россия; [3]Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. Лечебный факультет. Кафедра акушерства и гинекологии №1, Москва, Россия; [4]Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. ИПО. Кафедра патологии человека; [5]МГУ им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

Невынашивание — полиэтиологичное осложнение беременности, в основе которого лежат нарушения функции репродуктивной системы. Привычный выкидыш — наличие в анамнезе у женщины подряд 2 самопроизвольных прерываний беременности и более в сроках до 22 нед. Среди причин невынашивания беременности выделяют генетические, анатомические, эндокринные, инфекционные, иммунологические и тромбофилические факторы. Предпологается участие активных форм кислорода (АФК) в патофизиологических процессах во время беременности.

Цель исследования — исследовать радикал-продуцирующую функцию фагоцитов крови у женщин с привычным невынашиванием беременности новым методом активированной хемилюминесценции с двойной по-

следовательной стимуляцией. Сопоставить полученные данные с клиническими показателями — сроком беременности, давностью выкидыша, клинико-лабораторными показателями.

Материал и методы. В проспективное исследование были включены 28 беременных с угрозой прерывания (УПБ), из которых у 19 был установлен диагноз привычное невынашивание, 9 женщин — с неразвивающейся беременностью (НБ). Группу контроля 1 (К1) составила 61 женщина с нормальным течением беременности. Группа контроля 2 (К2) — 24 небеременные женщины, 5 женщин после самопроизвольного выкидыша до 22 нед (К3). Оценку радикал-продуцирующей способности нейтрофильного звена лейкоцитов оценивали методом люминолактивированной хемилюминесценции (ХЛ). На первом этапе нейтрофилы стимулировали форбол-12-миристат-13-ацетатом (ФМА) с внутриклеточным механизмом действия, на втором этапе проводили основную стимуляцию формил-метионил-лейцил-фенилаланином (фМЛФ), стимула с внеклеточным механизмом действия. Для статистического анализа использовали пакет GraphPad Prism 6 (США). Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного отклонения. Нормальность распределения данных оценивали с использованием критерия Шапиро—Уилка (p>0,05). Достоверность различия между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни.

Результаты. На основании анализа ХЛ кривых можно предположить, что во время беременности как физиологической, так и протекающей на фоне угрозы прерывания, нейтрофилы находятся в состоянии прайминга. Во всех группах коэффициент праймирования $K_{прайм}$ ($A_{ФМА}/A_{сп}$) был достоверно выше по сравнению с небеременными женщинами. В группе пациенток после самопроизвольного выкидыша интенсивность спонтанной ХЛ выше, а коэфициент активации $K_{акт}$ (АфМЛФ/АФМА) ниже по сравнению с группами К1 и К2 (критерий Манна—Уитни; p<0,001), что говорит о высокой активности нейтрофильного звена иммунной системы у женщин перед и сразу после выкидышей. В группе женщин с НБ показатели активности нейтрофилов были достоверно ниже, чем в остальных группах, что указывает на иммуносупрессивное состояние, препятствующее сократительной активности матки.

Выводы. На основе полученных данных можно заключить, что у женщин с выраженными признаками угрозы прерывания беременности, происходит повышение активности нейтрофилов и продукции ими АФК, что может быть источником оксидативного стресса.

* * *

БИОАНАЛОГОВЫЙ ФОЛЛИТРОПИН АЛЬФА: ОТ РАЗРАБОТКИ ДО КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

И.И. Воробьев[1], А.С. Семихин[2], М.А. Ползиков[3]

[1]ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, Москва, Россия; [2]Филиал «Медгамал» ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия; [3]ООО «АйВиФарма», Москва, Россия

Получение новых биоаналоговых препаратов фоллитропина альфа представляет большой интерес для российской фармацевтической промышленности, так как позволяет существенно снизить расходы пациентов и системы здравоохранения при лечении различных форм бесплодия. Примапур — биоаналоговый фоллитропин альфа, его получают с помощью технологии рекомбинантных ДНК с использованием культуры клеток яичника китайского хомяка, созданной в России.

Цель исследования — разработка и сравнительные испытания биоаналогового фоллитропина альфа.

Материал и методы. Виды проведенных сравнительных исследований: доклинические, физико-химические; I фаза (биоэквивалентность) — проспективное, рандомизированное, перекрестное, одноцентровое, открытое, двухэтапное (24 здоровых добровольца); текущее сравнительное исследование: III фаза (терапевтическая эквивалентность) — многоцентровое, рандомизированное, ослепленное на эмбриологическом этапе, в параллельных группах (140 пациентов).

Результаты. Сравнительные исследования биологической активности *in vivo* и *in vitro*, физико-химические исследования первичной, вторичной и третичной структур фоллитропина альфа, состава сиаловых кислот и профиля гликозилирования доказали тождественность фоллитропинов, входящих в состав биоаналогового препарата Примапур и оригинального Гонал-ф. Сравнительные доклинические испытания по исследованию острой и подострой токсичности показали отсутствие значимых отличий между сравниваемыми препаратами и подтвердили их эквивалентность. Исследование относительной биологической доступности и биоэквивалентности двух лекарственных средств у здоровых добровольцев показало, что двусторонние 90% доверительные интервалы для отношений средних значений фармакокинетических параметров AUC_{0-192} и C_{max} для биоаналогового препарата и оригинального не выходят за установленные границы (80,00—125,00%) и составляют 87,25—99,79% — для AUC_{0-192} и 82,85—93,33% — для C_{max}. В настоящее время проводится сравнительное исследование терапевтической эквивалентности III фазы с использованием одноразовых ручек-инжекторов, содержащих фоллитропин альфа, регистрируются первые развивающиеся клинические беременности с использованием биоаналогового фоллитропина альфа.

Выводы. Сравнительные доклинические испытания по исследованию острой и подострой токсичности, а также физико-химические испытания показали отсутствие значимых отличий между биоаналоговым и оригинальным препаратами фоллитропина альфа и подтвердили их эквивалентность. Растворы для подкожного введения оригинального и биоаналогового фоллитропина альфа, являются биоэквивалентными по фармакокинетическим параметрам, безопасны и хорошо переносятся. Исследование терапевтической эквивалентности в программах ЭКО продолжается, результаты которого позволят оценить биоподобность двух препаратов по количеству и качеству получаемых ооцитов, частоте наступления биохимической и клинической беременности.

* * *

ГЕНОТИП GG ГЕНА *FSHR* — ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР ОТВЕТА ЯИЧНИКОВ НА ГОНАДОТРОПНУЮ СТИМУЛЯЦИЮ В ПРОГРАММАХ ВРТ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ

К.Ю. Сагамонова, С.В. Ломтева, Е.С. Бугримова, О.С. Золотых, А.С. Андрюшенко, О.В. Лянгасова, Т.П. Шкурат

ООО «ЦЕНТР РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА И ЭКО», Ростов-на-Дону
Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

Ответная реакция яичников на гормональную стимуляцию имеет решающее значение как для успеха программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), так и для профилактики состояния гипо- или гиперактивности яичников. «Бедный» ответ яичников на гормональную стимуляцию, неудачи в циклах ЭКО могут быть ассоциированы с особенностями генотипа рецептора фолликулостимулирующего гормона. В настоящее время известно более 900 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в гене рецептора фолликулостимулирующего гормона — *FSHR* (http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov), при этом наибольшее значение для фенотипа имеет мутация гена *FSHR* 2039 A>G, (rs6166.)

Цель исследования — выявление связи между полиморфизмом 2039 *A→G* гена *FSHR* и ответной реакцией яичников на гонадотропную стимуляцию у пациенток программ ВРТ.

Материал и методы. В исследование были включены 100 пациенток с бесплодием с показаниями к проведению программ ВРТ. В зависимости от ответной реакции яичников на контролируемую овариальную стимуляцию в циклах ВРТ, обследуемые были разделены на три клинические группы. 1-ю группу составили 56 женщин с нормальным овариальным ответом яич-

ников на гонадотропную стимуляцию (10—15 фолликулов), 2-ю группу — 29 пациенток с гиперстимуляцией яичников (16—47 фолликулов) и 3-ю группу — 22 обследуемые с «бедным» ответом яичников (1—4 фолликула). Полиморфизм гена *FSHR* определяли методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Определение сывороточного содержания антимюллерова гормона (АМГ) выполняли с использованием иммуноферментного набора AMHGenII ELISA («Beckman Coulter Inc.», США), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) с использованием иммуноферментного набора Гонадотропин ИФА-ФСГ («Алкор-Био», Россия).

Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics 17.0.

Результаты. Соотношение генотипов у женщин 1-й группы распределялось следующим образом — 45,3% AA; 39,6% — AG; 15,1% — GG; 2-й группы — 40,8% AA; 33,3% — AG; 25,9% — GG; 3-й группы — 30% AA; 40% — AG; 30% — GG. Концентрация ФСГ у пациенток 1-й группы регистрировалась в пределах 5,6±0,71 мМЕ/мл; у женщин 2-й группы — 5,8±0,64 мМЕ/мл; у обследуемых 3-й группы — 8,7±0,54 мМЕ/мл. Средние значения АМГ в 1-й группе находились в пределах 3,8±1,42 нг/мл; во 2-й группе — 8,3±3,1 нг/мл; в 3-й группе — 1,8±0,44 нг/мл. У женщин с «бедным» ответом на гонадотропную стимуляцию частота встречаемости генотипа GG составила 30% (χ^2=2,51; p<0,29). При этом уровень АМГ у женщин этой группы находился в пределах физиологической нормы. Достоверных отличий в концентрации ФСГ между группами выявлено не было. Однако в 3-й группе регистрировались более высокие значения изучаемого показателя.

Выводы. Генотип GG гена *FSHR* является прогностическим маркером «бедного» ответа яичников на гонадотропную стимуляцию в программах ВРТ у пациенток с бесплодием.

* * *

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОЛУЧЕНИЯ НЕЗРЕЛЫХ ООЦИТОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ С УЧЕТОМ ГЕНОТИПА ПАЦИЕНТОК

И.В. Владимирова, А.Е. Донников, Н.А. Беляева, Е.А. Калинина

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Прогноз качества получаемых гамет и эмбрионов представляет собой одну из наиболее трудноразрешимых проблем при лечении пациенток методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Цель исследования — создание мультигенной модели прогнозирования получения незрелых ооцитов в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) путем предварительного генотипирования пациенток.

Материал и методы. В ходе проспективного исследования обследованы 160 пациенток в возрасте от 18 до 36 лет, обратившихся для лечения бесплодия методом ЭКО. В качестве потенциальных молекулярно-генетических предикторов получения незрелых ооцитов были выбраны однонуклеотидные генные полиморфизмы (SNP), ассоциированные с процессами оогенеза. Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics 17.0.

Результаты. Был проведен поиск ассоциации генетических маркеров со степенью зрелости получаемых ооцитов. С целью создания комплексного многофакторного прогностического алгоритма проведено математическое моделирование. Построена математическая модель на основании генетических факторов. Вероятность наступления события (получения незрелых ооцитов) (*p*) для некоторого случая рассчитывается по формуле, имеющий общий вид: $p=1/(1+e^{-z})$, где *p* — искомая вероятность наступления события; z —классифицирующая дискриминантная функция = $a + b_1*X_1 + b_2*X_2 + ... + b_n*X_n$, a — некоторая константа; X_1 — независимые переменные; b_1 — коэффициенты, расчет которых является задачей бинарной логистической регрессии. Если для *p* получается значение меньшее 0,5, то можно предположить, что событие не наступит; в противном случае предполагается наступление события. Проведенный нами анализ позволил прогнозировать получение зрелых ооцитов на основании генотипа пациентки. Согласно полученной константе и согласно значимым коэффициентам для прогнозирования, вероятности получения незрелых ооцитов (*p*) классифицирующая дискриминантная функция имеет вид: $Z=23{,}601 - 1{,}131*AMHR2_{A/G} - 0{,}672*AMHR2_{G/G} + 0{,}932*ESR2_{A/A} + 0{,}168*ESR2_{A/G} - 0{,}606*LHCGR\ (935\ A>G)_{A/G} - 1{,}435*LHCGR\ (935\ A>G)_{A/A} - 23{,}065*LHCGR\ (872\ A>G)_{A/G} - 23{,}627*LHCGR\ (872\ A>G)_{A/A,}$

где $AMHR2_{A/G}$ — наличие у пациентки генотипа AMHR2: –482 A/G (1 — да, 0 — нет); $AMHR2_{G/G}$ — наличие у пациентки генотипа AMHR2: –482 G/G (1 — да, 0 — нет); $ESR2_{A/A}$ – наличие у пациентки генотипа ESR2: A/A (1 — да, 0 — нет); $ESR2_{A/G}$ — наличие у пациентки генотипа ESR2: A/G (1 — да, 0 — нет); $LHCGR\ (935\ A>G)_{A/G}$ — наличие у пациентки генотипа LHCGR: 935 A/G (1 — да, 0 — нет); $LHCGR\ (935\ A>G)_{A/A}$ — наличие у пациентки генотипа LHCGR: 935 A/A (1 — да, 0 — нет); $LHCGR\ (872\ A>G)_{A/G}$ — наличие у пациентки генотипа LHCGR: 872 A/G (1 — да, 0 — нет); $LHCGR\ (872\ A>G)_{A/A}$ — наличие у пациентки генотипа LHCGR: 872 A/A (1 — да, 0 — нет). Точность прогнозирования получения незрелых ооцитов с использованием полиморфизма указанных генов составляет 68,6%. Чувствительность составила 73,6%, специфичность — 62,5%.

Выводы. Использование генетических исследований позволяет повысить точность прогнозирования исходов стимуляции суперовуляции и оптимизировать проведение программы ЭКО.

* * *

НОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ОПТИМИЗАЦИИ ИМПЛАНТАЦИИ ЭМБРИОНА В ПРОЦЕССЕ ЭКО

М.Г. Шнейдерман, Е.А. Калинина, В.Ю. Смольникова, А.Н. Абубакиров, Н.Г. Мишиева, К.У. Алиева, А.А. Куземин, С.В. Павлович

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. И.В. Кулакова», Москва, Россия

Большое количество неудач в программах ЭКО заставляет исследователей искать новые методики в применении ЭКО. В мировой литературе отмечается такой важный для успешной имплантации фактор, как первоначальное тесное механическое «слипание» бластоцисты с эндометрием.

Цель исследования — идея о повышении возможности удачной имплантации путем «прижатия» эмбриона к предецидуальному эндометрию является актуальной и своевременной.

Материал и методы. Разработан новый способ повышения возможности удачной имплантации эмбриона к эндометрию матки (патент на изобретение №2444315) и имплантатор эмбрионов (патент на п.м. №106521). По нашей методике технический результат «оптимизации имплантации бластоцисты к эндометрию» после переноса бластоцисты в полость матки достигается за счет создания минимального воздушного давления в полости матки, благодаря чему осуществляется теснейшее соприкосновение и «слипание» бластоцисты с эндометрием и последующая имплантация. Практически это происходит следующим образом: после переноса бластоцисты в полость матки через специально сконструированный катетер с шестью микроскопическими отверстиями в дистальном отделе под давлением 1,3 атм. вводится дозированная воздушная смесь (CO_2+ N_2), которая, заполняя полость матки, создает в ней минимальное давление. Благодаря этому происходит легкое «придавливание» бластоцисты к эндометрию с образованием тесного контакта между этими структурами. Тем самым создаются условия для повышения возможности удачной адгезии и имплантации. Кроме этого, смесь CO_2 и N_2 оказывает благоприятное воздействие не только на бластоцисту, перенесенную из культуральной среды в воздушную среду полости матки, но и на эндометрий, усиливая в нем кровообращение и окислительно-восстановительные процессы.

Результаты. Было проведено 118 исследований с применением новой технологии. Исследования проводились в рамках «критерия включения», определенного решением Комиссии по этике биомедицинских исследований при ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России. Из 118 проведенных исследований 56 закончились наступлением беременности.

Выводы. По мнению специалистов, сложно однозначно объяснить, что будет определяющим в усилении эффекта имплантации бластоцисты в эндометрий при воздействии газовой смеси. В одних случаях это может быть результатом создания давления в полости матки и плотное прижатие бластоцисты к эндометрию с усилением процесса адгезии. В других — благоприятное влияние углекислого газа и азота на бластоцисту и прегравидарный эндометрий. Вполне возможно и сочетание обоих факторов. Применение новой методики повышает возможность удачной имплантации эмбриона в программе ЭКО.

★ ★ ★

СТИМУЛЯЦИЯ ЯИЧНИКОВ И ОВАРИАЛЬНЫЙ ОТВЕТ

КАК ПРОГНОЗИРОВАТЬ НЕДОСТАТОЧНЫЙ ОТВЕТ ЯИЧНИКОВ

Э. Мокану

Реакция яичников на стимуляцию гонадотропином в процессе ЭКО/ИКСИ является ограничивающим фактором. До тех пор, пока оптимальное количество фолликулов не достигнет стадии развития для крепления зрелой яйцеклетки, вероятность формирования эмбриона, его переноса и наступления беременности, крайне мала. Основным способствующим фактором при слабой реакции яичников является их старение — необратимый процесс, начинающийся еще в период маточной жизнедеятельности. Были предприняты попытки определения слабой реакции яичников, и на Консенсусной конференции Европейского общества по вопросам репродукции человека и эмбриологии было установлено стандартизированное определение слабой реакции яичников, как извлечение 4 ооцитов в соответствии со стандартным протоколом ЭКО [1]. Важно различать слабую реакцию яичников, обнаруживаемую в процессе стимуляции ЭКО, и заранее определенные слабые «реагенты» яичников, обозначенные Болонскими критериями пожилой материнский возраст (от 40 лет и старше), слабая реакция яичников в анамнезе (отмененный цикл или 3 и менее взятых ооцитов), тест на аномальный резерв яичников (AFC, среднее значение антральных фолликулов менее 5—7 или АМГ менее 0—5—1,1 нг/мл) с двумя из трех требуемых критериев. Точный прогноз реакции яичников на гонадотропин до терапии ЭКО остается сложной задачей. Такой прогноз крайне важен при попытке применения индивидуального подхода к режимам стимуляции и назначения оптимальной начальной дозы гонадотропинов. Инструменты, облегчающие оценку овариальной реакции до ЭКО, включают анализ крови овариального резерва (АМГ), ультразвуковой подсчет антральных фолликулов (AFC), оценку ИМТ и учет возраста. Самыми точными прогностическими факторами овариальной реакции являются AFC и АМГ. На сегодняшний день ни один алгоритм не способен спрогнозировать реакцию или оптимальную дозу для стимуляции. Необходимо соблюдать осторожность при рассмотрении высоких доз ФСГ у женщин с низким овариальным резервом, особенно в юном возрасте, по причине наличия риска развития синдрома гиперстимуляции яичников. Более того, большое количество фолликулов и,

в частности, быстро развивающиеся фолликулы, могут повлиять на качество ооцитов, подвергая риску результат. До сих пор непонятно, может ли увеличение дозы ФСГ у пациенток с предполагаемым низким уровнем реакции привести к улучшению показателей наступления беременности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. on behalf of the ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition ESHRE consensus on the definition of «poor response» to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011;26:1616-1624. [Ферраретти А.П., Ла Марка А., Фаузер Б.К., Тарлацис Б., Наргунд Г., Джарноли Л. от имени рабочей группы Европейского общества по вопросам репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), «Определение слабой реакции яичников». Консенсус ESHRE по определению «слабой реакции» в ответ на стимуляцию яичников для ЭКО: Болонские критерии. *Hum Reprod*. 2011;26: 1616-1624.]

* * *

ТАКТИКА ПРЕОДОЛЕНИЯ НЕДОСТАТОЧНОГО ОТВЕТА ЯИЧНИКОВ

Б.С. Тарлацис, профессор акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины

Университет Аристотеля в Салониках, Греция

Отмечается, что андрогены играют важную роль в росте фолликулов, повышая чувствительность яичников к ФСГ; кроме того, предполагается, что прием андрогенов на раннем этапе фолликулярного рекрутинга может увеличить количество малых антральных фолликулов. Цель настоящего систематического обзора и метаанализа заключалась в оценке роли андрогенов или андрогенмодулирующих препаратов в вероятности забеременеть для пациенток со слабым ответом, проходящих процедуру ЭКО.

Материал и методы. Поиск проводился по базам данных Medline, EMBASE, CENTRAL, Scopus и Web of Science для выявления рандомизированных контролируемых исследований для оценки приема тестостерона, дегидроэпиандростерона (ДЭА), ингибиторов ароматазы, рекомбинантного лютеинизирующего гормона (рЛГ) и рекомбинантного человеческого хорионгонадотропина (рчХГ) до или во время стимуляции яичников у пациенток со «слабым» ответом.

Результаты. Предварительное чрескожное введение тестостерона привело к увеличению показателей клинической беременности [расхождение в показателях): +15%, ДИ 95% 3—6] и частоты родов живыми детьми (расхождение в показателях: +11%, ДИ 95% 0,3—22) у пациенток со «слабым» ответом, проходящих стимуляцию яичников в рамках процедуры ЭКО. Существенной разницы в показателях наступления клинической беременности и частоты родов живыми детьми между пациентками, принимавшими

ДЭА и не принимавшими его, не наблюдалось. Также 1) использование ингибиторов ароматазы, 2) добавление рЛГ и 3) добавление рчХГ для пациенток со «слабым» ответом, проходящих стимуляцию рФСГ для ЭКО, не связывали с показателями наступления клинической беременности. Лишь в одном удовлетворяющем критериям исследовании, из которого были получены данные, показатель родов живыми детьми увеличился у пациенток, принимавших рЛГ, по сравнению с теми, кто его не принимал (расхождение в показателях: +19%, ДИ 95% 1—36).

Выводы. Исходя из имеющихся доказательств, предварительное чрескожное введение тестостерона, видимо, увеличивает показатели наступления клинической беременности и частоту рождения живыми детьми у пациенток со слабым ответом, проходящих стимуляцию яичников в рамках процедуры ЭКО. Достаточный объем данных в поддержку положительной роли рЛГ, рчХГ, ДЭА или летрозола отсутствует. Небольшое количество имеющихся в распоряжении рандомизированных контролируемых исследований не позволяет прийти к однозначным заключениям. Таким образом, требуются дополнительные клинические исследования, которые позволят определить рекомендации по использованию андрогенов при стимуляции яичников у пациенток со «слабым» ответом.

* * *

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕНОТРОПИНА С ЛГ–АКТИВНОСТЬЮ ПЛАЦЕНТАРНОГО чХГ

С. Герли

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Perugia, Perugia, Italy

Для того чтобы выяснить, обладает ли применение очищенного чХГ из различных источников каким-либо эффектом на клинические показатели, Alviggi и соавт. сравнивали препарат ВО-чМГ от компании IBSA с препаратом ВО-чМГ производства компании «Ferring». Было показано, что оба препарата чМГ высокой степени очистки были равнозначными в плане количества полученных яйцеклеток (8,8±3,8 против 8,4±3,8; p=0,54), показателей оплодотворения яйцеклеток, качества эмбрионов и показателей частоты имплантации, равно как и биохимических и клинических показателей беременности. Тем не менее у пациентов, получавших лечение препаратом от компании IBSA была выявлена достоверно более высокая частота получения зрелых яйцеклеток (78,3% против 71,4%; p=0,005) и более низкое количество препарата гонадотропина, требуемое на цикл лечения (2556±636 МЕ против 2969±855 МЕ; p<0,001). Длительность контролируемой стимуляции яичников (КОС) была также меньше в группе препарата от компании

IBSA. Таким образом, клиническая эффективность и безопасности данного препарата сравнима с таковыми препарата производства компании «Ferring», хотя показатели, полученные при введении первого препарата (например, сниженная длительность лечения и требуемая дозировка гонадотропинов) в сравнении может быть связана с типом ЛГ-активности в каждом из препаратов (т.е. плацентарный и гипофизарный чХГ). После получения положительных результатов проведенного в Италии исследования было проведено европейское исследование с привлечением 6 клиник по лечению бесплодия в Дании (два центра), в Венгрии, в Великобритании, в Швейцарии и во Франции. Это позволило исследователям изучить два различных препарата в реальных практических условиях с учетом различных популяций и различных клинических практических подходов. Исследование было односторонне слепым проспективным рандомизированным контролируемым исследованием препарата ВО-чМГ от компании IBSA в сравнении с препаратом ВО-чМГ от компании «Ferring». Исходные характеристики двух групп были очень хорошо сбалансированы. Первичная конечная точка — количество полученных яйцеклеток, была достоверно в пользу препарата от компании IBSA. Несмотря на то что количество набранных пациенток было слишком малым для принятия частоты живорождения в качестве конечной точки, количество полученных яйцеклеток является хорошим заменителем. Более того, для достижения овуляторной «триггерной точки» потребовался достоверно меньший период стимуляции именно при использовании препарата от компании IBSA (против препарата сравнения), хоть и не было выявлено достоверных отличий в общем количестве использованных единиц препарата чМГ, в количестве единиц чМГ в день или в количестве фолликулов размером >16 мм на день введения чХГ. Показатели частоты выявления положительного результата анализа на бета-чХГ, частоты развития продолжающейся беременности и общее количество случаев продолжающейся беременности, показатели частоты живорождения и общее количество случаев живорождения были схожими между группами без наличия достоверных отличий. Вдобавок к этому за весь период стимуляции, начиная с 4-го дня, были отмечены достоверно более высокие показатели концентрации эстрадиола у женщин, проходящих стимуляцию с применением препарата производства компании IBSA, что стало еще более выраженным и в дальнейшие дни периода стимуляции. Таким образом, с учетом показателей изучения эффективности, было получено достоверно большее количество яйцеклеток, больше яйцеклеток в метафазе II при более высоком соотношении яйцеклеток в метафазе II по отношению к общему количеству полученных яйцеклеток. Не было выявлено достоверных отличий по показателям частоты имплантации, по положительным результатам применения теста на беременность либо по частоте развития клинических признаков беременности. Наконец, не было выявлено отличий по частоте развития синдрома

гиперстимуляции яичников (СГЯ). Таким образом, следует отметить, что препарат ВО-чМГ от компании IBSA можно считать приемлемым вариантом препарата для проведения контролируемой стимуляции яичников в ходе циклов применения ВРТ с выбором препаратов мочевого чМГ. В ходе данного многоцентрового исследования, проведенного в Европе, препарат от IBSA показал наличие большего количества полученных яйцеклеток, благодаря чему было получено большее количество эмбрионов, доступных для криоконсервации, при этом была отмечена меньшая длительность периода стимуляции и более высокая общая частота развития беременности при учете беременностей вследствие внедрения сохраненных эмбрионов, при этом профиль показателей безопасности был схожим.

* * *

АНАЛИЗ ТРАНСКРИПТОВ КЛЕТОК КУМУЛЮСА ПРИ СТИМУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ В РАЗЛИЧНЫЕ ФАЗЫ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА У ЖЕНЩИН СО СНИЖЕННЫМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ

Х.А. Богатырева

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Лечение бесплодия у женщин со сниженным овариальным резервом путем проведения стимуляции функции яичников в различные фазы менструального цикла на данный момент является предметом изучения. Результаты исследований ряда авторов показали, что двойная стимуляция является эффективным подходом для лечения бесплодия у данной категории пациенток. В настоящее время остается актуальным вопрос о качестве ооцитов и эмбрионов, получаемых в результате стимуляции функции яичников в различные фазы менструального цикла. Данные проведенных на сегодняшний день исследований свидетельствуют о том, что кумулюсные клетки и уровень экспрессии потенциально значимых генов в них могут являться надежной моделью для определения качества ооцитов, оценки развития эмбриона и эффективности протокола стимуляции яичников.

Цель исследования — оценить влияние стимуляции суперовуляции в различные фазы менструального цикла на качество полученных ооцитов путем анализа экспрессии генов гиалуронан-синтетазы-2 (HAS2), простагландина синтетазы-2 (PTGS2), гремлина (GREM1), версикана (VCAN), инозитол-трифосфат-3-киназы А (ITPKA), молекулы клеточной адгезии активированных лейкоцитов (ALCAM или CD166), синдекана 4 (SDC4), кальмодулина (CALM2), супрессора цитокиновой сигнализации, содержащий SPRY-

домен (SPSB2) и p53-индуцируемого опухолевого протеина (TP53I3) в клетках кумулюса.

Материал и методы. Проанализированы 160 образцов кумулюсных клеток от 40 пациенток со сниженным овариальным резервом, проходивших программу ЭКО/ИКСИ. Полученные ооциты разделялись на две группы в зависимости от фазы проведенного лечения. 1-я группа (17 пациенток — ооциты, полученные в результате программы ЭКО/ИКСИ в фолликулярной фазе цикла (70 образцов), 2-я группа (23 пациентки) — ооциты, полученные в результате программы ЭКО/ИКСИ в лютеиновой фазе цикла (90 образцов). Был исследован уровень экспрессии мРНК 10 генов в кумулюсных клетках методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. Выявлено статистически значимое повышение уровня экспрессии мРНК генов *VCAN*, *SDC4* и *TP53I3* в клетках кумулюса во второй группе исследования (p=0,003, p=0,005, p<0,001 соответственно). Также в клетках эмбрионов хорошего качества было выявлено повышение уровня экспрессии мРНК генов *HAS2* в 1,8 раза, *ITPKA* в 1,9 раза, *VCAN* в 2 раза и *PTGS2* в 2,9 раза (p<0,05). Предложена логистическая регрессионная модель прогноза качества эмбрионов, учитывающая уровень экспрессии мРНК генов *VCAN*, *HAS2* и *PTGS2* (чувствительность и специфичность метода составили 85,7 и 76,5% соответственно).

Выводы. Индукция суперовуляции в различные фазы менструального цикла у пациенток со снижением овариального резерва не оказывает отрицательного влияния на качество получаемых ооцитов и эмбрионов. Уровень экспрессии мРНК генов *VCAN*, *HAS2* и *PTGS2* может использоваться в качестве предиктора оценки качества развивающихся эмбрионов в программе ЭКО.

* * *

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДВОЙНОЙ СТИМУЛЯЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ (DUOSTIM) У ЖЕНЩИН С «БЕДНЫМ» ОВАРИАЛЬНЫМ ОТВЕТОМ

Н.В. Дмитриева, С.Ю. Ншанян, Е.Д. Дубинская, И.С. Косорукова, И.А. Рязанова, Я.С. Якименко

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН, Москва, Россия

В репродуктивной медицине нашего времени большое внимание уделяется пациенткам со сниженным овариальным резервом, а именно вопросам получения полноценных ооцитов, пригодных к оплодотворению и дальнейшему развитию здоровой бластоцисты.

В связи с этим большие усилия исследователей и врачей-репродуктологов направлены на поиск новых и оптимизацию стандартных протоколов индукции суперовуляции (ИСО).

Цель исследования — оценка эффективности проведения DuoStim у пациенток с «бедным» овариальным ответом в анамнезе, а именно анализ ИСО, количества полученных ооцитов, а также эмбриологических характеристик развития бластоцист у данной группы женщин в данном цикле лечения.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 36 циклов ИСО с использованием двойной стимуляции в период с 01.11.16 по 30.04.17 В исследование вошли пациентки с подтвержденными показателями «бедного» овариального ответа согласно Болонским критериям (ESHRE, 2011). Средний возраст 39,5±2,6 года. Количество предшествующих циклов ИСО в том числе с «бедным» ответом колебался от 1 до 5. Уровень антимюллерова гормона (АМГ) составил 0,68±0,27 нг/мл. Показатель фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) на 2—3-й день цикла стимуляции 9,8±3,2 мМед/мл. Количество антральных фолликулов на 2—3-й день исследуемого менструального цикла 4,7±0,9, количество антральных фолликулов в цикле DuoStim 4,3±1,1.

Результаты. Всего нами было ретроспективно проанализировано 18 программ с использованием двойной стимуляции (36 циклов ИСО). В первом цикле ИСО проводили по «короткому» протоколу рекомбинантным ФСГ (рФСГ) с фиксированным назначением антагониста гонадотропин-релизинг гормона (антГнРГ) с шестого дня стимуляции. DuoStim начинали с 5-го дня после пункции депонированной формой рФСГ с фиксированным назначением антГнРГ на 6-е сутки стимуляции. Во всех случаях триггером овуляции был Трипторелина ацетат в дозе 0,2 мг подкожно при диаметре лидирующего фолликула 16 мм и более за 34 ч до трансвагинальной пункции (ТВП). Суммарная доза рФСГ 2750±150 МЕ и 150 мгр депонированного рФСГ в сочетании с ежедневной формой рФСГ 900±300 МЕ в первой и второй стимуляции соответственно. Длительность ИСО составила 9±2 дня в первой стимуляциии и 11±2 дня в DuoStim.

Проведено 34 пункции. В 2 (5,6%) случаях повторная стимуляция была прекращена в связи с отсутствием роста фолликулов. Количество полученных ооцитов 3,8±1,6 и 6,9±2,1 в первой стимуляции и DuoStim соответственно. При первичной стимуляции ооциты не были получены в 1 (2,8%) случае, DuoStim в этом случае имела положительный результат. Процент зрелых ооцитов составил 67,5 и 82% в первой стимуляции и DuoStim соответственно, процент бластоцист 46,8 и 49,2% соответственно. Во всех случаях была произведена криоконсервация эмбрионов с целью проведения предимплантационного генетического скрининга.

Выводы. Назначение двойной стимуляции суперовуляции в одном менструальном цикле женщинам с «бедным» ответом на ИСО в анамнезе дает

возможность получения большего количества зрелых ооцитов и лучшие эмбриологические показатели их развития.

Очевидно, что дальнейшие исследования в данном направлении необходимы для того, чтобы утвердить преимущества назначения двойной стимуляции (DuoStim) в категории женщин с «бедным» ответом по сравнению с результатами «традиционных» схем индукции овуляции у подобных пациенток.

* * *

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СТИМУЛЯЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ У ДОНОРОВ ООЦИТОВ

Ш.К. Карибаева, В.Н. Локшин, А.Н. Рыбина

МКЦР «PERSONA», Алматы, Казахстан

Многообразие схем стимуляции контролируемой овуляции у доноров ооцитов в программах ВРТ позволяет репродуктологу получить возможность выбора протокола с учетом персональных особенностей репродуктивной системы пациентки. В последнее время отмечается стремление специалистов к оптимизации протоколов ВРТ с учетом экономической целесообразности и ожидаемой эффективности результата стимуляции доноров ооцитов для криобанка клиники, а также для проведения программ с донорскими ооцитами в свежих циклах.

Среди множества существующих протоколов нередко применяются схемы с кломифен цитратом в сочетании с гонадотропинами, а также стимуляция контролируемой овуляции во второй фазе.

В научной литературе появились единичные публикации о возможности использования натурального микронизированного прогестерона вместо антагонистов ГнРГ в качестве блока спонтанной овуляции на фоне стимуляции суперовуляции в первую фазу менструального цикла.

Цель исследования — оценить возможность применения натурального микродозированного гестагена в программе стимуляции суперовуляции с целью подавления пика ЛГ и спонтанной овуляции, а также оценить зрелость ооцитов, полученных при данной стимуляции.

Материал и методы. В МКЦР PERSONA проведен сравнительный анализ 40 стимулированных циклов ЭКО у доноров ооцитов.

1-ю (основную) группу составили 10 женщин-доноров ооцитов, которым стимуляция суперовуляции проводилась гонадотропинами (суммарная доза 1900 МЕ) с добавлением перорального приема натурального микронизированного прогестерона в суточной дозе 200 мг с 3-го дня цикла до дня триггера. В качестве триггера во всех случаях применялся трипторелин в дозе 0,2 мг за 34—36 ч до ТВП.

2-ю (контрольную) группу составили 30 женщин-доноров ооцитов, которым проводились стандартные схемы стимуляции суперовуляции (протокол с антагонистами).

Исследуемые группы пациенток были идентичны по овариальному резерву, показателям АМГ и индексу массы тела. Средний возраст составил 28,1±1,7 года в 1-й группе и 27,5±1,3 года — во 2-й группе.

Результаты. Проведенное исследование показало, что группы достоверно не различались по числу полученных ооцитов на пункцию: 1-я группа — 22,6±3,1 и 2-я — 21,3±2,3, а также по числу зрелых ооцитов: в 1-й группе — 18,7±2,2 и во 2-й — 18,1±1,9.

Показатель ЛГ в основной группе на день триггера составил 1,8± 0,2 МЕ/л, что свидетельствовало о хорошей блокировке выброса ЛГ. Спонтанных овуляций и фактов персистенции фолликулов отмечено не было.

Все пациентки обеих групп чувствовали себя после ТВП удовлетворительно.

Суммарная доза гонадотропинов на стимуляцию составила в среднем на одну пациентку — 1900±150 МЕ и достоверно не различалась в исследуемых группах. Стоимость медикаментов, используемых для стимуляции овуляции у доноров ооцитов в 1-й группе составила в среднем в пересчете в доллары США — 961±51,5 доллара США, а во 2-й —1120±45,8 доллара США. Различия были статистически достоверны ($p \leqslant 0{,}01$).

Выводы. Таким образом, результаты сравнительного анализа позволили установить достоверное снижение стоимости программы у пациенток основной группы с применением натурального микронизированного прогестерона вместо антагонистов ГнРГ в качестве блока спонтанной овуляции на фоне стимуляции суперовуляции в первую фазу менструального цикла при сохранении качества и эффективности данного протокола. Полученные результаты продемонстрировали возможность применения гестагенов с целью блокирования выброса ЛГ и спонтанной овуляции у молодых женщин с хорошим овариальным резервом.

Целесообразность подобного подхода у пациенток с бесплодием в программе ВРТ требует дальнейших исследований.

* * *

ПРИМЕНЕНИЕ ДЛИННОГО ПРОТОКОЛА В ПРОГРАММАХ ВРТ: СЛАГАЕМЫЕ УСПЕХА

М.С. Ефимова, В.Е. Полумисков, Т.М. Джусубалиева

Институт репродуктивной медицины, Алматы, Казахстан

В настоящее время в арсенале врача-репродуктолога присутствует множество протоколов стимуляции суперовуляции. Выбор того или иного протокола для каждой конкретной пациентки проходит с прогнозированием

максимальной результативности, исходя из индивидуальных особенностей. В литературе имеются публикации, показывающие равную эффективность протоколов с агонистами и антагонистами рилизинг-гормонов (E. Kolibianakis, 2005, A. Boza, 2016). На выбор того или иного протокола также влияет и вопрос стоимости лечения, которая может варьировать в зависимости от вида протокола.

Цель исследования — сравнить результативность программ ВРТ, проводимых по длинному протоколу с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормонов (а-ГнРГ) и по протоколу с антагонистами в Институте Репродуктивной медицины Алматы в 2016 г. Провести сравнение длинного протокола стимуляции суперовуляции и протокола с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормонов (ант-ГнРГ) по следующим параметрам: количество гонадотропинов на стимуляцию, процент получения зрелых клеток, процент нормального оплодотворения, частота клинической беременности (ЧКБ). Проанализировать группы пациентов, проходивших лечение в клинике ЭКО по длинному протоколу и по протоколу с антагонистами. Определить прогностические факторы, влияющие на результативность различных протоколов стимуляции суперовуляции в программах ВРТ.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ протоколов стимуляции суперовуляции в программах ВРТ, проводимых в Институте Репродуктивной медицины Алматы в 2016 г. Исследуемую группу составили 131 цикл ЭКО и 203 цикла ИКСИ, проводимые по длинному протоколу с агонистами ГнРГ. Группу сравнения составили 341 цикл ЭКО и 662 цикла ИКСИ, проводимые по протоколу с антагонистами ГнРГ.

Средний возраст пациентов в исследуемой группе составил 35,18 года в подгруппе ЭКО и 34,0 года в подгруппе ИКСИ, в группе сравнения — 32,16 года в подгруппе ЭКО и 31,8 года в подгруппе ИКСИ. Средняя продолжительность бесплодия была примерно одинаковой во всех группах и составила от 5,39 до 5,65 года.

Исследуемая группа пациентов имела меньший уровень АМГ: 2,03 в подгруппе ЭКО и 2,34 в подгруппе ИКСИ по сравнению с пациентами группы сравнения: 5,08 в подгруппе ЭКО и 6,01 в подгруппе ИКСИ. Разница в уровнях АМГ между двумя группами статистически достоверна (p=0,0095).

Число переносимых эмбрионов не отличалось в обеих группах и составило в основной группе 1,64 в программе ЭКО и 1,68 в программе ИКСИ, а в группе сравнения 1,56 и 1,53 соответственно в программах ЭКО и ИКСИ.

Статистическую достоверность оценивали при помощи подсчета критерия Стьюдента в таблице Excel. Различия считались достоверными при p<0,05.

Результаты. В циклах ЭКО и ИКСИ, проводимых по протоколу с а-ГнРГ, получена большая частота наступления клинической беременности по сравнению с циклами, проводимыми по протоколу с ант-ГнРГ. Различия в частоте наступления клинической беременности статистически достоверны. Так, в ци-

клах ЭКО в длинном протоколе ЧКБ составила 49,04%, а в протоколе с антагонистами 39,83% на перенос. В циклах ИКСИ в длинном протоколе ЧКБ составила 53,55% по сравнению с 44,27% в протоколе с антагонистами. Достоверная разница получена при сравнении ЧКБ в обоих протоколах в программах ИКСИ (p=0,047) и суммарно в циклах ЭКО и ИКСИ (p=0,0138).

Количество гонадотропинов на стимуляцию в обеих исследуемых группах было примерно одинаковым. Отмечается незначительное превышение суммарных дозировок гонадотропинов в циклах с применением длинного протокола по сравнению с циклами с антагонистами (2359,63 и 1918,52 соответственно в группе ЭКО и ИКСИ). Однако данное различие не является статистически достоверным. Что касается суммарных средних дозировок рекомбинантных гонадотропинов, то в исследуемой группе и в группе сравнения они не отличались и составили 1453, 71 и 1472,98 ЕД соответственно.

Количество зрелых клеток, процент нормального оплодотворения не отличались в исследуемой группе и в группе сравнения. Наблюдался больший процент отмены переноса эмбрионов в циклах с антагонистами (30,79% в ЭКО и 32,78% в ИКСИ) по сравнению с циклами основной группы (20,61% в ЭКО и 23,65% в ИКСИ).

Выводы. Длинный протокол с агонистами Гн-РГ продолжает оставаться одним из самых результативных протоколов в программах ВРТ. При правильном отборе пациентов можно достигнуть высокой эффективности с минимальным процентом осложнений.

* * *

ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ ГОНАДОТРОПИНОВ КАК ВАЖНЕЙШИЙ МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ ИХ АКТИВНОСТИ

А.О. Шпаков

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормоны (ФСГ), секретируемые гонадотрофами гипофиза, и хорионический гонадотропин человека (чХГ), продуцируемый плацентой, являются важнейшими регуляторами репродуктивной системы. Они относятся к семейству αβ-гетеродимерных гликопротеиновых гормонов и активируют сопряженные с G-белками рецепторы, специфически связываясь с их внеклеточными доменами. Как в α-субъединицах, которые в различных гонадотропинах идентичны по первичной структуре, так и в вариабельных β-субъединицах имеются сайты для N-гликозилирования, а в β-субъединице чХГ — также сайты для O-гликозилирования. Эти сайты модифицируются различными по

структуре и заряду олигосахаридными цепями, что влияет на конформацию и устойчивость αβ-гетеродимерного комплекса и на специфичность активации гонадотропином внутриклеточных сигнальных каскадов. В последние годы появились неоспоримые доказательства того, что количество, локализация и степень разветвленности гликанов, а также распределение в них отрицательно заряженных гликозильных остатков существенно влияют на биологическую активность гонадотропинов. Эти показатели меняются в различные фазы репродуктивного цикла, в процессе онтогенеза, в условиях патологии. Применяемые в настоящее время фармакологические препараты гонадотропинов сильно варьируют по числу и структуре N-гликанов, с чем связывают различия в их специфической активности и в способности вызывать побочные эффекты. В обзоре проанализированы и систематизированы данные о механизмах гликозилирования гонадотропинов, локализации и структуре N-гликанов в их α- и β-субъединицах, а также о значении гликозилирования для специфической активности ЛГ, ФСГ и чХГ.

* * *

LOTUS I: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ (III ФАЗЫ) КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СРАВНЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНОЙ ФОРМЫ ДИДРОГЕСТЕРОНА И ВАГИНАЛЬНОЙ ФОРМЫ МИКРОНИЗИРОВАННОГО ПРОГЕСТЕРОНА ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ В ЦИКЛАХ ЭКО, ФОКУС НА СУБАНАЛИЗ РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

К. Блокилл[4], Г.Т. Сухих[1], И.И. Баранов[1], Г.А. Мельниченко[2], Н.В. Башмакова[3], Г. Гейзингер[5], А.А. Ломакина[6], К. Пексман-Фейз[7]

[1]ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва; [2]ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва; [3]ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия; [4]Центр репродуктивной медицины, университетская клиника Брюсселя (UZ Brussel), Брюссель, Бельгия; [5]Отделение акушерства и гинекологии, университетская клиника Шлезвиг-Гольштейна, Любекское отделение, Любек, Германия; [6]Abbott Laboratories, Москва, Россия; [7]Abbott GmbH & Co. KG, Висбаден, Германия

Цель исследования — сравнить эффективность и безопасность перорального дидрогестерона и микронизированного вагинального прогестерона

(МВП) для поддержки лютеиновой фазы в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с фокусом на субанализ российской популяции.

Материал и методы. Двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование не меньшей эффективности (Lotus I). Женщины, которым планировали проведение ЭКО, были рандомизированы для применения дидрогестерона по 10 мг или МВП по 200 мг 3 раза в сутки. Первичной целью было наличие сердцебиений плода на 10-й неделе беременности (12-я неделя гестации).

Результаты. В популяцию для полного анализа (full analysis sample (FAS)) были включены 497 рандомизированных пациенток, которые получали дидрогестерон (из них 106 россиянок) и 477 пациенток получавших МВП (из них 103 россиянки). Дидрогестерон не уступал по эффективности (FAS): частота беременности на 12-й неделе гестации при применении дидрогестерона была на 4,7% выше (95% ДИ от –1,2 до 10,6) по сравнению с МВП. В популяции российских женщин разница в частоте беременности на 12-й неделе гестации составила 14,2% в пользу дидрогестерона (95% ДИ 1,1—27,2). Дидрогестерон и МВП имели схожий профиль безопасности. Не было зарегистрировано никаких проблем со здоровьем у российских младенцев (через 6 мес наблюдения после рождения).

Заключение. В популяции российских женщин, как и в целом в популяции исследования, дидрогестерон продемонстрировал сравнимую эффективность, как МВП. Дидрогестерон может успешно заменить МВП для поддержки лютеиновой фазы в программах ЭКО.

* * *

ПОИСК ОПТИМАЛЬНОГО ПРОВЕДЕНИЯ ПРОГРАММЫ ЭКО У ПАЦИЕНТОК С НЕУДАВШИМИСЯ ИМПЛАНТАЦИЯМИ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА

И.В. Зорина, Е.А. Осина, С.А. Яковенко

Альтравита, Москва, Россия

Понятие неудавшиеся имплантации (НИ) в практике ЭКО подразумевает отсутствие наступления беременности после 3 циклов с переносом эмбрионов хорошего качества.

Цель исследования — поиск альтернативной тактики проведения ЭКО у пациенток с НИ был внедрен протокол с минимальной стимуляцией (МИСО), накоплением бластоцист и последующий перенос в полость матки эуплоидной бластоцисты.

Материал и методы. С января 2015 г. по август 2016 г. в исследуемую группу (ИГ) были включены 162 пациентки от 32 до 48 лет с НИ с отсутстви-

ем патологии эндометрия. Исследуемые параметры на пациентку — частота живорождений (DR), частота наступления беременности (PR), частота эуплоидных бластоцист, среднее число бластоцист (BN), частота оплодотворения, среднее число полученных ооцитов (ON) и число зрелых ооцитов (MII). Стимуляция проводилась клостильбегитом в дозе 50 мг ежедневно с 3-го дня цикла и гонадотропинами в дозе 75—100 МЕ ежедневно с 7-го дня цикла, оба препарата назначались до дня триггера овуляции. Триггер овуляции проводился агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона. Через 34 ч проводилась аспирация зрелых фолликулов. Программа подразумевала проведение нескольких циклов МИСО с целью получения не менее 1—4 бластоцист хорошего качества для проведения ПГС на 24-й хромосоме с использованием метода сравнительной геномной гибридизации. Контрольную группу (КГ) составили эти же пациентки с НИ и их результаты эмбриологического этапа в предшествующих трех программах ЭКО с традиционными протоколами стимуляции без ПГС. Для статистической обработки данных использовался метод однофакторного дисперсионного анализа ANOVA.

Результаты. Всего проведено 534 цикла МИСО, среднее число циклов на пациентку составило — 3,3. PR и DR в ИГ составил 42 и 36% по сравнению с отсутствием родов и беременностей в КГ. По данным результатов в ИГ у пациенток до 41 года с сохраненным овариальным запасом отмечалось достоверное снижение ооцитов и бластоцист — ON — 10 в ИГ и 38 в КГ, MII — 9 в ИГ и MII — 33 в КГ ($p<0,01$), BN — 3,5 в ИГ и BN — 9,2 в КГ ($p<0,01$). У пациенток старше 41 года с сохраненным овариальным запасом также отмечалось достоверное снижение количества ооцитов — ON — 7 в ИГ и ON — 29 в КГ, MII — 6 в КГ и MII — 23 в КГ ($p<0,01$), однако достоверной разницы в количестве полученных бластоцист при различных схемах стимуляции выявлено не было — BN — 2,5 в ИГ и BN — 4,1 в КГ ($p<0,01$).

Выводы. Проведение ПГС бластоцист пациенткам с НИ в любом возрасте позволяет получить до 40% беременностей и родов. МИСО у пациенток с сохраненным овариальным запасом до 41 года удлиняет процесс получения бластоцист для проведения ПГС, что не является целесообразным. Для получения бластоцист и последующего проведения ПГС пациенткам старше 41 года рекомендуется проведение МИСО с целью возможного положительного влияния на качество получаемых ооцитов, а также снижения лекарственного воздействия на пациентку.

* * *

«ДВОЙНОЙ» ТРИГГЕР ОВУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОК С НЕУДАЧНЫМИ ПОПЫТКАМИ ЭКО — ВОЗМОЖНАЯ АЛЬТЕРНАТИВА УСПЕШНОГО ДОСТИЖЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

А.Г. Львова[1], В.П. Апрышко[2], А.В. Морозова[1]

[1]GMS—ЭКО, Москва; [2]Альтра Вита, Москва

Несмотря на значительный прогресс в оптимизации протоколов лечения и развитии лабораторных технологий, доля пациентов с множественными неудачными попытками ЭКО остается неизменной. Зачастую основной причиной неудачи является низкое качество ооцитов и/или малая доля зрелых ооцитов и, как результат, низкое качество эмбрионов или полная остановка их развития, что нередко приводит к значительному снижению вероятности наступления беременности или отмене переноса.

Цель исследования — оптимизация протокола ведения пациенток с неудачными попытками ЭКО за счет использования «двойного» триггера овуляции — комбинации агониста ГнРГ (диферелин 0,1 мг) с низкими дозами чХГ (1500—3000 МЕ).

Материал и методы. В исследование вошли 86 пациенток с неудачными попытками ЭКО (средний возраст 37±5 года), у которых проанализирован исход 259 протоколов индукции стимуляции овуляции (ИСО). Среднее количество неудачных попыток в анамнезе — 4.

В 1-ю группу были включены 86 циклов ИСО с использованием «двойного» триггера, во 2-ю — 173 протокола со стандартным триггером (чХГ — 10 000 МЕ или агонист ГнРГ — 0,2 мг). Проведен сравнительный анализ эффективности программ на основании оценки доли зрелых ооцитов, частоты оплодотворения и образования бластоцист при использовании различных триггеров овуляции.

Результаты. Доля зрелых ооцитов была одинакова в обеих группах — 74,6% (526/705) и 75,9% (786/1038). Однако необходимо отметить, что у 13 пациенток с количеством зрелых ооцитов менее 15% в стандартных протоколах, при использовании «двойного» триггера процент зрелых ооцитов вырос до 63%, что позволило получить бластоцисты хорошего качества и провести перенос эмбрионов.

При анализе частоты оплодотворения ооцитов достоверных различий не выявлено — 75,8% (399/526) в группе с «двойным» триггером и 71% (558/786) со стандартным ($p \leqslant 0{,}08$). Однако частота образования бластоцист была выше при использовании «двойного» триггера — 33,1% (132/399), по сравнению с классическим протоколом — 28,7% (160/558) ($p \leqslant 0{,}05$). Это позволило снизить частоту отмены переноса эмбрионов по причине отсутствия бласто-

цист хорошего качества в группе с «двойным» триггером до 14% по сравнению с традиционным — 34%.

Выводы. Использование «двойного» триггера в протоколах ИСО способствует повышению качества ооцитов, увеличивает вероятность образования бластоцит хорошего качества и позволяет снизить частоту незаконченных циклов у пациенток с множественными неудачными попытками ЭКО. Выявленные преимущества значимы для клинической практики, так как в группе пациенток с низким качеством ооцитов зачастую удается достичь беременности только в программе ЭКО с донорскими яйцеклетками. Предложенная оптимизация протокола стимуляции, включающая использование «двойного» триггера, дает возможность повысить процент наступления беременности у пациенток с множественными неудачными попытками ЭКО.

* * *

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО «ДВОЙНОГО ТРИГГЕРА» В ЦИКЛАХ ВРТ У ПАЦИЕНТОК СО СНИЖЕННЫМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ

С.Ю. Ншанян, Н.В. Дмитриева, А.С. Гаспаров, И.С. Косорукова, М.Н. Трошина, Е.В. Кауфман

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН, Москва, Россия

По данным разных авторов, сниженный овариальный резерв диагностируется в 9—24% при обследовании и подготовке пациенток с бесплодием к программам ВРТ, а в группе пациенток старшего репродуктивного возраста может достигать 60—70%. Такая клиническая ситуация диктует необходимость получения результата в кратчайшие сроки. В связи с ограниченным временем для проведения циклов контролируемой индукции овуляции, получение зрелых, годных к оплодотворению ооцитов в каждом проводимом цикле крайне важно.

Существующие в литературе данные указывают на положительное влияние отсроченного назначения двойного триггера для профилактики так называемого синдрома «пустого фолликула».

Цель исследования — оценить эффективность и целесообразность одномоментного назначения двойного триггера с целью увеличения количества получаемых при пункции ооцитов, пригодных к оплодотворению, а также изучить эмбриологические характеристики в данной группе пациенток.

Материал и методы. Дизайн исследования — ретроспективный анализ 56 циклов ВРТ с минимальной стимуляцией. Критериями исключения из

исследования стали: подтвержденный генетический фактор бесплодия, а также выраженная патозооспермия по данным спермограммы партнера.

В исследование были включены пациентки с подтвержденными показателями сниженного овариального резерва согласно Болонским критериям 2011 г. Средний возраст составил 37,8±4,7 года. Количество попыток ИСО в анамнезе со слабым ответом на стимуляцию или отсутствием такового — 2,3±0,6 года. Показатель АМГ в группе исследуемых в среднем составил 0,65±0,31 нг/мл; ФСГ на 2—3-й день в цикле проводимой стимуляции 10,04±4,1мМЕд/мл. Количество антральных фолликулов на 2—3-й день цикла в среднем 4,3±1,9.

Всем пациенткам была проведена минимальная стимуляция с сочетанным назначением кломифен цитрата и рФСГ (рекомбинантный ФСГ) в суммарной дозе 300—600 мЕД. В качестве триггера вводился трипторелина ацетат в дозе 0,2 мг подкожно при достижении фолликулом диаметра 16—17 мм и более за 34 ч до ТВП с одновременным введением хорионического гонадотропина в дозировке 1500 ЕД внутримышечно.

Результаты. Всего проведено 54 пункции, пунктировано 162 фолликула, что составило в среднем 3±1,7 на пациентку; получено 105 ооцитов (в среднем 1,94±1,2). Из них зрелых ооцитов, годных к оплодотворению MII 84 ооцита (2±0,8 в среднем на пункцию), дегенеративных — 4 (7,4%). Ооциты не были получены в 5 (9,3%) случаях.

Преждевременная овуляция была зафиксирована в 2 (3,57%) случаях. 15 пациенткам произведена витрификация 18 ооцитов по медицинским показаниям (1,6±0,3 в среднем на пациентку).

Процент оплодотворения составил 90% — в 27 случаях из 30. Во всех 27 случаях была произведена криоконсервация бластоцист хорошего и отличного качества 5—6-х суток развития (1,25±0,5 на пациентку).

Выводы. Применение двойного триггера в группе пациенток со сниженным овариальным резервом целесообразно с целью увеличения процента ооцитов, годных к оплодотворению и улучшения показателей эмбриологического развития.

Однако дальнейшие рандомизированные исследования в этой области необходимы для определения более четких критериев отбора пациенток, которым оптимальным является назначение модифицированного двойного триггера, а также с целью верификации полученных данных.

★ ★ ★

ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВРТ

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММ ВРТ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМЫ НЕПРЕРЫВНОГО ВИДЕОНАБЛЮДЕНИЯ НА ЭМБРИОЛОГИЧЕСКОМ ЭТАПЕ

О.В. Шурыгина[1], Н.В. Сараева[1], М.Т. Тугушев[1], В.А. Пекарев[2], А.А. Байзарова[2], О.В. Краснова[2], Е.А. Коррюкина[2], А.А. Рожнова[2], Е.В. Белова[2]

[1]ФГБОУ ВО СамГМУ, кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики, «Мать и дитя — ИДКп», Самара, Россия;
[2]«Мать и дитя — ИДК», Самара, Россия

Использование системы видеонаблюдения за развитием эмбрионов на эмбриологическом этапе обладает рядом преимуществ по сравнению со стандартным культивированием. Возможность динамического наблюдения, не извлекая эмбрионы из инкубатора, оценка морфокинетики и морфодинамики эмбрионов, совместное культивирование позволяют снизить стрессорное влияние внешних факторов на развитие эмбрионов в условиях лаборатории ВРТ. Учитывая ряд бесспорных преимуществ данной методики, целесообразно провести анализ результативности программ ВРТ при стандартном культировании и с использованием системы видеонаблюдения.

Цель исследования — сравнить отдаленные результаты программ ВРТ с применением системы видеонаблюдения на эмбриологическом этапе.

Материал и методы. За 2013—2014 гг. проведено 362 цикла ВРТ с использованием системы постоянного видеонаблюдения за развитием эмбрионов Primo Vision (Vitrolife) и универсальной среды Continius Single Culture («Irvine Scientific», США). Стандартное культивирование осуществлялось в условиях пониженного кислорода (мини-инкубаторы СООК) на последовательных средах G5+ (Vitrolife).

Для исследования были сформированы две группы пациентов: в 1-й группе пациентов на эмбриологическом этапе использовали систему непрерывного видеонаблюдения за развитием эмбрионов, а во 2-й группе осуществлялось стандартное продленное культивирование до 5 сут развития в лаборатории ВРТ. Разделение на две группы проводилось только с учетом факта применения системы видеонаблюдения на эмбриологическом этапе. Возраст, причина бесплодия, вид протокола, количество полученных яйцеклеток, метод оплодотворения не учитывались для формирования исследуемых групп.

Результаты. В результате проведенного исследования количество эмбрионов отличного и хорошего качества в 1-й группе составило 95%, при стандартном культивировании — 87,6%. ЧНБ в группе с использованием системы видеонаблюдения при элективном переносе одного эмбриона на 5-е сутки (5SET) 63,7%, а во 2-й — 62,4%. В группе с переносом одного эмбриона (5SET) показатель ЧНБ значительно отличался: в 1-й группе он составил 52,8%, во 2-й — 42%. Средняя масса тела новорожденных в 1-й группе пациентов существенно не отличалась от этого же показателя во 2-й группе, однако потери беременности при культивировании с использованием time-lapse технологии были ниже.

Выводы. Таким образом, культивирование эмбрионов с использованием системы постоянного видеонаблюдения позволяет получить большее количество эмбрионов отличного и хорошего качества. В стратегии переноса одного эмбриона дает преимущества по показателю ЧНБ у пациентов группы 5SET. При переносе 5SET существенной разницы между двумя группами не получено. Современные возможности видеомониторинга за развитием эмбрионов позволяют проводить селекцию эмбрионов с использованием морфокинетических параметров и осуществлять более качественный выбор одного эмбриона на перенос.

* * *

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В РЕПРОДУКЦИИ САМОК МЛЕКОПИТАЮЩИХ

С.С. Савельев

ГБУЗ «Республиканский клинический перинатальный центр», Абакан, Россия

Исследование является обзором литературы почти полувекового периода, касательно функции оксида азота в животном организме.

Результаты. Выяснено, что влияние оксида азота (NO) на организм млекопитающих значительно и обширно, в частности, акцентировано его участие в поддержании овариальной функции. А именно, синтазы оксида азота (eNOS, iNOS и nNOS) экспрессируются в яичнике в ходе развития фолликула и образования желтого тела, и NO может участвовать в фолликулогенезе и атрезии, стероидогенезе, биосинтезе простогландина, овуляции, лизисе желтого тела и созревании ооцита. Выяснено, что как ооцит, так и клетки окружающей среды внутри фолликула, производят активные формы азота (NO), регулирующие мейотический клеточный цикл в преовуляторных ооцитах, NO, в том числе, задерживает старение ооцита и повышает целостность микротубулинового аппарата веретена деления в состарившихся

ооцитах. Таким образом, важнейшей ролью NO является поддержание качества ооцита путем замедления процесса старения.

Выводы. Однако как молекулярные механизмы, регулирующие возобновление мейоза в преовуляторных ооцитах еще не определены, так и регуляция ослабления старения ооцитов остается слабо исследованной. Поэтому для выяснения физиологической роли NO в регуляции клеточного цикла мейоза на стадии диплотены в ооцитах млекопитающих требуются дальнейшие исследования.

* * *

ВЫБОР ЭМБРИОНА И МЕСТА ДЛЯ ЕГО ИМПЛАНТАЦИИ

Д.А. Хилл, доктор медицины, аффилированный доцент

Центр лечения бесплодия; Факультет акушерства и гинекологии Научного центра здоровья Университета Теннеси, Больница Св. Томаса, Нашвилл, штат Теннеси, США, 37203

Выбор и размещение наиболее подходящего эмбриона может быть самым важным шагом, определяющим, произойдет ли оплодотворение пациентки и родит ли пациентка жизнеспособного ребенка после цикла оплодотворения *in vitro* переноса эмбриона (ЭКО/ПЭ). Хотя существует много факторов, которые определяют пригодность эмбриона, если этот окончательный этап не оптимизирован, то цикл вряд ли будет успешным.

В прошлом морфология эмбриона была единственным доступным параметром. С достижениями в культуре ооцитов и эмбрионов можно использовать другую информацию для решения того, какой эмбрион больше подходит для переноса. В дополнение к морфологии, как сообщается, замедленная визуализация и преимплантационное генетическое тестирование способствуют выбору наиболее подходящего эмбриона для переноса. В настоящей лекции будут рассмотрены некоторые из факторов, связанных с выбором лучшего эмбриона для переноса.

Также важно, чтобы врачи, участвующие во вспомогательной репродукции, уменьшали количество осложнений, связанных с циклом лечения как для матери, так и для младенца. Поскольку многоплодные роды являются самым распространенным осложнением, связанным с ЭКО, мы должны сделать все возможное для снижения частоты возникновения этого состояния. Осложнения многоплодной беременности, как правило, связаны с преждевременными родами, что также приводит к осложнениям у новорожденного. В этой связи SART (Общество вспомогательных репродуктивных технологий) и ASRM (Американское общество репродуктивной медицины)

опубликовали указания по количеству эмбрионов для переноса. В этих указаниях принимается во внимание возраст пациентки, качество эмбрионов и было ли выполнено преимплантационное генетическое тестирование. Эти указания устанавливают в качестве приоритета перенос одного эмбриона в большинстве случаев. Мы рассмотрим подходит ли это для циклов переноса как свежих, так и замороженных эмбрионов.

Мы также обсудим, что можно сделать, чтобы убедиться, что эмбрион перенесен назад в полость матки наиболее эффективным и наименее травматичным способом. Будет рассмотрена роль симулятора переноса эмбриона ASRM при обучении врачей различным методам переноса эмбриона. Более того, каждый этап процесса будет проверяться на предмет того, обоснован ли он данными. Вся эта информация должна использоваться, чтобы дать пациентке шанс родить одного здорового ребенка.

* * *

РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННОГО ЭКСПРЕСС-МЕТОДА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ ЭМБРИОНОВ

А.Ю. Грязнов[1], Ю.С. Скибина[2], А.А. Чиброва[2], А.А. Шувалов[2], П.А. Шабанов[1], Н.О. Янчук[1], И.Ю. Силохин[2], М.В. Чайников[2], И.Ч. Петкявичюс[1], О.Е. Антропова[1]

[1]СПб ГБУЗ «Женская консультация №44» Пушкинского района;
[2]ООО НПП «Наноструктурная Технология Стекла», Москва, Россия

Неудачи метаболического профилирования эмбрионов с использованием различных вариантов спектроскопии (инфракрасной, комбинационного рассеяния, ядерно-магнитно-резонансной) в прошлом могут быть связаны с неадекватным поставленной задаче приборным оснащением и методическим подходом. Впервые в мире нами было проведено ретроспективное исследование метаболических профилей эмбрионов человека на стадии бластоцисты с применением микроструктурных волноводов (МСВ) и обработкой полученных результатов нейронной сетью.

Цель исследования — разработка неинвазивного метода селекции эмбрионов, который мог бы повысить эффективность процедур вспомогательных репродуктивных технологий.

Материал и методы. Метод основан на сравнении спектральных характеристик излучения, прошедшего через сенсорный элемент — МСВ с полой сердцевиной, заполненной использованной культуральной средой и контрольным образцом среды. МСВ представляет собой волновод со сложной структурой оболочкой. Его направляющие свойства обусловлены фотонными запрещенными зонами (ФЗЗ), формирующимися периодической струк-

турой оболочки. Положение и форма ФЗЗ чувствительны к оптическим характеристикам среды, заполняющей полую сердцевину МСВ. В ходе работы были исследованы 122 образца использованной культуральной среды от 122 бластоцист 63 пациентов и соответствующие им контрольные образцы среды. Объем первоначальной пробы составлял 5 мкл, который доводили до 200 мкл дистиллированной водой и исследовали 3 раза с помощью спектрометра с применением МСВ в диапазоне длин волн 200—1100 нм. Для подтверждения гипотезы корреляции спектральных характеристик проб с метаболической активностью эмбрионов была использована математическая модель нейронных сетей. Для обучения нейронной сети каждый полученный результат измерений соотносился с наступлением/ненаступлением клинической беременности в результате переноса данного эмбриона в полость матки и с эмпирической оценкой качества эмбриона.

Результаты. Сравнение спектров МСВ, заполненных пробами и контрольными образцами показало явную зависимость отношения проба/контроль на диапазоне длин волн 400—570 нм от метаболической активности эмбриона. Обученная нейронная сеть позволяет оценить долю соответствия метаболического профиля данного эмбриона эталонному, присущему имплантировавшимся эмбрионам.

Выводы. Спектроскопическое исследование профилей метаболической активности эмбрионов с использованием МСВ представляет большую перспективу в силу существенно большей чувствительности метода и малого объема пробы, достаточного для проведения анализа. Таким образом, на основе полученных результатов, в дальнейшем может быть разработан алгоритм для неивазивной оценки метаболической активности эмбриона с возможностью определения его потенциала к имплантации и селекции на перенос. Такой алгоритм оценки метаболического профиля эмбриона может быть использован для совершенствования критериев селекции эмбриона на перенос и дополнять существующие методы отбора.

* * *

МОРФОКИНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭМБРИОНОВ В ПРОГРАММАХ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ

А.Б. Жабинская, Е.В. Алексеева, О.А. Якуц, О.Л. Тишкевич, Л.А. Гуд

ЦВР «ЭМБРИО», Минск, Беларусь

Перенос эмбрионов с высоким потенциалом имплантации в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) является одним из основных

факторов эффективности программы. Морфокинетический отбор развивающихся эмбрионов и преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) — основные подходы такого отбора.

Цель исследования — оценка взаимосвязи между морфокинетической оценкой бластоцисты и ее эуплоидностью.

Материал и методы. В исследование включены 33 пациентки в возрасте 26—45 лет, проходившие лечение бесплодия методом ЭКО в ЦВР «ЭМБРИО», Минск, Беларусь. Были исследованы 119 бластоцист: морфологически (по степени зрелости, качеству внутриклеточной массы и трофэктодермы), кинетически (по скорости развития и достижения стадии расширенной бластоцисты) и с помощью метода сравнительной геномной гибридизации генетически (оценка эуплоидности и анеуплоидности, в том числе по количеству хромосом, вовлеченных в перестройки).

Результаты. Результаты исследования показали, что:

— с возрастом ухудшается качество бластоцист (у пациенток до 30 лет доля качественных бластоцист — 72,2%, после 41 года — 34,6%), замедляется скорость дробления (с 80,0% у молодых пациенток до 46,2% у возрастных), нарастает частота анеуплоидии (с 52,0 до 92,3%), в том числе доля мультихромосомных перестроек;

— существует корреляция качества бластоцист с частотой анеуплоидий — эмбрионы с высокой морфологической оценкой в 42% случаев имели нормальный набор хромосом, среди бластоцист низкого качества доля эуплоидов составила 15,0%. Комплексные хромосомные нарушения также нарастали с ухудшением качества бластоцист;

— между хромосомым статусом эмбрионов и их скоростью развития взаимосвязи выявлено не было. Отмечена тенденция нарастания частоты множественных хромосомных перестроек у замедленных бластоцист по сравнению с быстро дробящимися эмбрионами;

— идеальные бластоцисты — с отличной морфологией и хорошей скоростью дробления только в 40% случаев были эуплоидны; замедленные бластоцисты с хорошей морфологией имели сопоставимую частоту эуплоидии — 43%. Среди бластоцист с плохой морфологией и хорошей кинетикой 15% имели нормальный набор хромосом; с плохой морфологией с сниженной кинетикой — 16,7%.

Выводы. Показано увеличение частоты анеуплоидии среди бластоцист плохой морфологии. Эмбрионы, с разной скоростью достигающие стадии бластоцисты, не показали различий в частоте анеуплоидии. Очевидно традиционная оценка морфологии бластоцист не может быть использована для отбора эуплоидных эмбрионов. Только ПГТ показывает истинный генетический статус эмбриона и его потенциал. Однако представляется перспективным провести дополнительное исследование по оценке жизнеспособности и имплантационного потенциала эуплоидных эмбрионов с целью выя-

вить дополнительные параметры для прогнозирования их имплантационного потенциала.

* * *

РАЗВИТИЕ ЭМБРИОНОВ С РАННИМ ДРОБЛЕНИЕМ

И.И. Калинина, С.А. Сергеев, И.О. Матвеева

Центр репродукции и генетики «ФертиМед», Москва, Россия

Общепризнанным считается, что наибольшим имплантационным потенциалом обладают эмбрионы, развившиеся в бластоцисту с хорошей морфологией на 5-й день развития (120 ч после инсеминации ооцитов). Однако при наличии небольшого числа ооцитов и соответственно эмбрионов перенос эмбрионов в полость матки чаще осуществляется на 3-й день развития эмбрионов (72 ч после инсеминации ооцитов).

Цель исследования — изучить, существует ли связь между ранним дроблением эмбрионов, скоростью их дробления, их морфологией и имплантационным потенциалом.

Материал и методы. Изучали развитие эмбрионов в 16 циклах ЭКО и 18 циклах ИКСИ у пациентов в возрасте от 27 лет до 41 года с количеством ооцитов менее 5. Первое митотическое деление зиготы оценивалось как раннее дробление через 25—27 ч после инсеминации. Затем 3-дневные эмбрионы группировались в соответствии с показателем скорости дробления: быстрое (более 9 бластомеров), нормальное (7—8) и медленное (менее 6) через 72 ч после инсеминации. Оценивалось также качество эмбрионов по общепринятым морфологическим критериям (хорошее и плохое).

Результаты. В группе ЭКО большинство (67%) эмбрионов с ранним дроблением развивалось нормально по сравнению с эмбрионами с поздним дроблением (47%) и через 72 ч были 7—8-клеточными. В группе ИКСИ темп развития эмбрионов с ранним и поздним дроблением практически был одинаков. Через 72 ч после инсеминации в группе ИКСИ 73% эмбрионов с ранним дроблением были 7—8-клеточными, в группе с поздним дроблением количество подобных эмбрионов составило 70%. В группе ЭКО эмбрионов с ранним дроблением количество морфологически хороших составило 50% и было чуть меньше, чем в группе эмбрионов с поздним дроблением (59%). В группе ИКСИ эмбрионы с ранним дроблением отличались более хорошей морфологией по отношению к группе эмбрионов с поздним дроблением. Так, 64% эмбрионов с ранним дроблением были хорошего качества, а в группе с поздним дроблением — 50%.

В нашей работе мы сравнивали процент наступления беременности при переносах эмбрионов с ранним и поздним дроблением. Нами не учитывались смешанные переносы (когда одновременно переносили эмбрионы с

разным временем дробления). В группе эмбрионов с ранним дроблением процент наступления беременности на перенос был выше (57%) по сравнению с группой эмбрионов с поздним дроблением (43%). При выборе эмбриона на перенос приоритетным являлся эмбрион с ранним дроблением, даже если его морфология была немного хуже, чем у эмбриона с поздним дроблением.

Выводы. Таким образом, раннее дробление эмбрионов может быть полезным критерием для селекции эмбрионов, когда необходимо осуществить перенос на 3-й день развития эмбриона (через 72 ч после инсеминации ооцитов).

* * *

КОНФОКАЛЬНАЯ РАМАНОВСКАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ — ПЕРСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИТИЧЕСКИЙ МЕТОД НЕИНВАЗИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СПЕРМАТОЗОИДА

Р.В. Назаренко[1], А.В. Иржак[2]

[1]Клиника лечения бесплодия «ЭКО», Москва, Россия; [2]Институт проблем технологии микроэлектроники и особо чистых материалов РАН, Черноголовка, Россия

Рутинные методы исследования эякулята при помощи световой микроскопии не позволяют получить информацию о целостности ядерной ДНК сперматозоида и оценить его функциональное состояние. Требуется метод, который соответствовал бы следующим критериям: возможность исследования единичного сперматозоида без его повреждения, оценка целостности ядерной ДНК сперматозоида и его функционального состояния, т.е. биохимического и метаболического профиля, использование отобранного сперматозоида для последующего оплодотворения методом ИКСИ. С учетом вышеизложенных требований, весьма перспективным представляется изучение возможностей конфокальной рамановской спектроскопии (КРС) для получения более глубокой информации о строении и функциональном состоянии сперматозоида.

Цель исследования — провести сравнительный анализ рамановских спектров, полученных от морфологически нормальных и аномальных сперматозоидов.

Материал и методы. Выполняли рутинное семиологическое исследование эякулята 21 донора при помощи световой микроскопии, результаты интерпретировали, согласно Рекомендациям ВОЗ (2010). Эякулят центрифугировали в двойном градиенте плотности в течение 20 мин при 1500 об/мин. После удаления супернатанта осадок ресуспендировали с PBS и повторно центрифугировали в течение 10 мин при 1500 об/мин, 10 мкл суспензии

сперматозоидов наносили на алюминиевую подложку, препарат фиксировали спиртом и высушивали на воздухе. Исследования проводили при использовании конфокального рамановского микроскопа Senterra фирмы «Bruker». Всего было получено 160 спектров: 124 спектра от морфологически нормальных сперматозоидов и 36 от морфологически аномальных. Многофакторный анализ данных проводили с использованием метода главных компонент (МГК) по 7 ГК по алгоритму NIPALS (NonLinear Iterative Partial Least Squares) в программе Excel Chemometrics Add-In. Для разделения образцов на два класса использовали метод SIMCA (Soft independent modelling of class analogies). Дополнительно проверяли результаты с помощью PLS-DA (Partial Least Squares — Discriminant Analysis).

Результаты. Использование целевой группы в качестве модели для построения классификации по методу SIMCA с достоверностью модели 90% (α=10) позволило разделить группы морфологически нормальных и аномальных сперматозоидов на классы нормальных и аномальных спектров. В 1-й группе преобладали нормальные спектры (76%), во 2-й — аномальные (61%). При проверке результатов с помощью PLS-DA с 14ГК (α=0,05), получили аналогичное распределение.

Выводы. С помощью КРС без повреждения сперматозоида можно дифференцировать сперматозоиды с интактным ядром от сперматозоидов с фрагментированной и неполноценной ядерной ДНК, в том числе и в случаях, когда рутинное семиологическое исследование идентифицирует сперматозоид как морфологически нормальный.

* * *

ТЕСТ НВА КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗРЕЛОСТИ СПЕРМАТОЗОИДОВ

И.И. Витязева, И.И. Бармина, С.В. Боголюбов, Р.Ю. Лютый, Т.В. Мун, О.Ю. Разина

ФГБУ ЭНЦ Минздрава России, Москва, Россия

Анализ эякулята, используемый в качестве первичного скрининга бесплодной пары, дает представление о количественных характеристиках эякулята. В настоящее время отсутствуют надежные методы оценки функциональной зрелости эякулята, необходимые для решения вопроса о выборе тактики ведения пациентов, а также выборе метода оплодотворения в рамках программ ВРТ. Недавние исследования показали, что у зрелых сперматозоидов, правильно прошедших процессы ремоделирования мембраны, замещения гистонов на протамины, на мембране образуются сайты связывания с гиалуроновой кислотой. Анализ сперматозоидов, связавшихся с гиалуронатом, показал значительное снижение частоты хромосомных анеу-

плоидий по сравнению с гиалуронаннесвязанными сперматозоидами. Таким образом, особенность сперматозоидов связываться с гиалуронатом может быть использована для оценки его функциональной зрелости. Использование теста на связывание сперматозоидов с гиалуроновой кислотой (HBA-тест) позволяет провести быструю и неинвазивную оценку функциональной зрелости сперматозоидов вне зависимости от семиологического анализа.

Материал и методы. За период с января 2014 г. по январь 2016 г. было проведено стандартное семиологическое исследование и HBA-тест в день сдачи эякулята у 102 пациентов, проходивших лечение в отделении ВРТ ФГБУ ЭНЦ. Анализ эякулята выполнялся, согласно руководству ВОЗ (2010), а HBA-тест — согласно рекомендациям производителя (ORIGIO, Дания). По результатам спермограммы, пациенты были разделены на две группы. 1-я группа (54 пациента) — нормозооспермия, 2-я группа (48) — патозооспермия. В каждой группе проводилась оценка связываемости сперматозоидов с гиалуронатом с помощью HBA-тест. Достоверность различий в группах сравнения оценивалась с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Средний возраст мужчин в группах сравнения составил 34,6±1,1 и 34,2±0,87 года соответственно. Среднее количество сперматозоидов в 1 мл эякулята в 1-й группе и во 2-й группе — 76,7±7,26 и 32,3±6,39 млн соответственно. Подвижность сперматозоидов в 1-й группе — 54,7±1,78%, а во 2-й группе — 32,4±4,00%. При анализе значений HBA-теста в группах сравнения были получены статистически значимые различия — 73,3±3,04 и 61,4±4,79% соответственно ($p \leqslant 0,05$).

Выводы. Полученные данные показывают значительное снижение уровня HBA в группе с патозооспермией, что может косвенно свидетельствовать о нарушениях процессов ремоделирования рецепторного аппарата сперматозоидов, увеличения уровня фрагментации ДНК и анеуплоидий. В настоящее время отсутствуют данные литературы о корреляции между показателями спермограммы и значением HBA-теста. Исследования K.Worrilow показывают значительное увеличение частоты прерываний беременности в группе пациентов с низким уровнем HBA в нативном эякуляте. Таким образом, пациентам с патозооспермией рекомендовано проведение HBA-теста для исключения возможных рисков осложнений во время беременности, наступившей после проведения ЭКО.

★ ★ ★

ЭНДОМЕТРИЙ И ИМПЛАНТАЦИЯ ЭМБРИОНА

ИМПЛАНТАЦИОННОЕ ОКНО: НОВЫЙ ВЗГЛЯД

Х. Миравет-Валенсиано[1]

[1]Группа научных сотрудников ЭРА. Igenomix, Валенсия, Испания

В процессе имплантации эмбрион должен быть принят эндометрием, и взаимное влияние между ними должно быть эффективным. Это событие определяет роль эндометриального фактора как важного компонента вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

После анализа и отбора лучших эмбрионов, подлежащих переносу, ожидается наступление беременности, но большинство эмбрионов не способно имплантироваться. Главный вопрос: почему эуплоид, морфологически нормальный эмбрион, не способен имплантироваться? Человеческий эндометрий подвергается циклическим физиологическим и морфологическим изменениям в ответ на ряд факторов, включая эстроген и прогестерон, которые провоцируют биологические процессы в соответствии с экспрессией гена эндометрия. Он становится восприимчивым к имплантации бластоцисты в течение короткого периода времени, известного как «окно имплантации» (ОИ); концепция была предложена в 1956 г. Хертигом и Роком и продемонстрирована Навотом в 1990 г. Если эмбрион не будет перенесен во время ОИ, он будет потерян, поэтому время в ВРТ, как и в жизни, является ключевым фактором наступления беременности.

Ряд исследований, начинающихся с критериев Noyes, образуют неразрешимую головоломку эндометриального фактора, где необходимо учесть абсолютно все аспекты. Части этой головоломки относятся к различным научным подходам, чтобы найти подходящий момент для имплантации, и в нем должны учитываться не только визуальные эффекты, которые используются в клинической практике (ультразвук, гистероскопия для сложных случаев, иммуногистохимия для конкретных молекул), но также транскриптомика, в сфере которой работают более 10 лет, пытаясь найти конкретный профиль чувствительности, чтобы определить подходящий момент для имплантации эмбриона. Секретомика — еще одна часть этого пирога и отправная точка неинвазивных методов для оценки эндометрия. Фактически, наша группа проводит исследование, в котором анализируется структура генома эндометриальной жидкости, чтобы сравнить его с транскриптомной сигнатурой ткани. Эндометриальные стволовые клетки — еще одна часть головоломки, так как недавние открытия в клеточной терапии показали много-

обещающие репродуктивные результаты у пациенток с синдромом Ашермана или атрофией эндометрия и желанием забеременеть. В итоге, была выявлена взаимосвязь между измененным маточным микробиомом и нарушенными результатами клинических исследований рецептивного эндометрия, и в настоящее время проводятся дальнейшие исследования в этой области.

* * *

ТОЛЩИНА И СТРУКТУРА ЭНДОМЕТРИЯ В ЦИКЛАХ ВМИ СО СТИМУЛЯЦИЕЙ ГОНАДОТРОПИНАМИ

С. Ласин

Центр ЭКО Международной больницы «MEDICANA», Стамбул, Турция

В циклах ЭКО/ИКСИ одним из важнейших прогностических факторов имплантации является эндометрий. Тем не менее развитие эндометрия при циклах ВМИ со стимуляцией гонадотропинами изучено в недостаточной степени.

Цель исследования — оценка того, являются ли толщина и тип эндометрия в день введения хориогонадотропина, определяющими факторами, успешного результата при внутриматочной инсеминации со стимуляцией гонадотропинами.

Материал и методы. Данные по женщинам, проходившим процедуру ВМИ в Центре ЭКО Международной больницы Medicana в 2012—2016 гг., анализировались ретроспективно. Анализ включал в общей сложности 486 циклов инсеминации 252 пациенток (1—3 цикла на одну женщину). Критериями включения были возраст не старше 43 лет, стимуляция гонадотропином (FSH±LH), а также нормальная или несколько недостаточная репродуктивная функция партнера. Толщину и тип эндометрия в день введения хориогонадотропина сравнивали у беременных и небеременных пациенток. Основным критерием результата была клиническая беременность.

Результаты. Возраст пациенток составил от 18 до 43 лет (средний возраст 32 года). Полученные нами результаты показали резкое уменьшение частоты наступления клинической беременности с увеличением возраста (p=0,000). Среди 118 бесплодных женщин, возраст которых не превышал 35 лет, частота наступления беременности составила 11,9%. С другой стороны, в группе, где возраст пациенток составил 35—39 лет, частота наступления беременности снизилась до 6,2%. Средняя толщина эндометрия оказалась на уровне 8,9±1,8 мм. У старших пациенток эндометрий был тоньше, чем у более молодых женщин. Толщина эндометрия в день введения хориогонадотропина оказалась существенно большей и трехслойной в циклах, когда наступала беременность (10,1±3,0 против 6,7±3,5), хотя некоторые бере-

менности наступили при толщине эндометрия менее 5 мм, но при наличии 3 слоев.

Выводы. Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что медицинские работники, проводящие ВМИ для бесплодных пар, должны обращать пристальное внимание на состояние эндометрия и другие факторы. Трехслойный эндометрий толщиной 6—14 мм в день проведения ВМИ является положительным прогностическим фактором наступления беременности.

* * *

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К КОРРЕКЦИИ РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНОЙ НЕЭФФЕКТИВНОЙ ИМПЛАНТАЦИЕЙ

И.Д. Гюльмамедова[1,2], Т.Ф. Татарчук[2], П.А. Базанов[1], И.А. Кузнецова[1], О.С. Доценко[3], Е.А. Гюльмамедова[2]

[1]ВитроКлиник, Москва, Россия; [2]ГУ «И ПАГ НАМН Украины»; [3]ДонНМУ им. М. Горького, Донецк, Украина

Привычная неэффективная имплантация (ПНИ) — отсутствие клинической беременности при эмбриотрансфере хотя бы 4 эмбрионов в 3 (по некоторым авторам в 2) свежих или криоциклах, в которых эмбрионы хорошего качества перенесены женщинам в возрасте до 40 лет.

Цель исследования — повысить частоту наступления беременности у женщин с ПНИ путем оптимизации маточно-эндометриального, иммунологического факторов, стратегии эмбриотрансфера.

Материал и методы. Применяли клинические, инструментальные, морфологические (Noyes), иммуногистохимические (ИГХ), эмбриологические, статистические методы исследования; сканирующую электронную микроскопию (СЕМ) на фоне десинтизация гипофиза а-ГнРГ и ЗГТ. Методом стратификации 150 пациенток с ПНИ разделены на две группы: 1-я — 52 женщины с ПНИ, обследованы и пролечены, по предложенной авторами схеме; 2-я — 68 женщинам применяли стандартную схему обследования и лечения. Контрольная группа (КГ) 30 здоровых пациенток с физиологическими родами в анамнезе. Критерии включения: отсутствие отклонений в эндокринном и инфектологическом статусе, репродуктивный возраст, ПНИ. Критерии исключения — противопоказания к бемененности и проведению ВРТ, субмукозная миома, аномалии развития матки, эмбриональный фактор.

Результаты. По данным УЗИ тонкий эндометрий выявлен у 69,23% пациенток 1-й группы, у 59,09% — 2-й группы (p>0,05). Несоответствие эхографической структуры эндометрия дню менструального цикла у 51,28 и

43,94% соответственно (p>0,05). Исследование биоптата эндометрия — хронический эндометрит (ХЭ) у 69,23 и 60,61% пациенток соответственно (p>0,05). Число плазматических клеток маркеров ХЭ — (СД 138/Синдекан 1) на 1000 клеток стромы — 5,33±1,78 и 5,60±2,84 (p>0,05). Дефицит фазы пролиферации, гипоплазия, гипотрофия эндометрия наблюдались у 38,46% пациенток 1-й группы и 37,88% 2-й (p>0,05). Очаговая гиперплазия эндометрия в 23,08 и 23,08 случая (p>0,05). Результаты СЕМ на 6-й и 8-й день назначения прогестерона у 74,4 и 74,3% пациенток с ПНИ наблюдались хронологические и количественные отклонения формирования пиноподий; в КГ биоптатов с отсутствием и скудным количеством пиноподий не было. Оптимизация основных факторов имплантации позволила увеличить частоту наступления клинических беременностей на ЕТ (с учетом криоциклов) в 1-й группе в 3,6 раза (с 16,42% во 2-й группе до 59,26% в 1-й группе (p<0,05).

Выводы. Коррекция рецептивности эндометрия, совершенствование стратегии эмбриотрансфера — важный резерв достижения беременности у женщин с ПНИ.

* * *

ПРОФИЛАКТИКА ЭМБРИОХОРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ АНАМНЕЗЕ НЕУДАЧ ЭКО

Е.А. Девятова, Э.В. Вартанян, К.А. Цатурова, П.А. Кирюшенков

ООО «Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки», Москва, Россия

У женщин с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в анамнезе дефектная имплантация и плацентация обусловлены рядом причин. Циркулирующие антифосфолипидные антитела (АФА) и волчаночный антикоагулянт (ВА) — одна из наиболее частых причин неудач реализации репродуктивной функции, препятствующая нормальной плацентации. Повышение показателей допплерометрии на уровне маточных артерий (МА) на 11—13-й неделе гестации ассоциировано с высоким риском неблагоприятных исходов. Мы считаем перспективным применение допплерометрии на 7—9-й неделе гестации у пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе для оценки адекватности плацентации и прогнозирования риска эмбриохориальной недостаточности.

Цель исследования — с помощью допплерометрии оценить особенности структуры хориона и показатели гемодинамики на уровне МА у пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе.

Материал и методы. Пилотное проспективное исследование. Критерии включения: возраст моложе 45 лет, анамнез неудач ЭКО и акушерских ос-

ложнений (потери в сроке ⩾6 нед, преэклампсия, перинатальная смертность), наличие ВА, АФА, антител к хорионическому гонадотропину человека (АТ-чХГ) и их сочетаний. Критерии исключения: возраст старше 45 лет, отсутствие анамнеза неудач ЭКО и акушерских осложнений, тяжелые экстрагенитальные заболевания. 1-я группа (n=42) — пациентки, обратившиеся для проведения ЭКО; 2-я группа (n=38) — беременные после ЭКО на сроке 7—9 нед, обратившиеся к гемостазиологу. Пациенткам 1-й группы проводилась коррекция показателей гемостаза до процедуры ЭКО. Для оценки эмбриональных и экстраэмбриональных структур применяли трансвагинальное ультразвуковое исследование и допплерографию (сканер MyLab 70, «Esaote», Италия). Математическую обработку результатов проводили с использованием методов описательной статистики. Различия считали достоверными при p<0,05.

Результаты. По данным сонографии на 7—9-й неделе гестации ретрохориальную гематому, сопровождавшуюся клиническими проявлениями, выявляли чаще во 2-й группе (42,1% против 28,6%; p<0,05). Индекс резистентности (RI) на уровне МА <0,83 чаще отмечался у беременных 1-й группы (69,0% против 18,4%; p<0,05). Масса тела новорожденных во 2-й группе была достоверно ниже (2734±341 г против 3 442±256 г; p<0,05), состояние всех детей при рождении удовлетворительное.

Выводы. Наличие ретрохориальной гематомы, повышение RI на уровне МА, вероятно, обусловлено иммунологическими и гемостазиологическими нарушениями у женщин с ВА, АФА, АТ-чХГ и неудачами ЭКО в анамнезе. Проведение гемостазиологической коррекции перед ЭКО и в течение первой волны инвазии трофобласта может снизить риск дефектной плацентации и акушерских осложнений.

* * *

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРЕНОСА СЕЛЕКТИВНОГО ЭМБРИОНА ПРИ МНОГОКРАТНЫХ НЕУДАЧАХ В КРИОПРОТОКОЛАХ

В.В. Литвинов[1], А.Н. Сулима[2, 3], В.В. Вороная[2]

[1]Клиника репродукции человека «Альтравита», ООО «ЭКО Центр», Москва, Россия; [2]Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия; [3]ООО «Медицинская клиника «Ваш Доктор», Симферополь, Россия

Многократные неудачи ВРТ в криопротоколах продолжают оставаться перспективным для изучения направлением. Выделяют два основных фактора неудач ВРТ — эмбриональный и имплантационный. В настоящее время получение высокого качества бластоцисты не представляется для эмбри-

олога непреодолимым препятствием при наличии адекватного качества ооцитов и сперматозоидов. А вот с подготовкой эндометрия задача намного сложнее. В 2006 г. лауреат Нобелевской премии Роберт Эдвардс назвал имплантацию эмбриона «последним барьером ВРТ». Диагностика состояния эндометрия и поиск медикаментозных средств, повышающих рецептивность эндометрия у пациенток с многократными неудачами ВРТ, и будет способствовать оптимизации подготовки эндометрия к имплантации эмбриона в период нидации и повышению процента благоприятных исходов ВРТ.

Цель исследования — повышение эффективности переноса эмбриона при многократных неудачах в криопротоколах ВРТ на заместительной гормональной терапии (ЗГТ) с проблемным эндометрием.

Материал и методы. В исследование включены 183 протокола у 49 пациенток репродуктивного возраста с многократными неудачными попытками эмбриотрансфера (два и более) в криопротоколах на ЗГТ, которые были разделены на две группы.

1-я группа — 49 пациенток, которые ранее с целью подготовки эндометрия к криопереносу со 2-го дня овариально-менструального цикла (ОМЦ) получали ЗГТ — пероральная форма эстрадиола валерата, в 2 протоколах и более, закончившихся неудачей (134 протокола). Всем пациентам проводилась лечебно-диагностическая гистероскопия до эмбриотрансфера (минимум 1 раз). В 49,2% при гистологическом исследовании диагностирован гипо/гиперпластический процесс; в 40,4% случаев — хронический эндометрит и только в 10,4% патологические изменения в эндометрии не выявлены.

2-я группа — эти же 49 пациенток, которые в цикле последующего криопротокола со 2-го дня ОМЦ получали ЗГТ — пероральную форму 17β-эстрадиола. Поддержка лютеиновой фазы проводилась дидрогестероном. Эмбриотрансфер в обеих группах — на 5-е сутки приема дидрогестерона селективной размороженной бластоцисты.

Результаты. Первые результаты в исследуемых группах показали статистически достоверную разницу в визуализации структуры и толщины эндометрия по данным трансвагинального УЗИ на 10-й и 14-й день у пациенток, получавших пероральную форму 17β-эстрадиола ($p<0,05$). В 1-й группе толщина эндометрия на 10-й день составила 6,8±0,3 мм, во 2-й группе — 8,2±0,5 мм. На 14-й день — 7,3±0,1 и 9,2±0,2 мм соответственно по группам. Эффективность наступления клинической беременности в криопротоколе у пациенток 2-й группы с подготовкой эндометрия пероральной формой 17β-эстрадиола составила 34,7% (из 49 пациенток у 17 наступила беременность).

Выводы. Использование пероральной формы 17β-эстрадиола в схемах подготовки эндометрия к переносу криоконсервированных эмбрионов у пациенток репродуктивного возраста с многократными неудачами в анамнезе позволяет в 34,7% случаев получить наступление клинической беременно-

сти. Положительный результат, вероятнее всего, связан с повышением рецептивности эндометрия к молекуле 17β-эстрадиола и особенностями ее метаболизма в организме.

* * *

«ТОНКИЙ» ЭНДОМЕТРИЙ В ПРАКТИКЕ РЕПРОДУКТОЛОГА: ИММУНОТЕРАПИЯ ИЛИ СКРЕТЧИНГ ЭНДОМЕТРИЯ? ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

О.В. Лысенко[1], Ю.В. Занько[1], Т.А. Рождественская[1], Т.Д. Надирашвили[2]

[1]УО «ВГМУ», ЦСЗ БИНА, Витебск, Республика Беларусь; [2]ЦСЗ БИНА, Витебск, Республика Беларусь

В настоящее время хронический эндометрит является одной из причин неудач имплантации у пациенток, вступающих в программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), занимая в структуре внутриматочной патологии у пациенток с бесплодием ведущее место (65,2%). Существуют разные направления ведения пациенток с данной патологией. Одни исследователи обращают наше внимание на существующий при данной патологии иммунный дисбаланс, что дает возможность использования иммунотерапии у данного контингента женщин. Еще одним направлением, дающим дополнительный шанс к повышению имплантации, активно обсуждаемым в последние годы, является локальное повреждение (скретчинг) эндометрия. Тем не менее точка в этом вопросе не поставлена, а полученные разными авторами результаты в этом направлении носят противоречивый характер.

Цель исследования — обосновать возможность применения рекомбинантного интерлейкина-2 (IL-2) человека у пациенток позднего репродуктивного возраста с «тонким» эндометрием перед применением экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и сопоставить частоту наступления беременности после проведения адекватной иммунотерапии и скретчинга эндометрия.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились четыре группы женщин. Основная группа — 25 пациенток позднего репродуктивного возраста без репродуктивных проблем с гистологически подтвержденным хроническим эндометритом. **1-я** основная группа сравнения — 20 женщин позднего репродуктивного возраста без репродуктивных проблем с эндометрием ранней стадии фазы пролиферации. **2-я** основная группа — 24 пациентки позднего репродуктивного возраста с «тонким» эндометрием, прошедшие курс лечения рекомбинантным IL-2 перед проведением ЭКО. 2-я группа сравнения — 16 женщин позднего репродуктивного возраста с

«тонким» эндометрием, которым перед проведением ЭКО произведен скретчинг эндометрия. Пациентки 2-й основной группы и 2-й группы сравнения имели в анамнезе неудачные попытки ЭКО при переносе эмбрионов хорошего качества.

Определение IL-2, IL-4, TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-γ производили по общепринятой методике, основанной на методе твердофазного иммуноферментного анализа при помощи наборов реагентов производства АО «Вектор-Бест» (Россия). Всем пациенткам 2-й основной группы проводилось трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза в 2D-режиме в первую и вторую фазы менструального цикла до и после лечения рекомбинантным IL-2. Статистическая обработка данных осуществлялась с применением прикладного программного пакета Statistica 6.0 («StatSoft, Inc.», 1994—2001), адаптированного для медико-биологических исследований. Во всех случаях критическое значение уровня значимости принималось $p<0,05$ (5%).

Результаты. У пациенток позднего репродуктивного возраста с хроническим эндометритом (1-я основная группа) найдена дисфункция секреции цитокинов мукозального иммунитета, которая выражается в статистически значимом снижении в аспирате из полости матки концентрации IL-2 и IL-10 ($p<0,0001$) и повышении содержания TNF-α, IL-1β, IL-6 и IL-8 ($p<0,0001$) по отношению к 1-й группе сравнения.

Пациенткам 2-й основной группы был назначен рекомбинантный IL-2 в дозе 500 000 МЕ внутривенно капельно на 400 мл физиологического раствора 1 раз в 3-е суток, всего 5 инфузий. Выбор препарата основывался на статистически значимом снижении концентрации IL-2 на локальном уровне при хроническом эндометрите. Толщина эндометрия пациенток 2-й основной группы до проведения лечения составила в первую фазу менструального цикла (10—12-й день) 4,6±1,2 мм, во 2-ю (20—23-й день) — 5,2±1,2 мм. Толщина эндометрия статистически не различалась между фазами цикла ($p>0,05$). Через месяц после проведенного лечения толщина эндометрия во 2-й основной группе составила в первую фазу — 6,6±1,3 мм (статистически значимо больше, чем до лечения; $p<0,05$), во вторую фазу — 7,0±1,1 мм (статистически значимо больше, чем до лечения; $p<0,05$). Через 2 мес толщина эндометрия в этой группе составила в первую фазу — 7,7±1,0 мм (статистически значимо больше, чем до лечения; $p<0,05$), во вторую — 7,3±1,3 мм (статистически значимо больше, чем до лечения; $p<0,05$). Таким образом, толщина эндометрия статистически значимо увеличивается после лечения рекомбинантным IL-2.

Во 2-й группе сравнения пациенткам был проведен скретчинг эндометрия в менструальном цикле, предшествующем ЭКО.

Далее мы сравнили частоту наступления клинической беременности после проведения ЭКО у пациенток 2-й основной группы и 2-й группы срав-

нения. При этом мы не нашли статистически значимых различий по этому показателю между группами (χ^2=0,1; p>0,05).

В рамках настоящего исследования мы не проводили анализ частоты наступления клинической беременности в программах ЭКО женщин, которым назначался рекомбинантный IL-2 и проводился скретчинг эндометрия, с пациентками, которым данное лечение не проводилось. Также на настоящий период времени мы не смогли провести анализ между группами по показателю *baby home rate*, поскольку клинические случаи еще не завершены.

Выводы. Патогенетически обоснованное применение рекомбинантного IL-2 у пациенток с «тонким» эндометрием приводит к статистически значимому увеличению его толщины. Отсутствуют статистические различия по показателю частоты наступления клинической беременности при проведении иммунотерапии рекомбинантным IL-2 и скретчинга эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с «тонким» эндометрием и неудачными попытками ЭКО в анамнезе. Исследования в этом направлении следует продолжить.

* * *

ИММУННАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОМЕТРИЯ КАК ПРИЧИНА НАРУШЕНИЯ ИМПЛАНТАЦИИ

Е.А. Михнина[1], Н.И. Давыдова[2], Н.В. Бычкова[2]

[1]ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта», Санкт-Петербург, Россия; [2]ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова» МЧС России

Цель исследования — изучить взаимосвязь показателей местного и системного иммунитета, характеризующих как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ, с уровнями антител у женщин с невынашиванием беременности и неудачными попытками ЭКО в сроки «окна имплантации» при латентной инфекции и определить принципы этиопатогенетической терапии.

Материал и методы. Обследованы 82 женщины репродуктивного возраста, имевших 123 самопроизвольных выкидыша на ранних сроках беременности и 102 неудачных попытки ЭКО. Всем женщинам проводилось гормональное, гематологическое, бактериологическое, гистологическое и иммунологическое обследования.

Результаты. При обследовании секрета цервикального канала наиболее часто выявлялась микоплазменная (уреаплазма) синергентная инфекция и инфицированность цитомегало-, Эпштейна—Барр, VI типом вирусами. Персистирующая вирусная инфекция по результатам ПЦР слюны установлена у 20% женщин. При серологическом обследовании у 47% женщин вы-

явлены диагностические титры антител к *Chlamydia tr.* (IgG, IGgMOMP/pgp3, IgGHSP60, IgA). У 67% женщин установлены высокие титры антител к b-2 гликопротеину, к аннексину V, к протромбину, к АФА, повышение волчаночного антикоагулянта. При морфологическом обследовании в 54% случаев эндометрий не соответствовал дню исследуемого цикла, у 32% обследованных преобладала мононуклеарная инфильтрация стромы (1-я группа), у 68% — фиброз стромы (2-я группа). Инфицированность эндометрия в 1-й группе была у 77% женщин, во 2-й группе — у 53,6% (p=0,026, коэффициент Fisher). Популяция лимфоцитов инфильтрата эндометрия женщин 1-й группы характеризовалась достоверно превышающими в сравнении со 2-й группой: количеством TNK-лимфоцитов CD3+ (CD56+CD16)+, «дубль» позитивных Т-лимфоцитов CD4+, CD8+, NK-клеток CD3–(CD16+CD56)+, с доминированием NK-клеток CD56+, а также активированных NK-клеток CD3—CD8+, Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркер активации HLADR — CD3+HLA+, содержанием аутоВ-клеток CD19+5+. В эндометрии 1-й группы было снижено содержание гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF). Количество в крови субпопуляций NK-клеток (CD56+ и CD16+), NK-клеток, экспрессирующих HLA DR, и цитотоксическая активность TNK-лимфоцитов были достоверно выше в 1-й группе. В обеих группах выявлены прямые значимые корреляционные связи между количеством лимфоцитов в эндометрии и крови и повышенными уровнями антител как к инфекционным агентам, так и к собственным белкам.

Выводы. Латентная внутриклеточная инфекция обусловливает поликлональную активацию В-лимфоцитов, сопровождающуюся активацией антителообразования, что приводит к изменению чувствительности ткани эндометрия к гормональной стимуляции (нарушение экспрессии рецепторов половых стероидов (Е.А. Михнина, 2009), несоответствию морфологического строения эндометрия исследуемому дню цикла, отсутствию GM—CSF в эндометрии. Активация NK-клеток CD56+, экспрессирующих CD62L, способствует эндотелиальной дисфункции, приводящей к тромбозу сосудов эндометрия и отслойке хориона.

Заключение. При выявлении латентной внутриклеточной инфекции в сочетании с активным иммунным ответом, аутоиммунным характером воспалительного процесса при планировании беременности необходимо проводить комплексную этиопатогенетическую терапию, основным компонентом которой, кроме антибактериальной и противовирусной, является иммуносупрессивная (плазмофорез).

* * *

DECIDUA — ЗНАКОМАЯ И НЕИЗВЕСТНАЯ

А.И. Никитин

Балтийский институт репродуктологии человека, Санкт-Петербург, Россия

Гравидарная перестройка эндометрия — процесс, обеспечивающий имплантацию эмбриона. В настоящее время в качестве ее основных признаков рассматриваются изменения поверхностного эпителия эндометрия в виде появления пиноподий и децидуализация стромы эндометрия с формированием децидуальной оболочки — материнской части плаценты. Однако и исследователей, и врачей всегда «ставят в тупик» случаи внематочных беременностей: трубных, шеечных, яичниковых и даже брюшных. Ведь в этих органах нет эндометрия. Как в таких случаях происходит имплантация бластоцисты?

Цель исследования — анализ данных, касающихся механизмов развития внематочных беременностей.

Материал и методы. Фактами, от которых следует отталкиваться при поиске ответа на этот вопрос, являются обнаружение при патогистологическом исследовании «материала» внематочных беременностей участков децидуальной ткани в маточных трубах, сальнике, лимфоузлах, почках, селезенке и других органах. Важно отметить, что такие участки обнаруживались вне матки и при маточных беременностях.

Результаты. Поэтому у бластоцисты, оказавшейся вне матки, есть шанс имплантироваться, если в строме маточной трубы, яичника или какого-либо органа брюшной полости развивается децидуальная реакция. После имплантации «эктопическая децидуальная ткань» становится децидуальной оболочкой бластоцисты, которая как и при маточной беременности, выполняет те же функции, которые выполняет *decidua basalis* матки: снабжение эмбриона питанием, иммунологическую функцию, защиту зародыша от патогенных микроорганизмов и т.п. В результате вне матки развивается беременность, нередко — до срока.

Выводы. На основе собственного опыта и анализа данных литературы делается вывод о том, что эндометрий не является структурой с только ей присущей способностью претерпевать гравидарную трансформацию, а последнюю можно рассматривать как системную физиологическую реакцию клеток стромы не только эндометрия, но и других органов на рост в организме женщины прогестерона.

* * *

НОВЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ГИПОПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

К.Г. Серебренникова, С.Н. Кацалап, А.И. Алехин, М.Н. Твердикова, М.Н. Касанова

ЦКБ РАН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Фотодинамическая терапия — метод, основанный на воздействии патологической ткани светом, после предварительного введения в организм фотосенсибилизатора (фотодитазин), продуцирующий синглетный кислород, оказывающий цитостатический эффект, в том числе блокирующий интерлейкиновый каскад, продуктивное воспаление, что в последующем приводит к восстановлению структуры эндометрия. Для восстановления структуры эндометрия при хроническом эндометрите необходимо адекватное, циклическое развитие эндометрия в фолликулиновую и лютеиновую фазы цикла, а также адекватная синхронизация между рецепторами эндометрия, бластоцистой, желтым телом, локальной иммуносупрессией эндометрия для успешной имплантации и вынашивания беременности.

Способ фотодинамической терапии основан на селективном разрушении больных тканей посредством взаимодействия накапливающегося фотосенсибилизатора фотодитазина в клетках и поглощаемого им света. Молекула фотодитазина поглощает квант света и переходит в возбужденное триплетное состояние, что способствует вступлению ее в фотохимические реакции двух типов. Известно, что на завершающем этапе фотодинамического действия фотохимические реакции обоих типов приводят к деструктивным и стимулирующим эффектам, которые выражаются в разрушении жизненно важных структур клетки и ее гибели.

Фотохимическая реакция, которая возникает в результате поглощения молекулами фотосенсибилизатора квантов света, вызывает апоптоз клеток, накопивших фотосенсибилизатор, индуцирует рост фибробластов и синтез коллагена.

Цель исследования — повышение эффективности лечения пациенток с гипоплазией эндометрия (подтвержденным хроническим эндометритом) методом фотодинамической терапии (ФДТ).

Материал и методы. Пациентки (n=68) были разделены на две группы. Основная группа составила 32 пациентки. С ними использовалась внутриматочная фотодинамическая терапия, а в группе сравнения, которую составили 36 пациенток, использовалось традиционное лечение: антибиотики, противовоспалительные препараты, антигистаминные, дезинтоксикационные средства, иммуномодуляторы и витамины.

УЗИ малого таза проводилось всем до и после ФДТ, а также во 2-й группе после медикаментозной терапии.

Результаты. В динамике лечения (5-е, 12-е сутки после ФДТ) эхографическая картина менялась в пользу структуризации эндометрия дням менструального цикла (м-эхо 9±1,5 мм), 5 пациенток закончили цикл лечения и на 5-й день менструального цикла, эндометрий по эхографической картине восстановился соответственно дню менструального цикла. Пациентки были переведены в свои клиники для дальнейшего наблюдения.

При комплексном лечении больных 2-й группы терапевтический эффект не был достигнут. Как при начале терапии, так и после нее м-эхо составило 0,4±0,01 мм.

Выводы. Таким образом, использование ФДТ внутриполостным методом, динамическое наблюдение в течение 1,5—2 менструальных циклов позволяют добиться стойкого клинического эффекта и способствуют более быстрому восстановлению менструальной и репродуктивной функции.

* * *

ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА В ПЕРИОД «ОКНА ИМПЛАНТАЦИИ» ПО УРОВНЮ МРНК ГЕНА *VEGFA*

В.К. Таболова, И.Е. Корнеева, А.Е. Донников, О.В. Бурменская

«Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Морфофункциональное состояние эндометрия вносит существенный вклад в эффективность программ ВРТ. У пациенток с неудачными попытками ЭКО в анамнезе частота хронического эндометрита (ХЭ) составляет от 30 до 60%. Для диагностики ХЭ проводят гистологическое исследование соскоба эндометрия на 7—10-й день менструального цикла, и ведущим критерием при этом является наличие плазматических клеток. Для оценки рецептивности эндометрия исследуется биоптат эндометрия в среднюю стадию фазы секреции. Представляется актуальным дальнейший поиск универсальных маркеров, которые позволяли бы при одном заборе соскоба (или биоптата) эндометрия выявить наличие воспаления в эндометрии, оценить состояние рецепторного аппарата, а также служить основой для разработки тактики прегравидарной подготовки.

Цель исследования — разработать критерии диагностики ХЭ по профилю экспрессии мРНКгенов в эндометрии в период «окна имплантации».

Материал и методы. Исследование случай—контроль, включающее 33 пациентки с ТПБ. Всем пациенткам в I фазу менструльного цикла были проведены гистероскопия и диагностическое выскабливание эндометрия. 1-ю группу составили 15 пациенток, у которых при гистологическом исследовании соскобов эндометрия обнаружены плазматические клетки; 2-ю группу —

18 пациенток, у которых плазматические клетки не были обнаружены. В следующем менструальном цикле всем женщинам в период «окна имплантации» была взята пайпель-биопсия эндометрия. Критерии включения: возраст <37 лет; овуляторный цикл; две безуспешные попытки ЭКО. Критерии исключения: толщина эндометрия <8 мм в период «окна имплантации», противопоказания для проведения программы ЭКО, гинекологические заболевания: миома матки, эндометриоз, ПКЯ. В биоптатах эндометрия в среднюю стадию фазы секреции методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени проанализирован уровень мРНК 39 генов: маркеров ростовых факторов, цитокинов, поверхностных маркеров клеток иммунной системы, матриксных металлопротеиназ, генов гомеобокса, циклооксигеназы, эстрогенового и прогестеронового рецепторов; маркеров апоптоза.

Результаты. Анализ экспрессии мРНК 39 генов показал, что уровень экспрессии мРНК только 4 генов (*VEGFA, $VEGFA_{189}$*, *IGFBP1*, *IL-2*) у пациенток с плазмоцитами достоверно различался с уровнем экспрессии мРНК генов при их отсутствии. Уровень мРНК гена *VEGFA* у пациенток 1-й группы составил Me=0,392 (0,228—0,548) и был в 1,7 раза выше уровня мРНК гена женщин 2-й группы (p=0,008). Уровень мРНК гена $VEGFA_{189}$ у пациенток 1-й группы составил Me=0,240 (0,196—0,430) и был в 2,4 раза выше уровня мРНК гена женщин 2-й группы (p=0,011). Уровень мРНК гена *IGFBP1* у пациенток 1-й группы составил Me=0,0003634 (0,0000245—0,0010467) и был в 16,6 раза выше уровня мРНК гена женщин 2-й группы (p=0,032). По результатам многофакторного регрессионного анализа был выбран единственный независимый информативный маркер VEGFA, позволяющий диагностировать наличие ХЭ во II фазу цикла. Согласно проведенному ROC-анализу, высокий уровень экспрессии мРНК VEGFA ассоциирован с наличием плазматических клеток в I фазе менструального цикла. Пороговым значением выбран уровень экспрессии, равный 0,250. Площадь под кривой составила 0,778 (0,612—0,943). Чувствительность и специфичность модели в области порогового значения составили 64 и 89% соответственно.

Выводы. Экспрессия мРНК гена *VEGFA* (>0,250) в среднюю стадию фазы секреции ассоциирована с наличием ХЭ (чувствительность 64%, специфичность 89%).

★ ★ ★

КРИОКОНСЕРВАЦИЯ И ХРАНЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО МАТЕРИАЛА

МЕТОДЫ КРИОКОНСЕРВАЦИИ В ВРТ

Д. Морролл

Университет Лидса, Великобритания

Криоконсервация является важной составляющей вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), когда репродуктивные клетки можно заморозить для использования с целью наступления беременности позже. Она относится к ряду сценариев, хотя чаще всего подразумевает использование эмбрионов, полученных в процессе ЭКО/ИКСИ, и дополняет перенос свежих эмбрионов. Либо может быть принято решение о криоконсервации всех эмбрионов и отсрочке переноса эмбриона либо в качестве наиболее предпочтительного варианта, либо по клиническим показаниям (например, риск развития СГЯ). Кроме того, эффективные технологии криоконсервации играют решающую роль в сохранении детородной функции и могут применяться к сперме, ооцитам, зиготам, эмбрионам, а также к тканям яичек и яичников.

Если рассматривать только ооциты и эмбрионы, в настоящее время тенденция далека от давно использующихся методик медленной заморозки, все чаще используются технологии витрификации. Что касается зрелых ооцитов и бластоцист, ясно, что витрификация является более эффективным подходом, но можно добиться таких же результатов, используя оба подхода для эмбрионов на стадии дробления (для информации см. Эдгар и Гук, 2012; Альфа, 2012).

При медленном замораживании выбор вещества для криоконсервации зависит от стадии: пропандиол (PrOH) чаще используется для зигот и эмбрионов на стадии дробления, диметилсульфоксид (DMSO) — для эмбрионов на стадии дробления и морул, а глицерин — для бластоцист. Для витрификации используется сочетание этиленгликоля (EG), либо PrOH, либо диметилсульфоксида для всех стадий от ооцитов до бластоцист, при этом по всем методам сообщается о хороших показателях. Предполагается, что диметилсульфоксид более оптимален для ооцитов, но это может быть результатом большего количества публикаций, а не данных по прямому сравнению.

Лабораториям также приходится выбирать между открытыми и закрытыми устройствами, при этом первые сопряжены с теоретическим риском перекрестного заражения и инфекции вследствие потенциального воздей-

ствия патогенов, содержащихся в жидком азоте. Точно понятно, что выбор устройства также оказывает влияние на процедуру витрификации и обращение с образцами.

Выводы. В то время как медленное замораживание все еще играет важную роль, развитие витрификации привело к появлению более полноценных и эффективных технологий криоконсервации, которые можно использовать в клинической практике, например, заморозка всех эмбрионов для переноса в нестимулируемом цикле или для ускорения генетического анализа в рамках ПГС/ПГД.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ученые Альфа в репродуктивной медицине (2012 г.). Согласие Альфа по поводу ключевых показателей криоконсервации и основных этапов: результаты экспертного заседания. *Репродуктивная биомедицина онлайн.* 2012;25:146-167. [1. Alpha Scientists in Reproductive Medicine (2012) The Alpha consensus meeting on cryopreservation key performance indicators and benchmarks: proceedings of an expert meeting. *Reproductive BioMedicine Online.* 2012;25:146-167].
2. Эдгар Д. и Гук Д. Критическая оценка криоконсервации (медленная заморозка против витрификации) человеческих ооцитов и эмбрионов. *Дополнение по репродуктологии человека.* 2012;18:536-554. [Edgar D, Gook D. A critical appraisal of cryopreservation (slow cooling versus vitrification) of human oocytes and embryos. *Human Reproduction Update.* 2012;18:536-554].

* * *

МЕСТО КРИОБИОЛОГИИ В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ. ТЕОРИЯ КРИОВОЗДЕЙСТВИЯ НА ЭМБРИОН

Я.К. Владимиров[1], Д. Тачева[1], А. Диез[2]

[1]Отделение ЭКО, SBALAGRM-Sofia, София, Болгария; Факультет биологии Софийского университета Св. Климента Охридского, Болгария;
[2]IGENOMIX, Валенсия, Испания; Отдел акушерства и гинекологии; Университет Валенсии, Испания

Криоконсервация эмбрионов является важным аспектом в лечении бесплодия. В последние годы доля успешных результатов процедур ВРТ значительно увеличилась благодаря этой методике. Имеются медицинские данные, свидетельствующие о том, что перенос размороженных эмбрионов проходит более эффективно по сравнению с переносом свежих эмбрионов.

Цель исследования — представить потенциальный биологический механизм, который может отвечать за положительные эффекты замораживания/размораживания эмбрионов в процедурах ВРТ.

Материал и методы. Мы полагаем, что метод криоконсервации — это не только технология, используемая для хранения эмбрионов, но также метод обработки эмбрионов, который может потенциально увеличить показатель

успешного исхода для бесплодных пар. Ряд молекулярных механизмов может объяснить более высокий процент успеха переноса эмбрионов при использовании размороженных эмбрионов по сравнению со свежими эмбрионами у женщин позднего репродуктивного возраста, включая высокую частоту выкидышей, в случаях переноса размороженных бластоцист по сравнению со свежими эмбрионами на раннем этапе расщепления эмбриона и более высокие перинатальные параметры, рожденных детей, после переноса размороженных эмбрионов.

Результаты. Ряд источников указывает на то, что эмбрион не является пассивной группой делящихся клеток, а являются скорее живым организмом, который борется за выживание, если условия его жизни неблагоприятны. Ранние этапы эмбрионального развития являются критическим шагом в жизни человека. Эмбрионы обладают способностью адаптироваться, развиваться и при различных условиях демонстрировать различия в наборах экспрессирующих генов. Таким образом, жизнь эмбриона логически зависит от процедур замораживания и оттаивания. Оттаивание эмбрионов вызывает стресс. Контролируемый стресс не обязательно оказывает пагубное воздействие, потому что он вызывает феномен, который препятствует нескольким известным биологическим реакциям, направленным на восстановление повреждения митохондрий, а также нарушение формирования мембраны и структуры белка. Термин для описания благоприятных биологических реакций для снижения контакта с факторами, вызывающими стресс, известен как гормезис. Таким образом, логично, что замораживание и размораживание эмбрионов — это способ запустить эндогенные реакции выживаемости и восстановления у предимплантационных эмбрионов.

Выводы. Этот тезис обобщит роль криоконсервации в активации процесса гормезиса с сохранением митохондриальной функции, улучшением выживаемости и влиянием на процесс имплантации, выкидыша и развития беременности.

* * *

ВЛИЯНИЕ ВИТРИФИКАЦИИ НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И ЛОКАЛИЗАЦИЮ МЕЙОТИЧЕСКОГО ВЕРЕТЕНА ДЕЛЕНИЯ ООЦИТОВ

Н.А. Будерацкая, Ю.В. Гонтар, И.Е. Ильин, С.В. Лавриненко, О.И. Парницкая, Е.И. Ильина, Э.В. Капустин, Ю.И. Геревич

Медицинский центр ИГР, Киев, Украина

Наличие первого полярного тела не всегда свидетельствует о зрелости яйцеклетки. Только после визуализации мейотического веретена второго деления мейоза можно утверждать, что ооцит находится на стадии метафазы II,

зрелый и готовый к оплодотворению. Оценку морфологических характеристик и локализации мейотического веретена по отношению к первому полярному телу можно использовать как предиктор криостойкости ооцитов и качества полученных из них эмбрионов.

Цель исследования — определение влияния витрификации на морфологию и локализацию веретена второго деления мейоза ооцитов человека. Для достижения поставленной цели была разработана классификация морфологических форм мейотического веретена ооцита и его размещения по отношению к первому полярному телу.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе «Медицинского центра ИГР» с октября 2016 г. по апрель 2017 г. Проанализировано 177 донорских яйцеклеток на наличие мейотического веретена с помощью поляризационной системы Oosight («Hamilton Thorne», США). Были разработаны следующие критерии оценки морфологических вариантов веретена деления: A — компактное, ромбовидное, с четкими краями; B — изменена форма, размытые края; C — слабая визуализация; D — визуализация на границе полярного тела и цитоплазмы (телофаза I); E не визуализируется; F — изменена ориентация оси веретена по отношению к полярному телу; G — увеличено в размере. Угол размещения мейотического веретена относительно полярного тела классифицирован по следующим параметрам: a — 0—20°; b — 21—45°; c — 46—90°; d — 91—180°. Ооциты до и после криоконсервации оценивались на наличие мейотического веретена с учетом разработанной нами градации. Статистические гипотезы проверялись с помощью критериев t, χ^2 при уровнях значимости $p<0{,}05$, $p<0{,}025$, $p<0{,}005$.

Результаты. После криоконсервирования жизнеспособными явились 92,6% (n=164) яйцеклеток. 46,3% (n=82) свежевыделенных ооцитов имели компактное веретено деления, однако после криоконсервирования количество таких яйцеклеток уменьшилось до 33,3% (n=59) и данная разница определена как статистически значимая ($p<0{,}025$). Также уменьшилось количество ооцитов в группе C со слабой визуализацией веретена с 24,2 (n=43) до 15,3% (n=27), что также статистически значимо ($p<0{,}05$). Уменьшение количества ооцитов категорий A и C произошло за счет изменений в структуре веретена, характеристики которого стали отвечать другим категориям. Так, после витрификации, в 5,1% (n=9) случаев появились ооциты категории E, где веретено не было визуализировано, что может свидетельствовать о его разрушении. Были выявлены ооциты с веретеном категории D — на стадии телофазы, которые составляли 9,6% (n=17), что указывает на преждевременную активацию ооцита, т.е. до введения сперматозоида. После витрификации были установлены статистически значимые изменения локализации мейотического веретена в группе a с 46,89% (n=83) до 29,94 (n=53) ($p<0{,}005$).

Выводы. Выявлено, что процесс криоконсервирования отражается на структуре и размещении мейотического веретена вплоть до его разрушения.

Впервые показано, что факторы криоконсервирования могут индуцировать преждевременную активацию ооцитов, что приводит к неблагоприятным последствиям для качества эмбрионов.

* * *

ВЛИЯНИЕ КРИОКОНСЕРВАЦИИ НА ГЕНЕТИЧЕСКУЮ И ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ ЦЕЛОСТНОСТЬ СПЕРМАТОЗОИДА

А.М. Кульчицкая[1], Р.А. Шафеи[2], Н.П. Макарова[1], Е.В. Кулакова[1], А.Г. Бурдули[1], Е.А. Калинина[1]

[1]ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Одним из факторов селекции сперматозоидов *in vivo* является их способность связываться с гиалуроновой кислотой (ГК), входящей в состав оболочек ооцита. В настоящее время в медицине используют тесты на функциональную зрелость сперматозоидов по их связыванию с гиалуроновой кислотой, а также проводят ИКСИ с предварительной селекцией сперматозоидов по их связыванию с ГК. Было показано, что сперматозоиды, обладающие способностью к связыванию с ГК, обладают лучшей морфологией, а также содержат меньше разрывов ДНК, была выявлена корреляция между показателем способности к связыванию с ГК и характеристиками оплодотворения и развития эмбриона: показателем оплодотворения, качества эмбрионов, показателей имплантации и клинической беременности. Однако остается дискуссионным вопрос о сохранении связи между целостностью ДНК сперматозоида и его способностью к связыванию с ГК после криоконсервации, так как в настоящее время в мировой литературе нет данных по этой теме, в связи с чем настоящая работа является уникальной.

Цель исследования — оценить связь между показателем целостности ДНК сперматозоидов и их способностью к связыванию с гиалуроновой кислотой до и после проведения криоконсервации.

Материал и методы. При проведении исследования сравнивали три группы: контрольная группа (чистая фракция сперматозоидов, полученная при помощи центрифугирования в градиенте плотности), 1-я группа (воздействие криопротектора без полного цикла замораживания—оттаивания) и 2-я группа (полный цикл криоконсервации). Во всех группах измеряли показатели подвижности, жизнеспособности, морфологии, а также проводили тест на генетическую целостность (Halosperm, Halotech) и способность связываться с ГК (HBA test, Origio). Криоконсервацию проводили с использованием криопротектора на основе глицерина и яичного желтка (TEST Yolk Buffer with Glycerol and Gentamicin, Irvine Scientific). Для статистического

анализа использовали критерий Фридмана, *W*-критерий Уилкоксона и расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена с предварительной оценкой на предмет соответствия закону нормального распределения, используя критерий Шапиро—Уилка.

Результаты. Показано уменьшение доли сперматозоидов с целостной ДНК (95, 94, 91%; $p<0{,}001$) после обработки криопротектором и после полного цикла криоконсервации. Продемонстрировано снижение доли сперматозоидов, связавшихся с ГК, после применения криопротектора (94%) и после криоконсервации (93%) по сравнению с контрольной группой (96%) ($p<0{,}001$). Была выявлена прямая корреляционная связь между исходным показателем целостности ДНК и показателем жизнеспособности после завершения криоконсервации ($p=0{,}003$; $p=0{,}37$). Было выявлено отсутствие значимой корреляционной связи между исходным показателем связывания с ГК и показателями выживаемости сперматозоидов после завершения криоконсервации ($p>0{,}05$ во всех случаях). Установлена прямая корреляционная связь между показателем целостности ДНК сперматозоидов и долей сперматозоидов, связавшихся с ГК ($p<0{,}01$; $p=0{,}79$). Отмечали снижение выраженности данной корреляции в результате воздействия криопротектора ($p=0{,}594$) и проведения криоконсервации ($p=0{,}407$).

Выводы. В ходе нашей работы было показано, что прямая корреляционная связь между показателем целостности ДНК сперматозоидов и их способностью к связыванию с гиалуроновой кислотой снижается в результате проведения криоконсервации.

* * *

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В СПЕРМАТОЗОИДАХ ЧЕЛОВЕКА ПРИ КРИОКОНСЕРВАЦИИ

Н.П. Макарова, А.Ю. Романов, А.М. Красный, Е.А. Калинина, А.Г. Бурдули, Е.А. Кулакова

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Окислительный стресс определяется сдвигом равновесия между продукцией активных форм кислорода (АФК) и активностью антиоксидантных систем. Нарушение этого равновесия приводит к повышению концентрации АФК и повреждению различных клеточных компартментов. Тем не менее в настоящее время универсального метода оценки уровня окислительного стресса не существует. Уровень экспрессии глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы, предположительно, может быть использован для оценки

уровня окислительного стресса в сперматозоидах, поскольку эти ферменты участвуют в нейтрализации АФК.

Цель исследования — оценка влияния процедуры криоконсервации на уровень экспрессии генов глутатионпероксидазы (GPX1) и глутатионредуктазы (GSR) в сперматозоидах человека.

Материал и методы. 1-ю группу составили 15 образцов спермы фертильных доноров, 2-ю группу — 10 образцов спермы пациентов с бесплодием. Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на включение в исследование. Не было выявлено значимых различий при оценке клинико-анамнестических данных пациентов. Образцы эякулята были получены с помощью мастурбации после полового воздержания в течение 3—5 дней. Образцы спермы замораживали с использованием криопротектора на основе глицерина (SpermFreeze, «FertiPro», Бельгия) в соответствии с инструкцией производителя. Оценку объема, концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов проводили до и после криоконсервации. Экспрессию генов GPX1 и GSR в сперматозоидах определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. В качестве референсного гена был использован RPL19. Для статистического анализа использовали пакет статистических программ Statistica 10 («StatSoft», США) с применением тестов Уилкоксона и Манна—Уитни.

Результаты. Выявлено значимое повышение уровня экспрессии гена GPX1 при бесплодии (p=0,003), что говорит о более высоком уровне окислительного стресса в сперматозоидах пациентов с бесплодием. Установлено, что криоконсервация по-разному влияет на уровень экспрессии гена GPX1 в сперматозоидах фертильных доноров и бесплодных мужчин. Так, в 1-й группе при криоконсервации отмечено значимое повышение экспрессии гена GPX1 (p=0,047). В то же время во 2-й группе экспрессия гена GPX1 при криоконсервации, наоборот, снижалась (p=0,031). При этом после криоконсервации достоверных различий между группами сравнения выявлено не было.

Не было выявлено связи уровня экспрессии гена GSR с бесплодием или проведением процедуры криоконсервации (p>0,05), что может быть связано с преимущественным действием других антиоксидантных ферментов в сперматозоидах. Это позволяет сделать вывод о непригодности использования теста экспрессии гена глутатионредуктазы для определения уровня оксидативного стресса в сперматозоидах.

Выводы. Процесс криоконсервации-оттаивания сперматозоидов привел к повышению уровня окислительного стресса в группе фертильных мужчин, что соответствует данным литературы. Однако в группе бесплодных мужчин, которые имели изначально высокий уровень окислительного стресса, произошло его значительное снижение, приведшее к выравниванию уровня окислительного стресса после оттаивания в группах сравнения. Это позволяет предположить, что окислительный стресс в сперматозоидах преимуще-

ственно зависит от внешних факторов, а основным источником АФК являются лейкоциты, содержащиеся в эякуляте, а не сами сперматозоиды. Полученные данные подтверждают необходимость применения отмытых от семенной жидкости и лейкоцитов сперматозоидов для инсеминации и оплодотворения в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

* * *

ХРОМОСОМНЫЙ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС БЛАСТОЦИСТ ИЗ ВИТРИФИЦИРОВАННЫХ ООЦИТОВ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.Н. Павлова, Н.В. Андреева, Е.А. Петрова, К.О. Годунов, С.В. Вяткина, Н.В. Корнилов

Next Generation Clinic, Санкт-Петербург, Россия

Витрифицированные ооциты в большинстве клиник показывают стабильно хороший процент выживания, развития бластоцист и наступления беременностей. Это определило все более активное использование в программах донорства ооцитов для создания банков. Наряду с витрифицированными ооцитами в клинике используем «свежие» без значимых отличий в конечном проценте наступления беременности. Но на сегодня не определено, имеют ли бластоцисты, полученные из витрифицированных ооцитов, больший процент анеуплоидии или мозаицизма после тестирования методом NGS.

Цель исследования — определить, различается ли количество анеуплоидных, мозаичных эмбрионов в программах с витрифицированными (ВО) и «свежими» донорскими ооцитами (СО). Кроме того, мы попытались сравнить результаты программ с ВО и СО по различным параметрам, включающим процент оплодотворения, использования бластоцист хорошего качества для переноса, замораживания и частоту наступления клинической беременности.

Материал и методы. Для анализа программ были использованы — 185 программ с ВО и 155 программ — с СО. Программ с ВО и генетической диагностикой проведено — 55, программ с генетической диагностикой с СО проведено — 74.

Результаты. Эффективность программ с витрифицированными донорскими ооцитами составила: процент выживших ооцитов — 83%, частота оплодотворения — 77,3%, процент использованных бластоцист — 54,4%, частота наступления клинической беременности — 45%, частота многоплодия — 11%. Данные показатели сравнимы с показателями других клиник (Kuwayama, 2005, 2009; Fioravanti, 2007; Cobo, 2008, 2014). Эффективность программ СО: частота оплодотворения — 76%, процент использованных бластоцист — 68%, частота наступления клинической беременности — 40%,

частота многоплодия — 11%. Сравнение эффективности циклов с ВО и СО не выявило статистических отличий в проценте оплодотворения, а также в процентах КБ. Больший процент использованных бластоцист в циклах СО не является статистически достоверным. Было проведено сравнение результатов преимплантационного генетического тестирования бластоцист, полученных из ооцитов доноров как в программах с ВО, так и с СО. Выявлено, что и в группе ВО, и в группе СО — 60% генетически нормальных эмбрионов, 28% эмбрионов патологических, не пригодных для переноса и 12% эмбрионов-мозаиков по различным хромосомам.

Выводы. В циклах использования «свежих» ооцитов достоверно выше процент использованных бластоцист хорошего и отличного качества. Но различий в проценте бластоцист мозаичных или анеуплоидных из витрифицированных ооцитов не получено. Эффективное использование банка витрифицированных ооцитов может проводиться с учетом полученных данных.

* * *

ВЛИЯНИЕ КРИОКОНСЕРВАЦИИ НА СОСТОЯНИЕ МЕМБРАН СПЕРМАТОЗОИДОВ ЧЕЛОВЕКА

М.В. Плосконос[1], А.А. Николаев[2], М.В. Ушакова[2]

[1]ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия; [2]ФГБОУ ВО «Каспийский институт морского и речного транспорта», Астрахань, Россия

Важной проблемой современной репродуктивной медицины, связанной с необходимостью длительного хранения донорской спермы для дальнейшего использования ее в программах ВРТ, является восстановление жизнеспособности и функциональных характеристик гамет после криоконсервации. В течение замораживания/оттаивания гаметы подвергаются огромному стрессу, что может привести к изменению их подвижности и жизнеспособности, а состояние клеточной мембраны играет ключевую роль при этом. Необходимым условием жизнедеятельности всех клеток является поддержание фосфолипидной асимметрии клеточной мембраны: присутствие фосфатидилсерина (ФС) исключительно во внутреннем слое мембраны. Нарушение этой асимметрии и экспрессия ФС на внешнюю сторону мембраны являются ранним признаком апоптоза. Данные литературы о влиянии криоконсервации на экспрессию ФС очень неоднозначны.

Цель исследования — оценка влияния криоконсервации на биохимические изменения в мембране гамет, связанные с динамикой экспрессии ФС.

Материал и методы. Использовали эякуляты 38 фертильных доноров 22—40 лет, которые делили на две части: 1) контроль (до замораживания); 2) образцы подвергались замораживанию, хранились в жидком азоте (–196 °С)

в течение 48—72 ч, и оттаиванию по стандартной схеме (опыт). Криоконсервантом служила стерильная среда для замораживания (Sperm Freeze, Бельгия), которую используют в практике ВРТ. До замораживания и после оттаивания образцы исследовались на морфофункциональные критерии качества и на наличие маркера апоптоза — экспрессию ФС, которую выявляли, окрашивая гаметы конъюгированным с флуорохромом Аннексином-V (AnV), и йодистым пропидием (PI) («Becton Dickinson») с последующей флюоресцентной микроскопией.

Результаты. Восстановление подвижности гамет после криоконсервации, т.е. индекс выживания составил более 50%. После оттаивания эякулятов уменьшалось число живых неокрашенных (AnV–/PI–)-гамет в 2 раза по сравнению с контролем ($p<0,001$), а также живых, экспрессирующих ФС, (AnV+/PI–)-клеток. При этом увеличивалась доля мертвых (AnV–/PI+)-клеток и количество (AnV+/PI+)-гамет, вступивших в стадию позднего апоптоза. Индекс апоптоза (отношение числа (AnV+/PI–)-гамет (в %) в опыте к количеству таких клеток в контроле) имел значение меньше 1, что говорит о том, что применение криоконсервации для хранения спермы не вызывает индукции апоптоза у гамет фертильных мужчин.

Выводы. Уменьшение количества (AnV+/PI–)-гамет, экспрессирующих ФС, произошло из-за того, что эти гаметы в процессе замораживания/оттаивания приобрели двойное окрашивание, перейдя из стадии раннего в поздний апоптоз и став (AnV+/PI+)-клетками. Снижение функциональных характеристик и жизнеспособности гамет после размораживания происходит главным образом из-за некротической гибели клеток, так как основная часть живых (AnV–/PI–)-клеток, погибая, становится (AnV–/PI+)-клетками, без экспрессии ФС. Определение экспрессии ФС может использоваться как новый маркер для оценки качества гамет с целью прогнозирования результатов криоконсервации спермы.

* * *

ВИТРИФИЦИРОВАННЫЕ ДОНОРСКИЕ ООЦИТЫ — «СПАСАТЕЛЬНЫЙ КРУГ» ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ

Ю.А. Татишева, М.В. Чежина, К.Ю. Бобров, А.А. Маколкин, Я.В. Бянкина, С.А. Шлыкова, Н.А. Сломинская, А.В. Горбунова, Н.А. Кузьминых, А.С. Калугина

ООО «Ава-Петер» Санкт-Петербург, Россия

Использование витрифицированных донорских ооцитов для лечения пациентов с неблагоприятным прогнозом стало рутинной практикой в кли-

никах ВРТ. Их эффективность по литературным данным составляет от 45 до 65%. Однако эти программы являются дорогостоящими, их невозможно провести за счет средств ОМС и бремя расходов полностью ложится на пациентов. В клинике репродуктивной медицины АВА-ПЕТЕР разработан и уже несколько лет успешно применяется комбинированный цикл лечения, когда пациенты с неблагоприятным прогнозом вступают в стандартный цикл лечения, а в день пункции фолликулов для них используют от 5 до 8 «добавочных» донорских ооцитов (ДО) из Банка клиники. Стоимость этих ооцитов для пациентов значительно ниже, чем полный цикл с использованием ДО, так как их оплодотворение и культивирование синхронизируется с этапами основного цикла. Таким образом, при отсутствии своих ооцитов при пункции или получении ооцитов низкого качества цикл лечения может быть продолжен с использованием витрифицированных донорских ооцитов.

Цель исследования — оценить клинические показатели циклов с использованием «добавочных» донорских ооцитов, разработать рекомендации по использованию таких циклов у пациентов с неблагоприятным прогнозом.

Материал и методы. В исследование были включены пациенты со сниженным овариальным резервом, старшего репродуктивного возраста, с отсутствием ответа на стимуляцию, 3 неудачными попытками ЭКО и более в анамнезе. С 01.01.16 по 15.03.17 проведено 95 циклов лечения с использованием добавочных донорских ооцитов (OPU+VTR DO). Средний возраст пациенток составил 38,8±5,1 года. В 41 (43% от всех циклов) случае при пункции фолликулов у пациентов не было поучено своих ооцитов. В 14 (15%) случаях были получены ооциты, не пригодные для оплодотворения. В 40 (42%) случаях было получено не более 3 зрелых ооцитов, проводились параллельное оплодотворение и культивирование своих и донорских ооцитов. Для переноса приоритетно использовали эмбрионы из собственных ооцитов (при их наличии), а эмбрионы из ДО криоконсервировали. При отсутствии эмбрионов из собственных ооцитов переносили 1 или 2 эмбриона из ДО. Оценку эффективности проводили с использованием стандартных клинических и эмбриолоических параметров.

Результаты. В 5 циклах был выполнен перенос эмбрионов из собственных ооцитов. Наступили 2 клинические беременности. Частота наступления клинической беременности (ЧНКБ) составила 40%, частота имплантации (ЧИ) —37,5%, частота многоплодия (ЧМ) —50%. В 90 циклах не было эмбрионов из собственных ооцитов, пригодных для переноса, проводили перенос эмбрионов из ДО. В результате наступило 56 клинических беременностей. ЧНКБ составила 62,2% и достоверно не различалась во всех возрастных группах, ЧИ — 45%, ЧМ — 37,5%. Селективный перенос одного эмбриона проводился в 9 случаях и показал высокую эффективность — ЧНКБ составила 55,6%.

Выводы. Комбинированные циклы ЭКО с использованием «добавочных» донорских ооцитов имеют высокую эффективность у пациентов с неблагоприятным прогнозом, не отличающуюся от циклов, где используют только донорские ооциты без стимуляции пациентки. При этом они финансово более доступны для пациентов. Полученные результаты позволяют рекомендовать селективный перенос одного эмбриона в таких циклах у всех возрастных групп.

* * *

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КРИОКОНСЕРВАЦИИ ЭМБРИОНОВ ТРЕТЬЕГО И ПЯТОГО ДНЯ

Д.М. Уркимбаева[1], С.Б. Байкошкарова[2], А.К. Ибрагимов[1], Н.С. Кожахметова[2], М.К. Отарбаев[2], М.Ж. Мынбаева[1]

[1]«Экомед Плюс» Астана, Казахстан; [2]«Экомед» Алматы, Казахстан

Метод криоконсервации эмбрионов позволяет не только рационально решить проблемы сохранения и дальнейшего использования эмбрионов, которые остаются в циклах ЭКО, но и с помощью синхронизации развития эндометрия и эмбрионов достичь самой высокой результативности в программах ВРТ. Один из методов криоконсервации — витрификация дает высокие шансы выживаемости эмбрионов на разных стадиях развития. Однако до сих пор окончательно неизвестно, какая стадия эмбрионов является наиболее криотолерантной.

Цель исследования — оценка выживаемости эмбрионов 3-го и 5-го дня после криоконсервации и размораживания, а также сравнение в криопротоколах частоты наступления клинической беременности (ЧНКБ).

Материал и методы. Проведен анализ эффективности криоконсервации эмбрионов 3-го и 5-го дня, также определена ЧНКБ за период с апреля 2016 по март 2017 г. на базе клиники «Экомед Плюс», Астана, Казахстан. Для замораживания и размораживания эмбрионов были использованы наборы и протоколы фирмы «CryoTech» (Япония).

В группу исследования вошли 579 супружеских пар, проходивших программу ЭКО, из них у 227 пациентов эмбрионы были заморожены на 3-й день культивирования и у 352 пациентов эмбрионы были заморожены на 5-й день развития. Пациенты, вошедшие в группу исследования, были разделены на три возрастные группы: 1-я группа — от 23 до 35 лет, 2-я группа — от 35 до 39 лет и 3-я группа — пациенты старше 40 лет.

Результаты. Выживаемость эмбрионов в обоих группах после криоконсервации и размораживания составила 100%; общая ЧНКБ составила 45,7% при переносе эмбрионов, замороженных на 5-е сутки, и 37,8% при переносе

эмбрионов, замороженных на 3-и сутки. При сравнении ЧНКБ в группах была выявлена следующая тенденция: самая высокая результативность (52,5%) была выявлена у пациентов 1-й группы, эмбрионы которых были криоконсервированы на 5-е сутки, в то время как во 2-й (39,4%) и 3-й (28,8%) группах результативность заметно снижалась. Наибольшая ЧНКБ с криоконсервированными эмбрионами 3-го дня наблюдалась во 2-й группе и была равна 47,3%, что было значительно выше, чем в 1-й (38,8%) и 3-й (26,2%) группах. Необходимо отметить, что большая часть криоконсервации на 3-й день приходилась на пациентов 2-й и 3-й группы ввиду высокой вероятности отсутствия бластоцист.

Выводы. Выживаемость эмбрионов 3-го и 5-го дня после криоконсервации и размораживания оказалась одинаковой. ЧНКБ статистически выше в 1-й группе с криоконсервацией эмбрионов на 5-й день культивирования, однако криоконсервация эмбрионов на 3-й день также позволяет увеличивать шансы на успешный исход программы ЭКО в старшей возрастной группе пациентов.

На основе выводов можно рекомендовать применение криоконсервации эмбрионов 3-го дня культивирования в следующих случаях: если пациент имеет малое количество эмбрионов (1—3) и ожидается отмена переноса по каким-либо причинам; если пациент имел неоднократные попытки безуспешных программ ВРТ с отсутствием полноценных бластоцист; если пациентка имеет малое количество ооцитов, можно применять кумулятивный метод сохранения эмбрионов на 3-и сутки; в старшем репродуктивном возрасте пациентов с целью повышения результативности методом сегментации цикла.

★ ★ ★

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВРТ. ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

СКРИНИНГ ДО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Т. Буххольц, доктор медицины

Gyn-Gen-Lehel, Мюнхен, Германия

Ключевым элементом успешного развития из гамет в эмбрионы на ранней стадии и далее в неосложненную беременность и роды здорового малыша является генетическая и хромосомная чистота.

Генетическая сложность разнится от человека к человеку, но рецессивные мутации могут наследоваться через многие поколения без видимых проявлений и вредного влияния. Если оба партнера являются носителями мутации одного и того же гена, риск развития нарушения у их потомков вырастает до 25%. Ситуация вероятнее всего для генетически родственных семей, но может наблюдаться и у остального населения. При вероятности того, что человек является носителем от 1:25 до 1:500, можно ожидать, что у потомков вероятность заболевания составит от 1:2000 до 1:1 000 000. В некоторых регионах мира, где частота определенной гетерозиготности еще выше, настоятельно рекомендуется проведение тестирования на наиболее распространенные генетические нарушения до оплодотворения.

Для пар, обращающихся к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ), возможно, с использованием донорских половых клеток, вопрос тестирования генетических нарушений или кариотипа поднимается все чаще. Это могло бы помочь исключить неожиданности в результате генных мутаций или хромосомных отклонений. Другие варианты, например, ПГТ, снизят вероятность неуспешной подсадки эмбрионов, выкидыша или прерывания беременности.

Будут рассмотрены различные культурные подходы, а также отдельные идеи касательно такого прогностического тестирования. В презентации будут освещены эффективность и надежность ПГТ на фоне новых технологических достижений.

* * *

НОВЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ПГТ

Л. Джанароли, М.К. Мали, А. Поманте, С. Сгарги

S.I.S.Me.R., Отделение репродуктивной медицины, Болонья, Италия

ПГТ (преимплантационное генетическое тестирование) представляет собой анализ эмбрионов, полученных после ИКСИ, для выявления потенциальных аномалий. Аббревиатура ПГТ-А указывает на все тесты, направленные на определение изменения количества хромосом (анеуплоидии), в то время как диагностика моногенных заболеваний определяется как ПГТ-М.

Было показано, что хромосомные аномалии являются основной причиной неудач имплантации или выкидыша. Более того, они могут быть связаны с конкретными заболеваниями, например, синдромом Дауна.

Первый анализ ПГТ-А был проведен по методу флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) на полярных тельцах или бластомерах. Однако этот метод позволил провести анализ ограниченного количества хромосом. Впоследствии развитие новых технологий, таких как матричная сравнительная геномная гибридизация (Array-CGH), позволило проводить скрининг на весь набор хромосом, таким образом, улучшив эффективность процедуры также с точки зрения результата вспомогательных репродуктивных технологий.

Численные аномалии также характерны для эмбрионов, полученных от пациентов, которые являются носителями сбалансированных транслокаций. Эти изменения могут включать всю хромосому или только ее часть. Возможность обнаружения очень малых сегментных аномалий зависит от разрешения используемой техники. Можно использовать метод FISH, но матрицы с высоким разрешением позволяют анализировать потенциальные дупликации/делеции всех хромосом, а не только тех хромосом, которые участвуют в транслокации.

ПГТ было впервые использовано в 90-х годах XX века для выбора пола у пар, которые были носителями патологий, связанных с половыми хромосомами. ПГТ-М позволяет оценить, подвержены ли эмбрионы мутации, носителями которой являются один или оба родителя, что предотвращает перенос эмбрионов с патологиями. В настоящее время существующие методы предполагают проведение доклинического анализа ДНК родителей и, если требуется, других близких родственников. Это, очевидно, приводит к значительным затратам и более длительному времени для подготовки персонализированного протокола, необходимого для анализа.

Нововведения в ПГТ применимы не только к усовершенствованию имеющихся в настоящее время методов, а также относятся к источникам ДНК для анализа и валидации новых показателей, с помощью которых можно определить жизнедеятельность эмбриона (например, анализ митохондриальной ДНК).

Несмотря на то что Array-CGH по-прежнему является самым используемым методом ПГТ, в настоящее время установлена научная и клиническая ценность секвенирования нового поколения (СНП), и разумно ожидать дальнейших изменений в ближайшем будущем. СНП позволяет выполнять комплексное секвенирование конкретных участков ДНК более быстро по сравнению с традиционными методами секвенирования. Преимущества этого метода включают снижение затрат на большое количество анализируемых образцов и повышенную специфичность и чувствительность к конкретным аномалиям (например, мозаицизм). Что касается ПГТ-М, актуальным новшеством является кариокартирование. Преимуществом этого метода является то, что он не требует проведения доклинического анализа, что значительно снижает стоимость этого вида анализа. С учетом источников ДНК в настоящее время биопсия трофэктодермы является наиболее распространенным методом. Однако недавние исследования показали, что ДНК, содержащаяся в бластоцельной жидкости, также может быть достоверным показателем хромосомного состояния эмбриона. Это открытие позволяет минимизировать манипуляции с эмбрионом, не влияя на результаты ПГТ.

Наконец, с учетом новых показателей жизнеспособности эмбриона для объяснения неудачной имплантации эмбрионов с нормальными хромосомами ретроспективно исследовалось количество митохондриальной ДНК, содержащейся в ранее перенесенных эмбрионах. Результаты этих исследований демонстрируют, что существует корреляция между количеством митохондриальной ДНК и жизнеспособностью эмбриона. В настоящее время проводятся дополнительные исследования в области ПГТ, и разумно ожидать, что эти методы повысят их эффективность и надежность в ближайшем будущем.

* * *

НОВЫЕ ПОДХОДЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ МОНОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С. Речицки, А. Кулиев

Reproductive Genetics Innovations, Чикаго, штат Иллинойс, США

В настоящее время ПГТ проводится для выявления более 500 различных генетических расстройств. Наш опыт, который представляет собой самый большой объем ПГТ для выявления моногенных заболеваний в мире, включает 5037 циклов ПГТ, в результате которых родились 2056 детей без нарушений. Мы применяли ПГТ к различным нарушениям, включая не только

те, которые можно отметить при рождении, но и заболевания, которые проявляются во взрослом возрасте, при генетической предрасположенности и соотнесении человеческого лейкоцитарного антигена. Для таких состояний в настоящее время ПГТ выполняется для все большего количества расстройств с генетической предрасположенностью, включая различные типы рака и сердечно-сосудистые заболевания. Одно из важнейших новшеств ПГТ для выявления моногенных заболеваний — это одновременное тестирование дисбаланса 24-й хромосомы. Польза от сочетания ПГТ для выявления моногенных заболеваний с тестированием анеуплоидии 24-й хромосомы становится очевидной в свете улучшившихся результатов применения репродуктивных методов не только у пациенток, проходящих ЭКО в зрелом возрасте, но также и у пациенток с неутешительными прогнозами, включая пациенток с неоднократными безуспешными процедурами ЭКО и повторяющимися спонтанными выкидышами. По имеющимся у нас данным, сочетание ПГТ для выявления моногенных заболеваний с тестированием анеуплоидии 24-й хромосомы привело к показателю наступления беременности на уровне 81,2% по сравнению с 51% при ПГТ без тестирования анеуплоидии 24-й хромосомы, а также к сокращению числа спонтанных прерываний беременности в 2 раза (7,7% против 14,6% без тестирования анеуплоидии 24-й хромосомы). Таким образом, описанные изменения в ПГТ сделали эту методику важным клиническим инструментом в предотвращении генетических заболеваний, а также реальным способом улучшения стандартов генетических и сопутствующих репродуктивных практик. Представленные данные демонстрируют приемлемость, безопасность, точность и надежность ПГТ для выявления моногенных заболеваний, которые в сочетании с технологиями следующего поколения для тестирования анеуплоидии 24-й хромосомы также улучшили репродуктивные результаты ПГТ.

* * *

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ВРТ

Д.Л. Симпсон

Предыдущий президент Международной федерации обществ по проблемам фертильности (IFFS), Фонд помощи детям с врожденными дефектами «Марш десятицентовиков», США, Институт репродуктивной генетики, США, Международный университет Флориды, США

Увеличение рождаемости детей с пороками развития связывают с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Результаты метаанализов последовательно указывают на то, что при использовании ВРТ коэффициент рождения детей с пороками развития равен 1,3 относи-

тельно численности всего населения. По сути, не было выявлено каких-либо значимых отличий между применением одного метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или методов инъекцией сперматозоида в цитоплазму (ИКСИ) и ЭКО. Имеет место непропорциональный рост пороков развития мочеиспускательного канала по сравнению с врожденными пороками развития других органов. Риск пороков развития может быть отнесен к любой системе органов.

На текущий момент увеличение рождаемости детей с пороками развития после применения технологий ВРТ объясняют двумя основными причинами.

Нарушения, связанные со стимуляцией при подготовке к ВРТ и с выращиванием эмбрионов. По сравнению с естественной беременностью для применения вспомогательных репродуктивных технологий требуется много процедур. Есть веские основания полагать, что такие процедуры влияют на генную среду и, следовательно, на развитие эмбриона. Технологии ВРТ предполагают стимуляцию яичников, работу с эмбрионами и создание для них питательной среды, их криоконсервацию и перенос. Для каждой переменной существует риск прямого повреждения молекул или незапланированного отклонения от нормы. В частности, может быть нарушено обязательное деметилирование и повторное метилирование эмбриона. Могут возникать генные цепочки, появление которых изначально не предполагалось, или, наоборот, исчезать.

Недостаточность фертильной функции отражается на росте числа детей с врожденными пороками развития. Второй основной причиной увеличения наблюдаемых пороков развития является недостаточность фертильной функции, обусловливающая необходимость применения технологий ВРТ. Хорошо известно, что в сперме бесплодных мужчин есть импринтинговые нарушения. Коэффициент частоты рождения детей с пороками развития у субфертильных пар (>12 мес в незащищенной половой жизни), у которых в конечном счете беременность наступала без использования ВРТ, составляет 1,2, т.е. относительный риск примерно равен аналогичному показателю для пар, проходящих процедуру по методам ВРТ 8, 13, 4.

Выводы. Пациентов следует информировать о повышенном риске появления пороков развития у детей, рожденных с применением технологий ВРТ. Парам, которые планируют беременность, нужно сообщать, что нижняя граница отклонения от нормы в общей популяции равна 2—3%, при использовании технологий ВРТ риск повышается, и абсолютный коэффициент риска при ВРТ составляет 3—4%.

* * *

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ РИСКИ ВРТ

Йоэль Шуфаро

Отделение бесплодия и ЭКО, Больница Бейлинсон, Медицинский центр им. Рабина, Тель-Авивский университет, Израиль

Во всем мире более 4 млн детей родились благодаря использованию оплодотворения *in vitro* (ЭКО), технологии, которая появилась почти 40 лет назад и по-прежнему динамично развивается. Несмотря на очень хорошие первоначальные показатели безопасности, сообщения об увеличении распространенности перинатальных патологий человека и данные, полученные из экспериментов на животных, вызывают обеспокоенность, что число эпигенетических аномалий может возрасти в результате этиологии бесплодия, стимуляции яичников, экстракорпорального оплодотворения и выращивания гамет и эмбрионов. Эта лекция призвана описать основные механизмы эпигенетики и обобщить текущие знания, полученные из опытов на животных и клинической практики для ЭКО, чтобы прояснить возможную связь между эпигенетическими нарушениями и вспомогательной репродукцией.

Эпигенетические механизмы управляют развитием и регулируют экспрессию генов в различных типах клеток организма, которые в противном случае несут одну и ту же последовательность геномной ДНК. Метафорически нуклеотидами последовательности ДНК являются буквы, а эпигенетические знаки — это знаки препинания, предложения, параграфы и разрывы главы, которые преобразуют буквы в имеющий смысл текст. Основными типами эпигенетических знаков, которые контролируют экспрессию гена, являются метилирование ДНК у CpG-динуклеотидов, ковалентные модификации гистоновых белков и некодирующие РНК. Они устанавливаются, считываются и стираются специфическими белковыми комплексами, которые контролируют транскрипционные механизмы каждой клетки, чтобы сохранить митотически наследуемые различия в потенциале экспрессии генов без изменения последовательности ДНК. Процесс импринтинга, стабильная маркировка аллелей в соответствии с родительским происхождением происходят во время гаметогенеза в конкретных доменах для обеспечения правильной моноаллельной экспрессии. Такие эпигенетические механизмы подвержены влиянию окружающей среды и развития. Гаметогенез и раннее эмбриональное развитие являются событиями крупных глобальных эпигенетических изменений, поэтому при нарушении, изменении или выполнении *in vitro* сопровождающие эпигенетические процессы могут быть легко нарушены. Основное внимание в этой лекции уделяется происхождению, масштабу и значимости этих изменений и их актуальности для ВРТ человека.

Опыты на животных указывают на то, что могут наблюдаться различия в моделях метилирования различных генов в результате процесса ВРТ и/или

этиологии бесплодия. Было доказано, что у довольно многих экспериментальных моделей животных суперовуляция и выращивание ооцитов *in vitro* влияют на эпигеном полученных эмбрионов/потомство. Кроме того, эпимутация в сперме может быть в значительной степени связана с недостаточной репродуктивной функцией у мужчин. В ходе опытов на животных условия культивирования эмбриона *in vitro* также имеют установленный эпигенетический эффект на культивируемые эмбрионы. Трудно предположить, что даже современные стандартизованные оптимизированные условия культивирования в совершенстве имитируют эндогенную среду, несмотря на значительные улучшения с тех пор, как впервые было выполнено ЭКО у человека.

В настоящее время трудно оценить наличие связи между ВРТ человека и эпигенетическими нарушениями. В настоящее время также невозможно определить относительный вклад существовавшего ранее бесплодия в эпигенетические нарушения по сравнению с технологиями вспомогательной репродукции. Если судить по имеющимся данным, эффективность ВРТ человека не связана с явным увеличением эпигенетических нарушений у родившихся детей. Такие эпигенетические изменения встречаются чаще, чем мутации ДНК, но их вклад в фенотипическую изменчивость и состояние болезни человека в настоящее время изучен не полностью. Редкость импринтинговых расстройств (таких как синдром Прадера—Вилли или синдром Ангельмана) и позднее выражение более мягких состояний, связанных с эпигенетическими нарушениями (такими как ожирение и сахарный диабет 2-го типа), затрудняют доказательство связи с ВРТ. Единственным исключением из этого является более высокая распространенность синдрома Беквита—Видеманна у детей, родившихся после ВРТ, но даже в этом случае этиология скорее будет обусловлена бесплодием, а не процедурой.

* * *

ОДНОВРЕМЕННОЕ ВЫЯВЛЕНИЕ МОНОГЕННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ И ТРАНСЛОКАЦИЯ У ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ЭМБРИОНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАРИОКАРТИРОВАНИЯ

Т. Коцур, М. Горнак, Й. Хорак, Е. Оракова, П. Травник, К. Весела

Repromeda Biology Park, Брно, Чешская Республика

Моногенные заболевания и хромосомные аномалии у людей встречаются редко, но они являются показанием для преимплантационной генетической

диагностики (ПГД). До настоящего времени было опубликовано много новых протоколов по различным генетическим заболеваниям, таким как кистозный фиброз, гемофилия А и В, болезнь Феллинга и талассемия. В 2010 г. Хэндисайд и соавт. ввели кариокартирование — универсальный метод для ПГД моногенных заболеваний на основании полногеномных матриц однонуклеотидного полиморфизма (SNP). При кариокартировании используется менделевская наследственность SNP через геном человека, что помогает при установлении гаплотипов путем сравнения родительских и эталонных образцов ДНК. Из-за своей геномной природы кариокартирование является надежным методом для одновременного определения двух генетических нарушений, вызывающих болезнь, например, моногенное заболевание и реципрокная транслокация у эмбриона.

Цель исследования — демонстрация преимуществ использования кариокартирования при ПГД у человека.

Материал и методы. Биопсия трофэктодермы бластоцист является предпочтительным образцом для ПГД с использованием кариокартирования в нашей лаборатории. Образец трофэктодермы подвергали амплификации целого генома (WGA) с помощью системы амплификации ДНК SureMDA («Illumina»). Амплифицированная ДНК, родительский и эталонный образцы ДНК были гибридизированы до чипов HumanKaryomap-12 BeadChips («Illumina») в соответствии с инструкциями изготовителя. Данные были проанализированы с использованием программного обеспечения BlueFuse Multi («Illumina») с модулем для кариокартирования. Результаты были оценены двумя опытными исследователями для достижения окончательной интерпретации как для гаплотипов, связанных с исследуемым геном, так и хромосомных аномалий.

Результаты. Мы выполнили несколько циклов ПГД для множественных генетических нарушений в нашей лаборатории. Все эмбрионы были успешно проанализированы, и мы обнаружили отличное покрытие SNP в 2 Мб левой и правой фланкирующей области поврежденных генов и вокруг точечных разрывов в случае хромосомных аномалий реципрокной транслокации или микроделеции/микродупликации. Более того, данные о полногеномном SNP использовались для определения анеуплоидий, которые обычно наблюдаются у преимплантационных эмбрионов. При таком подходе можно определить только эуплоидный эмбрион без мутаций, вызывающих болезнь, и хромосомных нарушений. Трансплантация такого эмбриона приводит к рождению здорового ребенка.

Выводы. Кариокартирование является универсальным методом для всех менделевских заболеваний. Подготовка лаборатории перед ПГД не требуется, что значительно сокращает время для получения результатов. Если требуется, кариокартирование позволяет проводить одновременный анализ

множественных генетических нарушений, что показывает экономическую эффективность в сложных случаях ПГД.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Handyside AH, Harton GL, Mariani B, Thornhill AR, Affara NA, Shaw MA, Griffin DK. Karyomapping: a universal method for genome wide analysis of genetic disease based on mapping crossovers between parental haplotypes. *J Med Genet*. 2010;47:651-658. [Хэндисайд А.Г., Гартон Г.Л., Мариани Б., Торнхил А.Р., Аффара Н.А., Шо М.А., Гриффин Д.К. Кариокартирование: универсальный метод полногеномного анализа генетического заболевания на основе кроссинговеров картирования между родительскими гаплотипами. *Журнал «Генетическая медицина»*. 2010;47:651-658.].

* * *

СРАВНЕНИЕ ПЛАТФОРМ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА В ЦИКЛЕ ЭКО

Р.А. Биканов, В.С. Каймонов, И.В. Миронова, Е.В. Мусатова, Е.А. Померанцева

ЦГРМ «Генетико», Москва, Россия

Преимплантационный генетический скрининг (ПГС) проводится в цикле экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и позволяет выявлять хромосомные аномалии эмбрионов еще до наступления беременности. ПГС может проводиться с помощью сравнительной геномной гибридизации (aCGH) и высокопроизводительного секвенирования (NGS).

Цель исследования — сравнение данных, полученных на трех различных платформах, две из которых основаны на методе aCGH, и одна — на NGS.

Материал и методы. Было проанализировано 13 бластоцист человека, которые были получены в циклах ЭКО. Пробоподготовка ДНК биопсийного материала проводилась с использованием набора для полногеномной амплификации Picoplex WGA kit, в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Дальнейший анализ проводился двумя различными методами: aCGH и NGS. Для сравнительной геномной гибридизации использовались два набора: GenetiSure (Agilent) с анализом данных в программе Agilent CytoGenomics и CytoSure (OGT) с анализом данных в программе CytoSure Internet Software. Высокопроизводительное секвенирование проводилось с помощью набора VeriSeq PGS Kit («Illumina») на приборе MiSeq System («Illumina»), обработка данных секвенирования осуществлялась с помощью программного обеспечения BlueFuse Software («Illumina»).

Результаты

№	VeriSeq PGS (Illumina)	CytoSure(OGT)	GenetiSure (Agilent)
		Полное совпадение	
2	seq dup(8)(q12.1q24.3),(16)(p13.3p12.2)	arr (8q23.3q24.3)x3,(16p13.3p12.2)x3	arr(8q11.23q24.3)x3,(16p13.3p13.2)x3
3	seq(7)cth	arr(7)cth	arr(7)cth
5	seq(1-22,X)cx	arr(1-22,X)cx	arr(1-22,X)cx
6	seq(2)x3,del (4)(p16.3p14), dup (7)(q31.31q36.3), del (18)(q11.2q23)	arr(2)x3,4(p15.33p14)x1, 7(q31.31q36.3)x3,18(q11.1q22.3)x1	arr(2)x3,4(p16.3p14)x1, 7(q31.31q36.3)x3,18(q11.1q23)x1
7	seq(15)x3	arr(15)x3	arr(15)x3
13	деградация ДНК	деградация ДНК	деградация ДНК
		Частичное совпадение	
8	seq dup(4)(p16.3p15.2), del(7)(p22.3p12.1)	arr(4p16.2p15.2)x3,(7p21.3p12.1)x1	arr(4p16.3p15.2)x3,(7p22.3p12.1)x1,(16p13.3p12.2)x3
10	деградация ДНК	деградация ДНК	arr9x3,12(p13.33p13.31)x1,(16p13.3p11.2)x3
11	деградация ДНК	деградация ДНК	arr(4p16.3p16.1)x1,(18q21.33q23)x1
12	деградация ДНК	деградация ДНК	arr(10p15.3p11.1)x3,(10q11.21q12.3)x3
		Несовпадение	
1	seq (1-22)x3,(X)x2,(Y)x1	arr(1-22,X)x2	arr(1p36.33p36.31)x1,(X)x1,(Y)x0
4	seq mos(15)x3,(16)x1,(19)x1,(X)x1/ (1-22)x2,(X,Y)x1	arr(4q12q13.3)x1	arr(19p13.3p12)x1
9	seq mos del(12)(q21.32q24.33)/ (1-22)x2,(X,Y)x1	arr(1-22)x2,(X,Y)x1	arr(21q21.1q21.2)x1

Выводы. Использование различных платформ для ПГС показало отсутствие совпадения интерпретации результатов для большинства образцов. Описанный факт требует дальнейшего изучения и увеличения объема исследуемой выборки.

* * *

ГЛУБОКОЕ ФЕНОТИПИРОВАНИЕ И РАЗРАБОТКА ОНТОЛОГИИ БОЛЕЗНЕЙ И СИМПТОМОВ ДЛЯ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПАТОЛОГИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

К.И. Бурджалиева[1], В.Б. Черных[2], И.В. Угаров[3], М.В. Гайдук[1]

[1]Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия; [2]Медико-генетический научный центр, Москва, Россия. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; [3]ООО «эксДжен Сайбернетикс». Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Введение. Заболевания органов половой системы являются одной из ведущих причин нарушения фертильности и снижения репродуктивного здоровья. Общепринятые классификации многих болезней не обеспечивают формализованное и глубокое описание фенотипа, необходимое для их дифференциальной диагностики. Стремительное развитие науки и усовершенствование диагностических подходов сталкивают репродуктологов с довольно большим объемом информации, требующим разработки экспертных систем интерпретации данных, использующих специализированные компьютерные программы.

Цель исследования. Систематизировать информацию о нозологиях, синдромах и симптомах поражения репродуктивной системы человека для ее встраивания в экспертную систему, повышение эффективности дифференциальной диагностики и клинической интерпретации результатов генетического обследования, медико-генетического консультирования.

Материал и методы. Для формирования онтологии использовали общедоступные генетические базы данных (OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man — Каталог наследственных менделирующих заболеваний и признаков), а также данные научной литературы по медицинской генетике и дисциплинам репродуктивной медицины. В качестве основы подробного описания фенотипа пациентов в формализованных терминах применена онтология фенотипа человека, значительно переработанная и дополненная клиническими и генетическими терминами, результатами клинико-лабораторных исследований. Семейный анамнез представлен в виде древа заболеваний, включающий хромосомные, моногенные и полигенные нозологические формы, разработанные на основе общепринятых классификаций и онтологии заболеваний человека. Для характеристики межгенного взаимодействия и для описания феногенетических связей между этиологическими причинами и клиническими формами в разработанной онтологии сформированы связи «ген-ген», «ген-мутация», «мутация-заболевание» и «ген-

симптом». С целью оценки клинической значимости различных хромосомных мутаций, в том числе несбалансированных макро- и микроструктурных перестроек хромосом, использовали сведения из генетических баз данных ECARUCA и ISCA, а также о клинических проявлениях нарушений репродуктивной системы из информационно-поисковой диагностической системы хромосомных мутаций CHRODYS.

Результаты. Разработанная онтология включает 2261 генетических заболеваний и синдромов с поражением органов половой системы и/или фертильность у женщин и мужчин и 484 симптомов и жалоб. Из включенных в онтологию заболеваний 746 наследуются по аутосомно-рецессивному типу, 385 по аутосомно-доминантному типу, 4 по Y-сцепленному, 23 по X-сцепленному доминантному, 91 по X-сцепленному рецессивному и 1 заболевание с митохондриальным типом наследования. Из симптомов наиболее часто описаны (в скобках количество форм, имеющих данный симптом): крипторхизм (n=584), гипоспадия (n=347), гипогонадизм (n=225), микопенис (n=169), гипоплазия тестикул (n=88), аномалии мужских гонад (n=135) и гинекомастия (n=96). Она также содержит информацию о 746 генах (среди которых 271 – высокой степени важности, 138 — средней) и более 160 генов (66 – высокой степени важности, 8 – средней) с патогенным эффектом для женской и мужской репродуктивных систем соответственно.

Выводы. В разработанной онтологии фенотипа детально и в формализованном виде представлена патология органов репродуктивной системы. Ее использование способствует совершенствованию медико-генетического обследования и консультирования пациентов с нарушением репродуктивной системы, профилактики генетических нарушений у потомства.

* * *

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ДОНОРОВ ГАМЕТ НА НОСИТЕЛЬСТВО НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ МЕТОДА MPS

Р.В. Васильев[1], С.В. Вяткина[1], М.А. Стрижова[1], М.В. Кречмар[2], А.Е. Павлов[3], Т.С. Симакова[3], М.А. Глушкова[3], Ю.А. Внучкова[3], Н.В. Корнилов[2]

[1]NGC Research lab, Санкт-Петербург, Россия; [2]NGC, Санкт-Петербург, Россия; [3]Parseq Lab, Санкт-Петербург, Россия

Основополагающей целью ВРТ является рождение здоровых детей. Стремительное развитие молекулярно-генетических технологий открывает новые возможности в сфере репродуктивной медицины. Одно из открывшихся направлений — расширенный скрининг носителей наследственных заболеваний (expanded carrier screening, ECS), основанный на высокопроиз-

водительном секвенировании (massive parallel sequencing, MPS). Реализуя ECS в программах ВРТ, можно снизить риск рождения детей с тяжелыми наследственными заболеваниями, проводить селекцию доноров гамет и составлять индивидуальные рекомендации в вопросах репродуктивной программы для каждой пары. Наша группа разработала, верифицировала и внедрила в практику ECS тест NextGen21.

С помощью NextGen21 нами создан и поддерживается криобанк донорских гамет с известным генетическим статусом (ГС). Всего с использованием метода определен ГС 84 доноров гамет и 11 пациентов. Среди 1358 уникальных вариантов обнаружены 23 патогенных и вероятно-патогенных варианта по классификации ACMG. Наблюдаемая частота носительства, по крайней мере одного наследственного заболевания, составила 1:5,6 против теоретически ожидаемой 1:6; муковисцидоза 1:16 против 1:30; фенилкетонурии — 1:16 против 1:35. Завышенные частоты могут быть обусловлены недостаточным объемом выборки, недооцененностью реальных частот по РФ и в случае муковисцидоза отсутствием клинической значимости найденного у трех доноров варианта E217G в гене CFTR, описанного в литературных данных как патогенный. С помощью теста NextGen21 удалось обнаружить у потенциальных доноров ооцитов носительство миодистрофии Дюшенна и гемофилии А. Полученные результаты позволили впоследствии исключить носителей из донорской программы. Стоит отметить редкие патогенные варианты в генах CFTR и PAH, которые были бы пропущены традиционными скрининговыми методами на мажорные мутации.

Сосредоточив свое внимание на наиболее тяжелых и частых наследственных заболеваниях, нашей группе удалось создать информативную тест-систему, отличающуюся высокой чувствительностью и специфичностью. NextGen21 успел зарекомендовать себя на практике как эффективный инструмент для формирования базы доноров гамет с известным генетическим статусом.

* * *

ПРЕИМПЛАНТАЦИОННЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ЭМБРИОНОВ 5-ГО ДНЯ РАЗВИТИЯ МЕТОДОМ NGS: ОТКРЫВШИЕСЯ ВОЗМОЖНОСТИ И СЛОЖНОСТИ

М.А. Стрижова[1], Р.В. Васильев[1], С.В. Вяткина[1], М.Н. Павлова[2], Н.В. Андреева[2], К.О. Годунов[2], М.В. Кречмар[2], Д.А. Лобзева[2], А.В. Назарова[2], Н.В. Корнилов[2]

[1]NGC Researc Lab, Санкт-Петербург, Россия; [2]NGC, Санкт-Петербург, Россия

Значительная доля неудачных исходов программ ВРТ объясняется наличием различных генетических аномалий у переносимых эмбрионов. Пре-

имплантационный генетический скрининг (ПГС) — методика, позволяющая повысить результативность программ ВРТ за счет селекции эмбрионов, в которых отсутствуют хромосомные аномалии.

На сегодняшний день «золотым стандартом» ПГС становится анализ хромосомного статуса эмбрионов 5—6-го дня развития методом высокопроизводительного секвенирования (NGS).

Метод NGS более чувствителен по сравнению с aCGH и позволяет выявлять 20% мозаицизма, тогда как aCGH — 40% мозаицизма. Так, в нашей выборке у 15% эмбрионов после ПГС NGS выявлены только мозаичные варианты анеуплоидий и структурных перестроек (233/1504). Это в 2 раза больше, чем у эмбрионов после ПГС aCGH (7%)(65/904). Часть эмбрионов, диагностированных как эуплоидные после ПГС aCGH, в действительности являлись мозаичными. Таким образом, применение NGS позволяет более качественно и точно отбирать эуплоидные эмбрионы для переноса, что в свою очередь повышает частоту имплантации и снижает частоту прерывания беременности.

С другой стороны, выявление двух и более клеточных линий с разным хромосомным набором в одном образце клеток ТЭ ставит перед лабораторными, клиническими генетиками и репродуктологами ряд вопросов.

Как интерпретировать результаты по анализу 5—10 клеток ТЭ? И если эуплоидия, анеуплоидия и структурные аберрации, обнаруженные во всех исследованных клетках трофэктодермы (ТЭ), как правило, отражают истинный хромосомный статус эмбриона, то мозаицизм, выявленный в образце ТЭ, не всегда соответствует набору хромосом в других клетках ТЭ и клетках внутренней клеточной массы.

Мозаичный эмбрион = патологический эмбрион? Сегодня мозаицизм — это третья категория хромосомного статуса эмбриона помимо эуплоидного и анеуплоидного.

Мозаичный эмбрион пригоден для подсадки? Подсадка мозаичных эмбрионов возможна, но требуется медико-генетическое консультирование (хромосома, тип хромосомной аномалии, % мозаицизма; рекомендация проведения инвазивной пренатальной диагностики — амниоцентеза).

В нашей клинике в 35 программах ВРТ с ПГС NGS не было выявлено эмбрионов с эуплоидией, а только с анеуплоидией и/или с мозаичными формами анеуплоидии по одной хромосоме. После медико-генетического консультирования 27 (77%) пациенток отказались от подсадки мозаичных эмбрионов, а 8 (23%) пациенток приняли решение о переносе. В 5 (62,5%) случаях беременность не наступила, в одном случае — беременность прервалась на сроке 7 нед гестации, еще в одном случае — родился здоровый ребенок, в одном случае — беременность продолжается (22-я неделя гестации). Таким образом, следует учитывать, что мозаичные эмбрионы могут привести к рождению здорового ребенка; мозаичные эмбрионы импланти-

руются с меньшей вероятностью, чем эуплоидные эмбрионы; беременность после подсадки мозаичных эмбрионов прерывается чаще, чем беременность эуплоидными эмбрионами.

* * *

ПРЕИМПЛАНТАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА — СОВРЕМЕННЫЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ УСПЕШНОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММ ЭКО

Ж.И. Глинкина

ПМЦ группы компаний «Мать и Дитя», Москва, Россия

Проведение преимплантационной генетической диагностики (ПГД) у пациентов программы ЭКО с высоким риском рождения больного ребенка давно не вызывает ни у кого сомнений. Контингент пациентов программы ЭКО в последнее время сильно изменился. Процент пациентов с генетическими изменениями в программах ВРТ с каждым годом растет во всем мире. Это связано с тем, что ПГД зарекомендовала себя как высокоэффективный метод профилактики. За время развития ПГД методы стали более точными и это сделало их привлекательными для фертильных пациентов с высоким риском рождения больного ребенка.

Цель исследования — выявить уровень хромосомной патологии у эмбрионов программы ВРТ.

Материал и методы. В группе компаний «Мать и Дитя» с января 2016 г. мы применяем метод высокопроизводительного секвенирования (NGS) для преимплантационного генетического скрининга.

Всего методом NGS было проанализировано 2850 образцов полученных от 950 пациенток в возрасте от 22 до 49 лет (средний возраст 35,8 года). Все эмбрионы были получены оплодотворением методом ИКСИ. В исследование были взяты супружеские пары с нормальным кариотипом.

Результаты. Анализ секвенирования показал, что в 62,4% была выявлена генетическая патология. Детальный анализ результатов показал, что частота встречаемости патологии (моносомия, трисомия, делеции, дупликации, мозаицизм) хромосом 15, 16, 21, 22 была выше по сравнению с другими хромосомами.

У женщин старше 40 лет отмена переноса эмбрионов была отмечена в 66% наблюдений, а у женщин до 35 лет и 35—40 лет — 15,8 и 43% соответственно.

Процент наступления беременности в группе компаний «Мать и Дитя» на перенос эмбрионов составил 67%.

Выводы. Выявление хромосомных нарушений и перенос в полость матки только здоровых эмбрионов способствуют снижению процента неудач

программ ЭКО, прерывания беременности и решают главную задачу вспомогательных репродуктивных технологий — рождение только здорового потомства. Вышесказанное указывает на то, что преимплантационный генетический скрининг в рамках программы ВРТ методом NGS является хорошим профилактическим мероприятием по рождению ребенка с генетической патологией.

* * *

ПРЕИМПЛАНТАЦИОННАЯ ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

С.О. Жикривецкая, А.А. Орлова, Я.В. Софронова, Е.В. Мусатова, Е.А. Померанцева

ЦГРМ «Генетико», Москва, Россия

В настоящее время в мире насчитывается более 350 миллионов людей, страдающих редким заболеванием (по данным RARE Project). При этом около 80% редких заболеваний имеют генетическую причину. Генетическая основа заболевания позволяет с высокой точностью предсказать не только здоровье уже родившегося ребенка, но и оценить риск рождения ребенка с наследственным заболеванием, а также провести генетическую диагностику на самых ранних этапах эмбрионального развития. Преимплантационная генетическая диагностика (ПГД) моногенного заболевания становится мощным инструментом для профилактики таких заболеваний.

Цель исследования — основной проблемой при генетической диагностике эмбрионов является малое исходное количество биоматериала. В этом случае для повышения эффективности и точности анализа важно как полностью исключить возможность контаминации, так и нивелировать возможный эффект неравномерной и/или неполной амплификации, а также деградации материала.

Материал и методы. В лаборатории Генетико был разработан алгоритм наиболее надежной тест-системы для ПГД: для прямой диагностики мутации используются 2 рестриктазы с различными сайтами рестрикции, при разработке тест-системы для косвенной детекции мутации выбирается избыточное количество полиморфных маркеров, располагающихся как можно ближе к мутации. В нашей лаборатории были разработаны тест-системы, соответствующие этим требованиям, для ПГД 32 заболеваний, вызванных 43 мутациями в 31 гене. С помощью этих тест-систем было проведено ПГД моногенных заболеваний для 30 семей. На предварительном этапе была проведена отработка каждой тест-системы на биоматериале различного типа. Далее проводили гаплотипирование семьи с целью выявления полиморфных маркеров, наследующихся сцепленно с мутацией. Гаплотипирова-

ние проводили с помощью анализа родословной или единичных сперматозоидов (для мутаций отцовского происхождения). При мутациях *de novo* или недоступности биоматериала родственников и, соответственно, отсутствии возможности проанализировать наследование полиморфных маркеров гаплотипирование проводили при анализе эмбрионов в рамках ПГД.

Результаты. С помощью разработанных тест-систем ПГД эмбрионов была выполнена в 30 циклах ЭКО/ИКСИ. Амплификация материала была успешно проведена для 136 образцов из 148. Для 67 образцов был проведен также скрининг на анэуплоидию всех хромосом (ПГС) методами aCGH или NGS. Статус «не рекомендован к переносу» по результатам ПГД (из-за унаследованного заболевания) был присвоен 47 из 136 эмбрионов, а по результатам ПГС (из-за хромосомных аномалий) 20 из 67. Хромосомный скрининг проводился только для эмбрионов, не унаследовавших заболевание (по согласованию с семьей). Статус «непригоден для переноса» с одинаковой частотой присвоен по результатам ПГД и ПГС, что говорит о высокой эффективности ПГС для семей, направленных на ПГД моногенного заболевания.

Выводы. Таким образом, ПГД моногенного заболевания является эффективным инструментом профилактики редких наследственных заболеваний и состояний. При этом современные методы анализа и универсальные тест-системы позволяют проводить не только одновременный анализ нескольких мутаций с высокой точностью, но и преимплантационный скрининг на хромосомные аномалии для нормальных по результатам ПГД эмбрионов.

* * *

БИОПСИЯ НА СТАДИИ КОМПАКТНОЙ МОРУЛЫ: ДАННЫЕ 355 ЦИКЛОВ ЭКО/ИКСИ/ПГС

Е.Е. Захарова, В.В. Залетова

Медицинская Клиника Репродукции МАМА, Москва, Россия

Впервые метод биопсии на стадии компактной морулы был описан нами в 2012 г. В данном исследовании мы проанализировали эмбриологические и клинические данные выполненных циклов ЭКО/ИКСИ/ПГС, а также изучили состояние новорожденных детей после биопсии на стадии компактной морулы.

Материал и методы. Биопсия была проведена 1084 эмбрионам хорошего качества на стадии компактной морулы (4-е сутки развития), полученным в 355 циклах ЭКО/ИКСИ. Диагностику распространенных анеуплоидий выполняли методом FISH. Перенос эмбрионов осуществлен в 323 циклах (507 эмбрионов) на 5—6-е сутки после пункции яичников.

Проведено сравнение группы ЭКО/ИКСИ/ПГС (биопсия на стадии компактной морулы) с группой контроля (ЭКО/ИКСИ) по следующим параметрам: доля бластоцист, индекс имплантации, частота наступления клинической беременности, срок родов, рост и масса детей при рождении, оценка по шкале Апгар через первые 5 мин (в том числе доля детей со значением <7), наличие врожденной патологии.

Для каждого из параметров проводили расчет среднего арифметического, моды, стандартных отклонений и квартилей. Для определения распределения каждого из показателей использовали критерии Шапиро—Уилка и Колмогорова—Смирнова (при $p>100$). Для сравнения показателей в группах использовали *U*-критерий Манна—Уитни и t-критерий Стьюдента для двух независимых величин, а также точный критерий Фишера для четырехпольной таблицы сопряженности. Уровень значимости в статистических тестах был принят 0,05.

Результаты. Биопсия на стадии компактной морулы позволяет получить порядка 3—7 клеток для анализа. 91,2% (989/1084) морул после биопсии достигли стадии бластоцисты качества А—В (по системе классификации Гарднера) к 5—6-м суткам развития.

По результатам генетического исследования распространенных анеуплоидий методом FISH хромосомное нарушение выявлено у 28,9% (313/1084) эмбрионов.

Клиническая беременность диагностирована в 34% случаев (110/323), 17,2% беременностей прервались (19/110). Всего рождены 110 детей (107 живых) от 91 родов.

По результатам сравнения группы ЭКО/ИКСИ/ПГС с группой контроля, статистически значимых различий ни по одному из исследуемых параметров не выявлено.

Выводы. Проводимая на стадии компактной морулы биопсия эмбриональных клеток не имеет негативного влияния как на развитие *in vitro* и *in vivo*, так и на состояние новорожденных детей. Методом биопсии на стадии компактной морулы возможно получение клеточного материала в достаточном количестве для проведения анализа любым существующим на сегодняшний день молекулярно-генетическим методом. При биопсии на 4-е сутки развития перенос эмбрионов после генетической диагностики возможен в текущем цикле ЭКО, на 5—6-е сутки после пункции яичников.

* * *

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОГНОЗ ЭМБРИОНА—ПЛОДА—РЕБЕНКА НА ОСНОВЕ ПОЛНОГЕНОМНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭМБРИОНА МЕТОДОМ МПС (NGS)

М.В. Кречмар

Клиника репродукции и генетики NGC, Санкт-Петербург, Россия

Молекулярно-генетические методы нового поколения позволяют исследовать полный геном клеток эмбриона с целью выявления количественных нарушений генетического материала, соответствующего целым хромосомам и их крупным участкам. Полученные данные требуют сложной медико-генетической оценки для прогноза на всех этапах онтогенеза, а также течения беременности. Результаты полногеномного теста дают возможность не только значительно снизить вероятность рождения детей с хромосомной патологией, но и исключить из программы ВРТ эмбрионы с ограниченным потенциалом развития, снизить количество замерших беременностей, случаев плацентарной патологии, а также количество пренатальных инвазивных вмешательств.

Цель исследования — создание программы комплексного мультиэтапного медико-генетического прогноза по результатам тестирования эмбрионов методом массивного параллельного секвенирования (МПС/NGS).

Материал и методы. Проведен медико-генетический анализ и составлен прогноз по результатам исследования 2300 эмбрионов методом МПС/NGS. По базовому риску пациенты, участвующие в программе ВРТ, были распределены на три группы с вероятностью хромосомной патологии высокой, средней и низкой степени. На основе генетического статуса каждого эмбриона был составлен индивидуальный многоуровневый прогноз с учетом потенциала каждой хромосомы. Для оптимизации исследования создана электронная система оценки статуса эмбриона и прогноза.

Результаты. Установленный генетический статус эмбриона требует медико-генетического прогноза, который был отражен в «Медико-генетическом заключении», составленном на каждый отдельный эмбрион. Потенциал развития оценен по нескольким параметрам — вероятность наступления беременности, вероятность остановки развития эмбриона/плода в ранний срок и в течение первого триместра, риск хромосомной патологии плода/ребенка, риск плацентарных нарушений, вероятность однородительской дисомии (ОРД).

Проведена дифференцированнная оценка статуса эмбрионов — по моносомии или трисомии отдельных хромосом, выделена группа множественных анеуплоидий.

Сложной оценки потребовали случаи мозаичных нарушений. Мировая практика прогноза развития эмбрионов этого статуса незначительна, так как анализ одной клетки и методы FISH и arrCGH ранее не позволяли установить мозаицизм. Технология МПС (NGC) детектирует мозаичные варианты в клетках эмбриона и позволяет исключить из программы ВРТ варианты, которые потенциально приведут к развитию беременности, но имеют осложненный пренатальный и постнатальный прогноз. Особый риск представляют случаи по хромосомам, провоцирующим ОРД (1,7%). Метод МПС дает информацию об изменении участков хромосом, что усложняет интерпретацию, но имеет клиническую значимость.

В 11 случаях была установлена триплоидия при типе половых хромосом ХХУ. В 1,2% случаев установленных отклонений прогноз на здоровье плода/ребенка оценивался как позитивный при низком потенциале развития эмбриона и наступлении беременности. В 0,5% случаев рекомендованы сложные молекулярные пренатальные исследования.

Применение ПГТ для эмбрионов позволяет получить беременность с низким риском хромосомной патологии плода, что учитывалось как базовый показатель на этапе скрининговых исследований I и II триместров и позволило избежать назначений инвазивных процедур в 98,5% случаев, без учета ПГТ, оцененных как группа высокого риска.

В группе эмбрионов, полученных от доноров (группа низкого риска хромосомной патологии), процент отклонений от нормы составил 22%.

Выводы. Применение полногеномного тестирования эмбрионов методом МПС /NGS требует сложной клинической оценки результатов. Медико-генетический прогноз дается на разные этапы эмбрионального, пре- и постнатального развития и должен проводиться с учетом потенциала вовлеченных хромосом и роли каждой из них в онтогенезе. Применение комплексной программы оценки позволяет увеличить успешность программ ВРТ и значительно повысить рождение детей с оптимальным генетическим статусом.

* * *

ТИПЫ И ИСТОЧНИКИ АНЕУПЛОИДИЙ В ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОМ РАЗВИТИИ ЧЕЛОВЕКА

Р.А. Кузнецова

Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Большое число работ посвящено изучению генетического профиля в раннем развитии человека. Тем не менее до сих пор не существует единого мнения о происхождении и клиническом значении выявляемых аномалий, в том числе об их влиянии на эмбриональное развитие.

В обзорном докладе будет проанализирован последний международный опыт клинической диагностики с привлечением современных платформ ПГС 2.0, позволяющих выявить анеуплоидии самого широкого спектра, оценить их происхождение и встречаемость.

Одним из многообещающих методов оценки генетических аномалий является метод Karyomapping. Данный метод не только позволяет выявить заболевания моногенной природы, численные аномалии хромосом и их перестройки, но и оценить их происхождение путем анализа однонуклеотидных замен. По данным лаборатории Reprogenetics (UK), ошибки женского мейоза представляют собой подавляющее большинство всех выявляемых анеуплоидий (84%), среди них с равной частотой встречаются полные приобретения и потери хромосом. Мужской мейоз является причиной анеуплоидии эмбрионов всего в 16% случаев, более того 97% ошибок мужского мейоза представляют собой именно потери хромосом, причем около половины из них сегментарные (Konstantinidis et al., 2016). Особый интерес представляет тот факт, что, в отличие от ошибок мейоза, частота ошибок митоза, приводящих к появлению мозаицизма, по-видимому, не зависит от возраста женщины и обусловлена биологическими особенностями раннего развития. В частности, отсутствие чекпойнта веретена деления и анафазы вплоть до стадии экспандированной бластоцисты приводит к невозможности отправить анеуплоидные клетки в апоптоз на ранних стадиях развития и к включению их в преимплантационный эмбрион. По существующим данным, коррекция мозаицизма, наиболее вероятно, начинается на поздних пери- и постимплантационных стадиях, когда аномальные клетки внутренней клеточной массы подвергаются программированной клеточной гибели, а в трофэктодерме ограничивается их пролиферация.

Особый интерес представляют работы, где продемонстрировано случайное распределение анеуплоидных клеток в эмбрионах-мозаиках. Согласно последним данным, не существует выборочной локации анеуплоидных клеток в пределах бластоцисты, что подтверждает высокую диагностическую ценность исследований, проведенных на биоптате трофэктодермы.

* * *

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОТОКОЛА ЭКО—ПГС ПРИ ПОЛНОМ СКРИНИНГЕ АНЕУПЛОИДИЙ МЕТОДОМ FISH

В.В. Чистяков[1], В.В. Ладыгина[2]

[1]Многопрофильный медицинский центр «Private clinic Almaty», Алматы, Казахстан; [2]Многопрофильный медицинский центр «Private clinic Almaty», Алматы, Казахстан

Анализируя современные тенденции в репродуктивной генетике и учитывая ограничения стандартного протокола ПГД/ПГС методом FISH, а

именно не полный анализ численных хромосомных нарушений, перед нами стояла задача, используя возможности лаборатории, максимально оптимизировать данный метод. В связи с этим был внедрен метод 24FISH, который позволяет за 24 часа исследовать 24 хромосомы.

Цель исследования — добиться повышения ЧНБ в протоколах ЭКО—ПГС с применением полного скрининга анеуплоидий методом FISH.

Материал и методы. Проанализированы эмбрионы (108) от 12 супружеских пар, которым было показано проведение ПГД/ПГС. Культивирование эмбрионов проводили на средах компании «Irvine Scientific». Оценку качества эмбрионов и биопсию, фиксацию клеток и оценку результатов проводили на микроскопах Carl Zeiss. Для флюоресцентной *in situ* гибридизации применялись линейки флюоресцентных проб компании «Kreatech Biotechnology».

Результаты. С 2015 г. на базе нашей клиники биопсия эмбриона проводится преимущественно на 4-е сутки развития. По результатам анализа, данный способ биопсии имеет ряд преимуществ и позволяет получать высокую бластуляцию (97,2% от общего числа исследуемых эмбрионов), является малоинвазивным, позволяет получить результат к 5-м суткам, что затруднительно сделать, выполняя биопсию трофоэктодермы. Таким образом, имея высокие показатели по биопсии 4 дня и желая внедрить полный скрининг анеуплоидий, в нашей клинике было принято решение оптимизировать протокол ПГС/ПГД. Система MultiStar 24 FISH состоит из четырех панелей по 6 зондов каждая, что позволяет за четыре этапа исследовать все хромосомы. С января 2017 г. данный протокол был проведен в 12 программах ЭКО/ПГС. Показаниями для ПГС в данной группе были: повторные неудачные попытки ЭКО, тяжелый мужской фактор, повторные замершие беременности, возраст старше 40 лет. Средний возраст женщин составил 37,9 года, возраст мужчин 41,2 года. Всего было исследовано 108 эмбрионов, в 78 (72%) из которых выявлены хромосомные нарушения. На сегодняшний день из 11 программ с ЕТ 7 завершились подтвержденной на УЗИ беременностью, что составило 63,6% на перенос. В данной группе ЧНБ существенно выше, чем в группе пациентов в аналогичной возрастной категории, которым проводилось исследование по 7—9 хромосомам (ЧНБ — 44,3%).

Выводы. Современный протокол ПГС должен отвечать ряду требований, таких как минимальная инвазия эмбриона, полный скрининг анеуплоидий, анализ структурных и генных нарушений, быстрый результат, рентабельность метода. Мы добились успешной реализации протокола ЭКО/ПГС методом 24 FISH и тем самым выполнили большинство требований, обозначенных выше. Увеличение ЧНБ в данной группе пациентов, на наш взгляд, обусловлено малоинвазивной биопсией на 4-е сутки развития и исключением всех анеуплоидий у исследованного эмбриона. Стандартный подход с исследованием 5—9 хромосом, к сожалению, уступает в информа-

тивности новейшим методам генетической диагностики (CGH, NGS) и не повышает ЧНБ. Данный протокол можно рекомендовать клиникам, уже оснащенным генетической лабораторией и использующим метод FISH. Несомненным ограничением метода 24 FISH остается невозможность выявлять моногенные заболевания, однако, если учитывать частоту обращений пациентов носителей данных болезней, то для клиники ВРТ целесообразней сориентировать пациента на генетический центр, специализированный на данном виде диагностики.

* * *

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССА ХЕТЧИНГА БЛАСТОЦИСТ ЧЕЛОВЕКА В ПРОГРАММАХ ЭКО

Э.О. Ибрагимова, Н.В. Долгушина, Н.П. Макарова, А.Г. Сыркашева, А.Г. Бурдули, Е.А. Кулакова, Е.А. Калинина

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

В настоящее время большое внимание уделяется генетическим причинам неудач хетчинга. По некоторым данным, полученным *in vitro*, до 75% всех морфологически нормальных бластоцист человека оказываются неспособны к самостоятельному выходу из блестящей оболочки. Отсутствие самостоятельного хетчинга может являться одной из важных причин привычной неудачи имплантации у млекопитающих, в том числе у человека.

В человеческом геноме присутствуют гены катепсинов L (CTSL) и B (CTSB). Экспрессия катепсина L была отмечена в клетках трофэктодермы и внутренней клеточной массы, однако роль катепсинов в хетчинге у человека требует дальнейшего изучения.

GATA3 экспрессируется в трофэктодерме эмбриона и отвечает за регуляцию экспрессии гена *Cdx2*. На мышиной модели исследователи показали, что ген *GATA3* начинает экспрессироваться на стадии 4 бластомеров и активен в течение всего преимплантационного развития. Показано, что ген *GATA3* — единственный из 6 генов семейства транскрипционных факторов GATA экспрессируется в трофэктодерме, но не в клетках внутренней клеточной массы. Таким образом, ген *GATA3* — важнейший регулятор преимплантационного эмбрионального развития.

Цель исследования — проанализировть экспрессию мРНК генов, которые могут непосредственно участвовать в процессе хетчинга или принимать участие в его регуляции бластоцист человека в рамках программ ЭКО.

Материал и методы. В ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» было проведено исследование, включающее 62 бластоцисты, донированных супружескими парами на на-

учные исследования, обратившихся по поводу проведения программы ВРТ. Из всех бластоцист (n=62) примерно $^1/_4$ (n=5) оказались способны к самостоятельному хетчингу. Большая же часть бластоцист не смогли покинуть блестящую оболочку.

Результаты. Было выявлено, что в группе бластоцист с неэффективным хетчингом отмечалась более низкая экспрессия CTSL2, GATA3 и CGB. В дальнейшем мы провели анализ зависимости экспрессии изучаемых генов от качества эмбрионов. Степень зрелости эмбрионов была связана с экспрессией CTSL2 и GATA3, которая была выше у эмбрионов 5—6-й стадии развития. Качество внутриклеточной массы и трофэктодермального слоя также было связано с экспрессией генов *CTSL2* и *GATA3*, которая была выше у эмбрионов класса А. Таким образом, экспрессия генов *CTSL2*, *GATA3* и *CGB* была выше у бластоцист, совершивших хетчинг, что для генов *CTSL2* и *GATA3* было ассоциировано с лучшим качеством бластоцист при оценке по Гарднеру.

Выводы. Эффективность хетчинга бластоцист человека в программах ВРТ определяется эмбриональными генетическими факторами. Экспрессия мРНК генов *CTSL2*, *GATA3* и *CGB* является более низкой у бластоцист с неэффективным хетчингом, что связано с качеством бластоцист.

* * *

ПРЕИМПЛАНТАЦИОННЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ: СПЕКТР И ЧАСТОТА ВЫЯВЛЯЕМОЙ ПАТОЛОГИИ

Е.В. Мусатова, Я.В. Софронова, Р.А. Биканов, В.С. Каймонов, Е.А. Померанцева

ООО «Центр генетики и репродуктивной медицины «ГЕНЕТИКОп, Москва, Россия

Преимплантационный генетический скрининг (ПГС) хромосомных аномалий является современным способом повышения эффективности программы ЭКО. Кроме того, получаемая в процессе проведения скрининга информация представляется крайне ценной, так как отражает спектр хромосомных нарушений и их частоту у эмбрионов первых дней развития.

Цель исследования — анализ спектра и частоты хромосомной патологии на доимплантационных стадиях развития эмбрионов.

Материал и методы. Материалом для проведения настоящего исследования явились образцы биопсии 4214 эмбрионов, полученных в 1343 циклах ЭКО. Успешно амплифицировались 95,7% (4034) образцов биопсии. Большинство образцов биопсии были клетками трофэктодермы, соотношение трофэктодермы и бластомеров 10:1. Средний возраст пациенток в анализи-

руемой выборке составил 37 лет. ПГС хромосомных аномалий выполнялся методами aCGH (24sure, Illumina) и NGS (Veriseq, Illumina). Статистическая обработка данных проводилась с использованием критерия Фишера, уровень значимости 0,01.

Результаты. Доля эуплоидных эмбрионов среди успешно амплифицированных образцов при анализе методом aCGH составила 47% (1488 из 3156 образцов), а при анализе методом NGS 46% (314 из 688 образцов). Доля изолированных сегментарных нарушений при анализе биопсийного материала методами aCGH и NGS также статистически не отличалась и составила 5% (172 образца) и 4% (28) соответственно. Однако при оценке уровня мозаицизма, определяемого методами aCGH и NGS, мы получили статистически значимое отличие. Доля мозаичных эмбрионов, определяемых с помощью NGS, выше, чем при проведении исследования методом aCGH, и составляет 10% (72 образца) и 3% (103) соответственно. Ожидаемое уменьшение доли эуплоидных эмбрионов наблюдается при увеличении возраста пациенток: в группе пациенток до 35 лет доля эуплоидных эмбрионов составляет 59% (581 из 978 образцов), 35—39 лет — 44% (496 из 1125 образцов), старше 39 лет — 25% (604 из 901 образца). В случае использования в цикле ЭКО донорских ооцитов доля эуплоидных эмбрионов составила 63% (456 из 725 образцов), что статистически достоверно не отличается от доли эуплоидных эмбрионов в группе пациенток младше 35 лет. При использовании в цикле ЭКО донорской спермы (средний возраст пациенток в данной группе —39 лет) доля эуплоидных эмбрионов составила 41% (62 из 152 образцов), что достоверно не отличается от доли эуплоидных эмбрионов в соответствующей возрастной группе. При использовании спермы и ооцитов доноров доля эуплоидных эмбрионов составила 57% (33 из 61 образца). В случае мужского фактора бесплодия (средний возраст пациенток 35 лет) доля эуплоидных эмбрионов — 48%, изолированных сегментарных нарушений — 6%.

Выводы. Доли мозаичных эмбрионов, определенных методами aCGH и NGS, различны и достоверно отличаются. Данный факт может объясняться как большей чувствительностью, так и меньшей специфичностью метода NGS для детекции мозаицизма. Представленная собственная статистика по частоте анеуплоидий в разных возрастных группах подчеркивает определяющий вклад возраста женщины в частоту обнаружения анеуплоидных эмбрионов. Доля эуплоидных эмбрионов и сегментарных нарушений при мужском факторе бесплодия не отличается от таковых в соответствующей возрастной группе.

* * *

ВЫЯВЛЕНИЕ АНЕУПЛОИДИЙ У ДОИМПЛАНТАЦИОННЫХ ЭМБРИОНОВ ЧЕЛОВЕКА МЕТОДОМ СЕКВЕНИРОВАНИЯ СЛЕДУЮЩЕГО ПОКОЛЕНИЯ

А.Ф. Сайфитдинова[1], О.С. Глотов[2], Н.К. Бичевая[1], Ю.А. Логинова[1], О.А. Леонтьева[1], Р.А. Кузнецова[1], М.А. Федяков[2], С.В. Апалько[2], А.С. Сарана[2], С.Г. Щербак[2]

[1]АО «Международный центр репродуктивной медицины», Санкт-Петербург, Россия; [2]СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург, Россия

Развитие методов высокопроизводительного полногеномного секвенирования в сочетании с технологиями амплификации ДНК из единичных клеток позволило начать внедрение этих подходов в практику преимплантационной генетической диагностики. В то же время независимые лаборатории в мире столкнулись с рядом проблем при внедрении этих технологий, для преодоления которых необходимо продолжать работать над улучшением первичной амплификации материала, а также совершенствовать подходы к анализу данных с учетом мозаицизма у ранних эмбрионов человека.

Цель исследования — исследование было выполнено в рамках реализации договора о научно-техническом сотрудничестве между АО «Международный центр репродуктивной медицины» (МЦРМ) и СПб ГБУЗ «Городская больница №40», направленном на оценку эффективности генетической диагностики методом секвенирования следующего поколения (NGS) для исследования полных и частичных анеуплоидий и анализа мозаицизма у доимплантационных эмбрионов человека.

Материал и методы. Для исследования было использовано 83 эмбриона человека, полученных в результате оплодотворения 89 ооцитов от 6 доноров в возрасте от 20 до 32 лет, полученных на основе индивидуального добровольного согласия и оплодотворенных донорской спермой 6 доноров из банка спермы МЦРМ. Эмбрионы культивировали на средах COOK до 5—6-го дня развития. У 24 бластоцист отличного и хорошего качества была выполнена биопсия клеток трофэктодермы с использованием лазера. Полногеномную амплификацию проводили набором Sure Plex DNA Amplification System. Оценку качества ДНК осуществляли методом микрофлюидного электрофореза на приборе TapeStation. Количественную оценку ДНК проводили с использованием флюориметра Quant-iT и набора реактивов dsDNA HS Assay Kit. Приготовление библиотек проводили набором VeriSeqPGS с последующим секвенированием (NGS) на аппарате Illumina MiSeq. Анализ на численные хромосомные аномалии выполняли с использованием программного обеспечения BluFuse Multi v4.3.

Результаты. По результатам проведенного анализа было установлено, что 15 эмбрионов (62,5%) из числа проанализированных имели нормальный кариотип. В то же время, несмотря на высокое качество отобранных для биопсии бластоцист, было выявлено 3 эмбриона с анеуплоидиями по 1 хромосоме, 1 эмбрион с анеуплоидией по 2 хромосомам и 2 эмбриона с множественными анеуплоидиями. Выявлен эмбрион с мозаицизмом клеток трофэктодермы. Для одного эмбриона выявлены сегментные анеуплоидии по аутосомам 4 и 5, что может свидетельствовать о наличии структурной хромосомной перестройки.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о высокой чувствительности метода, позволяющего получить полное представление о кариотипе отдельных клеток и подтверждают описанные в литературе данные об отсутствии соответствия между морфологическими показателями и кариотипом у ранних эмбрионов человека. В то же время метод может иметь ограничения в связи с выявляемым мозаицизмом клеток трофэктодермы, которые используются для анализа.

* * *

АНЕУПЛОИДИИ ЭМБРИОНОВ ПАЦИЕНТОК ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

А.Г. Сыркашева[1], Н.В. Долгушина[1], Е.О. Ильина[2], О.Е. Коротченко[1], Е.А. Калинина[1]

[1]ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия; [2]МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

В настоящее время проблема бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста (ПРВ) исследуется многими учеными. Наиболее современным методом лечения бесплодия является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Однако в группе пациенток ПРВ эффективность ЭКО не превышает 10%, что может быть связано с различными факторами.

Цель исследования — анализ частоты анеуплоидии эмбрионов у пациенток позднего репродуктивного возраста.

Материал и методы. В проспективное исследование случай—контроль были включены 120 пациенток, которым по различным показаниям была проведена программа ЭКО с преимплантационным генетическим скринингом (ПГС). ПГС проводили методом сравнительной геномной гибридизации (aCGH), изучению подвергали клетки трофэктодермы бластоцисты. Определяли частоту анеуплоидии эмбрионов у пациенток ПРВ (38 лет и старше) по сравнению с пациентками раннего репродуктивного возраста (РРВ). Конечной точкой явилось отношение шансов (ОШ) анеуплоидии эмбрионов в зависимости от возраста.

Результаты. Всего было получено 480 эмбрионов, из которых 150 были получены при оплодотворении ооцитов пациенток ПРВ и 330 — при оплодотворении ооцитов пациенток РРВ. В группе пациенток ПРВ было получено значимо больше анеуплоидных эмбрионов, а именно 101 (67,3%) по сравнению с группой контроля, где был получен 161 анеуплоидный эмбрион (48,9%) (p<0,0001). Грубое отношение шансов ($ОШ_{гр}$) получения эмбриона с анеуплоидией у пациенток ПРВ по сравнению с пациентками РРВ составило 2,16 (95% ДИ 1,42—3,32).

С целью определения факторов, которые могли повлиять на анеуплоидию эмбрионов, проведено сравнение подгрупп эуплоидных (группа А, n=218) и анеуплоидных эмбрионов (группа Б, n=262). В группе Б по сравнению с группой А эмбрионы были получены от пациенток, которые были старше, имели более высокий индекс массы тела, у них была выше распространенность хламидиоза в анамнезе и эндометриоза. Кроме того, на риск получения анеуплоидного эмбриона при проведении однофакторного анализа влияли заболевания сердечно-сосудистой системы, суммарная доза гонадотропинов, число беременностей и искусственных абортов в анамнезе.

При проведении многофакторного анализа значимое влияние на риск анеуплоидии эмбрионов оказывали все вышеперечисленные факторы за исключением числа беременностей в анамнезе. Скорректированное отношение шансов ($ОШ_{кор}$) получения эмбрионов с анеуплоидией у женщин ПРВ с учетом конфаундеров составило 1,81 (95% ДИ 1,20—2,75).

Выводы. Риск получения анеуплоидных эмбрионов у пациенток позднего репродуктивного возраста в 1,8 раза выше по сравнению с пациентками раннего репродуктивного возраста.

* * *

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПГС МЕТОДОМ ACGH У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С БОЛЬШИМ ЧИСЛОМ БЛАСТОЦИСТ

Е.М. Федорова, С.А. Шлыкова, Ю.А. Татишева, Е.Н. Лапина, О.Г. Зайцева, Т.В. Янчук, А.С. Калугина

АВА–ПЕТЕР, Санкт-Петербург, Россия

У женщин старшего репродуктивного возраста (СРВ) доля анеуплоидных эмбрионов очень высока. Традиционно лучшим вариантом ВРТ для этой категории пациентов считается ПГС с последующим eSET. Однако существует и другой подход — заморозка всех эмбрионов и перенос их по одному без проведения ПГС, чтобы исключить риск отбраковки эмбриона из-за возможной ошибки при ПГС. Выбор оптимальной стратегии особенно сложен в случае, когда у пациентов СРВ несколько бластоцист «отличного»

и «хорошего» качества. Наши данные показывают, что при использовании ПГС для женщин СРВ с большим числом эмбрионов ЧНБ после первого переноса составляет 0,67 при теоретическом шансе 0,23. На наш взгляд, это убедительно свидетельствует в пользу стратегии ПГС и eSET.

Материал и методы. Были проанализированы результаты циклов ЭКО у пациентов, которым был перенесен один собственный размороженный эмбрион после ПГС методом aCGH в клинике АВА–ПЕТЕР. ПГС на образцах трофэктодермы эмбрионов 5-го дня развития был проведен в период с конца 2012 г. до 1 января 2017 г. в соответствии с инструкциями производителя («Blue Gnome», Великобритания и «Agilent», США). Были проанализированы 1055 эмбрионов для 211 пациентов. По доле эуплоидных эмбрионов были выделены три группы пациентов: 0,1—0,29 (*n*=39 лет, средний возраст 36,8 года), 0,3—0,57 (*n*=95, средний возраст 34,7 года) и 0,6—1,0 (*n*=78, средний возраст 33 года). Мы сравнили реальную частоту наступления клинической беременности с теоретическим шансом выбрать эуплоидный эмбрион для первого переноса.

Результаты: Представлены в **таблице**.

Таблица 1. Исходы циклов ВРТ с ПГС и без ПГС

Исходы циклов ВРТ с ПГС и без ПГС					Первый цикл ЕТ			Кумулятивные значения		
Группа	Средний возраст	Ср. N эмбр.	N циклов	Теоретич. шанс**	КБ	Роды*	Прер.	КБ	Роды*	Прер.
0,1—0,29	36,8	5,67	39	0,23	0,67	0,56	0,15	0,67	0,56	0,15
0,3—0,57	34,7	5,69	95	0,44	0,45	0,37	0,19	0,62	0,49	0,20
0,6—1,0	33,9	3,75	78	0,84	0,50	0,40	0,21	0,71	0,55	0,22

Примечание. * — включая продолжающиеся беременности II и III триместров; ** — шанс выбрать эуплоидный эмбрион без ПГС для первого переноса.

Выводы. Для женщин СРВ, имеющих много бластоцист отличного и хорошего качества, использование ПГС на 24-й хромосоме не только приводит к уменьшению частоты двоен и прерывания беременности, но и резко увеличивает шанс на наступление беременности уже после первого переноса по сравнению с теоретическим. Таким образом, ПГС и перенос одного эуплоидного эмбриона можно считать наилучшей стратегией для таких пациентов.

* * *

ГЕНЕТИКА В ЕЖЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ ГИНЕКОЛОГА

В.В. Фодина, Н.Ю. Сеймушкина, И.В. Ковалева, А.В. Селезнева, Л.Я. Корнеева, Б.П. Алкшере, Д.Д. Легздиня

SIA «iVF Riga», Рига, Латвия

Использование генетического обследования пациентов перед процедурой ВРТ является очень актуальным вопросом на сегодняшний день. Гене-

тическая лаборатория клиники «iVF Riga» проводит множественные анализы для определения причин бесплодия. Одним из таких исследований является генетическое исследование материала прерванной беременности (missed abortion).

Материал и методы. Лаборатория репродуктивной генетики клиники «iVF Riga» проводит генетическое исследование материала прерванной беременности (missed abortion) для пациентов, столкнувшихся с невынашиванием беременности в III триместре (до 12 нед). Данное исследование основывается на комплексном анализе всех хромосом плода, который проводится методом aCGH (array Comparative Genomic Hybridization) — сравнительная геномная гибридизация на микрочипах. С помощью исследования возможно определить хромосомные изменения 1—22 пар аутосом и X, Y половых хромосом. При сдаче материала прерванной беременности для генетического исследования в генетической лаборатории клиники «iVF Riga» женщинам необходимо также сдать на исследование образец периферической крови, чтобы в случае необходимости, проводя тестирование, можно было исключить контаминацию материнских клеток.

Результаты. На данный момент в клинике проведен 131 анализ абортного материала и 5 образцов материала из парафиновых блоков. Полученные нашей клиникой данные подтверждают факт, что самая частая причина потери беременности на ранних сроках — изменения в кариотипе плода. В проанализированном материале чаще всего встречались трисомии 23,6% (n=31) и моносомии 10,6% (n=14). В 34,3% (n=45) случаев был констатирован нормальный женский кариотип (arr(1—22,X)x2), и в 13,7% (n=18) случаев нормальный мужской кариотип (arr(1—22)x2(XY)x1).

Выводы. Пациенты со сложным анамнезом, включая возраст, должны использовать передовые технологии для достижения положительных результатов. Тщательное обследование пациента перед циклом ВРТ помогает улучшить результат и сократить затраты пациента на повторное лечение. Данный метод позволяет дать четкий ответ на вопрос, является ли причиной прерванной беременности хромосомная патология плода. Результат генетического исследования материала прерванной беременности может помочь пациентам найти причину прерывания беременности и выработать стратегию для успешного зачатия и вынашивания планируемой беременности.

★ ★ ★

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ЭКО

ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ: ЧТО МЫ МОЖЕМ И ЧТО ДОКАЗАНО

Р.Г. Фаркьюхарсон, доктор медицины, член Королевского колледжа акушеров и гинекологов

Ливерпульская женская больница, Ливерпуль, Соединенное Королевство

Врачи-клиницисты сосредотачивают свое внимание на повторных случаях смерти плода во время беременности (СПБ) в течение десятилетий. Из более ранних медицинских публикаций Мальпас (Британский журнал акушерства и гинекологии — *BJOG*, 1938) описал «исследование последовательностей прерывания беременности», в котором разделил причину на группу с рецидивами и группу без рецидивов и, что важно, ввел понятие высокого «спонтанного показателя эффективности лечения».

В последнее время достижения в области медицинских знаний и технического применения позволили провести более широкий спектр соответствующих и основанных на доказательствах исследований, например, генетический анализ (сравнительная геномная гибридизация — CGH), секвенирование следующего поколения —NGS) и тромбофилия (антифосфолипидный синдром — APS).

Ряд современных методов лечения не содержат надежной доказательной базы, полученной из рандомизированных контролируемых исследований, несмотря на то что в последнее время деятельность направлена на то, чтобы изменить практику, основанную на мнении, и безуспешные вмешательства. В обществе СПБ существует четкий консенсус в отношении оказания эмоциональной поддержки и подтверждения беременности на ранних сроках с помощью ультразвука.

Благодаря трансвагинальному ультразвуковому исследованию (ТУЗИ) с высоким разрешением, тип смерти плода при беременности является полезной формой прогностического показателя, а также дает представление о потенциальной этиологии. Спектр повторяющегося отсутствия имплантации, включая повторный перенос эмбриона и неудачную спонтанную беременность невыясненной локализации (PUL), видимо, более тесно связан, чем считалось прежде, что показывают выполненные серийные исследования на чХГ с известными результатами. Прогностическая значимость неизученных случаев смерти плода во время беременности была недавно опубликована и способствует пониманию патологий беременности.

Текущее состояние тромбофилии и неспособности к оплодотворению в отношении исследования и лечения будет подробно представлено в презентации. В ближайшем будущем экспериментальное лечение с достаточным количеством участников для подтверждения результатов предоставит дополнительную помощь врачам-клиницистам и соответствующим работникам системы здравоохранения для повышения опыта и качества ухода за пациентами.

* * *

ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ВРТ

Д. Киссин, доктор медицины, магистр в области общественного здравоохранения

Центры по контролю и профилактике заболеваний, Подразделение репродуктивного здравоохранения, Атланта, штат Джорджия, США

В 1978 г. в журнале «Time» описывалась история рождения первого младенца при помощи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) как «чудо современной медицины». В течение последующих сорока лет ВРТ быстро трансформировались «из чуда» в стандартную медицинскую практику. Рождение Луиз Браун, первого ребенка, зачатого с помощью ВРТ, не только стало ознаменованием новой эры для пар, которые борются с бесплодием, но и подняло вопросы о здоровье и развитии детей, зачатых с помощью ВРТ.

Хотя ВРТ считаются безопасными, что подтверждается рождением более 6,5 млн младенцев по всему миру, наши знания о долгосрочной безопасности ограничены. Более того, быстрый технологический прогресс, ведущий к изменению способов лечения, как, например, криоконсервация ооцитов и эмбрионов, преимплантационное генетическое тестирование, инъекция сперматозоида в цитоплазму (ИКСИ), требуют постоянного контроля за здоровьем и развитием детей, зачатых с помощью ВРТ, вплоть до подросткового возраста и зрелости.

Многоплодные роды являются одним из наиболее распространенных и изученных неблагоприятных исходов репродуктивного лечения. Многоплодные роды соотносятся с большим числом краткосрочных и долгосрочных неблагоприятных перинатальных исходов, в основном по причине преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела. Новорожденные дети, родившиеся от многоплодной беременности, подвергаются высокому риску заболеваемости, включая детский церебральный паралич, пороки развития и расстройства аутистического спектра. По сравнению с детьми,

рожденными в результате одноплодной беременности, риск неонатальной смерти в 6 раз выше у двойняшек и в 14 раз выше у тройняшек и бóльшего количества. Предотвращение многоплодных родов путем уменьшения количества эмбрионов, переносимых во время оплодотворения *in vitro,* может существенно улучшить состояние здоровья и развитие у детей, рожденных с помощью ВРТ.

Изучение долгосрочных показателей здоровья при ВРТ вызывает трудности в связи с относительной нерегулярностью возможных рисков и соответствующих результатов (например, порок развития, рак и нарушение развития) и ограничениями по реестрам ВРТ. В результате исследователи старались оценить долгосрочные показатели здоровья при ВРТ, в частности, с учетом возможного следствия лежащей в основе недостаточности репродуктивной функции. Имеющиеся знания относительно здоровья и развития детей, рожденных с помощью ВРТ, будут синтезироваться и суммироваться.

* * *

ВРТ И РИСК ВЫЯВЛЕНИЯ ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ ПЛОДА В ХОДЕ РАННЕГО ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА

К.В. Краснопольская[1], Н.И. Сесина[2], А.П. Коваль[1], С.Н. Кокаровцева[1], А.С. Иванюк[1]

[1]ГБУЗ МО «МОНИИАГ», Москва, Россия; [2]ООО «Международная клиника «Семья», Москва, Россия

В течение долгого времени вопрос о влиянии применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) на частоту появления детей с хромосомными аномалиями и врожденными пороками развития оставался открытым. К сожалению, мониторинг исходов беременностей, наступивших в результате применения ВРТ, не всегда включает данные по генетической патологии плода.

Цель исследования — оценить риск выявления хромосомной патологии плода и связанных с этим неблагоприятных исходов беременности в группе пациенток, прибегнувших к ВРТ.

Материал и методы. Проведен анализ данных по результатам работы Отделения репродукции и молекулярно-генетической группы ГБУЗ МО «МОНИИАГ» в 2016 г. Критериями включения в основную группу были: наружный генитальный эндометриоз 1—2-й степени или трубно-перитонеальный фактор бесплодия, сохранный овариальный резерв, первая или вторая попытка ЭКО, отсутствие мужского фактора и генетической патологии (107 пациенток). Средний возраст пациенток в основной группе составил 33 года. Популяционные риски оценивали по результатам скрининга I три-

местра беременности в рамках федеральной программы для женщин Московской области (58 969 пациенток). Скрининг проводили на сроке гестации 11—14 нед беременности. Генетический риск хромосомных аномалий плода рассчитывали с помощью программы Astraia на основании анамнеза беременных женщин, данных ультразвуковых и биохимических маркеров. Средний возраст пациенток в контрольной группе 29,5 года. Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ SPSS Statistics.

Результаты. По данным федеральной базы данных Astraia в Московской области за 2016 г. в группу риска попали 1205 (2%) пациенток, из которых 683 (57%) пациентки согласились на проведение инвазивной диагностики. Наличие хромосомной патологии плода было подтверждено у 26,5%, согласившихся на проведение исследования. Неблагоприятные исходы беременности (включая выявление пороков развития, остановку развития плода, рождение детей с хромосомной патологией) в группе риска диагностированы в 34% случаев. Среди пациенток, беременность которых наступила в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий, 7,4% (8 пациенток) оказались в группе риска. Из них только у 2 (25%) пациенток было подтверждено наличие хромосомной патологии плода, и у одной у плода в I триместре беременности были выявлены пороки развития. Таким образом, доля неблагоприятных исходов в группе риска составила 37,5%. Статистический анализ показал, что частота выявления хромосомной патологии и пороков развития плода в основной группе достоверно не отличается от общепопуляционных данных (p>0,1).

Выводы. В результате проведенного анализа среди пациенток сходного возраста было показано, что в группе пациенток с сохраненным овариальным резервом при использовании ВРТ частота выявления хромосомных аномалий и пороков развития плода сравнима с общепопуляционной. Это опровергает предположение, что применение ВРТ может приводить к увеличению частоты появления детей с хромосомными аномалиями и врожденными пороками развития.

* * *

ПРЕНАТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ГРУППЕ БЕРЕМЕННЫХ ПОСЛЕ ВРТ — ОПТИМИЗАЦИЯ АЛГОРИТМА

М.В. Кречмар

Клиника репродукции и генетики NGC Санкт-Петербург, Россия

Программа пренатальных исследований включает скрининговые и диагностические методы. Скрининги нацелены на выявление синдрома Дауна и нескольких других анеуплоидий и рекомендованы всем группам беремен-

ных. Традиционный подход малоэффективен в группе беременных после ВРТ. Внедрение прямого исследования ДНК плода — НИПТ (неинвазивный пренатальный тест) оптимизирует программу пренатальных исследований и снижает риск потерь беременности.

Цель исследования — оценка и выбор оптимальной скрининговой программы для исключения хромосомной патологии плода в пренатальный период для разных групп пациенток программ ВРТ.

Материал и методы. Медико-генетическое консультирование проведено как на этапе планирования с применением ВРТ, так и в разные сроки беременности — от 6 до 24 нед. Группу обследованных составили беременные после применения ВРТ как с включением исследований эмбриона, так и без тестирования. НИПТ выполнен в 150 случаях на сроке гестации от 9 до 28 нед. С учетом пренатального ДНК-исследования проведен пересчет рисков. Получены данные о здоровье детей на антенатальном этапе. Оценена эффективность скрининга на основе плодной ДНК в сравнении с традиционным.

Результаты. Стандартные программы оценки косвенных признаков (ультразвуковых и биохимических) позволяют выявить не более 78% случаев трисомии 21.

Группа нуждающихся в ВРТ по возрастному фактору и анамнезу имеет риски хромосомной патологии плода значительно выше популяционных.

При этом пациентки после ВРТ имеют психологический статус с выраженной реакцией повышенной защиты, соответственно даже при высоком риске отказываются от инвазивных процедур. Учитывая осложненный репродуктивный анамнез и особенности течения беременности, в большинстве случаев имеются объективные противопоказания к проведению инвазивных процедур. В этой стуации применение метода прямого исследования генетических структур — плодной ДНК (НИПТ) является преимущественным — высокоинформативным и безопасным.

Технологии НИПТ имеют значимые отличия, соответственно выбор теста основывался на особенностях беременности, биологическом родстве и количестве плодов.

Консультирование на преконцепционном этапе позволило выполнить тест на сроке гестации 9—10 нед и получить результат в I триместре у 23% из группы исследования. Среди беременностей, полученных при ВРТ, с исследованием хромосом эмбриона НИПТ являлся методом подтверждения статуса плода, все обследованные подтвердили отсутствие анеуплоидий по тестируемым хромосомам. В группе ВРТ без ПГТ в 3 случаях установлен синдром Дауна у плода и один случай триплоидии, далее подтвержденные УЗИ и кариотипированием.

НИПТ был рекомендован, по данным скрининга I триместра, при высоком риске по определенным показателям, по результатам необходимость

инвазивных исследований была отменена. Антенатальные данные не выявили расхождения с результатами НИПТ.

Выводы. Применение НИПТ с исследованием плодной ДНК для оценки количества определенных хромосом позволяет провести более точную оценку риска хромосомной патологии плода в сравнении с традиционными скринингами, значительно снизить число инвазивных процедур, а также с высокой вероятностью выявить случаи хромосомной патологии плода. НИПТ является оптимальным методом скрининговых исследований в группе беременных после применения ВРТ.

* * *

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРЕХЛЕТНЕГО ОПЫТА ПРОВЕДЕНИЯ НЕИНВАЗИВНОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЛОДА ПО ТЕХНОЛОГИИ PRENETIX (HARMONY)

О.Л. Кардымон, Е.А. Померанцева, Н.В. Ветрова, В.В. Шахтарин, А.И. Исаев

ООО «Центр генетики и репродуктивной медицины «Генетико», Москва, Россия

Обнаружение внеклеточной ДНК плода в крови матери и последующее развитие технологий неинвазивного детектирования хромосомных патологий привели к распространению нового метода скрининга — неинвазивному пренатальному тесту (НИПТ). Исследования, проводимые во всем мире, показали высокую точность и эффективность данного подхода в обнаружении наиболее частых анеуплоидий плода (синдромы Дауна, Эдвардса, Патау, Тернера и др.). Вместе с тем информация о клинических результатах данных методов в России представлена недостаточно, что затрудняет внедрение НИПТ в практику пренатального скрининга.

Материал и методы. С 2014 г. до конца 2016 г. были обследованы 3250 беременных женщин, подавляющее большинство из которых были отнесены к группе риска по критериям программы Астрай. На настоящее время у 2020 женщин беременность завершена. Исследование выполнено по технологии компании «Roche», основанной на анализе таргетных участков исследуемых хромосом (DANSR) методом геномной гибридизации на микрочипах. Расчет риска наличия анеуплоидий производился по алгоритму FORTE, с учетом индивидуальных данных пациента (возраст, количество плодов, срок гестации, тип беременности).

Результаты

Синдром*	Риск >99%	Не подтв.**	Подтв.**	Риск 1%> — <99%	Не подтв.**	Подтв.**	Всего анеу-плоидий	Исход не известен
T21	45	—	40	—	—	—	45	5
T18	7	—	7	1	—	1	8	—
T13	1	—	1	1	—	1	2	—
X0	3	1	2	4	1	—	7	3
XXY	4	—	4	7	2	2	11	3
XXX	1	—	1	1	—	1	2	—
XYY	1	—	—	—	—	—	1	1
T18+XXY					—	—	1	1
Всего	62	1	55	15	3	5	77	13

Примечание. * — T21 — синдром Дауна, T18 — синдром Эдвардса, T13 — синдром Патау, X0 — синдром Тернера, XXY — синдром Клайнфельтера, XXX — трисомия; X, XYY — дисомия Y.
** — подтв. — подтверждено; не подтв. — не подтверждено.

Выводы. Наиболее частая хромосомная патология — синдром Дауна, далее —синдромы Клайнфельтера, Эдвардса, Тернера, анеуплоидии по половым хромосомам соответственно количеству обнаружений. Патология по аутосомам практически всегда определялась с вероятностью свыше 99%. Вероятность патологии по половым хромосомам составляла ниже 99%. В одном случае с беременностью двойней (дихориальная диамниотическая двойня) был диагностирован синдром Дауна, подтвержденный после цитогенетическим кариотипированием одного из плодов. Ложноположительные результаты наблюдались в 4 случаях и относятся к анализу половых хромосом. В 1 случае при выявлении высокого риска наличия синдрома Тернера был диагностирован мозаичный кариотип: 20% 47XXX; 10% 45X0, 70% 46XX. Анализ результатов теста в группе женщин с завершенными беременностями свидетельствует об отсутствии пропущенных случаев хромосомной патологии у новорожденных, что соответствует 100% чувствительности метода.

* * *

ДИАГНОСТИКА ХРОМОСОМНЫХ ПАТОЛОГИЙ С ПОМОЩЬЮ НЕИНВАЗИВНОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО ТЕСТА

В.А. Гнетецкая[1], М.А. Курцер[2], Е.С. Кузнецова[1]

[1]«Мать и дитя» Савеловская, Москва, Россия; [2]ГК «Мать и дитя», Москва, Россия

Наступление беременности после вспомогательных репродуктивных технологий — долгожданное событие, требующее проведения скрининга на хромосомные аномалии. Инвазивная пренатальная диагностика, проведе-

ние которой необходимо беременным группы риска» в 1% случаев (3% для двуплодной беременности), сопряжена с риском осложнений. Неинвазивный пренатальный тест (НИПТ), основанный на обнаружении внеклеточной ДНК плода, свободно циркулирующей в плазме матери, позволяет безопасно проводить скрининг анеуплоидий. НИПТ особенно важен при ЭКО беременности, так как он безопасный и точный. Исследования показали высокую эффективность НИПТ в отношении наиболее частых анеуплоидий плода. Выявляемость трисомии 21 при НИПТ превышает 99% при уровне ложноположительных результатов около 0,04%.

Цель исследования — определение наиболее эффективного метода скрининга частых хромосомных аномалий плода.

Материал и методы. Образцы материнской венозной крови были получены у 5723 пациенток на сроке гестации 9—26 нед, анализ проводился в лабораториях NATUS (Panorama) и Ариоза Диагностикс и Натера (США) с использованием алгоритмов DANSR и FORTE (тест Harmony).

Результаты. При проведении НИПТ в 160 наблюдениях был выявлен высокий риск хромосомной патологии (трисомии 13, 18, 21, синдром Клайнфельтера, моносомия X). Пренатальное кариотипирование проведено 156 беременным, диагноз был подтвержден в 151 случае. В 5 наблюдениях с высоким риском анеуплоидии — кариотип плода в норме (ложноположительный результат), 4 пациентки отказались от проведения инвазивной диагностики. Ложноотрицательных результатов по НИПТ нами не было получено. Таким образом, чувствительность НИПТ для синдрома. Дауна в нашем исследовании составила 100%, положительный предсказательный результат для трисомии 21 составил 94,6% при уровне ложноположительных ответов — 0,05%.

Выводы. Анализ свободноциркулирующей внеклеточной ДНК плода в крови матери с использованием секвенирования нового поколения является точным методом обнаружения аутосомных анеуплоидий, аномалий по половым хромосомам у плода с 9-й недели беременности и может быть рекомендован всем беременным, в том числе прошедшим процедуру ЭКО, в качестве высокоэффективного пренатального скрининга.

★ ★ ★

РИСКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ ВРТ

СГЯ: РИСКИ ВСЕ ЕЩЕ СУЩЕСТВУЮТ

А. Элленбоген

Медицинский центр Hillel Yaffe, Хадера, Израиль

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) является ятрогенным осложнением стимуляции яичников. В острой форме заболевание имеет частоту возникновения 0,25—0,5%. Частота случаев, требующих госпитализации, составляет до 2%. Учитывая относительно низкую частоту случаев среди популяции пациенток, подвергающихся стимуляции яичников, можно предположить, что влияние синдрома может быть не столь важным. Тем не менее более подробный анализ текущей литературы демонстрирует, что ситуация на самом деле очень отличается. Принимая во внимание, что в Европе в 2012 г. было выполнено 370 000 процедур ЭКО (Вспомогательная репродуктивная технология в Европе, 2012 г.: результаты, полученные из европейских регистров Европейского общества по вопросам репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), и 208 604 цикла ЭКО было выполнено в течение 2014 г. в США (Центр по профилактике и контролю заболеваемости, национальные сводные данные за 2014 г.), можно предположить, что количество случаев СГЯ тяжелой формы достигло соответственно 920—1040 и 525—1000. Однако самым разрушительным последствием СГЯ является то, что он может представлять собой серьезную угрозу для жизни пациенток. Результаты отчетов касательно показателей материнской смертности из-за СГЯ в Нидерландах и Соединенном Королевстве установили частоту 3 смерти на 100 000 выполненных циклов ЭКО. Принимая во внимание эти цифры и быстрое глобальное увеличение количества циклов ЭКО/ИКСИ, следует учитывать, что потеря значительного количества женщин ежегодно не приемлема, и, действительно, предпринимаются важные меры для прогнозирования, предупреждения и даже устранения СГЯ в клиниках ЭКО.

В настоящей лекции мы представим текущие данные по частоте СГЯ в разных странах. Будет обсуждаться выявление пациенток, подверженных СГЯ (молодой возраст, поликистоз яичников при базовом ультразвуковом исследовании, высокий уровень эстрадиола в сыворотке крови при стимуляции чХГ или быстрое повышение эстрадиола в сыворотке крови, СГЯ в анамнезе, большое количество полученных ооцитов, высокие уровни антимюллеровского гормона). Будут рассматриваться разные процедуры, предложенные для предотвращения развития тяжелой формы СГЯ (сдерживание увеличения показателя чХГЧ — отмена цикла, метод отсрочки стимуляции овуляции, агонист допамина или введение плазмозамещающего средства,

стимуляция созревания ооцитов с белой фракцией протеина и роль созревания ооцитов *in vitro*, а также протокол антагониста ГнВГ + триггер агониста ГнРГ (с криоконсервацией всех эмбрионов или без нее) в снижении частоты СГЯ тяжелой формы, будет представлено сравнение результатов. Была опубликована информация по некоторым случаям острого СГЯ с этим протоколом; будет предложено добавление агониста допамина в отдельных случаях. Наконец, будет представлена модель сегментации цикла ЭКО с криоконсервацией всех эмбрионов (протокол, подразумевающий заморозку всего материала) с учетом резкого снижения случаев СГЯ вместе с обнадеживающими результатами, с точки зрения показателей наступления беременности, исхода беременности и анализа затрат на здравоохранение.

Выводы. Надлежащее определение пациенток, входящих в группу риска по развитию СГЯ, вкупе с подходящими методиками предотвращения возникновения синдрома, преимущественно «протокол, подразумевающий заморозку всего материала», могут потенциально, если не устранить, то, по меньшей мере, ограничить количество случаев тяжелого СГЯ, но с приемлемым риском для клиник ЭКО.

* * *

ЛЕЧЕНИЕ СГЯ

Р. Кеннеди

Медицинская школа университета Уорик, Ковентри, Великобритиания

СГЯ является ятрогенным состоянием, прямым следствием лечения пациента, и одним из двух основных рисков ЭКО/ИКСИ, при этом вторым риском является многоплодная беременность. СГЯ возникает как следствие стимуляции яичников и вызван чХГ. Фактор роста сосудистого эндотелия (ФРСЭ) считается ключевым медиатором, приводящим к измененной проницаемости сосудов, что образует основу патогенеза. Для СГЯ характерно перемещение жидкости из внутрисосудистого пространства во внесосудистое пространство, что является причиной скопления жидкости в брюшной и иногда грудной полости. Степень тяжести СГЯ оценивается в соответствии с клиническими данными и диагностическими параметрами. Без своевременной диагностики и лечения СГЯ может быстро прогрессировать до тяжелой формы, когда он становится состоянием, опасным для жизни, с предполагаемым показателем смертности 1 на 30 000 циклов ЭКО.

Существует четыре основных аспекта ведения пациенток с СГЯ: прогнозирование, профилактика, диагностика и лечение. Частота возникновения СГЯ выше у молодых женщин, у женщин с поликистозом яичников и у пациенток со СГЯ в анамнезе. Однако чувствительность и специфичность средств прогностической диагностики низкие, и СГЯ следует рассматривать

как риск для женщин, которые подверглись стимуляции яичников гонадотропинами. Профилактика СГЯ должна быть целью для всех практиков ВРТ и может быть достигнута с помощью ряда мер, включая изменение стимуляции яичников путем использования антагониста для подавления ЛГ, уменьшенной дозы гонадотропина и избегания чХГ для поддержания лютеиновой фазы. Имеются доказательства того, что «отсрочка стимуляции овуляции», при которой гонадотропины не принимают в течение нескольких дней до стимуляции чХГ, сокращает количество случаев развития СГЯ умеренной и тяжелой формы, но не исключает его и может сократить количество ооцитов.

Несмотря на эти меры предосторожности, СГЯ может все равно возникнуть, и это состояние можно предотвратить только путем избегания введения чХГ в качестве триггера для созревания ооцитов, либо путем отмены цикла, либо путем использования суррогата для чХГ. Аналог гонадотропин-высвобождающего гормона (ГнРГ) был признан альтернативным триггером чХГ, и он производит полноценные ооциты, но сокращает показатели имплантации и беременности. Необходимо дальнейшее исследование для изучения того, можно ли в этих случаях достаточным образом поддерживать лютеиновую фазу для обеспечения хороших показателей беременности, в то же время не допуская СГЯ. Альтернативный подход, позволяющий сохранить беременность и избежать осложнений СГЯ, заключается в стимуляции агониста ГнРГ и заморозке всех эмбрионов, осуществляя перенос размороженного эмбриона в последующем цикле.

Диагностика СГЯ достигается сочетанием высокого индекса вероятности у женщин, которые недавно подверглись стимуляции яичников, наряду с клиническими, лабораторными параметрами и параметрами визуализации. Клиническая картина асцита, подтвержденная ультразвуком, диаметр яичника больше 10 см, биохимия крови, показывающая почечную недостаточность, и гематокрит >0,45 являются признаками СГЯ тяжелой формы и указывают на применение безотлагательных действий.

Лечение состоит из трех основных компонентов. Во-первых, замена жидкости для восстановления внутрисосудистого объема и улучшения функции почек. Во-вторых, профилактика тромбоза гепарином с низкой молекулярной массой, поскольку эти пациенты подвергаются высокому риску развития венозного тромбоэмболизма (ВТЭ). В-третьих, ранний дренаж накоплений в третьем пространстве, т.е. парацентез или торакоцентез. Другие приемлемые методы лечения включают плазмозаменители (альбумин), введенные примерно во время сбора яйцеклеток, и агонисты допамина, введенные в течение лютеиновой фазы. Недавнее исследование выявило возможность амбулаторной помощи пациентам с СГЯ тяжелой формы с использованием регулярного трансвагинального дренажа асцитов и жидкостей, введенных с помощью внутривенной болюсной инъекции. Этот под-

ход может быть признан безопасным только при соблюдении пациенткой схемы лечения и оказания незамедлительной круглосуточной помощи. Новые методы лечения уделяют внимание фармакологии ингибитора фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) и должны быть оценены в предстоящих клинических испытаниях.

Выводы. Необходимо отметить, что СГЯ является серьезным осложнением стимуляции яичников, которое можно избежать. Тщательная оценка и измененная стимуляция смягчают этот риск. Необходимы ранняя диагностика и проактивное ведение клиницистами, ознакомленными с состоянием, если опасных последствий следует избегать.

* * *

СРАВНЕНИЕ КАБЕРГОЛИНА И КВИНАГОЛИДА В ПРОФИЛАКТИКЕ ТЯЖЕЛОГО СГЯ У ПАЦИЕНТОВ В ПРОГРАММАХ ИКСИ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Р. Тахерипанах[1], М. Васеф[2], М. Заманиян[3], А. Тахерипанах[4]

[1]IRHRC, Тегеран, Иран; [2]Больница Имама Хусейна, Тегеран, Иран; [3]Центр лечения бесплодия, Кафедра акушерства и гинекологии, Медицинский университет Мазандаран, Сари, Иран; [4]Кафедра молекулярных и клеточных наук, Факультет развитых наук и технологий, отделение фармацевтики, Исламский университет Азад, Тегеран, Иран

Настоящее рандомизированное клиническое исследование проводилось с марта 2015 г. по февраль 2017 г. 126 женщин, проходящих процедуру ИКСИ и входящих в группу высокого риска развития синдрома гиперстимуляции яичников (более 20 созревших фолликулов диаметром более 12 мм), были случайным образом разделены на две группы. 1-я группа получала каберголин (cabergoline) 0,5 мг, а вторая — хинаголид (quinagolide) 75 мг 1 раз в день в течение 7 дней, начиная со дня введения агониста ГнРГ. Затем, через 3 и 6 дней после введения агониста ГнРГ, оценивали симптомы гиперстимуляции яичников, а также степень его тяжести по стандартным критериям. Асцит выявляли трансвагинальным УЗИ. К другим вторичным точкам относились количество ооцитов, количество эмбрионов и их качество. Количественные и качественные данные анализировали с использованием *t*-критерия Стьюдента, а также хи-квадрата или точного критерия Фишера. Значение $p<0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты. Частота возникновения синдрома гиперстимуляции яичников тяжелой степени в группе приема хинаголида составила 3,1% против 15,8% в группе приема каберголина ($p<0,001$). Асцит реже встречался после приема хинаголида по сравнению с каберголином (21,9% против 61,9%;

p=0,0001). Статистически значимая разница между группами касательно среднего возраста, количества ооцитов, ооцитов метафазы I и метафазы II, а также зародышевых пузырьков отсутствовала. Отмечалась существенная разница между группами приема каберголина и хинаголида по количеству эмбрионов (*p*=0,037): в группе приема каберголина отмечено большее число эмбрионов, но количество эмбрионов хорошего качества в группе приема хинаголида было значительно выше, чем в группе приема каберголина (*p*=0,001).

Выводы. Хинаголид, по-видимому, является более эффективным в предотвращении синдрома гиперстимуляции яичников у пациенток в группе риска, проходящих процедуру инъекции сперматозоида в цитоплазму.

* * *

ВЛИЯНИЕ ВРТ НА ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ

Др. М. Хортон

Клиника репродуктивной медицины Pregna Medicina Reproductiva, Аргентина

ВРТ широко практикуются по всему миру и стали предпочтительным методом лечения в различных клинических ситуациях, связанных с бесплодными пациентами или парами, независимо от диагноза. Кроме того, такие технологии все чаще используются у людей, желающих избежать генетических заболеваний, у одиноких женщин или в гомосексуальных/лесбийских парах, если это разрешено.

Была выражена обеспокоенность безопасностью вмешательств ВРТ, влияющих не только на результат беременности и родов, но также и на длительное состояние здоровья матери и/или новорожденного.

Результаты беременностей, наступивших при использовании ВРТ, подвергались различным исследованиям, большинство из которых показывали увеличение количества преждевременных родов и детей с низкой массой тела для данного гестационного срока (SGA) при родах в результате ВРТ, даже при одноплодной беременности и после контроля таких искажающих факторов, как возраст, наличие родов в анамнезе, масса тела и акушерская помощь. В любом случае необходимо указать, что данные из национальных и международных реестров не всегда идентифицируют группу пациентов, которые могут быть более склонны к определенным осложнениям, а фоновые предрасполагающие условия и другие искажающие факторы могут также вызвать погрешность результатов, но внимательный подбор сравниваемых популяций показал наличие различий между ВРТ и естественными беременностями. Независимо от того, связаны ли эти негативные результаты с

гормональной стимуляцией, еще предстоит выяснить условия культуры ВРТ, прикрепление плаценты или условия, вызывающие бесплодность у родителей.

Кратко рассмотрены состояния матери, вызывающие болезни взрослых у плода, в соответствии с гипотезой Баркера, а также акушерская патология плаценты, например, предлежание плаценты, отслоение плаценты, преэклампсия и метаболическая дисфункция, приводящая к гестационному диабету. Также рассматриваются последние данные о различиях веса новорожденных в результате переноса свежего и замороженного эмбриона.

Другие эффекты лечения с использованием ВРТ на здоровье матери в долгосрочной перспективе были связаны со стимуляцией яичников и онкогенным потенциалом в гормонозависимых опухолях, особенно рак молочной железы. Недавнее крупное общенациональное, когортное исследование в Швеции, на основе реестров не показало никакой связи между контролируемой стимуляцией яичников и раком молочной железы, что совпадает с результатами двух недавно опубликованных исследований, проведенных в Израиле и Нидерландах.

ВРТ — это безопасная медицинская процедура, которая сделала возможным рождение миллионов детей с самого начала ее применения. Однако беременности после ВРТ связаны с более высоким риском акушерских осложнений по сравнению со спонтанным зачатием. Следует проявлять осторожность при определении конкретных субпопуляций с более высоким риском или вмешательств, связанных с патогенезом этих осложнений.

* * *

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АГОНИСТОВ ДОФАМИНА И АНТГ-ГнРГ В ЛЕЧЕНИИ СГЯ

Р.К. Валиев, А.Н. Рыбина

МКЦР «ПЕРСОНА», Алматы, Казахстан

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) является серьезным осложнением индукции овуляции, возникающим в 1—10% от общего количества циклов стимуляции овуляции (Rizk and Aboulghar, 1991; Brinsden и соавт., 1995). Это ятрогенное заболевание имеет определенные клинические и лабораторные проявления, тяжесть заболевания может быть от легкой до тяжелой степени (Rizk и соавт., 1990). Частота умеренного СГЯ колеблется от 3 до 6%, тяжелой степени от 0,1 до 2%. Легкая степень СГЯ, имеющая мало клинических проявлений, происходит примерно от 20 до 33% от общего количества циклов ЭКО. Среди серьезных проявлений СГЯ выделяют асцит и плеврит (Rizk, Smitz, 1992).

Цель исследования — определить эффективность препаратов цетрореликса и каберголина при лечении СГЯ.

Материал и методы. Ретроспективное исследование 30 пациенток с СГЯ, проходивших программу ВРТ или проконсультированных специалистами НЦАГиП. Из них СГЯ средней степени 26 и 4 — тяжелой степени.

Результаты. Возраст пациенток в среднем составил 29±3,2 года. Одна пациентка с тяжелой формой СГЯ проходила ССО по длинному протоколу, 2 пациентки — по короткому протоколу с антагонистами ГнРГ, 1 пациентка была в чистом протоколе СО. Среди пациенток со средней степенью тяжести СГЯ длинный протокол ССО был в 61,5% (16 пациенток), протокол с антагонистами ГнРГ — в 25%, короткий протокол с агонистами ГнРГ — в 13,5%. В протоколах с антагонистами ГнРГ триггером овуляции служил трипторелин в дозе 0,2 мг. При заборе ооцитов было получено от 8 до 32 клеток.

Всем пациенткам ежедневно проводилось измерение массы тела, окружности живота, диуреза, лабораторное обследование включало: общий анализ крови, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование брюшной полости.

Все пациентки с диагностированным СГЯ средней степени первым этапом получали каберголин по 0,5 мг в течение 8 дней. При ухудшении состояния и нарастании клиники СГЯ вторым этапом лечения являлось назначение цетрореликса однократно 750 мкг (2 пациентки).

Улучшение самочувствия и уменьшение жалоб отмечалось у 100% пациенток со средней степенью тяжести СГЯ в первые 2 сут после введения цетрореликса.

При тяжелой степени СГЯ пациентки получали одновременно каберголин по 0,5 мг в течение 8—10 дней, цетрореликс 750 мкг однократно. У 2 пациенток с тяжелой степенью тяжести СГЯ улучшение состояния и самочувствия отмечалось в первые сутки после однократного введения цетрореликса.

В 2 случаях отмечалось ухудшение состояния, что потребовало дополнительного введения цетрореликса по 250 мкг/сут в течение 3 дней.

Выводы. У пациенток с СГЯ при назначении каберголина и цетрореликса отмечается сокращение в 2 раза койко-дней, проведенных в стационаре, нормализация гемодинамики и гемостаза происходит быстрее в 2 раза, ультразвуковые признаки регрессии асцита и размера яичников происходят в 3 раза быстрее (за 1 менструальный цикл), чем до использования данной терапии.

* * *

ДИАГНОСТИКА ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ТРОМБОФИЛИИ И ОСЛОЖНЕНИЯМ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК В ПРОГРАММАХ ВРТ

С.В. Голубева, О.А. Якуц, Ю.В. Цукерман, С.М. Волоханович, О.Л. Тишкевич

ЦВР «Эмбрио» Минск, Беларусь

Повышенная склонность к тромбообразованию сопряжена с риском развития акушерских и гинекологических осложнений. Поэтому в программах ВРТ актуально уточнение генетической предрасположенности к тромбофилии.

Цель исследования — определить частоту носительства аллелей риска у пациенток в программах ВРТ; проанализировать анамнестические, генеалогические данные, показатели коагулограммы и уровень гомоцистеина в крови у пациенток вне беременности.

Материал и методы. В исследование включены 103 пациентки в периоде подготовки к ВРТ. Проведена молекулярно-генетическая диагностика предрасположенности к тромбофилии с определением полиморфизмов в генах *MTHFR* (C677T, A1298C), *MTR* (A2756G), *MTRR* (c.66A>G), *FII* (G20210A), *FV* (G1691A), *FXIII* (G103T), *PAI* (4G/5G). Показания к обследованию определяли акушеры-гинекологи и другие специалисты, часть пациентов проводили обследование по собственному решению. Проанализированы анамнестические, генеалогические данные, коагулограмма и уровень гомоцистеина в крови вне беременности.

Результаты. Частота носительства мутаций в генах *FII* и *FV* составила 2,9 и 1,9%, что соответствует общепопуляционным данным. Аллельный вариант TT в гене *FXIII* выявлен в 8,6% случаев, в гене *PAI* 4G/4G определен у 35,2% пациенток. В генах фолатного цикла определены следующие частоты гомозигот по аллелям риска: *MTHFR* (10% C677T, 7,5% A1298C), *MTR* (7,4%), *MTRR* (25,4%). Изменение показателей коагулограммы вне беременности отмечено у пациенток с носительством аллелей риска в генах *F2* и *F5*. Отягощенный анамнез отмечался у пациенток с носительством аллелей риска в генах *F2*, *F5*, *MTHFR*, *PAI*. У носителей аллелей риска в гене *MTHFR* в гомозиготном состоянии отмечалось также повышение уровня гомоцистеина в крови.

Выводы. Частота носительства мутаций в генах *F2* и *F5* у пациенток в программах ВРТ соответствует общепопуляционным данным. Изменения показателей коагулограммы вне беременности выявлены у носителей мутаций в генах *F2* и *F5*. Повышение уровня гомоцистеина в крови установлено у носителей аллелей риска в гене *MTHFR* в гомозиготном состоянии, что

требует повышения дозы фолиевой кислоты в программе прегравидарной подготовки и в течение I триместра беременности. Акушерско-гинекологические осложнения предыдущих беременностей и случаи тромбофилических состояний в родословной выявлены у носителей аллелей риска в генах *F2*, *F5*, *MTHFR*, *PAI-1*. Оценка риска реализации наследственной предрасположенности к тромбофилии и осложнениям беременности требует учета анамнестических, генеалогических данных, результатов молекулярно-генетического тестирования, в том числе оценки сочетания носительства аллелей риска.

* * *

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТСРОЧЕННЫХ ПЕРЕНОСОВ ЭМБРИОНОВ В «ДВУХЭТАПНЫХ» ПРОГРАММАХ ВРТ У ПАЦИЕНТОК С СПКЯ

К.Ю. Сагамонова, О.С. Золотых, Е.С. Бугримова, С.В. Ломтева, А.А. Клепикова, Т.А. Казанцева, М.В. Левченко, В.А. Кожевникова, А.С. Андрюшенко, Л.Ю. Шабанова

ООО «Центр репродукции человека и ЭКО», Ростов-на-Дону, Россия

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) с классическим вариантом симптомов — нарушением менструальной функции, гиперандрогенией, хронической ановуляцией, бесплодием является сложным патологическим состоянием, при котором неэффективность консервативного лечения (коррекция гиперандрогении, инсулинорезистентности, нормализация массы тела, терапия КОК с антиандрогенным эффектом, гормональная индукция овуляции) и хирургического лечения (дриллинг яичников, клиновидная резекция яичников и др.) отмечается у достаточно большого числа пациентов. Это является основанием для обращения пациенток с СПКЯ в клиники ЭКО. Однако даже в программах ЭКО такие женщины представляют сложность в подборе дозы гормональной стимуляции в протоколах ВРТ. Многочисленные исследования указывают на необходимость использования низкодозированных схем стимуляции, в то же время часть исследователей склоняются к применению средних доз гонадотропинов. Клинический опыт использования различных вариантов гонадотропной стимуляции яичников у этих женщин, вплоть до низкодозированных, лишь у части пациентов профилактирует развитие средних и тяжелых форм синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), что делает невозможным перенос эмбрионов в цикле стимуляции. Тактика ведущих специалистов в области репродуктологии сводится к необходимости криоконсервации эмбрионов у пациенток с СПКЯ с последующим переносом размороженных эмбрионов в полость матки (пос-

ле достижения яичниками исходных размеров и объема, нормализации исходного гормонального состояния, купирования симптоматики СГЯ) (К.Ю. Боярский, 2011; В.С. Корсак, 2015; Т.А. Назаренко, 2016). Однако данных, указывающих на оптимальный интервал между протоколами ВРТ и переносами размороженных эмбрионов в полость матки, на сегодняшний день недостаточно.

Цель исследования — провести сравнительный анализ эффективности криопротоколов у пациенток с СПКЯ, проведенных через различные временные промежутки после незавершенных программ ВРТ (гормональная стимуляция, пункция фолликулов и аспирация содержимого, оплодотворение, культивирование эмбрионов с последующей их криоконсервацией) — «двухэтапные» программы ВРТ.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ исходов «двухэтапных» программ ВРТ у 121 пациентки с СПКЯ, проводивших лечение бесплодия с использованием ВРТ, и изучены временные интервалы, прошедшие от цикла гонадотропной стимуляции до цикла, в котором был проведен перенос размороженных эмбрионов. Все пациентки были разделены на группы, соответствующие интервалу между циклом стимуляции и циклом переноса эмбрионов: через 1 месяц —1-я клиническая группа (n=28), через 2 мес — 2-я клиническая группа (n=67), через 3 мес — 3-я клиническая группа (n=17), через 4 мес — 4-я клиническая группа (n=8), через 5 мес — 5-я клиническая группа (n=1).

Результаты. Положительные исходы криопротоколов учитывались только по факту клинически подтвержденной беременности. Из 121 женщины после криопротоколов беременность наступила у 49 (40,5%). При этом в 1-й клинической группе (криопротокол проведен через 1 мес) эффективность составила 42,9% (n=12 беременных), во 2-й группе (через 2 мес) — 35,9% (n=24, в 3-й группе (через 3 мес) — 41,2% (n=7), в 4-й группе (через 4 мес) — 62,5% (n=5), в 5-й группе (через 5 мес) — 100% (n=1). Как видно из представленных данных, в ближайшие первые 3 мес криопротоколы проведены подавляющему большинству обследуемых — 112 (92,6%) из 121, что свидетельствует о нормализации состояния яичников, исходного гормонального фона, общего самочувствия пациенток с СПКЯ. Столь высокая эффективность криопротоколов у женщин 4-й и 5-й групп, возможно, связана с погрешностью, связанной с малочисленностью этих клинических групп, но в то же время заинтересовывает в дальнейших исследованиях, направленных на изучение оптимальных периодов для переноса размороженных эмбрионов.

Выводы. Отсроченные переносы эмбрионов в «двухэтапных» программах ВРТ у пациенток с СПКЯ позволяют достичь высокой эффективности лечения, вне зависимости от времени их проведения, при этом минимизируют риски развития СГЯ.

* * *

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ ПУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ

К.Ю. Сагамонова, Т.А. Казанцева, О.С. Золотых, С.М. Арабаджан, С.Н. Пивоварчик

ООО «Центр репродукции человека и ЭКО», Ростов-на-Дону, Россия

Развитие вспомогательных репродуктивных технологий с использованием протоколов стимуляции суперовуляции сопряжено с риском развития различных осложнений (синдром гиперстимуляции яичников, внутрибрюшное кровотечение и др.). В большинстве случаев при проведении трансвагинальной пункции яичников объем кровопотери незначителен, в связи с чем никакой коррекции не проводится. Однако в некоторых ситуациях появляется необходимость в проведении гемостатических мероприятий (тугая тампонада влагалища, ушивание влагалища, введение гемостатических препаратов и др.). Последние годы ознаменовались накоплением и обобщением опыта применения ингибиторов фибринолиза в различных областях для остановки кровотечения, обусловленных первичной системной активацией фибринолиза. Однако накопилось достаточно много работ использования ингибиторов фибринолиза с профилактической целью в предоперационном периоде для стимуляции сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и снижения фибринолитической активности как дополнение к хирургическому гемостазу. Выраженный кровосберегающий эффект антифибринолитических препаратов и, в частности, транексамовой кислоты (ТК) при различных оперативных вмешательствах подтвержден большим количеством исследований. С целью оценки эффективности применения ТК перед процедурой экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) для снижения риска развития кровотечения и/или уменьшения объема кровопотери во время и после процедуры ЭКО.

Цель исследования — оценка эффективности применения ТК перед процедурой экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) для снижения риска развития кровотечения и/или уменьшения объема кровопотери во время и после процедуры ЭКО.

Материал и методы. Проведен анализ истории болезни 127 пациенток, которым с профилактической целью вводился дицинон или этамзилат перед процедурой ЭКО (1-я группа) и обследованы 427 пациенток (2-я группа), которым вводилась ТК за 30—40 мин до начала процедуры ЭКО в дозе 250—500 мг. Исходных нарушений свертывающей системы крови в обеих группах больных обнаружено не было

Результаты. При проведении сравнительного анализа между группами было установлено: у 12 больных 1-й группы была необходимость после про-

цедуры ЭКО в проведении динамического наблюдения и обследования с постоянным контролем УЗИ, лабораторного мониторинга (общий анализ крови, параметры гемостаза и др.), а также проведении интенсивной инфузионной терапии (стерофундин, растворы крахмала, свежезамороженная плазма). У 8 женщин 2-й группы была необходимость в дополнительном введении ТК после процедуры ЭКО в дозе 250—500 мг внутривенно капельно. Остальные пациентки 2-й группы были выписаны в удовлетворительном состоянии уже через 2—3 ч после процедуры ВРТ.

Выводы. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что профилактическое использование транексамовой кислоты в дозе 250—500 мг перед процедурой ЭКО позволяет эффективно устранить возможные риски кровотечения.

★ ★ ★

АНЕСТЕЗИЯ ПРИ ВРТ

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ ПУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ

К.Ю. Сагамонова, С.М. Арабаджан, С.Н. Пивоварчик, Т.А. Казанцева, О.С. Золотых

ООО «Центр репродукции человека и ЭКО», Ростов-на-Дону, Россия

Для проведения анестезии при операции трансвагинальной пункции яичников (ТВП), выполняемой с целью забора ооцитов для экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) женщин, чаще всего используется тотальная внутривенная анестезия (преимущественно пропофолом) и ингаляционная анестезия (с помощью севорана). В литературе имеются данные о применении смеси кетамина и пропофола (кетофол), которая сочетает преимущества каждого из препаратов, а именно минимальное угнетение дыхания и стабильность гемодинамических показателей (B. Fritdberg, 2003; М.Н. Мустафаева, В.М. Мизиков, 2009).

Материал и методы. Исследования выполнены у 177 пациенток, которым проводилась ТВП. В 1-й группе (125 обследуемых) для обезболивания использовали пропофол в дозе 120—140 мг, а затем — болюсно по 20—30 мг (в зависимости от длительности манипуляции), при этом общая доза составляла 150—570 мг. Во 2-й группе (52 пациентки) применяли кетамин и пропофол (так называемая смесь кетофол). Пропофол вводился в дозе 120—140 мг, а затем болюсно вводился кетамин по 30—50 мг. Общая доза кетамина подбиралась индивидуально и в зависимости от длительности манипуляции. В обеих группах возраст пациенток (от 20 до 42 лет), а риск анестезии соответствовал 1—2-му классу по ASA. Все пациентки не имели между собой значимых различий по возрасту, массе тела, исходной патологии метаболизма и гемостаза. Длительность процедуры ЭКО в обеих группах составила 3—25 мин.

Результаты. У обследуемых 1-й группы при длительных и технически сложных манипуляциях наблюдались кратковременные периоды дозозависимой гипотензиии и угнетения дыхания со снижением SO_2 до 90—92% (в пределах 10—20 с). У пациенток 2-й группы с использованием кетофола гемодинамические и газообменные функции были стабильные (SO_2 находилась в пределах 97—99%). Время восстановления сознания у пациенток 1-й группы составило 3—7 мин, а во 2-й — 5—9 мин. У всех обследуемых отмечались стабильные показатели гемодинамики и газообменных функций легких (SO_2 находилась в пределах 97—99%).

Выводы. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что использование пропофола и кетофола для обезболивания трансвагинальной пункции яичников при процедуре ЭКО позволяет обеспечить адекватную седацию и аналгезию. При технически сложных и длительных манипуляциях более предпочтительно использование кетофола.

* * *

ОЦЕНКА АДЕКВАТНОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ВО ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ ПУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ С ПОМОЩЬЮ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПЛЕТИЗМОГРАФИЧЕСКОГО ИНДЕКСА

И.Л. Ушаков[1], А.А. Попов[2], Е.А. Логинова[2]

[1]Клиника «Москворечье», Москва, Россия; [2]ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия

Анальгетический компонент анестезии во время проведения трансвагинальной пункции яичников (ТПЯ) может быть недостаточным или отсутствовать в зависимости от используемого анестетика в монорежиме. Дополнительно к стандартным параметрам мониторинга во время анестезии мы применяли технологию хирургического плетизмографического индекса (SPI, GE Healthcare), основанную на динамическом измерении и вычислении изменений характеристик фотоплетизмограммы. Интраоперационный мониторинг SPI позволяет быстро оценить ответную гемодинамическую реакцию на хирургическую стимуляцию во время анестезии.

Цель исследования — провести сравнительную оценку адекватности анестезии с использованием севофлурана и пропофола, путем изучения хирургического плетизмографического индекса у пациенток при проведении ТПЯ.

Материал и методы. Проспективное, наблюдательное исследование проводилось во время ТПЯ у 23 пациенток. В зависимости от проводимого вида анестезии пациентки были разделены на две группы. В 1-й группе 15 женщинам проводилась ингаляционная анестезия севофлураном (sevorane, «Abbvie») по методу быстрой индукции с максимальной концентрацией севофлурана (7—8%) на вдохе. 2-ю группу составили 8 пациенток, которым проводилась внутривенная анестезия с интермиттирующим введением пропофола (propofol kabi, fresenius kabi).

Возраст женщин в 1-й группе составил 33,3±4,1 года, во 2-й — 33±5,6 года. Индекс массы тела у пациенток 1-й группы составил 22,3±3,3 кг/м^2, во 2-й — 23±2,8 кг/м^2. Количество пунктируемых фолликулов в 1-й группе составило 10 (5—15), во 2-й — 10 (8—15).

С целью обезболивания, после завершения аспирации фолликулов, всем пациенткам вводился внутривенно кетопрофен в дозе 100 мг. На 4 этапах анестезии учитывали динамику показателей SPI. Через 3 мин от момента подключения датчика пульсоксиметра к пациентке фиксировали обработанный монитором исходный показатель сигнала SPI. Длительность индукции анестезии составила в 1-й группе 2 мин, во 2-й — 1 мин, после введения индукционной дозы пропофола 3 мг/кг. Оценивался показатель SPI индукции на момент окончания индукции анестезии и соответствовал началу ТПЯ. Индекс SPI окончания регистрировали после завершения ТПЯ.

Определяющим значением низкого ответа на болевой раздражитель считали показатель индекса до 50 ед. от начала индукции и до окончания ТПЯ. На этапе пробуждения оценивали показатель SPI в момент выполнения пациенткой словесных команд. Количественные признаки двух независимых групп были определены с помощью непараметрической статистики. Для сравнения двух групп рассчитывали *U*-критерий Манна—Уитни. Статистически достоверными считались отличия с 95% ($p<0,05$) и 99% уровнем значимости ($p<0,01$).

Результаты. Результаты измерения индекса SPI в обеих группах представлены в **таблице**. Мы не получили достоверных различий между группами в исходных значениях индекса SPI. На этапе индукции индекс SPI в среднем снижался в обеих группах на 55%, в 1-й группе на 58%, во 2-й — на 49% от исходных значений. Более низкие показатели SPI в группе ингаляционной анестезии могут быть объяснены эффектами этих анестетиков.

Таблица. **Показатели хирургического плетизмографического индекса (SPI) на этапах анестезии в сравниваемых группах**

Показатель	1-я группа (севофлуран)	2-я группа (пропофол)	*p*
SPI исходные	82 (67—84)	76 (72,5—83)	>0,05
SPI индукции	32 (22—41)	36,5 (29—47,5)	>0,05
SPI окончания ТПЯ	24 (19—32)	36,5 (28—42,5)	**<0,05**
SPI пробуждения	68 (56—80)	63 (44—74,5)	>0,05

Достоверные отличия между группами были получены только на этапе окончания пункции: значения индекса SPI в группе с использованием севофлурана были значительно ниже по сравнению с группой, в которой применяли пропофол ($p<0,05$). На момент пробуждения определялось увеличение показателя, соответствующее восстановительному периоду после анестезии, однако достоверной разницы между группами не выявлено.

Выводы. Достоверно более низкие показатели индекса SPI на этапе окончания ТПЯ при использовании ингаляционной анестезии по сравнению с внутривенной (пропофол) свидетельствуют о меньшем стресс-ответе пациенток на манипуляцию, что подтверждает наличие анальгетического компонента у севофлурана.

МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

АНАЛИЗ СПЕРМЫ И МУЖСКОЙ ФАКТОР БЕСПЛОДИЯ

А. Пэсей

Профессор андрологии, Университет Шеффилда, Великобритания

Большинство специалистов согласится, что проблемы со спермой являются основным фактором бесплодия в гетеросексуальных парах. В опубликованных исследованиях указано, что от $^1/_3$ до половины гетеросексуальных пар, проходящих обследование на бесплодие, большую роль играет мужской фактор. Однако с учетом частоты возникновения данного фактора удивительно то, что нет универсального согласованного определения мужского фактора бесплодия.

На протяжении многих лет работники здравоохранения и их пациенты полагались на значения стандартной спермы, опубликованные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), при постановке диагноза и принятии клинических решений. Однако очень часто не учитывался тот факт, что до 2010 г. значения ВОЗ были коллективным решением экспертного комитета, а не подтвержденными данными. Только в 2010 г. впервые была опубликована номограмма на основании описания профиля спермы новоиспеченных отцов, чьи партнерши смогли забеременеть менее чем за 12 мес. Интересно, что это четко доказывало, что даже те женщины, чьи партнеры имели очень низкую концентрацию спермы (например, менее 9 млн сперматозоидов на мл), могли успешно забеременеть в тот же период, что и женщины, у партнеров которых была очень высокая концентрация спермы (более 259 млн сперматозоидов на мл).

При использовании переменных после анализа спермы для назначения вспомогательного оплодотворения в 2013 г. Британское общество фертильности (БОФ) опубликовало полезные руководства, в которых было сказано, что: (i) концентрация подвижных сперматозоидов неуклонно была самым точным прогностическим фактором результата, и (ii) 64% исследований говорят о большом шансе успеха ВМИ при показателе $5 \cdot 10^6$ млн подвижных сперматозоидов. Однако, что касается морфологии сперматозоидов, группа экспертов пришла к выводу, что недостаток стандартизации в центрах, применение более строгого критерия классификации и изменение справочных значений означает, что прийти к заключению невозможно. Что важно, они предположили, что не было достаточно доказательств для подтверждения использования ИКСИ в случаях изолированной тератозооспермии.

Для решения очевидной проблемы с неудовлетворительными прогностическими значениями анализа спермы было проведено много исследований, направленных на разработку более сложного функционального теста на сперму, или тестов на целостность ДНК спермы. Хотя многие исследования были проведены правильно и основательно, все равно сохраняется несогласованность при их использовании в клинических условиях. По существу, Американское общество репродуктивной медицины, Британское общество фертильности и Европейское общество репродукции человека и эмбриологии заключили, что согласованность отсутствует по: (i) наилучшей процедуре испытаний; (ii) соответствующему образцу для испытаний (свежая сперма или промытая сперма); (iii) клиническим справочным значениям, или (iv) тому, как оказать помощь пациенту с отрицательным результатом.

* * *

ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ МЕТОДАМИ ВРТ

А. Перхеентупа

Кафедра акушерства и гинекологии, Больница Университета Турку, Финляндия

Традиционная спермограмма имеет ограниченное значение при оценке вероятности наступления спонтанной беременности, а также при выборе соответствующего способа лечения бесплодия. Женская сторона еще больше усложняет оценку, поскольку еще некоторые факторы влияют на вероятность успеха. Тем не менее важно учитывать всю доступную информацию при обсуждении способа лечения с парой.

Было предпринято несколько попыток для определения пороговых значений по различным параметрам спермы. Несмотря на то что это имело большое значение при прогнозировании отрицательного результата, чувствительность при определении тех, кто сможет зачать, является слабой (число подвижных сперматозоидов при оплодотворении более 1 млн). Результаты сильно отличаются в зависимости от возраста женщины, стимуляции яичников и количества фолликулов до оплодотворения.

ЭКО при мужском факторе бесплодности связано с более низкой частотой оплодотворения и коэффициентом наступления беременности, чем при других показаниях. С 1992 г. с распространением ИКСИ стало возможным излечить даже самые безнадежные случаи мужского бесплодия. Для пар с нормальными сперматозоидами нет смысла использовать ИКСИ. Однако при наличии плохих сперматозоидов результаты будут лучше при использовании ИКСИ, а не ЭКО. В дополнение к мужским параметрам некоторые жен-

ские характеристики должны быть тщательно проверены до того, как паре будет рекомендовано выбрать между хирургическим устранением нарушения и забором спермы/ИКСИ. Возраст женщины (старше 35 лет), непроходимость маточных труб, подозрение наличия эндометриоза — показания для выбора ВРТ. Анализ фрагментации ДНК спермы и оксидантный стресс могут еще больше затруднить выбор способа лечения, хотя этот феномен до конца непонятен, чтобы говорить в пользу ИКСИ или другого лечения.

Соответствующее диагностическое обследование является важным при обследовании мужчины на азооспермию. В дополнение к выявлению случаев обструктивной азооспермии, которая лечится TESA или хирургическим путем, и необструктивной азооспермии, при которой требуется микрохирургическое вмешательство, необходимо выявить мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом (например, синдром Каллманна), поскольку хирургическое лечение им не помогает (или хирургические процедуры), а скорее, требуется более длительное лечение гонадотропинами. Гормональное лечение до забора спермы может привести к положительным результатам также при менее очевидных гормональных расстройствах (низкий уровень тестостерона и нормальный уровень гонадотропина).

Если имеется подозрение на необструктивную азооспермию, важно обнаружить генетические причины (кариотипирование и анализ делеции Y-хромосомы). Микрохирургическая экстракция сперматозоидов из яичка (микроTESE) в сочетании с ИКСИ дает возможность стать отцом даже в самых сложных случаях аномального сперматогенеза. Появляются убедительные результаты эффективности и безопасности данного способа лечения.

* * *

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ ХИРУРГИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

Г.Р. Доле

Андрологическое отделение факультета урологии, Медицинский центр университета Эразмус, Роттердам, Нидерланды

Хирургическое лечение бесплодия у мужчин обычно включает микрохирургическую коррекцию обструктивной азооспермии, экстракцию сперматозоидов из яичка (TESE) и лечение варикоцеле.

Микрохирургия является сложной задачей для врача, и успешное лечение зависит от опыта и навыков хирурга. Часто репродуктивную функцию удается восстановить в случае обструктивной азооспермии, что позволяет избежать необходимости применения методов искусственной репродукции в этих парах. Также хирургические процедуры могут сочетаться со сбором спермы из придатка яичка и яичек и криоконсервацией: такие сперматозои-

ды могут использоваться для инъекции сперматозоида в цитоплазму (ИКСИ) при неуспешном хирургическом вмешательстве.

Основными прогностическими факторами, определяющими результат реконструктивного хирургического вмешательства в случае обструктивной азооспермии, является интервал обструкции и возраст женщины: у опытного врача прохождение составляет 80—90%, а беременность наступает у 45—60% этих пар. При длительном интервале распространена дисфункция придатка яичка с плохим показателем подвижности и вторичная обструкция придатка яичка. Более того, у мужчин с партнершами старше 35 лет беременность ограничена из-за снижения резерва яичников.

У мужчин с длительным обструктивным интервалом вторичная обструкция придатка яичка может произойти вследствие разрыва эпидидимального канальца с последующим просачиванием спермы и фиброзом придатка яичка. Для лечения такой обструкции необходима процедура вазоэпидидимостомии. В последнее время усовершенствованные варианты хирургического вмешательства, такие как метод инвагинации для вазоэпидидимостомии, дали многообещающие результаты. Этот упрощенный метод позволяет менее опытным микрохирургам успешно проводить эти сложные операции.

Что касается мужчин с необструктивной азооспермией, единственным вариантом является экстракция сперматозоидов из яичка, которая является успешной у 40—60% пациентов. Лучшие результаты сбора спермы достигнуты с помощью многофокальной открытой тестикулярной биопсии или МикроTESE. Показатель эффективности единичной биопсии яичек и тонкоигольной аспирационной биопсии был ниже 50%. Кроме того, высокое качество лаборатории является важным для получения хороших результатов TESE и высоких показателей оплодотворения. МикроTESE особенно показана для лечения мужчин с маленькими яичками и при повторной процедуре TESE.

Варикоцеле является обычной аномалией у бесплодных мужчин. В недавнем Кокрановском анализе было установлено, что устранение варикоцеле лучше, чем наблюдение мужчин с клиническим варикоцеле, олигозооспермией и другим необъяснимым бесплодием у пары. Существуют разные способы лечения варикоцеле. Недавно в качестве альтернативы процедуры Паломо и эмболизации был применен микрохирургический подход через паховую и подпаховую области с применением метода, подразумевающего сохранение лимфоузлов и артерий. Преимуществом данного подхода является низкое количество водянок оболочек яичка и рецидивов. Однако требуются навыки в микрохирургии для выполнения этой сложной операции и определения артерий во время диссекции. Кроме того, все вены, в том числе кремастерные вены, необходимо лигировать, сохранив только выводящую вену для тестикулярного венозного возврата.

* * *

ИНДЕКС ФРАГМЕНТАЦИИ ДНК И СОДЕРЖАНИЕ КАРНИТИНА В ЭЯКУЛЯТЕ ВЛИЯЮТ НА ПРОГРЕССИВНУЮ ПОДВИЖНОСТЬ СПЕРМАТОЗОИДОВ У МУЖЧИН С ОЛИГОАСТЕНОЗООСПЕРМИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ДОБАВКИ И ВИТАМИНЫ

Сава Мичич[1]

[1]Клиника Uromedica Polyclinic, Белград, Сербия

L-карнитин (L—C) и ацетил-L-карнитин (ACL) играют важную роль в переносе длинноцепочечных жирных кислот и выработке энергии для сперматозоидов, и они характеризуются сильным влиянием на функциональные характеристики сперматозоидов.

Цель исследования — оценка влияния исследуемого препарата Проксид Плюс (Proxeed Plus), L—C 2 г и ALC 1 г, а также витаминов и минералов при применении мужчинами с идиопатической олигоастенотератозооспермией (в возрасте 18—50 лет), а также в соотнесении подвижности сперматозоидов с уровнем карнитина в семенной плазме и ИФД после лечения.

Материал и методы. Протокол подразумевал 2 мес «промывания» и 6 мес лечения (125 пациентов) либо приема плацебо (50 пациентов), а также 2 мес наблюдения (Т–2, Т0, Т+3, Т+6). Контрольная группа получала препарат так же, как и группа приема плацебо. Анализ эякулята проводился в соответствии с Руководством ВОЗ, 5-е издание. ИФД оценивали с использованием набора Галосперм (Halosperm) («Halotech DNA, S.L.»), а карнитин в семенной плазме — по методу ферментативного УФ-тестирования («Roche»).

Результаты. В группе приема препарата наблюдалась статистически значимая разница (p=0,004) при использовании теста Мак-Немара—Бовекера, что касается прогрессивной подвижности сперматозоидов в 3 различные временные точки: Т0=28,00% (12,00±38,00), Т3=30,00% (12,00±39,00) и Т6=31,00% (20,00±41,00). Содержание карнитина в семенной плазме в точке Т0 составило 700,50 мкмоль/л (625,50±800,00) и в точке Т6=751,50 мкмоль/л (671,10±896,80), разница оказалась значимой (p=0,014, критерий знаковых рангов Уилкоксона). ИФД (%): Т0=38,50 (32,00—48,75), Т3=35,50 (25,50—44,00) и Т6=31,00 (25,00—41,00) (критерий Фридмана, p<0,001). Ранговая корреляция Спирмена показала, что повышение содержания карнитина в семенной плазме сказалось на прогрессивной подвижности сперматозоидов (r=0,274; p=0,023). Таким образом, корреляция содержания карнитина в семенной плазме и прогрессивной подвижности сперматозоидов показала, что у мужчин повышение уровня карнитина в семенной плазме на 7,7% после 6 мес лечения скажется на прогрессивной подвижности сперматозоидов более чем на 10% при умеренной точности (площадь под кривой = 0,713). Если ИФД снижается более чем на 3% через 6 мес лечения,

можно ожидать, что при умеренной точности подвижность сперматозоидов у мужчин превысила бы 10% (площадь под кривой = 0,793; p<0,001). Снижение ИФД (отношение шансов = 1,106 при доверительных интервалах 95%) независимо от повышения концентрации карнитина увеличивает вероятность того, что подвижность сперматозоидов больше 10%. Существенная разница в группе плацебо не отмечена, что касается подвижности сперматозоидов, содержания карнитина в семенной жидкости и ИФД в период с Т0 по Т6. Беременность наступила в 21 случае (группа приема препарата) и в 3 случаях (в контрольной группе).

Выводы. Увеличение содержания карнитина в семенной плазме положительно сказалось на прогрессивной подвижности сперматозоидов через 6 мес лечения. Более того, процент изменения в ИФД после лечения можно использовать с умеренной точностью в выявлении мужчин с лучшей подвижностью сперматозоидов.

* * *

ПОЗДНЕЕ ОТЦОВСТВО: РИСКИ И СТРАТЕГИИ ИХ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Е.А. Ефремов, Е.В. Касатонова, Я.И. Мельник

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, Москва

Поскольку старение является очень сложным процессом, который затрагивает разных людей по-разному, врачи испытывают трудности в обобщении информации о комплексных эффектах старения. Гораздо больше известно о возрастном материнстве и женской роли в репродуктивном успехе, нежели о мужском вкладе в зачатие, вынашивание и здоровье будущего потомства. Говоря о позднем возрасте матери, традиционно говорят о женщине старше 35 лет. У мужчин статистически значимое снижение показателей спермограммы и снижение вероятности наступления беременности у женщин наблюдается в возрасте старше 34 лет и особенно выраженно для группы старше 46 лет. Тем не менее в настоящее время медицинские генетики рекомендуют не указывать верхний предел возраста для мужчин, которые стремятся инициировать беременность у супруги, а Британское сообщество андрологии (BAS) и Американское сообщество репродуктивной медицины (ASRM) предлагают ограничить только возраст донора спермы 40 годами.

Несколько исследований продемонстрировали различные молекулярные механизмы и их эффекты при увеличении возраста отца: мутации ДНК, хромосомные аберрации и эпигенетические модификации. Разнообразные этиологические факторы были связаны с повышением уровня повреждения ДНК сперматозоидов. Эти молекулярные процессы являются причиной из-

менений в гормональном профиле половых гормонов, снижении показателей качества эякулята и способствуют развитию мужского бесплодия. Эти изменения также несут ответственность за различные виды врожденных заболеваний и имеют отрицательную корреляцию с благоприятными репродуктивными исходами естественного зачатия или методов ВРТ.

Следует информировать мужчин, которые хотят зачать ребенка в старшем возрасте, о рисках, связанных с потенциальным здоровьем будущего потомства. В настоящее время нет скрининга или диагностических алгоритмов и панелей, направленных на диагностику заболеваний, связанных с возрастом отца. Пары должны быть информированы, в то время как нет никакой дискретной точки отсчета, с которой начинается возрастное отцовство, тем не менее риск расстройств для потомства будет непрерывно увеличиваться с течением времени. Несмотря на повышенный риск, беременность с участием возрастного отца следует наблюдать, как и любую другую, в соответствии с рекомендованными принципами пренатальной диагностики и ведения беременности.

* * *

ВЛИЯНИЕ АДЪЮВАНТНОЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С БЕСПЛОДИЕМ ПРИ ВАРИКОЦЕЛЕ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОЖДЕНИЕ РЕБЕНКА

Р.И. Овчинников, С.И. Гамидов, А.Ю. Попова, Д.В. Щербаков

Отделение андрологии и урологии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия

Распространенность бесплодия в паре составляет около 15%. Мужской фактор имеет место примерно в половине случаев. Около 40% мужчин с бесплодием имеют варикоцеле.

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность адъювантной антиоксидантной терапии после микрохирургической варикоцелэктомии (МВЭ) комплексом ацетил-L-карнитина, L-карнитина фумарата и α-липоевой кислоты (СпермАктин-форте, СА), оценить его влияние на уровень фрагментации ДНК сперматозоидов.

Материал и методы. В открытом проспективном рандомизированном исследовании участвовали 114 мужчин после МВЭ в возрасте 25—45 лет (средний возраст 34,1±12,1 года). 38 мужчин адъювантно получали СА; 38 — СА в комбинации с витаминным комплексом (БЧП); 38 пациентов никакой адъювантной терапии не получали. Критериями оценки эффектив-

ности через 3 мес являлись показатели спермограммы, уровень фрагментации ДНК сперматозоидов.

Результаты. Прогрессивная подвижность сперматозоидов возрастала после МВЭ на 21,7% от исходного уровня, причем на фоне приема СА это происходило за счет активной подвижности сперматозоидов (категории А) — на 76,7% к 3-му месяцу лечения. Назначение СА после МВЭ способствовало снижению уровня фрагментации ДНК сперматозоидов уже через 3 мес лечения на 22,3%. При применении в послеоперационном периоде после МВЭ СА и БЧП концентрация сперматозоидов через 3 мес возрастала на 27%. Побочных эффектов фармакотерапии не зафиксировано. Статистическую значимость динамики показателей оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Для всех критериев установлен критический уровень α=0,05.

Выводы. Назначение нутрицевтиков (СА) после МВЭ и является эффективным и безопасным методом адъювантной антиоксидантной терапии мужского бесплодия у больных варикоцеле, что приводит к улучшению основных показателей спермограммы (концентрации, подвижности сперматозоидов) и снижению уровня фрагментации ДНК сперматозоидов в ранние сроки. Адъювантная антиоксидантная терапия мужского бесплодия при варикоцеле потенцирует эффекты монотерапии как консервативной, так и хирургической, и приводит к увеличению ее результативности и сокращению сроков наступления беременности. Требуется продолжение исследования в этой области для оценки отдаленных результатов лечения.

* * *

ФЕРТИЛЬНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВРТ У МУЖЧИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С НАРУШЕНИЕМ ЖИРОВОГО ОБМЕНА

М.В. Алташина, И.И. Витязева, Е.А. Трошина

ФГБУ ЭНЦ Минздрава России, Москва, Россия

Мужской фактор как причина бесплодия в браке составляет не менее 50%. Предположительно, нарушения жирового обмена (НЖО) негативно влияют на мужскую репродуктивную систему, приводя к инфертильности, и являются неблагоприятным прогностическим фактором при использовании методов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)

Цель исследования — оценить влияние НЖО на фертильность мужчин репродуктивного возраста и эффективность программ ЭКО.

Материал и методы. В исследование были включены 607 пациентов в возрасте от 25 до 63 лет, обратившихся в отделение ВРТ ФГБУ ЭНЦ за период с апреля 2013 г. по декабрь 2014 г. с жалобами на бесплодие в браке. Пациенты были разделены на группы в зависимости от индекса массы тела

(ИМТ): 1-я группа с нормальным ИМТ (18—24,9 кг/м²), 2-я группа — с избыточной массой тела (ИзбМТ) (ИМТ 25—29,9 кг/м²), 3-я группа — с ожирением (ИМТ ⩾30 кг/м²). Пациентам было проведено общее клиническое обследование (осмотр, биохимический и гормональные анализы крови, ультразвуковое исследование органов мошонки и предстательной железы), выполнен семиологический анализ (по критериям ВОЗ, 2010); оценка морфологии сперматозоидов по строгим критериям Крюгера. Для определения индекса фрагментации (ИФ) ДНК сперматозоидов был использован метод окраски акридин оранжевым. Лечение бесплодия методом ЭКО проведено 217 пациентам. Определяемые показатели эффективности программ ЭКО: частота оплодотворения ооцитов (%), число эмбрионов высокого качества (%) на 2-, 3- и 5-е сутки развития.

Результаты. У мужчин с увеличением ИМТ: с нормальной массой тела ни у одного пациента не отмечено метаболического синдрома (МС), у лиц с ИзбМТ и ожирением МС выявлен в 37 и 55% случаев соответственно (p<0,001); с НЖО происходит ухудшение стандартных макроскопических показателей эякулята по сравнению с мужчинами с нормальным ИМТ: снижается концентрация и подвижность сперматозоидов; с НЖО число сперматозоидов с фрагментированной ДНК в эякуляте возрастает; повышается уровень эстрадиола и ФСГ в крови и снижается уровень тестостерона; отмечается возрастание числа сперматозоидов со специфическими структурными нарушениями: удлиненными и микроголовками, нарушениями в шейке; все изменения приводят к снижению эффективности программ ЭКО.

Выводы. НЖО у мужчин является самостоятельным фактором риска бесплодия и снижает эффективность лечения супружеской пары в программах ЭКО. В связи с этим пациентам с бесплодием и нарушением НЖО необходимо проведение комплексного обследования с последующей коррекцией выявленных нарушений для улучшения репродуктивного потенциала.

* * *

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭЯКУЛЯТА И КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ С ИНФЕРТИЛЬНОСТЬЮ ПОСЛЕ КУРСА ПРЯМОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛИРУЮЩЕЙ И ВАКУУМ-АСПИРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

М.М. Багаутдинов, Н.В. Ратенкова

ГБУ РД «РЦОЗСиР», Республика Дагестан, Россия

Среди воспалительных заболеваний мужских половых органов хронический простатит (ХП) встречается от 37 до 70% случаев. Особую проблему

составляет группа больных (65%) с обструктивными формами ХП, при которых общим звеном патогенеза является нарушение проходимости выводных протоков предстательной железы (ПЖ).

Цель исследования — провести оценку влияния комбинированной трансуретральной электростимулирующей и вакуум-аспирационной терапии предстательной железы на клинические проявления и показатели эякулята больных ХП с инфертильностью.

Материал и методы. В период с 2012 по 2016 г. под нашим наблюдением находились 80 пациентов в возрасте от 23 до 45 лет (средний возраст 32,2±5,5 года) с ХП, обратившихся в клинику по поводу бесплодия в браке на протяжении от 1 года до 5 лет (в среднем 2,1±0,9 года). Первичное бесплодие отмечалось у 60 (75%), вторичное у 20 (25%) пациентов. Длительность ХП составляла от 1 года до 10,5 года (в среднем 4,03±1,9 года). Все пациенты раннее получали неоднократные курсы медикаментозного лечения ХП.

Все больные прошли курс трансуретральной комбинированной электростимуляционной и вакуум-аспирационной терапии. Процедуры проводились на аппарате Интратон-5 уретральным электродом (ЭУ-4, ЭУ-4Ц или ЭУ-5) биполярными стимулирующими импульсами с частотой 2,5 кГц±10%, длительностью положительных и отрицательных полуволн 100±20 мкс и амплитудой стимулирующих импульсов в пределах от 2 до 110 мА±10% при сопротивлении нагрузки 200 Ом. Величина разрежения при вакуум-аспирации от 20 до 40 кПа (от 0,2 до 0,4 кг/см^2). Период формирования импульсов разрежения при вакуум-аспирации составлял 2±1 с. Количество процедур №10 по 10 мин через день.

Сразу после проведенного курса физиотерапии была проведена оценка динамики клинических проявлений ХП, а через 90±1—2 дня контрольное исследование эякулята.

Результаты. После завершения курса трансуретральной вакуум-аспирационной терапии выявлена следующая положительная динамика клинических проявлений ХП: у 34 (85%) из 40 пациентов повысилось либидо, у 46 (88,4%) из 52 отмечено улучшение эректильной функции, у 22 (52%) из 42 пациентов с ускоренным семяизвержением увеличилась продолжительность полового контакта в 1,5—2 раза, 38 (79%) из 48 отметили улучшение яркости ощущений при оргазме, у 14 (47%) из 30 уменьшились или полностью исчезли болевые ощущения при оргазме, у 46 (79%) из 58 уменьшилась частота мочеиспусканий, 34 (89%) из 38 отметили облегчение процесса мочеиспускания, 48 (72%) из 66 заявили об исчезновение чувства неполноценного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания. Уменьшение болевого синдрома отмечено у 60 (75%) из 80 больных. Наиболее выраженная положительная динамика клинических проявлений и показателей спермограммы отмечена у пациентов возрастной группы от 20 до 30 лет с относительно небольшой продолжительностью заболевания ХП.

После проведенного курса физиотерапии определяется наличие положительной динамики по ряду показателей в спермограмме: средняя концентрация сперматозоидов в 1 мл спермы увеличилась с 23,5±5,1 до 32,1±6,4 млн (p<0,05). Процент сперматозоидов с быстрым и медленным поступательным движением категории (А+В) увеличился с 24,2±4,3 до 36,4±6,8 (p<0,05). Процент живых сперматозоидов после лечения повысился с 50,8±4,9 до 61±4,8 (p<0,05). Процент морфологически нормальных форм сперматозоидов (по Крюгеру) увеличился с 14,5±3,8 до 16,1±4,1 (p<0,05).

Выводы. Вышеописанная положительная клиническая динамика и изменение основных показателей эякулята больных ХП с инфертильностью на фоне трансуретральной комбинированной электростимуляционной и вакуум-аспирационной терапии предстательной железы позволяют нам рекомендовать активное использование данного метода как в виде монотерапии, так и в комплексной терапии мужского бесплодия, обусловленного ХП, а также в рамках подготовки пациентов перед проведением ЭКО (ИКСИ). В особенности это касается случаев, когда основным звеном патогенеза ХП является нарушение проходимости выводных протоков предстательной железы.

* * *

АНЕУПЛОИДИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ КАК ФАКТОР НЕУДАЧ ПРОГРАММ ЭКО И ПОКАЗАНИЕ К ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЭМБРИОНОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ

С.В. Боголюбов[1], В.В. Магомедова[2], А.А. Артамонов[1], А.В. Астахова[3], И.И. Витязева[4]

[1]Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия; [2]Private clinic «JUSU ARSTI», Riga, Latvia; [3]Тверской государственный медицинский университет, Клиника Доктора Фомина, Тверь, Россия; [4]ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва, Россия

Повышение уровня анеуплоидии сперматозоидов является причиной выкидышей, неудач программ ВРТ, рождения детей с хромосомной патологией (C. Rubio, 2001; L. Rodrigo, 2010; P. Ghoraeian, 2013).

Цель исследования — оценить влияние клинических показателей и параметров спермы у бесплодных мужчин на уровень анеуплоидии сперматозоидов.

Материал и методы. В исследование включены 48 мужчин с бесплодием, средний возраст 32±5,3 года, которые проходили программу ЭКО/ИКСИ для достижения беременности. Изучались факторы образа жизни, клинические параметры — уровень ФСГ, ЛГ, тестостерона, эстрадиола, ТТГ, Т4-своб. в сыворотке крови, холестерин, наличие варикоцеле, ожирения. Исследовались параметры спермы — концентрация, подвижность, морфо-

логия, фрагментация ДНК методом Halosperm, HBA-тест. Оценка частоты встречаемости сперматозоидов с анеуплоидией проводилась по X, Y, 21, 18, 13-й хромосомам с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), использовалась смесь ДНК зондов компании «Abbott», специфичных к центромерным районам соответствующих хромосом.

Корреляционный анализ проводился с использованием программного обеспечения SPSS v.12.

Результаты. Установлена сильная прямая корреляционная связь между курением и анеуплоидией сперматозоидов по 21-й хромосоме (r=0,65; p=0,012), а также суммарно по половым хромосомам (r=0,59; p=0,02), фрагментацией ДНК и анеуплоидией по 13-й хромосоме (r=0,49; p=0,023), средняя прямая корреляционная связь между варикоцеле и анеуплоидией сперматозоидов по 18-й и 21-й хромосоме (r=0,39; p=0,048; r=0,45; p=0,023).

Выявлена отрицательная средняя связь между A+B подвижностью и анеуплоидией сперматозоидов по 21-й хромосоме (r=–0,43; p=0,04).

Выявлена прямая сильная связь между ЛГ и анеуплоидией 13, 21 и суммарно по половым хромосомам (r=0,56; p=0,046; r=0,64; p=0,024; r=0,85; p=0,001) соответственно, а также между ТТГ и анеуплоидией 13, 21 и суммарно по аутосомам (r=0,69; p=0,003; r=0,59; p=0,013; r=0,72; p=0,002) соответственно.

Установлена прямая корреляционная связь анеуплоидии сперматозоидов по 18-й и половым хромосомам и уровня триглицеридов в сыворотке крови (r=0,54; p=0,024; r=0,67; p=0,004).

Выводы. Курение, варикоцеле и дислипидемия повышают риск анеуплоидии сперматозоидов. Роль ЛГ, ТТГ в увеличении уровня анеуплоидии сперматозоидов требует дальнейшего изучения. Выявление высокого уровня анеуплоидий в сперматозоидах мужчин с бесплодием требует их дообследования и должно являться показанием для выполнения преимплантационного генетического скрининга эмбрионов во время проведения циклов ВРТ.

* * *

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСОВ НУТРИЕНТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МУЖСКОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО БЕСПЛОДИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ

В.А. Божедомов, Н.А. Липатова, Г.Е. Божедомова, Е.В. Щербакова, Р.А. Комарина

«Поликлиники №1 и №3», Москва, Россия; УДП РФ, НУЗ «Дорожная больница им. Н.А. Семашко», Москва, Россия

Антиоксиданты — популярные препараты для лечения мужского бесплодия. Однако данные об их эффективности противоречивы.

Цель исследования — показать возможности отечественного биологически активного комплекса (БАД) АндроДоз для лечения идиопатического мужского бесплодия.

Материал и методы. 30 мужчин из бесплодных пар в возрасте 25—45 лет. Исследование открытое, не контролируемое. Исследование эякулята проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ, в том числе определяли активные формы кислорода (АФК) в нативном эякуляте и отмытых сперматозоидах. Повреждение хромосом сперматозоидов характеризовали по фрагментации ДНК, оцениваемой методом дисперсии хроматина в агарозном геле.

Результаты. Уже через 1,5 мес лечения у 67% пациентов наблюдалось уменьшение процента и степени фрагментации ДНК (на 5 и 10% соответственно; $p<0,01$); уменьшилась выраженность оксидативного стресса (ОС) в 70% случаев в среднем по группе более чем в 2 раза ($p<0,05$). Показатели стандартной спермограммы при этом не менялись.

Выводы. Препарат АндроДоз может применяться при лечении идиопатического мужского бесплодия с признаками ОС и нарушениями целостности ДНК сперматозоидов; на данную терапию позитивными изменениями качества спермы реагируют около $^2/_3$ пациентов. Требуется проведение дальнейших рандомизированных контролируемых исследований.

* * *

ПРИМЕНЕНИЕ L- И АЦЕТИЛ-L-КАРНИТИНОВ В КОМБИНАЦИИ С КЛОМИФЕНОМ ЦИТРАТОМ И КОМПЛЕКСОМ АНТИОКСИДАНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ: ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В.А. Божедомов, Н.А. Липатова, Г.Е. Божедомова, И.М. Рохликов, Е.В. Щербакова, Р.А. Комарина

«Поликлиники №1 и №3», Москва, Россия; УДП РФ, НУЗ «Дорожная больница им. Н.А. Семашко», Москва, Россия

Самая частая причина мужского бесплодия — идиопатическая олиго-, и/или астено-, и/или тератозооспермия. В таких случаях применяют антиэстрогены, антиоксиданты (витамины и микроэлементы) или карнитины, но данные об их эффективности противоречивы, работ, посвященных совместному применению, нет.

Цель исследования — повышает ли включение карнитинов эффективность такого комплексного лечения?

Материал и методы. В исследование включены 173 мужчины из бесплодных пар в возрасте 25—45 лет, которые были разделены на две группы: основную (88 человек) и контрольную (85). Обследование проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Пациенты основной группы получали L-карнитин фумарат (1 г), ацетил-L-карнитин (0,5 г) 2 раза в сутки, комплекс витаминов и микроэлементов (витамин А — 9900 МЕ, витамин D — 400 МЕ, витамин Е — 25 мг, витамин С — 100 мг, витамин B_1 — 4 мг, B_2 — 4 мг, B_6 — 4 мг, B_{12} — 4 мг, фолиевая кислота — 400 мкг, цинк в виде цитрата — 30 мг, селен в виде селенометионина — 25 мкг, L-глутатион — 5 мг) и КЦ по 25 мг 2 раза в сутки перорально. Пациенты контрольной группы — в тех же дозировках КЦ и комплекс витаминов. Эякулят оценивали до и через 3—4 мес лечения. Через 6 мес после начала лечения путем интернет- и телефонного опроса собирали информацию о наступлении или отсутствии беременности за последние 6 мес.

Результаты. Установлено, что назначение L- и ацетил-L-карнитинов совместно с КЦ и комплексом антиоксидантов (витамины и минералы) при идиопатической олиго-, и/или астено-, и/или тератозооспермии оказывает некоторое дополнительное положительное влияние на концентрацию сперматозоидов, более выраженное у пациентов с множественными нарушениями параметров спермограммы — олигоастенотератозооспермией, но не улучшает морфологию, прогрессивную подвижность сперматозоидов и процент наступивших беременностей по сравнению с пациентами, получающими базовую терапию.

Выводы. Включение карнитинов 3 г/сут в комплексную терапию идиопатического мужского бесплодия вместе с КЦ и витаминами-антиоксидантами оправдано только при сочетанной олигоастенотератозооспермии; уточнение показаний, в том числе экономическая целесообразность, требует продолжения исследований.

* * *

МУЖСКОЙ ФАКТОР БЕЗДЕТНОГО БРАКА: ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

В.А. Божедомов, И.М. Рохликов, Г.Е. Божедомова, Н.А. Липатова, М.А. Николаева, Г.Т. Сухих

ФГБУ «НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова», Москва, Россия; ФГБУ «Поликлиники №1 и №3» УДП РФ, Москва, Россия

Бездетный брак — сложная медико-социальная проблема. Лечение бесплодных мужчин остается недостаточно эффективным.

Цель исследования — разработать рекомендации по оказанию помощи мужчинам-россиянам из вынужденно бездетных пар.

Материал и методы. Исследование многоцентровое — данные комплексного клинико-лабораторного обследования более 6000 мужчин из бездетных пар и анализ современной литературы.

Результаты. На основе опыта работы медицинских клиник урологического и гинекологического профиля и соответствующих кафедр системы послевузовского профессионального образования, анализа научной литературы предложена трехуровневая система оказания помощи мужчинам из вынужденно бездетных пар. Обосновано использование трех этапов комплексной профилактики мужского фактора бесплодия и невынашивания беременности. В докладе будут отражены современные требования к оснащению андрологических лабораторий и методам оценки качества спермы, охарактеризованы возможности и ограничения оперативного и консервативного лечения, вспомогательных репродуктивных технологий.

Выводы. Эффективная помощь мужчинам из вынужденно бесплодных пар возможна только на основе мультидисциплинарного подхода с учетом клинико-экономической эффективности применяемых методов лечения.

* * *

РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ МУЖЧИН ПРИ ВАРИКОЦЕЛЕ: РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ СПЕРМАТОЗОИДОВ И ВОЗМОЖНОСТИ ВАРИКОЦЕЛЭКТОМИИ

В.А. Божедомов, Н.А. Липатова, М.А. Николаева, Г.Е. Божедомова, И.В. Ушакова, Л.М. Александрова, М.Ю. Габлия, Е.А. Спориш, Р.А. Алексеев

ФГБУ «НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;
«Поликлиники №1 и №3» УДП РФ, Москва, Россия

Роль функциональных нарушений сперматозоидов в снижении фертильности при варикоцеле остается недостаточно ясной.

Цель исследования — уточнить значение функциональных показателей (подвижность, акросомная реакция, фрагментация ДНК) при варикоцеле, оценить возможности их коррекции.

Материал и методы. Из выборки более 2000 мужчин ретроспективно сформированы группа фертильных мужчин (n=90), пациентов из первично (n=958) и вторично бесплодных пар (n=681). Проспективное исследование включало 152 пациента с варикоцеле, прооперированных микрохирургиче-

ски по Мармар. Клиническое обследование проводили в соответствии с рекомендациями РОУ и EAU, инструментальное с допплер-УЗИ. Лабораторное обследование: спермограмма, антиспермальные антитела (MAR и ПЦМ), акросомная реакция с применением *P. sativum* и *A. hypogaea*; ХАЛО-тест для оценки фрагментации ДНК, люминолзависимая хемилюминесценция для оценки оксидативного стресса (ОС).

Результаты. Варикоцеле, включая субклинические формы, было диагностировано в случае первичного бесплодия в 31,2%, вторичного — в 31,3%, при 24,2% у фертильных мужчин. Показано, что снижение качества спермы определяется не степенью варикоцеле, а выраженностью ОС и его последствиями: нарушением подвижности, акросомной реакции, фрагментации ДНК, аутоиммунными реакциями. Варикоцелэктомия более эффективна в случае ОС, при этом происходит уменьшение фрагментации ДНК. Наличие АСАТ снижает эффективность операции — неблагоприятны более высокий процент АСАТ-позитивных сперматозоидов при меньшей стадии варикоцеле. Обсуждается важность оценки функциональных нарушений сперматозоидов и ОС при планировании оперативного лечения варикоцеле у мужчин из бесплодных пар.

Выводы. Функциональные нарушения сперматозоидов имеют существенное значение в патогенезе мужского бесплодия при варикоцеле и должны учитываться при решении вопроса о целесообразности хирургического лечения.

* * *

ХРОНИЧЕСКИЙ ПРОСТАТИТ В 2017 Г.: ПЕРЕСМОТР МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ РОЛИ, ИЛИ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА?

В.А. Божедомов

«Поликлиники №1 и №3» УДП РФ, Москва, Россия; НУЗ «Дорожная больница им. Н.А. Семашко», Москва, Россия

Хронический простатит (ХП) остается сложной медико-социальной проблемой. Роль ХП в развитии нарушений репродуктивной функции остается неясной, лечение — недостаточно эффективным.

Цель исследования — разработать рекомендации по оказанию помощи мужчинам с ХП, в том числе из бесплодных пар.

Материал и методы. Опыт работы клиник уроандрологического профиля и соответствующих кафедр системы послевузовского профессионального образования, личный опыт автора (более 6000 обследованных мужчин 18—87 лет), анализ научной литературы.

Результаты. В докладе будет показано, что распространенность данного заболевания составляет в разных когортах мужчин 20—60 лет (3—12%), что существенно меньше, чем было описано ранее в отечественных публикациях; что ХП/СХТБ не является непосредственной причиной мужского бесплодия и эректильной дисфункции; что доля инфекционно-воспалительного фактора существенно больше 5—10%, о чем часто пишут. Нетипичные патогены, такие как *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. hominis* и др., играют важную роль в развитии воспаления и мужского бесплодия. Ведение пациентов с этим заболеванием требует учета факторов, традиционно выходящих за рамки урологической практики. Будут представлены доказательства того, что для повышения эффективности лечения предпочтительно опираться не на традиционную классификацию простатита NIH NIDDK (1995), а более современную классификацию UPOINT, что эффективность лечения повышается при одновременном использовании лекарственных и нелекарственных воздействий, направленных на различные аспекты состояния. Будут уточнены показания для назначения различных лекарственных средств и нелекарственных воздействий: антибиотиков, α-блокаторов, М-холинолитиков, анальгетиков, НПВС, антидепрессантов, фитопрепаратов, физиотерапии тазового дна, психотерапии; проанализированы недостатки и ошибки существующих рекомендаций/стандартов.

Выводы. Представление о ведущей роли ХП в развитии мужского бесплодия должно быть пересмотрено. Ведение пациентов с ХП должно опираться не на традиционную классификацию простатита NIH NIDDK (1995), а более современную классификацию UPOINT, что требует учета факторов, традиционно выходящих за рамки урологической практики.

* * *

ВЛИЯНИЕ ПРОСТАТИЛЕНА-АЦ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ И ФРАГМЕНТАЦИЮ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРОСТАТИТОМ

С.Ю. Боровец, А.Г. Горбачев, М.А. Рыбалов, С.Х. Аль-Шукри

Кафедра урологии с курсом урологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Простатилен известен как самостоятельное средство патогенетической монотерапии при лечении больных хроническим бактериальным простатитом (ХАП). Его эффективность при ХАП обусловлена: 1) способностью улучшать микроциркуляцию в простате (за счет антиагрегантного, антикоагулянтного, фибринолитического и тромборезистентного действия); 2) иммуномодулирующим действием (вследствие стимуляции синтеза антител к

гистамину и серотонину, снижения циркулирующих иммунных комплексов в плазме крови и активации фагоцитарной активности); 3) противоотечным действием (за счет снижения чувствительности тканей простаты к медиаторам воспаления).

Препарат Простатилен-АЦ суппозитории ректальные разработан на основе ранее зарегистрированного препарата Простатилен суппозитории ректальные, 30 мг, и отличается за счет введенных в композицию субстанции L-аргинина (100 мг) и цинка (23 мг).

Цель работы — оценить влияние простатилена-АЦ на динамику показателей спермограммы, MAR-теста, а также на степень фрагментации ДНК сперматозоидов при лечении больных ХАП с сопутствующими нарушениями репродуктивной функции.

Материал и методы. В основу исследования положены результаты лечения 98 мужчин в возрасте от 25 до 45 лет (в среднем 35,2±4,3 года) с верифицированным диагнозом: ХАП и связанными с ним нарушениями репродуктивной функции. Основную группу составили 49 больных, которым назначали простатилен-АЦ в виде суппозиторий ректальных. Пациентам группы сравнения (49 больных) проводили лечение простатиленом в виде суппозиторий ректальных — 30 мг. Длительность терапии в обеих группах составила 10 дней. Всем больным до и после лечения определяли значения показателей спермограммы (критерии ВОЗ, 2010), MAR-теста (нормативным считали значение 10% и менее). У 25 больных основной группы дополнительно до и после лечения определяли степень фрагментации ДНК в сперматозоидах (ФДНКС) методом проточной цитофлюориметрии на аппарате FACSCantoll с использованием моноклональных антител производства фирмы «Roche». Нормативным значением степени ФДНКС считали 15% и менее (низкий риск нарушений фертильности). Анализ полученных данных проводили с использованием программы IBM Statistics SPSS.

Результаты и обсуждение. В основной группе после лечения простатиленом-АЦ отмечено улучшение основных показателей спермограммы (*M* и *SD*): объем эякулята увеличился с 2,4 (0,9) до 2,5 (0,6) мл (p=0,018); концентрация сперматозоидов — с 38,1 (39,8) до 38,4 (41,2) млн/мл (p=0,03); число прогрессивно-подвижных форм (категории подвижности А+В) — с 41,8 (15,6) до 52,1 (11,8)% (p<0,001); а также число нормальных форм сперматозоидов (при тонкой морфометрии по Крюгеру) — с 4,1 (6,3) до 6,5 (7,6)% (p<0,001).

При этом в группе сравнения после лечения простатиленом отмечено лишь умеренное повышение показателей (*M* и *SD*) прогрессивной подвижности сперматозоидов: с 48,5 (9,0) до 51,4 (8,6)% (p=0,003), а также числа нормальных форм (при тонкой морфометрии по Крюгеру) — с 3,9 (5,6) до 4,7 (6,8)% (p=0,02).

У больных основной группы после лечения простатиленом-АЦ было обнаружено значительное снижение показателя MAR-теста (*M* и *SD*): с 6 (12,2)

до 2 (4,1)% (p<0,01), тогда как в группе сравнения динамика данного показателя до и после лечения оказалась недостоверной. Простатилен способствовал уменьшению среднего значения показателя MAR-теста лишь на 1%, тогда как простатилен-АЦ — на 28,7%.

Проведенный ROC-анализ в основной группе выявил достоверное влияние простатилена-АЦ на повышение подвижности сперматозоидов, причем положительный эффект сохранялся и у больных ХАП старше 30 лет (AUC=0,682; максимальная чувствительность + специфичность = 0,545± 1,00=1,545). В то же время влияние простатилена на число прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов не зависело от возраста (AUC=0,500).

До лечения патологическую ФДНКС диагностировали у 6 (43%) из 14 пациентов при нормозооспермии и у 7 (63%) из 11 — при патозооспермии (χ^2=1,06; p<0,3). Таким образом, частота встречаемости повышенной ФДНКС достоверно не отличалась у пациентов с нормо- и патозооспермией.

Также выявили корреляцию между степенью ФДНКС и значением MAR-теста до лечения (r=0,8; p<0,05), значения которого составили от 0 до 99% (в среднем 16,48±31,64%). При этом повышенное значение ФДНКС отмечали у 7 (53%) из 13 больных при нормальном MAR-тесте и у 2 (40%) из 5 — при патологическом (χ^2=0,67; p<0,01).

Значение степени ФДНКС до лечения составило от 1 до 55% (в среднем 18,99±6,87%), а после лечения — от 1 до 26% (в среднем 9,76±4,32%). Повышение ФДНКС имело место у 13 (52%) из 25 больных до лечения простатиленом-АЦ и только у 3 (12%) из 25 — после лечения (χ^2=0,86; p<0,001).

Выводы. Простатилен-АЦ уже через месяц от начала лечения способствует улучшению основных показателей фертильности у больных ХАП. Простатилен-АЦ (в сравнении с простатиленом) в большей степени улучшает подвижность сперматозоидов (в том числе у больных старше 30 лет); способствует увеличению числа их нормальных форм. Простатилен-АЦ снижает степень ФДНКС у больных ХАП.

* * *

КОНДЕНСАЦИЯ ХРОМАТИНА И ФРАГМЕНТАЦИЯ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ — ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

Е.Е. Брагина

МГНЦ, МГУ, Москва, Россия

Компактизация хроматина является результатом уникального процесса репрограммирования хроматина при спермиогенезе. Протаминизация хроматина является формой эпигенетической регуляции раннего эмбриогенеза, определяя порядок активации отцовских генов после оплодотворения.

Нарушение компактизации визуализируется в виде так называемого «незрелого» хроматина (НХ) и приводит к аномалиям развития эмбриона.

Другой формой нарушения генетического аппарата сперматозоидов является фрагментация ДНК (ФДС), связанная, согласно многочисленным исследованиям, с нарушением фертильности мужчин.

Существующая гипотеза о том, что фрагментация ДНК является следствием нарушенной компактизации хроматина, нуждается в уточнении. Если эти параметры связаны — для диагностики достаточно определить один из них, если нет — диагностика должна проводиться для каждого из них.

Цель исследования — определить, имеется ли корреляция между компактизацией хроматина и фрагментацией ДНК сперматозоидов.

Материал и методы. Наличие НХ выявляли методом количественного электронно-микроскопического исследования, ФДС — методом TUNEL. Исследование НХ и ФДС в одном и том же сперматозоиде проводили методом корреляционной микроскопии (TUNEL с последующим ультраструктурным изучением маркированных клеток).

Проводили исследование сперматозоидов 54 фертильных мужчин (1-я группа, контроль), 46 пациентов с первичным бесплодием (2-я группа) и 111 пациентов, в анамнезе жен которых аномалии беременности либо остановка развития эмбриона при ВРТ (3-я группа).

Результаты. Содержание сперматозоидов с НХ статистически достоверно отличалось от контроля в 3-й группе (29,26±13,49 против 22,43±9,54; p=0,006). Содержание НХ во 2-й группе выше, чем в 1-й группе, но разница статистически недостоверна (p=0,061). Достоверные различия между группой фертильных мужчин и 2-й и 3-й группами получены по содержанию сперматозоидов с остаточной цитоплазмой на головке (p=0,0001 и p=0,0006) и на шейке (p=0,0002 и p=0,0003). Содержание сперматозоидов с ФДС статистически достоверно отличалось от контроля во 2-й группе (21,40±11,88 против 13,70±7,00; p=0,03) и не отличалось в 3-й группе. Очень слабая корреляция выявлена между содержанием сперматозоидов с ФДС и сперматозоидов с НХ в 1, 2 и 3-й группах (r=0,18; r=0,33 и r=0,01 соответственно). Методом корреляционной электронной микроскопии исследовано 46 сперматозоидов. Из них 23 с НХ и 23 — с конденсированным хроматином. Из 23 сперматозоидов с НХ в 11 клетках выявлена ФДС. В сперматозоидах с конденсированным хроматином ФДС определена в 6 сперматозоидах

Выводы. ФДС и нарушение конденсации хроматина — в высокой степени независимые параметры, которые должны учитываться при выяснении генезиса бесплодия. НХ чаще обнаруживается в сперматозоидах пациентов, у жен которых в анамнезе — нарушение эмбриогенеза. ФДС чаще выявляется при первичном бесплодии.

* * *

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ У МУЖЧИН С ГИПЕР- И НОРМОГОНАДОТРОПНЫМ ГИПОГОНАДИЗМОМ И АЗООСПЕРМИЕЙ

И.И. Витязева, С.В. Боголюбов, И.И. Бармина, Р.Ю. Лютый, Т.В. Мун, О.Ю. Разина

ФГБУ ЭНЦ Минздрава России, Москва, Россия

Основные причины мужского бесплодия — первичный и вторичный гипогонадизм, который приводит к полному или частичному нарушению репродуктивной функции. Азооспермия — наиболее тяжелая форма патозооспермии, выявляется у 10—15% инфертильных мужчин. Различают обструктивную азооспермию (ОА), необструктивную (НОА), также возможно их сочетание (ОА+НОА). Микрохирургическая биопсия яичка (микро-ТЕСЕ) в рамках программы ЭКО-ИКСИ обладает высокой результативностью в получении сперматозоидов.

Цель исследования — определить эффективность и результативность микро-ТЕСЕ у пациентов с различными формами азооспермии.

Материал и методы. С 2009 по 2015 г. на базе отделения ВРТ ФГБУ ЭНЦ было проведено семиологическое исследование у 3265 пациентов. Азооспермия выявлена у 273 (8,3%) пациентов. Показанием к микро-ТЕСЕ были: НОА, ОА при неудачных попытках предшествующих биопсий, синдром Клайнфельтера. Средний возраст мужчин составил 34,7±15,6 года.

Для выявления формы азооспермии пациентам выполнялось определение уровней ЛГ, ФСГ, СССГ, ПРЛ, ТТГ, T_4св, ингибина В, тестостерона в сыворотке крови, УЗИ органов мошонки с оценкой объема и структуры яичек и придатков; биохимическое исследование эякулята; цитогенетические и молекулярные исследования для определения кариотипа, мутаций в локусах AZFa, b, c Y-хромосомы и CFTR. У пациентов с азооспермией имелись сопутствующая урологическая патология: варикоцеле — 38,3%, хронический простатит — 41,6%, хронический орхоэпидидимит — 22,1%, крипторхизм в анамнезе — 18,5%, гипоспадия в анамнезе — 7,3%, монорхизм — 3,9%; сопутствующая эндокринная патология: СД 1-го и СД 2-го типа — 2,9%, субклинический гипотиреоз — 5,3%. Ранее операции на половых органах выполнялись у 57 (27,3%) пациентов. Повторно биопсия выполнялась у 8 (3,8%). Нормальный кариотип (46,XY) имели 96,7% пациентов; у 5 — синдром Кляйнфельтера (47,XXY). Генетические мутации (AZFc и AZFb делеции) выявлены у 11 (5,3%) пациентов.

Суммарный объем яичек при НОА составил 11,1±5,4 см^3, при ОА — 38,6±9,8 см^3, при ОА+НОА — 25,7±8,4 см^3.

По результатам обследования пациенты были разделены на группы: ОА — 56, НОА — 91, ОА+НОА — 74 пациента.

Результаты. Сперматозоиды, пригодные для оплодотворения, были обнаружены в группе с ОА и смешанной формой — 100% мужчин, с НОА — 54,1%. Беременность при ОА наступила у 30 (50,8%) супружеских пар; произошло 24 родов, родились 27 детей. При НОА — 40 (43,9%) беременностей, родов — 31, детей — 34. При ОА+НОА — 24 (32,4%) беременности, родов — 18, детей — 20. Осложнений не наблюдалось.

Выводы. Микро-ТЕСЕ позволяет получить сперматозоиды у пациентов со всеми видами азооспермии. Результативность микро-ТЕСЕ не зависела от уровня ФСГ (максимальный 69,0 мМЕ/мл), ингибина В (минимальный 25,6 пг/мл), суммарного объема яичек (минимальный 3,54 см^3), результативности предшествующих биопсий. Прогностически неблагоприятными факторами являлись сочетание генетических мутаций AZFc и AZFb зон, а также множественные мутации AZFc зоны Y-хромосомы.

* * *

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОЛУЧЕНИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ ПРИ МИКРО-ТЕСЕ У МУЖЧИН С НЕОБСТРУКТИВНОЙ АЗООСПЕРМИЕЙ И КРИПТОЗООСПЕРМИЕЙ, ИМЕЮЩИХ И НЕ ИМЕЮЩИХ МИКРОДЕЛЕЦИИ Y-ХРОМОСОМЫ

И.И. Витязева[1], Т.А. Яманди[2], Л.В. Акуленко[2], С.В. Боголюбов[1], В.Б. Черных[3]

[1]ФГБУ ЭНЦ Минздрава России, Москва, Россия; [2]ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; [3]ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

Одной из частых генетических причин мужского бесплодия, связанного с необструктивной азооспермией (НОА), являются микроделеции Y-хромосомы в регионе AZF. Успешность получения сперматозоидов при НОА, связанной с AZF делециями и не связанной с делециями данного региона, недостаточна изучена.

Цель исследования — оценить результативность получения сперматозоидов при тестикулярной биопсии методом микро-ТЕСЕ у пациентов с необструктивной азооспермией (НОА) и криптозооспермией, имеющих и не имеющих делеции в локусе AZF Y-хромосомы.

Материал и методы. Исследуемую выборку составили 57 мужчин с первичным бесплодием с азоо-/криптозооспермией и нормальным мужским кариотипом (46,XY). Пациенты разделены на две группы — без делеций

(n=42) и с делециями (полными или частичными) в локусе AZF Y-хромосомы (n=15). Для получения сперматозоидов из ткани яичка использовали метод микро-TESE в программе ЭКО/ИКСИ. Различия по успешности извлечения сперматозоидов при биопсии оценивали с помощью статистического анализа с использованием χ^2-критерия Пирсона.

Результаты. В группе пациентов без микроделеций Y-хромосомы сперматозоиды получены у 53% мужчин, в группе с микроделециями — у 40% мужчин. Не обнаружено значимых различий по успешности получения сперматозоидов между группами (χ^2=0,276; p>0,5). Полные («классические») делеции регионов AZFb, AZFc и AZFb+c отмечены у 60% мужчин с микроделециями Y-хромосомы, а частичные делеции региона AZFc (b2/b3 и gr/gr) — у 40% пациентов данной группы. При полных делециях, захватывающих регионы AZFc и/или AZFb (AZFb, n=1, AZFb+c, n=2), сперматозоиды, пригодные для экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), не обнаружены. У 2 из 4 мужчин с полной AZFc (b2/b4) делецией в результате микро-TESE получены сперматозоиды, которые в дальнейшем использованы для искусственного оплодотворения методом ИКСИ. У 4 из 6 мужчин с частичными делециями региона AZFc (b2/b3, n=2 и gr/gr, n=2) сперматозоиды обнаружены, а у 2 пациентов с gr/gr делецией — нет.

Выводы. Наличие полных делеций AZFb и AZFb+c является прогностическим неблагоприятным фактором получения сперматозоидов при тестикулярной биопсии. При полных и частичных делециях AZFc с НОА и криптозооспермией сперматозоиды обнаружены при микро-TESE у 50 и 66,7% пациентов соответственно. Таким образом, обследование мужчин с азооспермией или олигозооспермией тяжелой степени на наличие микроделеций Y-хромосомы позволяет не только проводить их генетическую диагностику, но и оценить возможность получения сперматозоидов для программ ЭКО/ИКСИ. Для более точного прогноза эффективности тестикулярной биопсии при различных перестройках Y-хромосомы необходимо проведение более масштабных исследований.

* * *

АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ

Ш.Н. Галимов, О.Ю. Травников, Г.Х. Ахмадуллина, Э.Ф. Галимова

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Патология сперматозоидов является основной причиной бесплодия, которым страдают около 7% мужчин. Это более высокая доля по сравнению с другими распространенными заболеваниями, например, такими как сахар-

ный диабет. Терапия инфертильности невыясненной природы основана на общности патогенеза и предусматривает коррекцию окислительного стресса и дефицита минорных соединений, таких как цинк, селен, токоферол, фолиевая кислота, L-карнитин и др. Анализ клинической эффективности комбинации этих микронутриентов является актуальной проблемой репродуктивной медицины. Мужчины принимают антиоксиданты в надежде увеличить свои шансы на зачатие, но пока подобная терапия носит эмпирический характер и требует наличия доказательной базы, частью которой может стать проведенное исследование.

Цель исследования — охарактеризовать влияние комплекса антиоксидантов с различным механизмом действия на показатели свободнорадикального гомеостаза эякулята мужчин из бесплодных семейных пар и вероятность наступления беременности.

Материал и методы. В исследование включены 30 мужчин с идиопатическим бесплодием в возрасте 26—43 лет, получавших микронутриенты в рекомендованных дозах в течение 3 мес. Спермограмму исследовали в соответствии с Руководством ВОЗ 2 раза до лечения и через 3 мес после начала приема препарата. Определение параметров окислительного статуса эякулята — гидропероксидов липидов, карбонилированных белков, биомаркера повреждения ДНК-8-гидрокси-2-дезоксигуанозина проводили с помощью стандартных тест-систем. Показатели оценивались в сравнении с контрольной группой, которую составили 28 фертильных мужчин, имеющих 1—3 здоровых детей. Для статистической обработки использован пакет программ MS Excel 2003 SPSS 12.0 для Windows. Статистическая достоверность изменений оценивалась с использованием парного *t*-теста Стьюдента.

Результаты. У пациентов с бесплодием выявлены статистически значимые изменения степени химической модификации биополимеров эякулята — увеличение уровня гидропероксидов липидов, карбонилированных белков, 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина. После приема микронутриентов содержание гидропероксидов липидов практически не отличалось от показателя в группе фертильных доноров. Назначение препарата сопровождалось также снижением содержания биомаркера окислительной деградации ДНК и тенденцией к нормализации степени карбонильной модификации белков эякулята. Рациональность применения комплекса антиоксидантов была подтверждена в многочисленных исследованиях, однако общая эффективность остается спорной. Так, нами была зафиксирована клиническая беременность у 5 семейных пар из группы наблюдения, т.е. результативность терапии составила 16,7%. В других работах также была констатирована сравнительно невысокая эффективность применения антиоксидантов. Причиной такого положения может быть, в частности, игнорирование вероятности развития осложнений в форме так называемого редуктивного стресса сперматозоидов как самостоятельного феномена или, как следствие, эмпирической терапии инфертильности (Галимова, 2016).

Выводы. Выявленные молекулярные особенности действия комплекса микронутриентов лежат в основе повышения оплодотворяющей способности и вероятности благоприятных исходов беременности. Для профилактики развития редуктивного стресса сперматозоидов необходим динамический мониторинг баланса про- и антиоксидантных процессов в эякуляте.

* * *

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ВЗАИМОСВЯЗИ ФРАГМЕНТАЦИИ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ С ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ЭЯКУЛЯТА У ИНФЕРТИЛЬНЫХ МУЖЧИН НОВОСИБИРСКА

Е.А. Епанчинцева[1], В.Г. Селятицкая[2], И.М. Митрофанов[3], В.Г. Артюхова[4], Е.А. Галустян[5], Е.Ю. Кирс[5], Е.М. Лебедева[5]

[1]ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины» ГК «Мать и дитя», Новосибирск, Россия; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины», Новосибирск, Россия; [2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины», Новосибирск, Россия; [3]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины», Новосибирск, Россия;ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; [4]ООО «Красноярский центр репродуктивной медицины» ГК «Мать и дитя», Красноярск, Россия; [5]ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины» ГК «Мать и дитя», Новосибирск, Россия

Фрагментация ДНК — ведущий маркер ультраструктурного повреждения наследственной информации, ответственной за развитие эмбрионов и вероятность рождения здорового ребенка.

Цель исследования — изучить частоту встречаемости, выраженность и корреляционные связи уровня фрагментации ДНК сперматозоидов с характеристиками эякулята у мужчин из бесплодных пар.

Материал и методы. Проанализировали характеристики эякулята 237 мужчин, обратившихся в ООО «НЦРМ» за 2014—2015 гг. Средний возраст мужчин — 34,4±0,5 года; женщин — 32,6±0,4 года, стаж бесплодия — 4,7±0,3 года. Критерии исключения: азоо-/криптозооспермия. Сбор и анализ эякулята проводили в соответствии с критериями ВОЗ (2010). Одномоментно исследовали спермограмму, оценку морфологии по строгим критериям Крюгера; MAP-тест, HBA-тест (индекс зрелости сперматозоидов); анализ

фрагментации ДНК сперматозоидов. Отклонения кодировали: нарушения жидкой части эякулята; агглютинация; олигозооспермия; астенозооспермия; гемоспермия; лейкоспермия; некроспермия; тератозооспермия; нарушение МАР-теста; нарушение НВА-теста; нарушение фрагментации ДНК; технически невозможны. В зависимости от числа нарушений делили на группы. Группа контроля — нет нарушений; 1-я группа —1 нарушение и т.д., вплоть до 6-й группы — 6 нарушений и более. Статистический анализ Statistica v.10.0 («StatSoft Inc.», США); сравнительный анализ: критерий χ^2; корреляционный анализ: коэффициент Спирмена, сильная связь при $r \geqslant 0{,}70$; средняя: $0{,}50 \leqslant r \leqslant 0{,}69$; умеренная: $0{,}30 \leqslant r \leqslant 0{,}49$; слабая: $0{,}20 \leqslant r \leqslant 0{,}29$; очень слабая: $r \leqslant 0{,}19$.

Результаты. Патологический уровень фрагментации ДНК (более 15%) зафиксирован у 57,4% (n=137) мужчин, отчетливо прослеживается тенденция повышения частоты случаев патологического уровня фрагментации ДНК сперматозоидов при увеличении количества нарушений в эякуляте: в 1, 2, 3, 4, 5, 6-й группах частота составила 42,9, 52,8, 63,0, 77,0, 88,9 и 94,5% соответственно. Также отчетливо прослеживается тенденция возрастания среднего уровня фрагментации ДНК при нарастании количества нарушений, причем различия достоверны (p<0,05) и выходят за пределы референсного диапазона во всех группах: 16,2±9,4, 18,9±10,7, 19±9,5, 20±9,2, 23±9, 28±12,8% от 1-й до 6-й группы соответственно. Корреляционный анализ уровня фрагментации ДНК с каждой из характеристик эякулята выявил всего 8 слабой и очень слабой силы связей из 37 возможных. Кластерный корреляционный анализ степени родства всех патологий эякулята продемонстрировал, что фрагментация ДНК не входит ни в один кластер и является независимым от других нарушением, что подчеркивает необходимость обязательного определения ее уровня для оценки прогноза вероятности прерывания беременности.

Выводы. Фрагментация ДНК — независимый от других характеристик эякулята показатель, нарушения которого с высокой частотой встречаются у мужчин из бесплодных пар Новосибирска. Нарастание количества нарушений в эякуляте увеличивает вероятность выявления патологического уровня фрагментации ДНК сперматозоидов, уменьшающего шансы зачатия и вынашивания беременности.

* * *

СПЕКТР НАРУШЕНИЙ И ВЗАИМОСВЯЗИ ПАРАМЕТРОВ ЭЯКУЛЯТА ПРИ КОМПЛЕКСНОМ АНАЛИЗЕ СПЕРМЫ У МУЖЧИН ИЗ БЕСПЛОДНЫХ ПАР

Е.А. Епанчинцева[1], В.Г. Селятицкая[2], И.М. Митрофанов[3], В.Г. Артюхова[4], Е.А. Галустян[5], Е.Ю. Кирс[5], Е.М. Лебедева[5]

[1]ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины» ГК «Мать и дитя», Новосибирск, Россия; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины», Новосибирск, Россия; [2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины», Новосибирск, Россия; [3]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины», Новосибирск, Россия; ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск, Россия; [4]ООО «Красноярский центр репродуктивной медицины» ГК «Мать и дитя», Красноярск, Россия; [5]ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины» ГК «Мать и дитя», Новосибирск, Россия

В современном обществе все более остро встает вопрос бесплодия в связи с доминирующей установкой молодых мужчин и женщин репродуктивного возраста на достижение материальной устойчивости и только вторично — на рождение ребенка. В этой связи, учитывая возраст-ассоциированное снижение качества эякулята, необходимо своевременно выявлять нарушения, влияющие на процесс зачатия и вынашивания беременности.

Цель исследования — определить спектр нарушений сперматогенеза и взаимосвязь параметров эякулята при комплексном анализе спермы у мужчин из бесплодных пар.

Материал и методы. Проведен анализ спермы 237 мужчин, обратившихся в ООО «НЦРМ» за 2014—2015 гг. Средний возраст мужчин 34,4±0,5 года; женщин 32,6±0,4 года, стаж бесплодия 4,7±0,3 года. Критерии исключения: азоо-/криптозооспермия. Сбор и анализ спермы — по критериям ВОЗ (2010). Выполнен одномоментный анализ спермограммы, морфологии по критериям Крюгера; MAP-теста, HBA-теста (индекс зрелости сперматозоидов); фрагментации ДНК. Разделение на группы в зависимости от числа нарушений: контроль — нет нарушений; в 1—6-й группах от 1 до 6 и более нарушений соответственно. Статистический анализ: Statistica v.10.0 («StatSoft Inc.», США); сравнительный анализ: критерий χ^2; корреляционный анализ: коэффициент Спирмена, сильная связь: $r \geqslant 0{,}70$; средняя: $0{,}50 \leqslant r \leqslant 0{,}69$; умеренная: $0{,}30 \leqslant r \leqslant 0{,}49$.

Результаты. Группа контроля составила 4,6% от объема выборки; 1-я группа — 17,7%; 2-я группа — 22,4%; 3-я группа — 23,2%; 4-я группа — 16,5%; 5-я группа — 8%; 6-я группа — 3,8%; тесты технически невозможны —

3,8%. Среди мужчин с нарушениями (n=217) наиболее часто встречаются астенозооспермия (65,4%) и повышение уровня фрагментации ДНК (62,7%), реже тератозооспермия (47,0%) или снижение HBA-теста (37,3%). Нарушения MAP-теста или изменения жидкой части спермы составили 19,8 и 24,9%; частота остальных видов нарушений — 5% и менее. От контроля к 6-й группе отмечается: снижение прогрессивной подвижности (ПП) (46±11, 51±10, 46±11, 40±12, 39±13, 35±9*, 23±15%*) и ПП через 2 ч (46±11, 48±12, 41±14, 32±12*, 31±12*, 29±12*, 15±9%*); повышение фрагментации ДНК (12,0±2,4, 16,2±9,4*, 18,9±10,7*, 19,0±9,5*, 20,0±9,2*, 23,0±9,0*, 28,0±12,9%*); снижение HBA-теста (87±4, 87±7, 83±10, 80±13, 72±19*, 69±13, 58±21%*) (* — p<0,05 по сравнению с контролем). Сравнительный анализ выраженности нарушений сперматогенеза демонстрирует, что при увеличении числа нарушений возрастает их выраженность вплоть до выхода за границы референса. Проведен корреляционный анализ параметров эякулята с числом нарушений, обнаружены достоверные связи (p<0,05): 28 из 37 возможных, по 14 положительных и отрицательных. Отрицательные корреляционные связи средней силы выявлены с подвижностью в динамике и долей живых сперматозоидов; умеренной силы с концентрацией и количеством сперматозоидов, общей и прогрессивной подвижностью, морфологией и HBA-тестом. Положительные корреляционные связи умеренной силы выявлены с фрагментацией ДНК, индексом тератозооспермии, индексом дефектности сперматозоидов, патологией хвоста, вязкостью эякулята.

Выводы. Комплексный анализ эякулята способствует своевременному выявлению нарушений сперматогенеза и проведению патогенетически обоснованной терапии для увеличения эффективности лечения бесплодия.

* * *

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ МИКРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ЭКСТРАКЦИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ У МУЖЧИН С НЕОБСТРУКТИВНОЙ АЗООСПЕРМИЕЙ

Е.А. Ефремов[1], Е.В. Касатонова[1], Я.И. Мельник[1], В.В. Залетова[2], Г.Ж. Мсхалая[2], Е.Е. Захарова[2]

[1]НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, Москва, Россия;
[2]Центр репродукции ЭКО — Клиника МАМА, Москва, Россия

Необструктивная азооспермия (НОА) встречается у 10% мужчин, обращающихся за помощью по поводу бесплодного брака, и составляет до 90% всех случаев выявленной азооспермии. Микрохирургическая экстракция

тестикулярных сперматозоидов (MD-TESE) общепризнанно является «золотым стандартом» в преодолении бесплодия при данной патологии, с максимально высоким уровнем получения пригодных по своим морфофункциональным качествам для ЭКО/ИКСИ сперматозоидов.

Цель исследования — определение вероятности достижения клинической беременности и вероятности рождения ребенка у пациентов в программе ЭКО/ИКСИ с применением MD-TESE. Вторично оценивалась вероятность нормального оплодотворения ооцитов и получения бластоцист на 5-е сутки развития.

Материал и методы. В исследование были включены 92 пациента с НОА, обратившихся по поводу бесплодного брака, в андрологический кабинет НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина и Медицинскую клинику репродукции «Мама». Все пациенты прошли гормональное обследование (анализ крови на ЛГ, ФСГ, общий тестостерон, ингибин В) и генетическое тестирование, включая исследование кариотипа и выявление делеций AZF-локуса Y-хромосомы. Получение сперматозоидов методом MD-TESE и забор ооцитов при трансвагинальной пункции проводилось одновременно. Статистическая обработка выполнена при помощи пакета прикладных программ StatSoft Inc. (США, версия 12). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 30 лет (средний 28 и 36 лет). Большинство пациентов имели нормальный уровень ЛГ и общего тестостерона — 6,08 (3,81; 8,1) МЕ/л и 14,75 (11,1; 18,34) нмоль/л соответственно, в то время как уровень ФСГ — 12,8 (5,73; 18,32) МЕ/л был выше нормы, а уровень ингибина В — 16,7 (11,2; 46,4) пг/мл — ниже референсных значений. Некоторые из пациентов с НОА имели нормальный уровень ФСГ, который может быть объяснен наличием блока сперматогенеза на уровне сперматоцитов или сперматид при нормальном количестве сперматогоний. Уровень успешной экстракции сперматозоидов составил 33,6%, процент нормального оплодотворения — 69,5%, образования бластоцисты на 5-й день — 49,5%. Частота наступления клинической беременности составила 43%, частота рождения ребенка — 30%.

Выводы. Тестикулярные сперматозоиды, полученные при MD-TESE, могут обеспечить высокие показатели достижения клинической беременности и живорождений при ЭКО/ИКСИ, сравнимые с таковыми при использовании сперматозоидов из эякулята. MD-TESE у пациентов с НОА характеризуется высокой вероятностью экстракции сперматозоидов.

* * *

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРГОНАДОТРОПНЫМ ГИПОГОНАДИЗМОМ

О.Б. Жуков, Л.И. Астафьева, Е.В. Бабушкина

[1]НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ«НМИРЦ» Минздрава России, Москва, Россия; [2]ФГАУ «ННПЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия; [3]ООО «Медина-Фарм», Москва, Россия

Синдром Клайнфельтера — редкое генетическое заболевание мужчины, с низкой вероятностью реализации репродуктивной функции и сложной междисциплинарной медицинской курацией заболевания.

Материал и методы. Обследован пациент 20 лет с жалобами на снижение эрекции. При диагностике проведено тщательное клинико-урологическое обследование.

Результаты. Выявлен высокий уровень гонадотропинов (ФСГ 73,3 мЕд/л, ЛГ 41,5 мЕд/л) со сниженным уровнем тестостерона до 5,1. Ингибин В меньше 2,6 нг/мл. В двух спермограммах — азооспермия. При ультразвуковом исследовании: органов мошонки (признаки двусторонней гипоплазии яичек — объем левого яичка 1,2 см^3, правое яичко — 1,62 см^3, предстательная железа объемом 4,6 см^3, снижение пиковой систолической скорости кровотока 3,98 см/с в кавернозных артериях полового члена. RI=0,74. МРТ-головного мозга: образование гипофиза, более вероятна гиперплазия гипофиза. При цитогенетическом исследовании — кариотип 47,XXY. Консультация медицинского генетика — синдром Клайнфельтера, консультация эндокринолога — первичный гипергонадотропный гипогонадизм. При Micra—Teze из правого яичка сперматозоиды не найдены. Проводится андрогенозаместительная терапия тестостероном 50 мг — 1 раз в сутки в виде накожной аппликации с мониторным контролем через 6 мес в виде МРТ-головного мозга с контрастированием и осмотром нейрохирургом и окулистом.

Обсуждение. При азооспермии наиболее целесообразным является исследование уровня половых гормонов с оценкой развитости вторичных половых признаков, цитогенетического исследования кариотипа, оценки качества либидо. В случае сниженного влечения вторым этапом исключают центральный генез гипогонадизма. Затем проводится биопсия яичка Micra—Teze, при отсутствии сперматозоидов в обоих яичках — пожизненная андрогенозаместительная терапия.

Выводы. Единый клинико-диагностический алгоритм для больных с синдромом Клайнфельтера и гипергонадотропным гипогонадизмом позволит эффективно использовать возможности раннего использования ВРТ

для попытки реализации репродуктивной функции этих больных, в том числе с применением донорских программ.

* * *

СИНДРОМ МЭЯ—ТЕРНЕРА И ФЕРТИЛЬНОСТЬ МУЖЧИН

О.Б. Жуков[1,2], В.В. Евдокимов[2], Е.В. Бабушкина[2]

[1]НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва, Россия; [2]кафедра эндоскопической урологии ФПК МР института РУДН, Москва, Россия

Синдром Мэя—Тернера является сложно диагностируемым заболеванием, являющимся причиной бесплодия на фоне напряженного варикоцеле и проявляющимся неустойчивой эрекцией, хронической тазовой, тестикулярной болью или болью в левой нижней конечности.

Цель исследования — создание диагностического алгоритма синдрома Мэя— Тернера.

Материал и методы. С сентября 2015 г. по декабрь 2016 г. обследованы 164 мужчины с подозрением на варикоцеле. Средний возраст больных с синдромом Мэя—Тернера составил 26,4±4,4 года (средний 17—38 лет). Клинико-урологический осмотр проведен с применением компрессионных проб, исследования уровня половых гормонов и спермограммы, а также УЗДГ органов мошонки, подвздошных сосудов, аорто-мезентериального сегмента, предстательной железы, безконтрастной МР флебографии нижней полой вены, прямой флебоилиакографии, флеботонометрии, оценки жалоб по шкале МИЭФ-5. Диагноз синдром Мэя—Тернера подтвержден у 6 (2,7%) больных.

Результаты. Чаще всего эти больные обращались с жалобами на стойкие боли в мошонке, неустойчивую эрекцию, бесплодие. Чаще всего были выявлены астенозооспермия и тератозооспермия у 2 больных соответственно. Уровень половых гормонов существенно нарушен не был. При осмотре у 6 больных выявлено рецидивирующее левостороннее или двустороннее варикоцеле, у 3 больных, не всегда исчезающее в положении клиностаза, скротальные рефлексы слева были снижены. У всех больных с синдромом Мэя—Тернера при УЗИ подвздошных сосудов выявлено престенотическое расширение левой общей подвздошной вены до 2—2,5 см, в месте компрессии левой общей подвздошной вены выявлено ее сужение до 2—5 мм с усилением венозного кровотока там до 20—24 см/с по сравнению с правой общей подвздошной веной, которая лоцировалась нормального размера до 0,9—1,2 см и скоростью кровотока до 10—11 см/с. По венам гроздевидного сплетения определялся выраженный патологический ретроградный кровоток до 3—8 см/с, отсутствующий в покое. При исследовании тестикулярного объема — объем

левого яичка был снижен до 6,3—8,6 см^3. По данным МР-флебографии диагноз синдром Мэя—Тернера был подтвержден у всех. По данным проведения флеботонометрии, у 4 больных градиент давления в левой общей подвздошной вене не превышал 6—8 мм рт.ст., у 2 он составил 8—10 мм рт.ст., что соответствовало умеренной степени флебогипертензии и коррелировало с данными триплексного исследования подзвдошных вен. По данным шкалы МИЭФ-5, суммарный балл составил 19,3±5,4 (8—21) балла. Сексуальные нарушения проявлялись в виде снижения либидо (2 больных), быстрым семяизвержением (2), недостаточной эрекцией (3), у последних 3 было выявлено двустороннее варикоцеле.

Выводы. Нет единого клинико-диагностического алгоритма синдрома Мэя—Тернера. Неуклонный рост бесплодия заставляет искать наиболее оптимальную тактику обследования и лечения пациентов с синдромом Мэя—Тернера. Попытки проведения операции по лигированию варикоцеле к успеху у этих больных не приводят или приводят к временному успеху.

* * *

ПОВЫШЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА У СУПРУЖЕСКИХ ПАР СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

О.Б. Жуков[1], В.В. Евдокимов[2], Е.Е. Брагина[3], Е.В. Бабушкина[4]

[1, 2]НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМРЦ» Минздрава России, Москва, Россия; [3]кафедра эндоскопической урологии ФПК медицинских работников института РУДН, Москва, Россия; [3]НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ, Москва, Россия; ФГБУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия; [4]кафедра эндоскопической урологии ФПК медицинских работников института РУДН, Москва, Россия

Репродуктивный потенциал супружеских пар среднего возраста неуклонно снижается. Данная особенность требует безотлагательного решения вопроса, связанного с реализацией репродуктивной функции пары.

Цель исследования — подобрать оптимальную схему лечения пары для сохранения и повышения репродуктивного потенциала.

Материал и методы. В исследование были включены 50 семейных пар среднего возраста 31—44 года, планирующих зачатие: 25 пар с мужским фактором бесплодия секреторного типа (1-я группа), 25 пар с бесплодием, обусловленным варикоцеле в послеоперационном периоде (2-я группа). Сроки бесплодия в парах колебались от 1 года до 4,5 лет и в среднем достигали 2,8±1,6 года. Пациенты 1-й группы получали по 1 саше-пакету препарата Сперaтон в день в течение 3 мес, пациенты 2-й группы по 2 саше-пакета в день в течение 3 мес. В 1-ю группу вошли пациентки с относительной гипер-

пролактинемией, во 2-ю группу — 25 соматически здоровых пациенток. Прегнотон принимался пациентками обеих групп по 1 саше-пакету в течение 3 мес.

Результаты. По результатам сравнительного анализа после совместного применения данных препаратов в паре у мужчин улучшились показатели эякулята. По результатам сравнительного анализа данных спермограмм выявлено, что объем эякулята после лечения в среднем увеличился на 11,4 %, в большей степени за счет 1-й группы больных. Концентрация сперматозоидов в 1 мл возросла на 32,5% в 1-й группе и на 25% — во 2-й группе. Быстрая подвижность сперматозоидов (А) выросла в 1-й группе на 100%, а во 2-й — на 62%, медленное поступательное движение сперматозоидов (В) уменьшилось в 1-й группе на 34%, во 2-й — на 18% ($p<0,05$). Проведенные исследования электронной микроскопии сперматозоидов позволили сделать предположения о возможном влиянии антиоксидантов препарата Сперaтон на уменьшение фрагментации хроматина. Рациональное содержание карнитина позволяет предположить его влияние на сохранение мембраны акросомы и повышение метаболизма митохондрий сперматозоидов. У обследованных женщин выявлены различные типы яичниковой недостаточности: ановуляция — у 23 (46%) больных и недостаточность лютеиновой фазы цикла — у 10 (20%). Клинические проявления нарушения менструального цикла у обследованных женщин были разнообразны: олигоменорея у 11 (21%) больных, олигоопсоменорея — у 13 (24,8%), гиперполименорея — у 5 (10%). К провоцирующим факторам, которые могли играть роль в инициации нарушений менструального цикла, по данным анамнеза, относились: эмоционально-психическая травма — у 7 (14,0%) женщин; перемена климата у 13 (21%) женщин; снижение массы тела у 22 (45,3%) женщин. У партнерш мужчин в семьях с мужским фактором бесплодия одной из причин ненаступления беременности является стрессово-детерминированное повышение уровня пролактина. Экстракт витекса, содержащийся в препарате Прегнотон, способствует нормализации уровня пролактина, улучшениию баланса эстрогенов и прогестерона, что приводит к нормализации менструального цикла и более частому наступлению желанной маточной беременности. Наступило 5 маточных беременностей.

Выводы. Лечение бесплодия в паре, как правило, рассматривается урологами и гинекологами обособлено друг от друга. В связи с чем восстановление сперматогенеза у мужчин и возможность зачатия у их партнерш не всегда приводят к реализации репродуктивной функции. Мы считаем, что коррекция бесплодия в паре должна решаться совместно специалистами двух смежных специальностей. Этому процессу активно способствует комплекс новых препаратов Сперaтон и Прегнотон. Сочетанное их применение создает благоприятные условия для наступления маточной беременности при формирующемся нарушении репродуктивной функции в супружеских па-

рах среднего возраста. Уникальность этого комплекса состоит в том, что он разработан для совместной подготовки обоих партнеров к реализации репродуктивной функции.

* * *

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА МИЦЕЛИЯ ВЕШЕНКИ ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ВРТ

О.Б. Жуков[1, 3], В.В. Евдокимов[1, 2], Е.В. Бабушкина[1, 2]

[1]НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва, Россия; [2]кафедра эндоскопической урологии ФПК медицинских работников института РУДН, Москва, Россия; [3]НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва, Россия

В РФ, по данным ООН (2016), население составляет 143 млн человек, в 2030 г. — ожидается снижение до 138 млн, т.е. прослеживается явная тенденция к депопуляции. На этом фоне число бесплодных браков в РФ (по данным центра им. В.И. Кулакова) превышает критический уровень 15%, приближается к 20%. Установлено, что в бесплодии стал преобладать мужской фактор, составляя 50%, при этом отмечается высокий уровень идиопатической формы — более 35%, что создает, с одной стороны, трудности диагностики причин патоспермии, тем более выработки соответствующего способа лечения таких пациентов, с другой — открывается поле научного поиска неясной этиологии патоспермии. В последнее десятилетие в различных областях медицины и молекулярной биологии привлекают исследования медицинских грибов. Созданы препараты оводорин D и ревитацел из экстракта мицелия вешенки с полифункциональной медико-биологической активностью, одновременно обладающих противоопухолевой, детоксицирующей, гиполипидемической и гепатопротекторной активностью, содержат антиоксиданты и β-глюканы. Предполагается, что выявленная полифункциональность экстрактов связана с их активностью, направленной на стимуляцию иммунной системы.

Цель исследования — изучение использования в программах ВРТ или для криоконсервации препаратов на основе экстракта мицелия вешенки.

Материал и методы. 20 мужчин с астенотератозооспермией принимали по 0,5 г — 1 тубе 1 раз в сутки до приема пищи в течение 30 дней. Параметры эякулята оценивали через 3 мес. В эксперименте были использованы два препарата, имеющихся в аптечной сети: оводорин, ревитацел. Препараты созданы отечественной фирмой (ИНБИОФАРМ).

Результаты. Курс оводорина (БАД) приводил к повышению подвижности на 30—40%, к улучшению нормальных форм на 25—35%, при этом такой уровень подъема сохранялся на протяжении 3 мес наблюдения. Использование улучшенной формы препарата (ревитацел) позволил повысить эти параметры на 10—20%.

Выводы. Эти формы препаратов на основе экспериментальных результатов позволяют рекомендовать их для подготовки и использования в программах ВРТ или для криоконсервации у пациентов с астенотератозооспермией.

* * *

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА РЕВИТАЦЕЛ У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОСПЕРМИЕЙ ПОСЛЕ ВАРИКОЦЕЛЭКТОМИИ

А.А. Капто, И.В. Виноградов

Кафедра клинической андрологии факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института РУДН, Москва, Россия

В июне 2016 г. была выпущена новая форма БАД на основе экстракта мицелия вешенки Ревитацел, которая является также источником активной формы витамина D.

Цель исследования — изучить влияние экстракта мицелия вешенки Ревитацел на параметры эякулята у пациентов с патосмермией без тенденции к уменьшению через 6 мес после варикоцелэктомии.

Материал и методы. Были обследованы 15 пациентов в возрасте от 20 до 45 лет. Критерием отбора было отсутствие улучшения сперматогенеза через 6 мес после оперативного лечения варикоцеле. Материалом для исследования служил эякулят. Получение эякулята и проведение его анализа осуществляли по рекомендациям ВОЗ 5-го издания (2010), включая оценку концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов. Ревитацел назначался в течение 30 дней в дозе по 0,5 мл (1 туба) 1 раз в сутки утром за час до приема пищи. Через 3 мес после начала терапии было проведено повторное спермиологическое исследование.

Результаты. Через 3 мес после начала терапии Ревитацелом у 4 пациентов было отмечено полное восстановление сперматогенеза, у 8 — улучшение, у 3 — без изменений. Были отмечены следующие изменения в эякуляте: в среднем объем увеличился с 2,8 до 3,5 мл, концентрация сперматозоидов увеличилась с 8,5 до 12,0 млн/мл, активная подвижность с 7,0 до 15,0%, общая подвижность с 23,0 до 26,0%, содержание морфологически нормальных форм сперматозоидов с 3,5 до 5,5%.

Выводы. В результате проведенного исследования было отмечено увеличение объема эякулята в 1,25, концентрации — в 1,41, активной подвижно-

сти — в 2,14, общей подвижности в 1,13, содержания морфологически нормальных форм — в 1,57 раза. Экстракт мицелия вешенки, обладая высокой антиоксидантной активностью, оказывает цитопротективное действие на сперматозоиды, повышая их подвижность и увеличивая долю нормальных форм, и может быть рекомендован для коррекции патоспермии после оперативного лечения варикоцеле.

* * *

МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ КАК СИМПТОМ РАКА ЯИЧКА: МАРШРУТИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕЛЬЮ СОХРАНЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ

И.А. Корнеев[1], Н.К. Бичевая[2], Р.Д. Зассеев[2], А.К. Носов[3]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, МЦРМ, Санкт-Петербург, Россия; [2]МЦРМ, Санкт-Петербург, Россия; [3]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия

Рак яичка (РЯ) чаще всего развивается и является ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний в молодом возрасте. В связи с тем, что за последние 10 лет заболеваемость РЯ увеличилась на 18%, принимая во внимание значение ранней диагностики, как одного из ключевых прогностических критериев, а также учитывая вероятность наличия общих факторов риска развития нарушений сперматогенеза и РЯ при диагностике бесплодных мужчин, требуется онкологическая настороженность. Высокая вероятность утраты или выраженного снижения репродуктивной функции после лечения по поводу РЯ диктует необходимость проведения соответствующей диагностики и мероприятий по криконсервации сперматозоидов с целью последующего использования в программах вспомогательных репродуктивных технологий на всех этапах ведения больного.

Цель исследования — дополнить алгоритм диагностики мужского бесплодия элементами, требующими интерпретации с позиций онконастороженности, разработать маршрутизацию мужчин с новообразованиями яичка с целью криоконсервации сперматозоидов.

Материал и методы. С целью обеспечения качества и преемственности оказания медицинской помощи по поводу бесплодия мужчинам с новообразованиями яичка на междисциплинарной основе сформирована рабочая группа специалистов репродуктивной медицины, урологов-андрологов, урологов-онкологов, эмбриологов, проведен анализ современных рекомендаций и публикаций, посвященных проблеме злокачественных новообразований яичка в сочетании с нарушениями сперматогенеза.

Результаты. Сформулированы дополнения к алгоритму диагностики бесплодных мужчин, отмечены элементы, требующие интерпретации с позиций онкологической настороженности. Обозначена маршрутизация мужчин, имеющих признаки злокачественного новообразования яичка, позволяющая обеспечить криоконсервацию сперматозоидов с целью последующего использования в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Выводы. У бесплодных мужчин необходимо проявлять онкологическую настороженность по отношению к злокачественным новообразованиям яичка. Ранняя диагностика РЯ и маршрутизация пациентов с целью криоконсервации сперматозоидов позволяет повысить вероятность сохранения репродуктивной функции.

* * *

СВЯЗЬ СОДЕРЖАНИЯ ИОНОВ ЦИНКА В ЭЯКУЛЯТЕ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПОДВИЖНОСТИ СПЕРМАТОЗОИДОВ

О.А. Гизингер[1], В.Г. Коробов[2], Е.О. Кошель[2]

[1]ФБОУ ВО «Южно-Уральский медицинский университет», Челябинск, Россия; [2]ООО «ДНК Клиника», Челябинск, Россия

Результатами ранее проводимых исследований было показано, что содержание ионов цинка в семенной жидкости достоверно коррелировало с количеством сперматозоидов и влияло на объем эякулята. После эякуляции, цинк, содержащийся в составе семенной плазмы, связывается с плазмотической мембраной, стабилизирует ДНК сперматозоида. Благодаря цито- и иммунопротективным свойствам: индукции цинкзависимой супероксиддисмутазы, защите ДНК и транскрипционных белков от свободнорадикального окисления, ингибиции протеиназ, цинк является незаменимым микроэлементом в процессах синтеза и репарации ДНК, эмбриогенеза и репродукции.

Цель исследования — оценить значение показателей двигательной активности сперматозоидов и концентрации ионов цинка у пациентов с хламидийным поражением мочеполовой системы.

Материал и методы. Исследование проводилось в двух группах, состоящих из 50 здоровых мужчин и 50 мужчин с лабораторно подтвержденным (методом rtal-time) урогенитальным хламидиозом. Критерии включения в исследование: отсутствие варикоцеле, психосексуальных расстройств, нормальное физическое развитие, нормальные показатели гормонального фона. Критерии исключения: ВИЧ, туберкулез, гепатиты, заболевания урогенитального тракта инфекционного и неинфекционного генеза, генетические заболевания. Определение цинка было проведено прямым колориме-

трическим тестом без депроитенезации. Исследование проведено при грантовой поддержке УМНИК. Сперму получали путем мастурбации с условиями подготовки, рекомендованными ВОЗ. Исследование спермы проводили согласно рекомендации по исследованию спермы 2012 г.

Результаты. Для достижения поставленной цели проводилось стандартное исследование спермы и определение концентрации ионов цинка в эякуляте. Оценивалась достоверность различий данных показателей у здоровых и инфицированных хламидиями пациентов. При исследовании лиц из контрольной группы подвижность и концентрация, подвижность и морфология сперматозоидов соответствовала референсным значениям, рекомендованным ВОЗ (2012). Содержание ионов цинка составляло 3,73±0,82 ммоль/л. При изучении и анализе параметров эякулята у пациентов с урогенитальным хламидиозом выявлено снижение содержания ионов цинка на 51%, объема эякулята на 42,07%, повышение вязкости спермы более чем в 3 раза, лейкоспермия встречалась в 10,92 раза чаще, чем у здоровых лиц. Астенозооспермия выявлена в 48,32% случаев.

Выводы. Наличие воспалительного процесса у мужчин, ассоциированного с хламидийной инфекцией сопровождается повышением числа лейкоцитов. Установлена положительная статистически значимая связь между концентрацией ионов цинка в эякуляте и показателями подвижности.

* * *

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИОФЛАВОНОИДА «ФОМИДАН ПЛЮС» В КОРРЕКЦИИ ПАТОСПЕРМИИ И РЕАКЦИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ЭЯКУЛЯТА

М.Н. Коршунов[1], Е.С. Коршунова[2], Л.М. Казарян[3], С.П. Даренков[2]

[1]Кафедра урологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия; Российско-немецкий центр репродукции и клинической эмбриологии ЗАО «Поколение NEXT», Москва, Россия; [2]кафедра урологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва, Россия; [3]Российско-немецкий центр репродукции и клинической эмбриологии ЗАО «Поколение NEXT», Москва, Россия

Бесплодие — важная медико-социальная проблема современности. Доля мужского фактора в бесплодном браке составляет около 50%. В 30—40% наблюдений патоспермия носит идиопатический характер. Исследования указывают, что высокий уровень свободных радикалов в эякуляте может быть

одной из причин патологии спермы. Эмпирическая антиоксидантная терапия может улучшить качество спермы. Витамины группы E, C, A, L-карнитин и др. показали свою эффективность в лечении мужского бесплодия. Появляются сообщения о положительном влиянии растительных фенольных водорастворимых антиоксидантов — биофлавоноидов на показатели спермограммы.

Цель исследования — оценить эффективность комбинированного биофлавоноида «фомидан плюс» в коррекции патоспермии и реакции оксидативного стресса (РОС) эякулята.

Материал и методы. Пилотное исследование включило 65 мужчин в возрасте от 26 до 50 лет (средний возраст 37,1±8,3 года) с первичным и вторичным бесплодием. Исходные параметры спермограммы — концентрация, подвижность, морфология (критерии ВОЗ (2010)) различались в группе наблюдаемых — от астенотератозоо- до тяжелой олигоастенотератозооспермии. 45 (69,2%) мужчин в связи с тяжелыми нарушениями сперматогенеза получали медикаментозную подготовку для лечения бесплодного брака методом ЭКО/ИКСИ. Динамику показателей спермограммы, РОС эякулята оценивали через 8 нед после терапии фомиданом плюс в высокой терапевтической дозе по 2 капсулы 2 раза в день. Результаты подвергались статистической обработке с использованием компьютерной программы Statistica for Windows. Достоверными считались различия при $p<0,05$.

Результаты. После лечения средний объем эякулята увеличился с 2,0±0,5 до 2,8±1,2 мл. Концентрация сперматозоидов выросла с 10,6±5,6 до $14,1\pm6,2\cdot10^6$; средний процент подвижных сперматозоидов категории (a+b) — с 10,1±6,1 до 25,1±7,1% ($p<0,001$); процент морфологически нормальных форм (критерии Крюгера—Менквельда) увеличился с 3,2±1,4 до 7,7±2,6% ($p=0,05$). Показатели РОС регрессировали с 4,3±1,5 до 2,9±1,6 ($p<0,001$). Была отмечена достоверная отрицательная корреляция между параметрами спермограммы и РОС спермы ($p<0,05$). В процессе лечения побочных эффектов не зарегистрировано. У 30 (46,1%) мужчин после терапии показатели эякулята были признаны пригодными для использования в процедуре ИКСИ.

Выводы. Результаты свидетельствуют о благоприятном терапевтическом эффекте использования биофлавоноида фомидана плюс в коррекции патоспермии и РОС эякулята. Было зарегистрировано повышение количественных и качественных параметров эякулята после лечения. Требуются дальнейшие наблюдения для оценки влияния БАДа на показатели ДНК-фрагментации сперматозоидов, частоты наступления беременности и родов.

* * *

FRESH-TESE/ICSI — МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ ПАЦИЕНТОВ С АНОМАЛЬНО ВЫСОКИМ ПОКАЗАТЕЛЕМ ДНК-ФРАГМЕНТАЦИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ

М.Н. Коршунов[1], Е.С. Коршунова[2], Ю.А. Штыря[3], Л.М. Казарян[3], Л.Б. Киндарова[4], С.П. Даренков[2]

[1]Кафедра урологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия; Российско-немецкий центр репродукции и клинической эмбриологии ЗАО «Поколение NEXT», Москва, Россия; [2]кафедра урологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва, Россия; [3]Российско-немецкий центр репродукции и клинической эмбриологии ЗАО «Поколение NEXT», Москва, Россия; [4]Российско-немецкий центр репродукции и клинической эмбриологии ЗАО «Поколение NEXT», Москва, Россия

Целостность структуры ДНК мужской половой клетки — важный элемент, определяющий эмбриогенез, частоту наступления беременности и родов в программах ВРТ. ДНК разрывы сперматозоидов ассоциируются с низкой эффективностью лечения методами ВРТ и потерями беременности на ранних сроках гестации. Предполагается, что повреждение структуры ДНК может произойти на посттестикулярном уровне. Ряд исследований продемонстрировал, что показатель ДНК-фрагментации тестикулярных сперматозоидов ниже в сравнении с эякуляторными. Однако сообщения об эффективности лечения мужчин с высоким индексом фрагментации гамет методом TESE/ICSI с культивированием эмбрионов до 5-х суток ограничены.

Цель исследования — оценка эффективности использования тестикулярных сперматозоидов в процедуре ИКСИ у пар с неудачными попытками ВРТ на фоне высокого показателя фрагментации ДНК сперматозоидов.

Материал и методы. Исследование выполнено на базе центра репродукции в период с марта 2014 г. по июнь 2016 г. Критерии включения: пары с мужским фактором бесплодия, с установленным аномально высоким показателем ДНК-фрагментации сперматозоидов и неудачными попытками ИКСИ. Под наблюдением находились 17 пар, имеющих в анамнезе одну и более неудачных попыток ВРТ — ИКСИ, обусловленными низким качеством эмбрионов, остановкой их развития после 3 сут культивирования и ранними потерями беременности. Средний возраст мужчин — 33,5±5,5 года (25—47 лет), женщин — 29,3±2,7 года (24—33). Число неудачных протоколов ВРТ — 2,8±1,1. Все пациенты предварительно получали антиоксидант-

ную терапию, которая не улучшила показатель ДНК-фрагментации. Последующие программы проводились с использованием тестикулярных гамет — Fresh TESE/ICSI. Уровень фрагментации тестикулярных и эякуляторных сперматозоидов оценивался методом Halosperm. Результаты подвергались статистической обработке с использованием компьютерной программы Statistica for Windows. Достоверными считались различия при $p<0,05$.

Результаты. Основные параметры спермограммы (концентрация, подвижность, морфология) были различными в группе пациентов — от астенотератозоо- до тяжелой олигоастенотератозооспермии. Во всех случаях показатель ДНК-фрагментации эякуляторных сперматозоидов был выше 30% и в среднем имел значение — 44,3±4,3. При оценке фрагментации тестикулярных гамет у всех наблюдаемых были зафиксированы значения менее 15% и составили 12,6±2,5%, что было достоверно ниже по сравнению с эякуляторными ($p<0,001$). После стимуляции женщин в коротком протоколе не было отмечено статистической разницы в качестве полученных ооцитов. Частота формирования бластоцист (Grade A—B) составила 59,4% ($p<0,05$). После эмбриотрансфера частота наступления биохимической и клинической беременностей составила 76,4% (13/17) и 64,7% (11/17) соответственно. В 1 (5,9%) случае имела место неразвивающаяся беременность на сроке гестации 6—8 нед, и генетическое типирование абортуса верифицировало нарушения кариотипа. Успешное родоразрешение зафиксировано у 10 (58,8%) женщин

Выводы. ДНК-фрагментация тестикулярных сперматозоидов ниже, чем эякуляторных, что находит подтверждение в зарубежных работах. Использование тестикулярных гамет в программах ИКСИ у пар с неудачными попытками ВРТ на фоне высокого показателя фрагментации ДНК сперматозоидов может улучшить качество эмбрионов, их развитие до 5-х суток, повысить частоту наступления беременности и родов.

* * *

СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ФАКТОРОВ МЕСТНОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ЗАЩИТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХЛАМИДИЙНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

О.А. Гизингер[1], Е.О. Кошель[2], В.Г. Коробов[2]

[1]ФБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Россия; [2]ООО «ДНК Клиника», Челябинск, Россия

Инфекции мужских половых органов бактериальной и вирусной природы считаются одной из потенциально исправимых причин снижения

мужской фертильности. Представлены убедительные доказательства того, что увеличение концентрации лейкоцитов в генитальном тракте и сперме при наличии уропатогена сопровождается снижением концентрации, уменьшением доли подвижных и морфологически нормальных форм сперматозоидов. Опубликованные данные объясняют снижение качества эякулята при инфекциях мочеполовой системы нарушениями физико-химических свойств семенной жидкости, действиями факторов адгезии и инвазии патогенных микроорганизмов.

Цель исследования — оценить состояние клеточных факторов местной антимикробной защиты у пациентов с хламидийным поражением мочеполовой системы.

Материал и методы. Исследование проводилось в двух параллельных группах, состоящих из 50 пациентов с лабораторно-подтвержденным урогенитальным хламидиозом и 50 здоровых мужчин, обратившихся в лечебное учреждение для профилактического осмотра. Средний возраст обследуемых в обеих группах 35,7±9,5 года. Наличие *C. trachomatis* определяли методом ПЦР в режиме реального времени. Внутриклеточный кислородзависимый метаболизм НГ (нейтрофильных гранулоцитов) семенной жидкости изучали в НСТ-тесте (тесте восстановления нитросинего тетразолия) по методу А.Н. Маянского, М.Е. Виксмана.

Результаты. Характер изменений локальных клеточных факторов врожденной антимикробной защиты в присутствии *C. trachomatis* позволяет говорить о глубокой депрессии потенциала НГ эякулята у пациентов с хламидиозом. На фоне повышенного числа лейкоцитов регистрируется нарушение эффекторных функций нейтрофильных гранулоцитов: снижена способность участия в реакциях окисления и восстановления в НСТ-тесте, угнетена функция поглощения микросфер латекса в реакциях фагоцитоза. Также констатировано уменьшение функционального резерва, что свидетельствует о снижении готовности НГ семенной жидкости к респираторному взрыву, являющемуся обязательным условием для реализации этим типом клеток антимикробного потенциала, происходящее в силу инфицирования *C. trachomatis*. По результатам проведенной работы можно предположить, что вероятным механизмом развития наблюдаемых патофизиологических изменений и нарушения фертильности является активация фосфолипазы А2, продукция и активность которой связана с содержанием ионов цинка. Данное явление обусловлено активацией свободнорадикальных процессов в органах сперматогенеза, семенной жидкости и клеточных элементах, содержащихся в эякуляте.

Выводы. Наличие воспалительного процесса мочеполовой системы мужчин, ассоциированного с *C. trachomatis*, сопровождается повышением общего числа лейкоцитов в эякуляте при снижении их поглотительной активности и активности метаболических систем, регистрируемых в НСТ-тесте.

* * *

АНАЛИЗ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГЕНОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ПАТОСПЕРМИИ

С.В. Ломтева[1], К.Г. Савикина[1], А.Н. Шестель[1], Р.М. Арутюнян[2], Е.В. Машкина[3]

[1]ООО «Центр репродукции человека и ЭКО», Ростов-на-Дону, Россия; [2]Ереванский государственный университет, Ереван, Армения; [3]Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

Многочисленные популяционные исследования направлены на выявление генетических маркеров мужского бесплодия. В последние годы широко исследуются ассоциации с SNP генов различных функциональных групп, однако отдельные генетические варианты имеют достаточно низкий вклад в формирование патологического фенотипа.

Цель исследования — анализ взаимодействия генов окислительного стресса для оценки их роли в формировании патоспермии.

Материал и методы. В исследование включены пациенты с идиопатическим бесплодием (n=144, 1-я клиническая группа). Сравнительный анализ проведен с группой здоровых мужчин (n=36) с нормозооспермией (2-я клиническая группа). Анализировали межгенные взаимодействия следующих полиморфных вариантов генов PON1 *192 Gln/Arg; hOGG*1 *326Ser*/Cys; NOS3 786 T/C; CAT 262 C/T; SOD1 7958 A/G. Анализ проводили с помощью программы MDR (Multifactor-Dimensionality Reduction).

Результаты. В результате MDR-анализа взаимодействий исследуемых генетических полиморфизмов при патоспермии было установлено, что полиморфные варианты SOD и CAT не ассоциированы с риском развития данной патологии. Статистически значимой оказалась трехлокусная модель генов NOS3×PON1×hOGG1, которая обладает 100% воспроизводимостью и точностью предсказания — 1,0 (p=0,0001). Синергическое взаимодействие полиморфизмов этих генов вносит вклад в реализацию различных типов патоспермии у мужчин. Наиболее характерным генотипом с высоким риском развития патоспермии является *NOS3/T786T× PON1/Gln192Gln× hOGG1/ Ser326Ser*.

Выводы. Показано влияние полиморфных вариантов генов *NOS3*, *PON1*, *hOGG1* на развитие патоспермии у мужчин.

* * *

АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА *XRCC1 ARG280HIS* И *ARG399GLN* С РАЗЛИЧНЫМИ ПАТОЛОГИЯМИ СПЕРМАТОГЕНЕЗА

Т.А. Шерчкова[1], С.В. Ломтева[2], К.Ю. Сагамонова[2], О.В. Лянгасова[1], А.А. Александрова[1], Т.П. Шкурат[1]

[1]Южный федеральный университет, [2]ООО «Центр репродукции человека и ЭКО», Ростов-на-Дону, Россия

Анализ гена *XRCC1* играет важную роль в понимании процессов репарации ДНК у млекопитающих. Белок XRCC1 принимает участие в эксцизионной репарации и восстановленни однонитевых разрывов ДНК в процессе рекомбинаций в ходе сперматогенеза. У крыс (Walter и соавт., 1994) и приматов (Zhou, Walter, 1995) выявлена высокая экспрессия гена *XRCC1* в семенниках по сравнению с другими тканями. Также показана повышенная активность системы эксцизионной репарации оснований в сперматоцитах и сперматидах человека и крыс в сравнении с мононуклеарами крови и гепатоцитами (Olsen и соавт., 2001). Нарушение функциональной активности гена *XRCC1* в сочетании с воздействием неблагоприятных факторов внешней среды, таких как ионизирующая радиация, ультрафиолетовое излучение, пероксид водорода и другие, опосредуют накопление однонитевых разрывов в ДНК, а также повышенный уровень хромосомных аберраций (Thacker и соавт., 2003; Ji и соавт., 2010; Hong и соавт., 2015).

Цель исследования — рассмотреть полиморфизмы гена *XRCC1 Arg280His* и *Arg399Gln* как молекулярно-генетические маркеры патологий сперматогенеза.

Материал и методы. Данные для исследования были получены на базе «Центра репродукции человека и ЭКО». На основании показателей спермограмм 129 мужчин в возрасте от 26 до 40 лет были сформированы группы в соответствии с наличием или отсутствием патологии мужской репродуктивной системы: 1-я группа с нормальными показателями спермограммы (50 человек), 2-я группа с астенозооспермией (39), 3-я группа — с олигозооспермией (40).

Определение полиморфизмов Arg280His и Arg399Gln гена *XRCC1* проводилось методом полимеразной цепной реакции. Детекция продуктов амплификации осуществлялась методом горизонтального электрофореза в 3% агарозном геле.

Результаты. Для полиморфизма Arg280His гена *XRCC1* по распределению частот аллелей и генотипов обнаружены статистически значимые различия между группами с нормозооспермией и олигозооспермией. Выявлено значительное повышение частоты гомозиготного редкого генотипа His/His гена *XRCC1* и гетерозигот. Отношение шансов показывает, что у группы ис-

пытуемых с олигозооспермией наличие мутантной аллели встречается в 5,15 раза чаще, чем у испытуемых с нормозооспермией, гомозиготность по мутантной аллели встречается в 3,84 раза чаще, гетерозиготное носительство мутантной аллели встречается в 4,55 раза чаще.

Для полиморфизма Arg399Gln исследуемого гена статистически значимых различий между анализируемыми группами не выявлено.

Выводы. Снижение фертильности мужчин, как правило, обусловлено различными типами патоспермии, в том числе недостаточным количеством сперматозоидов. Обнаружена высокая корреляционная взаимосвязь между олигозооспермией и гомозиготным/гетерозиготным носительством мутантной аллели полиморфизма Arg280His гена *XRCC1*. Выявление данного молекулярно-генетического маркера патоспермии, а также поиск новых имеет важное значение в продвижении проблемы предиктивной диагностики заболеваний мужской репродуктивной системы.

* * *

ВЛИЯНИЕ ВАРИКОЦЕЛЭКТОМИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ЭКСТРАКЦИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ ИЗ ЯИЧЕК (МИКРОTESE) У БОЛЬНЫХ С НЕОБСТРУКТИВНОЙ АЗООСПЕРМИЕЙ

Р.И. Овчинников, С.И. Гамидов, А.Ю. Попова, С.Х. Ижбаев, Д.В. Щербаков

Отделение андрологии и урологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

По разным данным, около 15% бесплодных мужчин страдают азооспермией. 80% из них имеют необструктивную форму азооспермии (НОА). Наиболее эффективным методом получения сперматозоидов у больных с НОА является микрохирургическая экстракция сперматозоидов из яичек (микроTESE), эффективность которой в среднем составляет 50%. Предложены различные способы повышения эффективности результатов биопсии яичка у таких больных, одним из которых является подготовка больных к биопсии.

Цель исследования — оценка влияния микрохирургической варикоцелэктомии на эффективность микроТЕЗЕ у больных с НОА.

Материал и методы. Был обследован 4391 бесплодный мужчина. 794 (18,1%) из них имели азооспермию. При этом у 294 (37%) больных была обструктивная форма, а у 396 (49,9%) — НОА, у 104 (13,1%) — смешанная фор-

ма. 109 (27,5%) больных с НОА имели варикоцеле. Возраст пациентов составил от 21 года до 45 лет (в среднем 27,2±5,4 года). Они были обследованы путем анализа жалоб, сбора анамнеза, осмотра, исследований спермограммы, гормонов крови и ингибина В, ультразвукового исследования и допплерографии органов мошонки, а также генетических исследований. В 1-ю группу вошли 63 больных, которым была выполнена микрохирургическая варикоцелэктомия по Мармару в собственной модификации (одно- или двусторонняя). Через 3 и 6 мес после варикоцелэктомии выполнялась спермограмма. Во 2-ю группу были включены 46 больных, которым была выполнена микрохирургическая биопсия яичек (microTESE). При наличии пригодных для оплодотворения сперматозоидов производилась их криоконсервация для последующего использования в программах ВРТ. Больным 1-й группы при отсутствии пригодных сперматозоидов в эякуляте через 6 мес после микрохирургической варикоцелэктомии была выполнена микроТЕЗЕ. Результаты сравнивались со 2-й группой. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Statistica for Windows версия 8.0. Пороговым уровнем значимости был выбран p=0,05.

Результаты. В 1-й группе через 3 и 6 мес после микрохирургической варикоцелэктомии появление сперматозоидов в эякуляте наблюдалось у 22 (34,9%) и 31 (49,2%) больных соответственно. Во 2-й группе положительный результат микроTESE был у 20 (43,5%) больных. При выполнения микроТЕЗЕ у 32 больных, не получивших результаты через 6 мес после микрохирургической варикоцелэктомии, сперматозоиды были обнаружены у 18 (56,2%), что превысило эффективность микроТЕЗЕ во 2-й группе (p<0,05). В ближайшем и отдаленном периоде послеоперационных осложнений не наблюдалось.

Выводы. Полученные нами результаты свидетельствуют, что распространенность азооспермии среди мужчин с бесплодием составляет 18,1%. Около половины из них имеют НОА. Почти у каждого третьего больного НОА сочетается с наличием варикоцеле. Микрохирургическая варикоцелэктомия у больных с НОА позволяет получить пригодные для оплодотворения сперматозоиды в эякуляте и достоверно повышает эффективность микроТЕЗЕ. Влияние микрохирургической варикоцелэктомии в качестве подготовки к микроТЕЗЕ на эффективность ВРТ является предметом дальнейших исследований в этой области.

* * *

ОЦЕНКА ФРАГМЕНТАЦИИ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ МЕТОДОМ TUNEL У ПАЦИЕНТОВ С БЕСПЛОДИЕМ

В.С. Петришев[1], Ж.И. Глинкина[1], О.В. Сергеев[2], Н.В. Туаева[1]

[1]Перинатальный медицинский центр, Москва, Россия; [2]НИИ ФХБ им. А.Н. Белозерского МГУ, Москва, Россия

Ряд клинических данных свидетельствует, что целостность ДНК сперматозоидов коррелирует с нормальными репродуктивными исходами *in vivo* и *in vitro*; фертильные мужчины с нормальными параметрами спермограммы имеют высокий уровень спермальной интактной ДНК (Collins и соавт., 2008; Zini и соавт., 2009; Wyrobec и соавт., 2006; Bungum и соавт., 2011). В попытке преодолеть ограниченную прогностическую ценность рутинной спермограммы как в оценке мужской фертильности, так и в прогнозе исходов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) были внедрены тесты оценки повреждений ДНК сперматозоидов. Однако консенсус относительно широкого практического применения указанных тестов отсутствует в связи с противоречивостью полученных данных (Tomlinson и соавт., 2013; ASRM, 2013). Считается, что метод прямого встраивания флюоресцентного зонда в место повреждения ДНК с последующей детекцией проточной цитометрией (TUNEL assay) является объективным и одним из наиболее часто используемых, хотя пороговые значения, связанные с нарушениями репродуктивных исходов, до сих пор остаются дискутабельными.

Цель исследования — изучить распределение значений индекса фрагментации ДНК, а также выявить факторы, связанные с уровнем фрагментации ДНК, оцененным с помощью TUNEL, среди мужчин, обращающихся в клинику ВРТ.

Материал и методы. Поперечный (cross-sectional) дизайн. Использовались следующие критерии включения в исследование: 1) мужчины из бесплодных супружеских пар с планируемым использованием ВРТ в клиниках Перинатального медицинского центра (ПМЦ), Москва, Россия; 2) оценка концентрации сперматозоидов выполнялась на базе лаборатории ПМЦ; 3) концентрация сперматозоидов выше 0,5 млн/мл. В период с августа 2016 г. по апрель 2017 г. были обследованы 511 мужчин методом TUNEL assay в лаборатории ПМЦ с использованием проточного цитометра Attune NxT Acoustic Focusing Cytometer и набора реагентов APO-BrdUTUNEL Assay Kit и Alexa Fluor 488 Anti-BrdU.

Статистический анализ проводился с помощью пакета Statistica 13.1 («StatCorp Inc.», США). Использовалась описательная статистика и многофакторный регрессионный анализ с оценкой статистической достоверности *p*-value. При проведении регрессионного анализа были исключены значения индекса фрагментации более 95% процентили (20,6%, *n*=30).

Результаты. Медианные значения (межквартильный размах) возраста мужчин составили 35,7 года (31,2; 40,8 года), концентрации сперматозоидов 62 (26; 116) млн/мл. Распределение значений индекса фрагментации ДНК отличалось от нормального. Арифметическое среднее и медиана (межквартильный размах) составили 8,6±7,2% и 6,4% (4,7; 10,0%) соответственно. Другими словами, 25% мужчин имели значение индекса фрагментации более 10%, которое рекомендуется некоторыми авторами как пороговое. 90-я и 95-я перцентили для индекса фрагментации ДНК составили 14,2 и 20,6% соответственно.

По данным многофакторного регрессионного анализа, между уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов выявлена прямая зависимость с возрастом (p<0,001) и обратная с концентрацией сперматозоидов (p<0,000). Двухфакторная модель зависимости уровня фрагментации ДНК описывается следующим уравнением: TUNEL,%=5,39—0,01*концентрация сперматозоидов, млн/мл+0,07*возраст, годы (p<0,001).

Выводы. Насколько нам известно, это первое российское исследование уровня фрагментации ДНК методом TUNEL среди большой группы мужчин, перед ВРТ. Выявлено, что 25% мужчин имели значение индекса фрагментации более 10%. Была обнаружена связь увеличения индекса фрагментации сперматозоидов, определяемого методом TUNEL, с увеличением возраста пациентов и снижением концентрации сперматозоидов. Дальнейшие клинические исследования необходимы для оценки зависимости между уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов и эмбриологическими/репродуктивными исходами.

* * *

КОМПЛЕКСНЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ ФИЗИЧЕСКОГО, ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ И РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА У МУЖЧИН: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ RUSSIAN CHILDREN'S STUDY

О.В. Сергеев[1], П.Л. Виллиамс[2], Д.С. Бернс[2], С.А. Коррик[2], Ю.Ю. Диков[1], Т.А. Денисова[1], С.Г. Руднев[3], Б.А. Ревич[4], М.М. Ли[5], Р. Хаузер[2]

[1]ЧГОО «Ассоциация медицинских работников Чапаевска», Чапаевск, Россия; [2]Гарвардская школа общественного здоровья им. Чан, Бостон, США; [3]ФГБУН «Институт вычислительной математики» РАН, Москва, Россия; [4]ФГБУН «Институт народного хозяйственного прогнозирования» РАН, Москва, Россия; [5]Университет Массачусетса, Вустер, США

Поддержка: гранты NIH, США, ##R01ES0014370 и грант РНФ, Россия, #14-45-00065 (частично для О.С и Р.Х.)

Цель исследования — охарактеризовать рост, физическое, половое развитие и репродуктивный профиль с детства до молодого возраста в проспективной когорте мальчиков-молодых мужчин, представляющих субпопуляцию одного российского города (Российское исследование детского здоровья, Russian Children's Study).

Материал и методы. В 2003—2005 гг. была сформирована когорта 516 мальчиков 8—9 лет, проживающих в городе Чапаевск, Самарская область (первичный отклик 90%). В течение 13 лет проводилось наблюдение участников когорты во время ежегодного визита в исследовательский центр в их месяц рождения. Отклик участия в исследовании на протяжении всего периода оставался высоким, >64% в возрасте 17—18 лет. Комплекс 53 антропометрических показателей включал рост, массу тела, ИМТ, диаметры, линейные размеры, окружности, кожно-жировые складки (КЖС). Состав тела оценивался на основе биоимпедансного анализа (БИА) устройством Tanita BC-418 («Tanita», Япония). Оценивались стадии развития гениталий и лобкового оволосения по Таннеру, акне, стрии, выступ гортани (кадык), изменение голоса. Измерялись объем яичек, длина, ширина полового члена. 2164 образца сыворотки, полученных от 474 мальчиков—подростков—молодых мужчин в возрасте 8—20 лет, были проанализированы на общий тестостерон, эстрадиол, ЛГ, ФСГ, ДГЭА-С, свободный Т4, ТТГ, пролактин и ГСПГ с помощью автоматического иммунохимического анализатора Architect i1000sr («Abbott», США). При достижении 18 лет молодые мужчины приглашались для сбора двух образцов семени с недельным интервалом. В 412 образцах семени, собранных 210 мужчинами, были изучены объем, концентрация и подвижность сперматозоидов одним лабораторным техником, аккредитованным NAFA-ESHRE.

Результаты. Построены референсные лонгитудинальные кривые роста, массы тела, ИМТ, скорости роста, уровня 8 гормонов и ГСПГ в зависимости от возраста и стадий полового созревания в мужской когорте 8—20 лет. Приводятся референсные данные БИА по жировой, тощей и скелетно-мышечной массе. Полученные данные сопоставлены с оценками состава тела на основе калиперометрии. Описано современное состояние качества семени российских мужчин молодого возраста, российские данные сопоставлены с западно-европейскими. В сперматозоидах и лейкоцитах 51 молодого мужчины изучены полногеномные профили ДНК-метилирования.

Выводы. Комплексные данные, полученные в уникальном когортном проспективном Российском исследовании детского здоровья, дают детальную характеристику особенностей процессов роста, физического и полового развития, гормональной перестройки и становления репродуктивной функции у мужчин с периода детства до молодого возраста, позволяя изучать факторы, влияющие на качество семени и фертильность мужчин в течение жизни.

* * *

ЦЕНТР АМБУЛАТОРНОЙ УРОЛОГИИ В СИСТЕМЕ ОХРАНЫ МУЖСКОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

Н.В. Сорокин[1], И.А. Корнеев[2], Б.К. Комяков[3]

[1]ГБУЗ «Городская поликлиника №96», Санкт-Петербург, Россия; [2]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; [3]Северо-Западный государственный медицинскитй университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

21 год назад, по приказу Комитета по здравоохранению мэрии Санкт-Петербурга №684 от 29.12.95 на базе поликлиники №90 Калининского района создан первый в Санкт-Петербурге Центр амбулаторной урологии и андрологии.

Цель исследования — проанализировать разультаты работы Центра амбулаторной урологии и андрологии.

Материал и методы. На базе центра разработаны стандарты оказания урологической и андрологической помощи в амбулаторных условиях и методические рекомендации по их внедрению в рамках системы управления качеством.

Результаты. Используя разработанную систему оказания качественной медицинской помощи, Центр оказывает консультативную и лечебно-диагностическую помощь жителям Калининского района Санкт-Петербурга, в 1996—2016 гг. число обращений составило 566 507 (в среднем 26 976 в год), более 500 мужчин ежегодно лечились в дневном стационаре.

Организована экспресс-диагностика заболеваний репродуктивной системы мужчин (более 4000 исследований в год), по результатам осуществляется мониторинг пораженности популяции инфекциями мочеполовой системы. Центр проводит ФЗТ лечение: вибромассаж, ЛОД-терапию с фотостимуляцией, звуковую стимуляцию в магнитном поле, лазертерапию с ректальным датчиком, всего в год около 8000 процедур.

За 21 год работы Центра уменьшилась заболеваемость населения по обращаемости, реже стали отмечаться рецидивы, уменьшилось число осложнений, удалось сократить госпитализацию больных в стационары. Это позволило высвободить ресурсы и силами центра организовать плановую диспансеризацию всех мужчин старше 40 лет с целью ранней диагностики и профилактики рака простаты. Под диспансерным наблюдением находятся более 10 000 пациентов. Всего получили помощь более 269 000 жителей района. Успешно работает «Университет здоровья» для пациентов.

Центр используется в качестве базы для обучения клинических ординаторов, слушателей курсов повышения квалификации практических навыков работы в амбулаторных условиях.

Выводы. Таким образом, достигнут высокий уровень оказания качественной урологической и андрологической помощи на данной территории. Опыт работы центра включен в демографическую программу города по развитию андрологической помощи в Санкт-Петербурге. В качестве специальной программы запланировано проведение анализа эффективности и целесообразности таких центров в Санкт-Петербурге, как одного из возможных инструментов выхода из сложной демографической ситуации в России. Это может стать существенным вкладом в общую стратегию города и его здравоохранения.

* * *

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ АРОМАТАЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО БЕСПЛОДИЯ У МУЖЧИН С ОЖИРЕНИЕМ

О.Х. Тажетдинов[1], С.И. Гамидов[2]

[1]OXY-center, Краснодар, Россия; [2]ФГБУ «Научный центр АГиП им. акад. В.И. Кулакова», Москва, Россия

Идиопатическое бесплодие — бесплодие, причины которого к настоящему времени не установлены. Распространенность идиопатического бесплодия, по данным разных авторов, составляет 30—70%.

Одним из лекарственных препаратов, применяемых при идиопатическом бесплодии у мужчин, является ингибитор ароматазы анастрозол. Данные об эффективности этого лекарственного препарата при лечении идиопатического мужского бесплодия противоречивы.

Цель исследования — проведение мультивариантного анализа зависимости эффективности ингибитора ароматазы анастрозола при лечении идиопатического бесплодия у мужчин с ожирением.

Материал и методы. Критериями включения в исследование были: возраст мужчины 18 лет и старше, идиопатическая олиго-, астено-, тератозооспермия или их сочетание; наличие протокола информированного согласия на участие в исследовании. При обследовании пациентов учитывался рост, масса тела, индекс массы тела.

Лабораторные исследования включали исследование эякулята (спермограмма, MAR-тест, бактериологический посев эякулята) до и после лекарственной терапии, исследование уровня гормонов сыворотки крови (лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, тестостерон, эстрадиол, пролактин). Статистически значимых различий показателей эякулята среди групп до начала проведения лекарственной терапии выявлено не было.

Пациенты обеих групп принимали ингибитор ароматазы анастрозол в дозировке 1 мг 1 раз в сутки в течение 84 дней.

Результаты. Был проведен мультивариантный анализ зависимости эффективности ингибитора ароматазы анастрозола при лечении идиопатического бесплодия у мужчин с ожирением. Был выявлен новый предиктор эффективности ингибиторов ароматазы в лечении идиопатического бесплодия у мужчин с ожирением — соотношение концентрации эстрадиола к концентрации фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови (пмоль/л к мМЕ/мл) ($С_э/С_{ФСГ}$). Так, при соотношении $С_э/С_{ФСГ} \geqslant 53$ эффективность ингибитора ароматазы анастрозола была более высокой (диагностический коэффициент составил 8,77); а при показателе данного соотношения менее 53 была выявлена наименьшая эффективность (диагностический коэффициент составил — 1,31).

Выводы. Таким образом, результаты проведенного нами исследования показали, что $С_э/С_{ФСГ}$ является прогностическим фактором оценки эффективности ингибиторов ароматаз в лечении мужчин с ожиреним, что в конечном итоге позволяет улучшить результаты лечения данной категории пациентов и исключает проведение заранее неэффективной терапии.

* * *

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА АРОМАТАЗЫ АНАСТРОЗОЛА В ЛЕЧЕНИИ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

О.Х. Тажетдинов[1], С.И. Гамидов[2]

[1]OXY-center, Краснодар, Россия; [2]ФГБУ Научный центр АГиП им. В.И. Кулакова, Москва, Россия

Введение. Учитывая механизм действия анастрозола, блокирующего превращение тестостерона в эстрадиол, следует ожидать его эффективность в лечении мужского бесплодия при сопутствующем ожирении.

Цель исследования. Целью нашего исследования являлась оценка эффективности анастрозола в лечении идиопатического бесплодия у мужчин с ожирением.

Материал и методы. 50 пациентов с мужским бесплодием и ожирением в возрасте от 18 до 48 лет (в среднем 31,7±7,5 года) были обследованы с использованием анализа жалоб, истории заболевания, физикального обследования, данных спермограммы и лабораторных исследований. Всем больным был назначен анастрозол в дозе 1 мг однократно в течение 3 мес. По окончании лечения всем больным проводился контроль показателей спермограммы.

Результаты. Средний индекс массы тела больных уменьшился с 31,2±4,4 до 29,4±4,5 кг/м^2, уровень эстрадиола — с 123,5±7,4 до 42,7±5,3 пмоль/л ($p<0,05$), тестостерона возрос с 17,3±4,4 до 24,9±3,8 ммоль/л ($p<0,05$). Количество сперматозоидов в 1 мл (концентрация) возросло с 15,7±7,4 до 34,6±6,3 млн

(p<0,05). Подвижность сперматозоидов (прогрессивных) увеличилась с 31,2±5,6 до 45,4±5,2% (p<0,05), количество морфологически нормальных форм возросло с 2,4±0,9 до 4,1±0,8% (p<0,05).

Выводы. Ингибиторы ароматазы (анастрозол) могут быть использованы в комплексном лечении мужского бесплодия у больных с ожирением. Их положительный эффект можно объяснить регулирующим влиянием на гормональный фон у мужчин, за счет уменьшения ароматизации тестостерона в висцеральной жировой ткани, однако данный факт требует дальнейших исследований.

* * *

АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ОЦЕНКА ЭЯКУЛЯТА В ПРОГРАММАХ ВРТ

О.В. Шурыгина[1], А.А. Байзарова[1], Г.З. Достибегян[2], С.Н. Гукасян[2]

[1]Кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, Самара, Россия;
[2]ЗАО «Медицинская компания ИДК», группа компаний «Мать и дитя», Самара, Россия

Существующие критерии оценки эякулята являются недостаточно полными. В настоящее время идет активный поиск новых функциональных тестов и методик для оценки репродуктивного статуса мужчин. Определение подвижности, концентрации, а также морфологии сперматозоидов не являются достаточными для принятия решений оптимальной тактики ведения пациентов в программах ВРТ. Введение автоматизированных систем оценки эякулята и дополнительных опций позволяет получать более полную информацию о качестве спермы (уровень гиперактивированных сперматозоидов, фрагментация ДНК и др.), снижает влияние человеческого фактора на результат анализа. Относительно новым функциональным тестом, который приобретает все более широкое применение в репродуктивной медицине, является тест на определение уровня гиперактивированных сперматозоидов. В настоящее время уровень таких гамет ассоциируется со способностью сперматозоидов к оплодотворению, их уровнем фрагментации ДНК и может служить прогностическим критерием для ЭКО.

Цель исследования — оценка нового функционального теста по определению уровня гиперактивированных сперматозоидов в эякуляте.

Материал и методы. С июля 2015 г. по май 2017 г. на базе лаборатории ВРТ Центра лечения бесплодия ЗАО «Медицинская компания ИДК», являющейся клинической базой кафедры репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики, проводилась апробация теста по определе-

нию уровня гиперактивированных сперматозоидов. Для этого использовали предварительно приготовленный 10 mM раствор кофеина, который добавляли в соотношении 1:1 к надосадочной жидкости, полученной путем стандартной обработки спермы в градиентах плотности. Исследование уровня гиперактивированных сперматозоидов проводили через 30, 60 и 120 мин с помощью анализатора спермы CASA (MICROPTIC, Испания).

Для проведения исследования были выделены две группы. Группа пациентов, получавших лечение методами ВРТ в клинике медицинской компании ИДК ЭКО (97 мужчин) и группа ИКСИ (85 мужчин). Каждая из этих групп была разделена на две подгруппы по критерию гиперактивации сперматозоидов (наличие более 20% гиперактивированных сперматозоидов является прогностически благоприятным признаком).

Результаты. Мы получили сопоставимые результаты в обеих группах ЭКО и ИКСИ по основным эмбриологическим показателям (показатели оплодотворения, дробления, дорастания до бластоцисты). Однако мы получили разные результаты по показателю ЧНБ. В группе ЭКО он оказался выше и составил 45%, в ИКСИ — 37%. Более детальный анализ пациентов группы ЭКО показал, что в подгруппе, где уровень гиперактивированных сперматозоидов изначально был ниже 20%, ЧНБ составила 40,5%, в подгруппе, где уровень гиперактивированных сперматозоидов был выше 20%, ЧНБ — 51,8%. В группе ИКСИ существенной разницы в показателе ЧНБ в зависимости от уровня гиперактивации сперматозоидов обнаружено не было.

Выводы. Таким образом, определение уровня гиперактивации сперматозоидов может быть полезным для определения тактики ведения пациентов на эмбриологическом этапе программ ВРТ. Необходимо продолжать накопление фактического материала для отбора альтернативных функциональных тестов определения качества эякулята.

* * *

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДНЫХ МУЖЧИН С ЭЯКУЛЯТОРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

С.И. Гамидов, Д.В. Щербаков, А.Ю. Попова, Р.И. Овчинников

Отделение андрологии и урологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Нарушения эякуляции — это гетерогенная группа заболеваний, являющаяся одной из важных причин мужского бесплодия, в основе которых лежат органические нарушения. К эякуляторным нарушениям, препятствующим естественному зачатию, относятся анэякуляция, ретроградная эякуляция, тяжелая форма преждевременной эякуляции, затрудненная эякуляция.

Цель исследования — на сегодняшний день отсутствует четкий алгоритм лечения бесплодных больных с эякуляторными нарушениями, нет четкой дифференцировки этиологии данных заболеваний и, следовательно, проблематично подобрать оптимальную терапию. В связи с этим мы сочли необходимым провести собственное исследование, целью которого является оптимизация методов лечения бесплодных больных с эякуляторными нарушениями.

Материал и методы. В исследование были включены 78 бесплодных мужчин с эякуляторными нарушениями. На основании анамнеза, обследования и объективной оценки больные были разделены на четыре группы: 15 пациентов с преждевременной эякуляцией, 18 пациентов с затрудненной эякуляций, 24 пациента с ретроградной эякуляцией и 21 пациент с анэякуляцией.

Всем пациентам были выполнены общие клинические и гормональные исследования, УЗИ, ТРУЗИ предстательной железы, микроскопия секрета предстательной железы, бактериологическое исследование секрета предстательной железы, анкетирование МИЭФ, определение интравагинального времени до наступления эякуляции (ИВНЭ), соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП), электромиография бульбокавернозного рефлекса.

Результаты. У всех пациентов с тяжелой формой преждевременной эякуляции с помощью консервативного лечения удалось добиться нормальной длительности полового акта, что благоприятно сказалось на зачатии, и 12 (80%) мужчин тем самым смогли оплодотворить партнершу естественным путем. На фоне консервативного лечения у пациентов с затрудненной эякуляцией самостоятельное семяизвержение наступило только у 5 (27,7%), из них у 3 (16,6%) произошло зачатие естественным путем, остальным была выполнена пенильная вибростимуляция и у 11 (61,1) наступила самостоятельная эякуляция и в дальнейшем применена инсеминация или ВРТ. У пациентов с ретроградной эякуляцией на фоне консервативного лечения самостоятельная эякуляция восстановилась только у 7 (29,1%), остальным был выполнен забор эякулята из мочи или применена пункционная биопсия с последующей процедурой ЭКО/ИКСИ. Всем пациентам с анэякуляцией была выполнена вибростимуляция полового члена, при которой у 17 (80,9%) наступило семяизвержение и в дальнейшем произведена инсеминация или ЭКО/ИКСИ.

Выводы. Тяжелая форма преждевременной эякуляции хорошо поддается консервативному лечению, что благоприятно сказывается на зачатии естественным путем. Пенильный стимулятор эякуляции FertiCare имел большую эффективность в получении эякулята у больных с анэякуляцией и затрудненной эякуляцией. При ретроградной эякуляции забор сперматозоидов производился в моче, в редких случаях была применена пункционная биопсия.

★ ★ ★

СОХРАНЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

СОХРАНЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ ПО МЕДИЦИНСКИМ И СОЦИАЛЬНЫМ ПРИЧИНАМ

М. Ламбертини

Институт Jules Bordet, Брюссель, Бельгия

Выявление рака у молодых женщин считается проблемой общественного здравоохранения, требующей персонализированных подходов для удовлетворения конкретных возрастных потребностей, связанных не только с оптимальной противоопухолевой терапией, но также с другими важными вопросами качества жизни. Благодаря значительным успехам в онкологической практике за последние годы значительно улучшилась выживаемость пациенток, больных раком. Следовательно, вопросы выживаемости очень важны при лечении этих пациенток.

Применение противоопухолевой терапии у пациенток в состоянии пременопаузы может быть связано со значительными негативными побочными эффектами, такими как риск развития синдрома истощения яичников (СИЯ) и последующая бесплодность. Обеспокоенность по поводу сохранения фертильности и будущих шансов на беременность является распространенной проблемой, затрагивающей молодых пациенток, болеющих раком. Принимая во внимание текущую тенденцию откладывания беременности на более поздний возраст, ожидается, что рак будет диагностирован у большего количества молодых женщин до завершения реализации семейных планов. В основных международных руководствах рекомендуется, чтобы консультирование по вопросам фертильности было предложено всем молодым пациенткам с риском бесплодия как можно раньше, и не рекомендуется препятствовать беременности при раке в анамнезе. Следовательно, консультирование по вопросам онкофертильности должно рассматриваться как стандартная клиническая практика до того, как пациентки начнут получать противоопухолевую терапию.

У молодых пациенток, болеющих раком, основные доступные стратегии для сохранения детородной функции включают криоконсервацию эмбриона/ооцита, криоконсервацию ткани яичников и временное подавление функции яичников аналогами гонадотропинвысвобождающего гормона (ГнРГ) во время химиотерапии. Криоконсервация эмбрионов/ооцитов является стандартной стратегией для сохранения фертильности у этих пациенток. Криоконсервация ткани яичников может быть предложена отдельным

пациенткам, которым назначена терапия с высоким риском СИЯ, которым нельзя отложить противоопухолевую терапию или которые уже получили химиотерапию, или пациенткам с противопоказаниями к контролируемой стимуляции яичников. В соответствии с новыми доступными данными по теме, особенно для пациенток с раком молочной железы, использование временного подавления функции яичников ГнРГ во время химиотерапии должно быть предложено в качестве действующей стратегии для потенциального сохранения функции яичников и/или детородной функции.

Несмотря на то что за последние годы было получено много данных по безопасности и эффективности доступных стратегий для сохранения детородной функции, для молодых пациенток с раком остается множество проблем, связанных с вариантами сохранения детородной функции и беременности после завершения лечения. Следовательно, дальнейшие исследования в этой области необходимы для получения более надежных данных и попыток разрешения все еще неудовлетворенных разногласий в этой области.

* * *

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ. ЧТО РЕАЛЬНО?

К.В. Краснопольская, Т.А. Назаренко, И.Ю. Ершова

ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва, Россия

В связи с современной тенденцией отсроченного деторождения возрастает число женщин, у которых диагностируют рак раньше, чем наступает их первая беременность. В этой связи актуальным является вопрос сохранения генетического материала до лечения основного заболевания. Достижения в области раннего выявления рака и совершенствование протоколов лечения значительно увеличили выживаемость пациентов за последние несколько лет. В этой связи остается актуальной проблема реализации репродуктивной функции с использованием методов вспомогательной репродукции у молодых женщин, имеющих онкологические заболевания.

Цель исследования — оценить перспективность сохранения генетического материала у женщин с онкологическими заболеваниями при использовании различных методик получения ооцитов.

Материал и методы. Обследованы 28 пациенток в возрасте 34±3,5 года, имеющих рак молочной железы и направленных из онкологических учреждений с целью предварительного забора ооцитов перед проведением химиотерапии.

Результаты. 15 женщинам проведена стимуляция яичников в модифицированных протоколах, получено 57±2,1 ооцита, консервированы 2,2±0,8

эмбриона на пациентку. 10 женщинам проведена попытка получения ооцита в естественном цикле, у 5 из них получены ооциты, у 3 консервирован один эмбрион. Трем женщинам проведена попытка получения незрелых ооцитов в лютеиновую фазу менструального цикла, были получены 6 ооцитов на стадии герминального везикула, дозрели *in vitro* 4 из них, которые были оплодотворены, однако эмбрионов, пригодных для консервации, не получено.

Выводы. Пациентки с онкологическими заболеваниями, как правило, имеют жесткие временные ограничения для сохранения своих яйцеклеток перед следующим этапом лечения. В этой связи методы получения и консервации ооцитов/эмбрионов должны обеспечить реальные шансы достижения беременности в последующем. Представленные данные показывают, что этим требованиям отвечает методика проведения стимуляции яичников в фолликулярной фазе менструального цикла с использованием модифицированных протоколов. Необходимо разработать стандарты, четко регламентирующие взаимодействие между врачами-онкологами и репродуктологами для реализации эффективных методик получения и сохранения генетического материала онкологических больных.

* * *

ВОЗМОЖНОСТИ ЭКСТРЕННОЙ КРИОКОНСЕРВАЦИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ ПРИ ТРАВМЕ МОШОНКИ

Ю.В. Корнийчук[1], Т.А. Макарова[1], С.А. Абдуразаков[2], В.А. Ходак[1], А.Н. Денисенко[3], А.А. Самсонов[1]

[1]Клиника АИСТ, Нижний Новгород, Россия; [2]Институт ФСБ России, Нижний Новгород, Россия; [3]Городская больница №35, Нижний Новгород

Травма мошонки является частым повреждением органов мочеполовой системы у мужчин репродуктивного возраста, которая может привести к необратимым изменениям паренхимы яичек, семявыносящих путей и явиться причиной инфертильности. Вопросы диагностики, распознавания вариантов повреждений, хирургической тактики в настоящее время не вызывают дискуссий, тогда как методы консервативного лечения, возможности сохранения генетического материала и восстановления фертильности после органосохраняющих и органоуносящих операций разработаны недостаточно, а некоторые и вовсе не изучены. Угнетение функции яичка развивается как вследствие прямого повреждающего воздействия (контузия, ранение, размозжение и т.д.), так и вследствие отсроченного воздействия (последствие ишемии, некроза, рубцевания, аутоиммунной агрессии). Спрогнозировать будущую функциональную состоятельность яичка во время операции по поводу острой травмы, исходя из доступных методов обследования, не всегда представляется возможным. В ряде случаев при ПХО удаляется большая часть

явно жизнеспособной паренхимы яичек, что в отдаленном периоде приводит к развитию тяжелой патоспермии или азооспермии. Внедрение ICSI в программах ЭКО открыло новую перспективу помощи супружеским парам с тяжелым мужским фактором бесплодия. В настоящее время криоконсервация является широко распространенным, безопасным, экономически целесообразным методом увеличения кумулятивной частоты наступления беременности в протоколах ВРТ. При получении единичных сперматозоидов для их эффективного применения используют различные технологии концентрации материала, криогенной обработки и способов заморозки.

Цель исследования — изучение возможности получения сперматозоидов, пригодных для консервации, и последующего применения в протоколах ВРТ, во время экстренных операций по поводу острой травмы мошонки.

Материал и методы. Представлен клинический случай лечения пациента *С.*, 24 года, с закрытой тупой травмой мошонки, размозжением паренхимы обоих яичек, обширной гематомой промежности. Выполнена ревизия мошонки, удаление свободнолежащих частей паренхимы, остаточный объем яичек составил не более 50% от исходного. Материал в кратчайшие сроки в контейнере со средой Хэнкса, температура тела 37 °С доставлен в эмбриологическую лабораторию, где выделены и криоконсервированы жизнеспособные сперматозоиды.

Результаты. Подтверждена техническая возможность получения пригодного для криоконсервации генетического материала во время экстренных операций на мошонке.

Выводы. Экстренное криоконсервирование сперматозоидов при травмах мошонки, сопровождающихся повреждением яичек, является не только биологической, но и психологической поддержкой пациентов с данной патологией, что дает им возможность стать генетическими родителями в случае необратимых изменений гонад и утраты репродуктивного потенциала.

* * *

СОХРАНЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ, ОПЫТ КЛИНИКИ «АВА—ПЕТЕР»

Е.Н. Лапина[1], О.В. Быстрова[1], А.С. Калугина[1], А.С. Лисянская[2], Г.М. Манихас[2]

[1]Клиника репродуктивной медицины «АВА—ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Россия; [2]ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

В последние годы регистрируется рост заболеваемости онкологической патологией во всем мире. Однако за последние десятилетия достижения в области лечения рака, особенно химиотерапевтические методы, привели к повышению выживаемости пациентов с онкологическими заболеваниями.

Учитывая выраженный гонадотоксичный эффект лучевой и химиотерапии, мировое медицинское сообщество признало необходимость квалифицированного консультирования онкологических пациентов и предоставления им возможности сохранения фертильности.

Материал и методы. Анализ работы «Центра по сохранению фертильности онкологических больных» с 2005 по 2017 г. Способы сохранения фертильности, используемые в клинике «АВА—ПЕТЕР»: криоконсервация спермы, витрификация эмбрионов, ооцитов и криоконсервация ткани яичника с последующей трансплантацией в ремиссии заболевания.

Результаты. В криобанке хранятся образцы спермы 210 мужчин с онкологической патологией, 13 из них реализовали свою репродуктивную функцию. После проведения контролируемой овариальной стимуляции или в натуральном цикле выполнена пункция фолликулов и у 31 пациентки витрификация ооцитов, у 18 пациенток — витрификация эмбрионов. В ремиссии заболевания 2 женщины реализовали репродуктивную функцию. Выполнена криоконсервация кортекса яичника у 79 пациенток, из них 23 женщинам проведена аутотрансплантация: 17 — гетеротопически под кожу предплечья и передней брюшной стенки, 6 — ортотопически в яичник или подбрюшинно. Результатом ортотопических трансплантаций являются 2 родов и 1 прогрессирующая беременность.

Выводы. Использование методов сохранения фертильности позволяет избежать гонадотоксичного воздействия противоопухолевого лечения и полной стерильности. В клинике «АВА—ПЕТЕР» создан криобанк с современной системой хранения биологического материала, доказанной эффективностью витрификации ооцитов и криоконсервации овариальной ткани.

* * *

ВЛИЯНИЕ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ЯИЧНИКАХ НА ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ (ПАЦИЕНТОК ПРОГРАММ ВРТ)

К.Ю. Сагамонова[1], О.С. Золотых[1], Т.А. Казанцева[1], А.А. Клепикова[1], М.В. Левченко[1], В.А. Кожевникова[1], И.Б. Крутящая[2], С.М. Арабаджан[1], С.В. Ломтева[1], Л.Ю. Шабанова[1]

[1]ООО «Центр репродукции человека и ЭКО», Ростов-на-Дону, Россия;
[2]ООО «Лабораторные технологии», Ростов-на-Дону, Россия

Успех терапии при использовании вспомогательных репродуктивных технологий во многом определяется активностью фолликулогенеза в ответ на проводимую индукцию овуляции, возможностью получения из когорты фолликулов достаточного количества ооцитов, способных к оплодотворе-

нию *in vitro* в культуральной среде (Б.В. Леонов и соавт., 2001; А.И. Никитин, 2006; M. Wasson и соавт., 2013).

Между тем способность яичников адекватно реагировать на гонадотропную стимуляцию определяется прежде всего их овариальным резервом (Т.А. Назаренко, 2009; К.Ю. Боярский, 2009; О.В. Булавенко, 2011). Под овариальным резервом понимается функциональное состояние яичников, обеспечивающее оптимальное восприятие гонадотропинов и достаточную выработку стероидных гормонов, а также способность к развитию полноценного фолликула с качественным ооцитом. Овариальный резерв также отражает общее количество фолликулов, находящихся в яичниках (К.Ю. Боярский, 2011; Т.И. Устинкина и соавт., 2011; И.В. Смирнова, 2013). Многочисленные публикации последних лет продемонстрировали сильную корреляцию между уровнем антимюллерова гормона (АМГ) и количеством фолликулов, в соответствии с чем АМГ может быть использован в качестве показателя овариального резерва и ответа на контролируемую овариальную стимуляцию, проводимую при вспомогательных репродуктивных технологиях (А.П. Феррарретти и соавт., 2011; R. Homburg и соавт., 2013; Н.С. Согоян и соавт., 2017).

Ряд обстоятельств, таких как возраст пациенток, перенесенные ранее заболевания (воспалительные процессы органов малого таза, аутоиммунные состояния, опухолевые поражения яичников, дисгормональные нарушения), могут существенно повлиять на состояние функционального резерва яичников (Л.Ф. Зайнетдинова, 2009; Е.В. Писарева и соавт., 2013; С.С. Мос и соавт., 2013; М.М. Падруль и соавт., 2014). Помимо этого различные оперативные вмешательства на яичниках также могут отрицательно влиять на их функциональный резерв (C. Lipar, 2014; H. Hipp и соавт., 2015). Доказательством этого являются исследования, результаты которых позволили установить резкое снижение овариального резерва у больных, перенесших резекцию яичников (Т.А. Назаренко, 2005; Л.В. Адамян, 2013; A. Sugita и соавт., 2013). Последние, несмотря на широкую распространенность в клинической практике, являются достаточно травматичным методом лечения доброкачественных образований яичников у женщин репродуктивного возраста. Особенно неоправданной, по мнению авторов, представляется резекция яичников при ретенционных образованиях, таких как фолликулярные, лютеиновые кисты и др., поскольку ожидаемый эффект в подавляющем большинстве случаев может быть достигнут выжидательной тактикой, гормональной терапией или трансвагинальной пункцией. При доброкачественных образованиях более оправданным является использование энуклеации кист, так как данное воздействие минимально влияет на функциональные возможности яичников и способствует сохранению овариального резерва. Данная точка зрения также согласуется с исследованиями Л.В. Адамян и соавт. (2014). По мнению авторов, у женщин репродуктивного возраста с доброкачественными образованиями яичников оперативные вмешательства в

объеме резекции яичников не являются оптимальным методом лечения, поскольку с большей вероятностью в последующем способствуют развитию спаечного процесса органов малого таза, нарушению проходимости маточных труб, бесплодию.

Цель исследования — изучить влияние различных объемов оперативных вмешательств на яичниках на овариальный резерв пациенток с бесплодием.

Материал и методы. В исследование были включены 1103 пациентки в возрасте от 20 до 35 лет, обратившиеся в ООО «Центр репродукции человека и ЭКО» по поводу бесплодия с целью проведения программ вспомогательных репродуктивных технологий.

С целью оценки влияния ранее перенесенных оперативных вмешательств на овариальный резерв обследуемые были разделены на клинические группы: 1-ю группу (контрольную) составили 727 пациенток без оперативных вмешательств в анамнезе. Остальные 376, обследуемые ранее, перенесли оперативные вмешательства на яичниках по поводу доброкачественных образований (фолликулярные кисты, кисты желтого тела, эндометриоидные кисты, дермоидные кисты) и поликистозных яичников. 2-ю группу составили 98 женщин после дриллинга обоих яичников, 3-ю группу — 191 обследуемая после односторонней резекции яичников, 4-ю группу — 52 пациентки после двусторонней клиновидной резекции яичников, 5-ю группу — 24 женщины после односторонней оварио- или аднексэктомии, 6-ю группу — 11 пациенток после двукратной резекции обоих яичников. У всех обследуемых проводилось определение уровня АМГ в сыворотке крови на 2—5-й день менструального цикла с использованием иммуноферментного набора AMH GenIIELISA («Beckman Coulter Inc.», США).

Результаты. При анализе уровня АМГ было выявлено, что в 1-й группе средние значения АМГ составили 4,05±1,13 нг/мл. Во 2-й группе (после дриллинга обоих яичников) уровень изучаемого гормона был равен 3,88±0,34 нг/мл. Содержание АМГ в крови пациенток, перенесших односторонние резекции яичников (3-я группа), находилось в пределах 2,67±0,20 нг/мл, у обследуемых после двусторонней клиновидной резекции яичников (4-я группа) — 2,02±0,51 нг/мл. Значимое снижение АМГ регистрировалось у пациенток 5-й группы (после односторонней оварио- или аднексэктомии) — 1,51±0,35 нг/мл и 6-й группы (после двукратной резекции яичников) — 0,8±0,24 нг/мл.

Выводы. Оперативные вмешательства на яичниках отрицательно влияют на овариальный резерв женщин репродуктивного возраста. Значительное снижение овариального резерва отмечается после одно-, двусторонней и двукратной резекции яичников, а также после оварио- и аднексэктомии. Пациентки с нереализованной детородной функцией, перенесшие различные оперативные вмешательства на яичниках, угрожаемые по преждевременному истощению яичников, нуждаются в консультации репродуктологов с целью своевременного решения репродуктивных задач.

★ ★ ★

ПОДГОТОВКА К ВРТ

УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ООЦИТОВ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ В ПРОГРАММАХ ЭКО

Э.В. Вартанян, К.А. Цатурова, Е.А. Девятова, А.С. Михайлюкова, В.А. Левин, Н.Л. Петухова, А.В. Маркин, Е.М. Степцова

ООО «Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки», Москва, Россия

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — одна из наиболее частых причин бесплодия и невынашивания беременности, встречается у 10—20% женщин репродуктивного возраста. Ожирение один из значимых факторов в развитии СПКЯ; 30—70% женщин с СПКЯ имеют избыточную массу тела, что приводит к инсулинорезистентности и гиперинсулинемии.

Одной из основных проблем, препятствующих реализации репродуктивной функции при СПКЯ, является снижение качества ооцитов. Инозит (витамин B_8), участвуя в сигнальном каскаде инсулина, оказывает специфическое воздействие на репродуктивную систему. В последние годы терапия инозитом у пациенток с СПКЯ — перспективный метод, направленный на улучшение качества ооцитов.

Цель исследования — оценить влияние инозита у пациенток с СПКЯ на качество ооцитов и эмбрионов; исходы циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) после терапии инозитом при СПКЯ.

Материал и методы. Наблюдательное сравнительное многоцентровое исследование. Критерии включения: возраст моложе 45 лет, перенос эмбрионов (ПЭ) в цикле стимуляции суперовуляции. Критерии исключения: возраст старше 45 лет, тяжелые экстрагенитальные заболевания и генетические синдромы, сцепленные с Х-хромосомой. 1-ю группу составили 133 пациентки, получавшие инозит 1000 мг + фолиевая кислота 100 мкг перед ЭКО. 2-ю группу составили 137 пациенток с сохраненным овариальным резервом без СПКЯ, не получавшие инозит перед ЭКО. Критерии эффективности терапии: количество зрелых ооцитов и эмбрионов хорошего качества, частота наступления беременности на ПЭ, показатель *take home baby*, частота невынашивания беременности. Математическую обработку результатов проводили с использованием методов описательной статистики. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты. Количество зрелых ооцитов в 1-й группе было статистически значимо выше, чем во 2-й ($p<0,001$). Частота наступления беременности на ПЭ (87,0% против 87,4%), показатель *take home baby* (79,6% против 89,4%),

частота невынашивания беременности (14,3% против 10,6%) в группах сопоставимы.

Выводы. Назначение инозита для прегравидарной подготовки позволяет улучшить качество ооцитов при СПКЯ, что улучшает прогноз цикла ЭКО. После лечения отмечаются высокие показатели частоты наступления беременности на ПЭ и *take home baby*, что делает обоснованным применение инозита при СПКЯ и бесплодии.

* * *

СНИЖЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ У БЕРЕМЕННЫХ С НЕУДАЧАМИ ЭКО В АНАМНЕЗЕ

П.А. Кирюшенков[1], Э.В. Вартанян[1], К.А. Цатурова[1], Е.А. Девятова[1], М.В. Ковалев[2]

[1]ООО «Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки», Москва, Россия; [2]Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) у беременных с анамнезом неудач экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) — традиционная практика для снижения риска неудач реализации репродуктивной функции и тромботических осложнений. Однако НМГ не лишены недостатков (высокая стоимость, парентеральный путь введения, аллергические реакции, гепаринорезистентность). Перемежающаяся пневмокомпрессия (ППК) интересна как резервный метод тромбопрофилактики. В основе ППК лежит усиление фибринолитических реакций и высвобождение эндотелиальных субстанций, препятствующих тромбообразованию.

Цель исследования — оценить эффективность ППК у беременных с неудачами ЭКО в анамнезе и тромбофилическими состояниями для снижения фармакологической нагрузки.

Материал и методы. Ретроспективное когортное исследование (n=31). Критерии включения: возраст моложе 45 лет, неудачные попытки ЭКО в анамнезе. Критерии исключения: возраст старше 45 лет, тяжелые экстрагенитальные заболевания, острые тромбозы венозного русла. ППК проводилась с помощью аппарата UNIX Air Relax 1012 (Южная Корея) в режимах легкой (100 мм рт.ст.) и средней (150 мм рт.ст.) компрессии. Математическую обработку результатов проводили с использованием методов описательной статистики.

Результаты. 51,6% женщин имели репродуктивные потери в анамнезе, 12,9% — анамнез тромбоэмболических осложнений. При обследовании у 54,8% выявлены полиморфизмы генов II, V факторов, PAI-1 и их сочетание

с антифосфолипидными антителами. Средний срок выявления хронической формы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания составил 15,8±6,4 нед. Терапевтические дозы НМГ получали 29,0% беременных, 54,8% — сочетание профилактических доз НМГ и ППК; 12,9% — только ППК. Средняя продолжительность курса ППК (1—2 процедуры в неделю) до нормализации показателей гемостаза составила 13,6±3,4 процедур, далее была возможна отмена НМГ. Общая продолжительность курса ППК составила 18,3±4,2 процедур. 19,4% женщин родоразрешены путем кесарева сечения. Средняя интраоперационная кровопотеря составила 638±54,6 мл, при родах через естественные родовые пути — 229±58 мл. Состояние всех новорожденных было удовлетворительным, случаев задержки роста плода не было.

Выводы. Дополнение ППК к использованию НМГ приводило к устойчивой нормализации показателей системы гемостаза у обследованных беременных, что позволило в дальнейшем отказаться от медикаментозной противотромботической терапии. ППК может служить эффективным вспомогательным методом тромбопрофилактики у беременных с анамнезом неудач ЭКО и высоким риском тромботических осложнений.

* * *

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ МЕТОДАМИ ВРТ

О.Л. Тишкевич, А.Б. Жабинская, Е.Е. Петровская, Е.В. Алексеева

Центр вспомогательной репродукции «Эмбрио», Минск, Беларусь

С момента внедрения технологии ЭКО предпринимались многочисленные попытки выработать прогностические критерии эффективности ЭКО.

В статистический анализ включались факторы: возраст, предыдущие беременности и роды, причины (факторы) женского бесплодия, длительность бесплодия, число предыдущих удачных и неудачных попыток ЭКО. Полученные данные использовались в работе нацинальных служб здравоохранения и страховых компаний для выработки финансовой политики в отношении ВРТ.

ВРТ постоянно развиваются, и могут меняться и подходы к определению предикторов успешного лечения.

Цель исследования — на основании оценки существующих достоверных прогностических критериев и данных собственных исследований предложить модель прогноза успеха ВРТ, позволяющую персонифицировать подходы к лечению бесплодия методами ВРТ.

Материал и методы. Изучалось влияние возраста и оперативных вмешательств на яичниках на качество и количество ооцитов и эмбрионов. Полученные данные сопоставлялись с существующими прогностическими параметрами и критериями при применении ВРТ.

В ретроспективный анализ включены 4280 пациенток в возрасте от 20 до 44 лет, с ИМТ <30 кг/м^2, проходивших лечение методом ЭКО в ЦВР «Эмбрио» в 2012—2015 гг.

Пациентки были разделены на три группы: группа с оперативным вмешательством на одном яичнике (ОЯ1), группа с оперативным вмешательством на двух яичниках (ОЯ2), контроль — без оперативных вмешательств.

Результаты. В группе с резекцией яичников доля пациенток со «слабым ответом» составила 42%, что в 1,5 раза больше в сравнении с данными за 2001—2005 гг. Из них слабый ответ наблюдался у 26,2% пациенток с одним оперированным яичником и 61,1% пациенток с двумя оперированными яичниками.

При сравнении групп пациенток разного возраста (группы до 34 лет, 35—37 лет, 38—40, 41 и старше) и с наличием оперативного вмешательства на одном и двух яичниках количество ооцитов полученных, зрелых и нормально оплодотворенных планомерно снижается и с возрастом и при оперативных вмешательствах, достигая минимальных значений в старшей возрастной группе и в группе с двумя оперированными яичниками. Эти показатели также достоверно снижаются при сравнении конкретных возрастных групп.

В сравниваемых группах доля зрелых (качественные) и оплодотворенных ооцитов оказалась сопоставимой, за исключением старшей возрастной группы с двумя оперированными яичниками, где показатели были резко снижены.

При сравнении доли качественных эмбрионов среди перенесенных в матку эмбрионов было показано, что с возрастом доля качественных эмбрионов понижается как в контроле, так и в группах с оперированными яичниками (ОЯ). Аналогичные показатели в группах с ОЯ достоверно ниже контрольных значений внутри каждой возрастной группы.

Все это отразилось на конечном результате ЭКО.

В контроле с возрастом показатели беременностей снижаются — от 50,8% у молодых пациенток до 21,4% после 41 года. Также частота ранних пренатальных потерь с возрастом увеличивается от 4,9% у молодых до 13,3% у возрастных пациенток. В группе с ОЯ1 показатели беременностей снижаются как с возрастом, так и относительно контроля. Частота потерь изменялась в диапазоне от 5,1% у молодых до 50% в старшей группе. В группе ОЯ2 были самые низкие показатели частоты наступления беременности.

В контроле наблюдается снижение эффективности ЭКО с возрастом. В группе ОЯ1 снижение этого показателя с возрастом выражено сильнее, чем в контроле, и самый низкий показатель проявился в группе ОЯ2.

Выводы. Данные проведенного исследования подтверждают, что и сниженный овариальный резерв, и увеличение возраста женщины имеют большое влияние на исход ВРТ. Старение женщины является самым важным фактором, определяющим результат. Чем старше женщина, тем более снижена реакция на стимуляцию яичников, что проявляется сниженным числом получаемых ооцитов, более низкой частотой оплодотворения и качеством дробления эмбрионов**.** Оперативные вмешательства на яичниках сами по себе не влияют на качество получаемых ооцитов, на оплодотворение и развитие эмбрионов, но в совокупности со старшим репродуктивным возрастом приводят к снижению качества эмбрионов, снижению частоты наступления беременности, повышению пренатальных потерь и, как следствие, уменьшению числа родов живым плодом. Существующие данные контролируемых исследований с высокой степенью доказательности показывают, что возраст, индекс массы тела, овариальный резерв и хирургические вмешательства на яичниках являются достоверными и доступными критериями оценки эффективности лечения бесплодия методами ВРТ уже на этапе предварительного обследования. На основании анализа этих критериев и данных собственных исследований предложена предиктивная модель, интегрирующая главные характеризующие параметры пациенток клиник ВРТ: индекс массы тела, возраст, хирургические вмешательства на яичниках, овариальный резерв.

Формула модели: **WnAnSnRn**, где W — weight (индекс массы тела), A — age (возраст), S — surgery (оперативные вмешательства), R — ovarian reserve (овариальный резерв), n — баллы по каждому параметру.

Данная модель в виде таблицы:

	Weight (BMI) — W	Age — A	Surgery — S	Ovarian Reserve — R
–1	<18,5 kg/m^2	—	—	—
0	18,5—24 kg/m^2	⩽30	No	High
1	25—29 kg/m^2	31—35	Yes, but ovaries not affected	Normal
2	⩾30—34 kg/m^2	36-41	1 ovary affected	Low
3	⩾35 kg/m^2	⩾42	2 ovaries affected	—

Предлагаемая модель **WASR** наглядно и кратко характеризует пациенток клиник ВРТ по основным прогностическим критериям. Уже на этапе подготовки к ВРТ помогает выработать оптимальные подходы к персонифицированному лечению. Позволяет систематизировать пациентов по сопоставимым для сравнения группам при анализе эффективности работы клиник ВРТ и при проведении научных исследований.

* * *

СЕЛЕКТИВНАЯ ПРОФИЛАКТИКА РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ И НЕУДАЧ ПРИМЕНЕНИЯ ВРТ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИМОРФИЗМАМИ ГЕНА *MTHFR*

А.М. Щелочков[1], Н.В. Сараева[1], Х.А. Величко[2], К.С. Гребенскова[3], А.А. Базитова[3]

[1]Кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики Самарского государственного медицинского университета, Самара, Россия; [2]ЗАО «Медицинская компания ИДК», Самара, Россия; [3]Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Процесс метилирования ДНК — один из важнейших механизмов гомеостаза. Нарушения обменного цикла метионин—гомоцистеин, связанные с нарушениями «фолатного» цикла, являющегося важным донором метильных групп — одна из причин спонтанного мутагенеза, нарушения формирования ДНК, адекватного клеточного деления. Это способствует нарушениям в процессе гаметогенеза, оплодотворения при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и в процессе эмбриогенеза вследствие спонтанных генных мутаций и хромосомных нарушений (анеуплоидий, структурных аберраций). Кроме того, метаболические нарушения способны вызвать гипергомоцистеинемию, что дополнительно способствует формированию врожденных пороков развития (ВПР) плода на этапах органогенеза и нарушениям фетоплацентарного кровотока, способным вызвать невынашивание беременности (НБ). Стандарты ВОЗ по прегравидарной подготовке и приказ Минздрава России №572 от 2013 г. рекомендуют профилактику ВПР плода всем пациенткам без исключений путем назначения 400 мкг фолиевой кислоты в сутки. Однако такая тактика не учитывает особенностей фолатного обмена при полиморфизмах гена *MTHFR*. В гомозиготном состоянии полиморфизм гена приводит к выраженной ферментопатии с нарушением фолатного обмена и обмена метионина. Недостаточная активность фермента не позволяет обеспечить поступление в организм активной биодоступной формы фолата — 5-метилтетрагидрофолат или L-метилфолат. Кроме того, попытки компенсировать недостаток эндогенных фолатов путем повышения потребления фолиевой кислоты вызывает вторичный фолатный дефицит вследствие эффекта «фолатного парадокса» (H. Nijhout, 2004).

Цель исследования — рекомендации для супружеских пар, обратившихся в клинику ВРТ, по оптимизации прегравидарной профилактики ВПР плода и НБ на основе молекулярно-генетического обследования гена *MTHFR*. Задачи исследования — установление повышенной частоты полиморфизмов гена *MTHFR* и вызванных им метаболических расстройств (гипергомоцистеинемия) у женщин с ВПР плода и НБ в анамнезе.

Материал и методы. Для исследования полиморфизма гена фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*: C677T (Ala222Val) rs 1801133 и A1298C (Glu429Ala) rs 1801131) использовался набор Генетика метаболизма фолатов компании «ДНК-Технология». Анализ полиморфизмов MTHFR проведен на приборах ДТ-prime и ДТ-lite методом ПЦР в реальном времени с анализом температуры плавления ампликонов в мультиплексном режиме (Fam, Hex, Cy5), позволяющем одновременно определять генотип аллеля и оценивать количество геномной ДНК. Использование специфических флуорофоров снижает риск детектирования неспецифических продуктов амплификации, как при использовании интеркалирующих красителей, и позволяет одновременно определять оба варианта искомой последовательности в одной пробирке.

Результаты. На первом этапе были проанализированы результаты исследования 762 пациентов, обратившихся в клинику по поводу НБ. Полученные частоты полиморфизмов MTHFR: C677T (Ala222Val) и MTHFR A1298C (Glu429Ala) соответственно составили 49,6 и 54,8% **(см. таблицу)**, что превышает популяционные частоты для C677T (Ala222Val) — 42—45% (А.И. Ельчанов и соавт., 2000; Е.Г. Махов, Г.И. Выходцева, 2015; А.В. Колосков и соавт., 2015) и 40—53% (Е.А. Трифонова и соавт., 2012; Е.Г. Махова, Г.И. Выходцева, 2015; А.В. Колосков и соавт., 2015) соответственно. Из пациентов, обследованных по НБ, были выделены две когорты: с полиморфизмами гена в гомозиготном состоянии и с неизмененным геном *MTHFR* («дикий тип»). Анализировался уровень гомоцистеина на фоне проводимой стандартной прегравидарной профилактики приема ВМК с синтетической фолиевой кислотой в дозах от 400 до 1200 мкг/сут.

Установлено, что средний уровень аминокислоты гомоцистеина в сыворотке крови у исследуемой группы (7,51 мкмоль/л) по сравнению с контрольной (5,96 мкмоль/л) был выше на 25%, а количество постановки диагноза «привычное невынашивание беременности» выше на 76%. Кроме того, в исследуемой группе были выявлены в анамнезе генетические аномалии у плода в 13% случаев.

Таблица. **Выявленные генотипы MTHFR в группе пациентов с НБ**

Показатель	«Дикий тип» WT, %	Полиморфизм, гетерозигота, %	Полиморфизм, гомозигота, %
MTHFR C677T	192 (50,4)	158 (41,5)	31 (8,1)
MTHFR A1298C	172 (45,2)	154 (40,4)	55 (14,4)

Выводы. В ходе нашего исследования выявлено увеличение частоты полиморфизма гена *MTHFR C677T, MTHFR A1298C* у пациенток с привычным НБ, ВПР плода в анамнезе и гомозиготным носительством полиморфизма.

При этом уровень гомоцистеина также коррелирует с выявленными полиморфизмами. На основе полученных данных всем пациентам, планирующим прегравидарную подготовку, в том числе при подготовке к лечению методами ВРТ, рекомендуется исследование полиморфизмов гена *MTHFR* и профилактика нарушения фолатного обмена путем добавления к синтетической фолиевой кислоте ее метаболита 5-метилтетрагидрофолат (метафолин) для компенсации ферментопатии MTHFR и замещения недостатка эндогенных активных фолатов.

★ ★ ★

ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ВРТ

ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ВРТ В ДИСКОРДАНТНЫХ ПАРАХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ У МУЖЧИНЫ

О.Н. Булдина[1], Т.В. Быкова[1], М.Т. Тугушев[2]

[1]ООО «Центр семейной репродукции» группы компаний «Мать и Дитя», Самара, Россия;[2]кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики Самарского государственного медицинского университета, Самара, Россия

Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Самарской области превышает в 2,6 раза показатели Российской Федерации. По данным Самарского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, в Самарской области на 01.11.16 зарегистрировано 34 377 человек, живущих с ВИЧ, что составляет 1071,2 на 100 тыс. населения. За 2016 г. в Самарской области выявлено 3339 ВИЧ-позитивных пациентов (2045 мужчин и 1294 женщины), из них 70% находится в репродуктивном возрасте от 21 года до 40 лет. В результате проведения эпидемиологических расследований с целью выявления основного пути передачи ВИЧ в Самарской области с 2012 г. на первое место вышел гетеросексуальный путь и в 2016 г. составил 61%.

Риск инфицирования составляет от 0,1 до 0,2% на один незащищенный половой контакт. Вероятность инфицирования значительно возрастает в случае высокой вирусной нагрузки, наличия инфекций, повреждений слизистой половых органов. Вирусная нагрузка (ВН) в сперме на порядок ниже ВН в крови. Однако у некоторых мужчин ВН в сперме превышает ВН в плазме. Риск незащищенного секса только в период овуляции для женщины около 8% (J. Wilde. Treatment of hemophilia. 2008;26; E. van Leeuwen, et al. *The Journal of Medicine*. 2009;67:8:322-327).

С 2012 г. в ВИЧ-дискордантных парах рекомендовано проведение ВРТ с целью снижения риска инфицирования. В качестве контроля и защиты сперма должна быть проверена на РНК ВИЧ до того, как образец будет использован для лечения. Около 3—8% остаются позитивными и не могут быть использованы. Сперма может быть заражена ВИЧ из-за семенной плазмы или лейкоцитов. Заражение лейкоцитами во время обработки спермы, как полагают, является источником большинства ВИЧ в суспензии отмытой спермы (Nicopoullos и соавт., 2010). Некоторые вирусные частицы свободны в сперме (Кисслинг, 2005). До получения результата ПЦР отмытый образец спермы можно хранить при комнатной температуре при 4 °С или криоконсервированным. Обнаружено, что образцы спермы, содержащие 1000—50 000 копий вирусной РНК/мл, не содержали ВИЧ после стадии центрифугирования с градиентом плотности. В образцах, содержащих 10 000—500 000

копий вирусной РНК/мл, наблюдалось полное удаление вируса только после всплытия в градиентах. В некоторых образцах, содержащих 1—3 млн копий вирусной РНК/мл, наблюдается сохранение вирусной РНК после 2 стандартных процедур промывания. Эти данные свидетельствуют о том, что эффективность отмывки спермы и удаление ВИЧ-1 зависит от количества вируса, присутствующего в образце.

Цель исследования — оценить эффективность отмывки спермы у мужчин с ВИЧ-инфекцией в зависимости от вирусной нагрузки в крови. Оценить эффективность ВРТ в дискордантных парах.

Материал и методы. В нашей клинике репродуктивная помощь ВИЧ-дискордантным парам проводится в два этапа. На первом этапе мужчина проходит обследование перед ВРТ, получает заключение инфекциониста, проводится отмывка спермы с последующим тестированием и криоконсервацией при отрицательном результате на ВИЧ. На втором этапе проводится подготовка женщины и проведение этапов ВРТ с размороженными сперматозоидами. Метод оплодотворения — ИКСИ.

С апреля 2014 г. по май 2015 г. проведены 63 отмывки эякулята с последующим тестированием на ВИЧ. На момент сдачи спермы 40% мужчин имели 3-ю стадию (субклиническую) и 60% 4-ю стадию (вторичных заболеваний) в фазе ремиссии. Вирусная нагрузка в крови мужчин перед сдачей эякулята на отмывку была ниже предела обнаружения в 40% случаев (менее 250 коп/мл в 36% случаев), от 1000 до 10 000 коп/мл в 30% случаев, от 50 000 до 100 000 коп/мл в 4% случаев. Сбор эякулята проводился в 7:00 на фоне стандартной подготовки. Обработка спермы проводилась в градиентах плотности сред (нижний 80%, верхний 40%) с двукратной отмывкой в HEPES-буфере. Тестирование на ВИЧ методом ПЦР проводилось в Самарском областном центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями с использованием набора реагентов РеалБест РНК ВИЧ, чувствительность — 20 МЕ/мл (11,6 копий/мл) РНК ВИЧ-1. В 12:00 при получении отрицательного результата тестирования проводилась криоконсервация оставшегося образца отмытых сперматозоидов. При получении положительного результата тестирования на ВИЧ отмытый образец спермы утилизировался. Хранение отмытых образцов спермы осуществляется в отдельном сосуде Дюара, имеющем маркировку.

В 3 случаях отмывка и тестирование спермы проводились в цикле ВРТ в день пункции фолликулов в связи с неудовлетворительными результатами предыдущего цикла ВРТ.

В одном случае ВРТ проводилось с использованием единичных тестикулярных сперматозоидов, полученных в день пункции фолликулов. Обработка проводилась путем двукратной отмывки в HEPES-буфере. Тестирование на ВИЧ в день пункции фолликулов, оплодотворение методом ИКСИ 2 ооцитов, полученных у женщины 38 лет с низким овариальным резервом.

Результаты. Из 63 отмывок спермы у 54 мужчин при тестировании на ВИЧ положительный результат получен в 5 (7,9%) образцах у 4 мужчин. В одном случае положительного результата на ВИЧ в отмытой сперме вирусная нагрузка в крови была ниже предела обнаружения, в одном менее 250 коп/мл. 58 образцов спермы 50 мужчин стали доступны для ВРТ. Воспользовались 46 отмытыми образцами спермы. Проведено 46 циклов ВРТ. 24 цикла закончились переносом эмбрионов. ЧНБ на перенос составила 41,6% — 10 беременностей, из них 2 двойни, одна монозиготная. В случае дизиготной двойни антенатальная гибель одного плода в 34 нед, рожден 1 здоровый ребенок. 17 циклов криоконсервации всех эмбрионов, 5 циклов — остановка развития эмбрионов. Перенос размороженных эмбрионов — 24 цикла. ЧНБ на перенос составила 58,3% — 14 беременностей, из них 1 двойня (несостоявшаяся в 7 нед, рожден 1 здоровый ребенок). Всего родилось 14 здоровых детей у 13 семейных пар, 6 одноплодных беременностей прогрессирует, 3 беременности — неразвивающиеся до 12 нед.

Выводы. Отмывка спермы не исключает наличия в ней вирусной нагрузки даже при отсутствии таковой в сыворотке крови. Тестирование и утилизация инфицированного образца обязательны. Тестирование на ВИЧ можно провести отмытым тестикулярным сперматозоидом. Эффективность программ ВРТ в дискордантных парах высокая. Рожденные дети здоровы, наблюдение за здоровьем детей продолжается.

* * *

ПРИЧИНЫ НИЗКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ ЭКО У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК

Т.А. Назаренко, К.В. Краснопольская, К.М. Исакова

ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва, Россия

Актуальность проблемы безопасной и эффективной реализации репродуктивной функции ВИЧ-инфицированными пациентками, в решении которой методам вспомогательной репродукции отводится ключевая роль, не вызывает сомнения. Специалисты, использующие программы ЭКО для достижения беременности у ВИЧ (+) женщин, указывают на низкую эффективность лечения — 15—20% беременностей.

Цель исследования — оценить эффективность программ ЭКО у ВИЧ-инфицированных пациенток и установить причины неуспеха лечения.

Материал и методы. Проведено 90 попыток ЭКО у 60 супружеских пар, из них инфицированных женщин было 32, здоровых, из дискордантных супружеских пар — 28. Все инфицированные пациентки получали АРТ в течение от 10 мес до 7 лет, уровень РНК вируса в крови либо не определялся, либо был менее 40 коп/мл, а уровень CD4 более 380 клк/мкл. Пациентки не

различались по возрасту и состоянию овариального резерва. Программы ЭКО проводили по общепринятым методикам, «длинные» протоколы с аГнРГ использованы в 60%, протоколы с антГнРГ — в 40% случаев.

Результаты. При трансвагинальной пункции яичников в группе инфицированных женщин получено в среднем 81,5% ооцитов MII, среди негативных пациенток 84,4%, что достоверно не различалось. «Бедный» и субоптимальный ответ зарегистрирован у 12,5% позитивных женщин и у 10,7% негативных. Не было случаев прекращения программы вследствие отсутствия роста фолликулов у позитивных и негативных пациенток. Оплодотворение в группе позитивных женщин произошло в 75,1%, негативных — в 78,3%, что достоверно не различалось. Показатели эмбриогенеза были значительно хуже у инфицированных пациенток по сравнению с неинфицированными. Так, на 3-й день культивирования эмбрионов хорошего качества (8А, В, 6А) в группе инфицированных было 47,1% от общего числа полученных эмбрионов, тогда как у негативных женщин 70,7%. Среди ВИЧ-инфицированных в 36,8% случаев произошел так называемый «арест эмбриогенеза», когда эмбрионы перестали развиваться. У инфицированных пациенток образование бластоцист произошло в 22,0%, тогда как среди негативных пациенток в 41%. Частота наступления беременности у позитивных женщин составила 22,6% среди вступивших в программу и 30,8% среди тех, кому переносили эмбрионы. Среди негативных пациенток эти цифры составили 35,1 и 39,4% соответственно. Полученные данные позволяют обоснованно утверждать наличие так называемого «ооцитарного фактора» у ВИЧ-инфицированных пациенток, т.е. плохого качества яйцеклеток, о чем свидетельствует «арест эмбриогенеза», плохие показатели дробления эмбрионов, низкая частота формирования бластоцист, низкая частота наступления беременности, в случаях, если инфицирована женщина, тогда как при наличии инфекции у мужчины и здоровой женщины, параметры эмбриогенеза и частота наступления беременности вполне удовлетворительные. Подтверждением этого факта служит и физиология развития эмбриона, когда первый период эмбриогенеза обеспечивает именно ДНК ооцита, а ДНК сперматозоида активируется после 6-х суток его развития.

В литературе представлены довольно широкие побочные эффекты препаратов, используемых для АРТ, особенно нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Еще в 1999 г. Brinkman впервые описал дегенерацию митохондрий соматической клетки под воздействием НИОТ, на сегодня доказана митохондриальная токсичность препаратов этой группы и степень ее выраженности у отдельных лекарственных средств. Развитие осложнений специалисты связывают именно с воздействием препаратов на митохондрии клетки. Более того, в 2012 г. Hukezali, а в 2013 г. Leensyah показали, что НИОТ ингибируют теломеразу, происходит укорочение теломеров и старение клетки. Мы не встретили работ, изучающих влияние нуклеозидных ин-

гибиторов обратной транскриптазы на ооцит, но представленные данные о митохондриальной токсичности препаратов АРТ как нельзя лучше подтверждают предположении о наличии «ооцитарного фактора» у ВИЧ-инфицированных пациенток, что является причиной низкой частоты наступления беременности. Следует отметить, что ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы не обладают таким токсическим эффектом, но формируют выраженную резистентность вируса и не могут использоваться в качестве монотерапии при лечении ВИЧ-инфицированных больных. В этой связи мы посчитали целесообразным проводить перед программой ЭКО подготовительное лечение, используя следующие мероприятия: откладывать лечение, если пациентка в течение ближайших 3 мес болела ОРВИ или другой инфекцией, или же жаловалась на недомогание при первичной консультации; назначать подготовительную терапию: метаболическую (омега-3, вобэнзим), витамины, фолиевую кислоту; по согласованию с врачом-инфекционистом и по его рекомендации при клинических и лабораторных признаках иммунодефицита параллельно с АРТ с иммунозаместительной целью назначать иммуноглобулин человека нормальный (октагам, гамунекс, интратект); при наличии герпетической инфекции рекомендовать прием ацикловира 200 мг 5 раз 10—20 дней + местная обработка мазью ацикловир в течение 3 нед; строго по согласованию и рекомендации врача-инфекциониста перед программой ЭКО целесообразно менять препараты АРТ на менее токсичные: эфавиренз на дарунавир (презиста) 800 мг 1 раз в день (не рекомендуется при тяжелой печеночной недостаточности), усиленный ритонавиром 100 мг 1 раз в сутки; требовать обязательное использование презерватива при половой жизни, соблюдения правильного образа жизни, полноценного диетического питания; подготовку проводить не менее 3 мес; для отбора лучших эмбрионов культивировать полученные эмбрионы до 5-го дня (стадия бластоцисты), переносить одну бластоцисту, оставшиеся консервировать; шире использовать перенос предварительно консервированных эмбрионов в нестимулированном цикле.

Выводы. Проведенный анализ эффективности программ ЭКО у ВИЧ-инфицированных пациенток из дискордантных и конкордантных пар показал, что частота наступления беременности на попытку лечения ниже при наличии инфекции у женщины. Установлены достоверно худшие показатели раннего эмбриогенеза у ВИЧ (+) женщин: отмена переноса вследствие остановки дробления эмбрионов в 36,8% случаев у инфицированных пациенток, образование бластоцист произошло в 22,0%, тогда как среди негативных пациенток в 41%. Высказано предположение о повреждающем действии АРТ (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы) на митохондриальный комплекс ооцита, приводящее к дефектам раннего эмбриогенеза. Разработана паллиативная подготовительная терапия, что позволило повысить эффективность лечения методом ЭКО на 5,6%.

ЭНДОМЕТРИОЗ И БЕСПЛОДИЕ

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОМЕТРИОЗА

Ф. Сорби, А. Маттей, С. Ваннуччини, М. Фамбрини, Ф. Петраглия

Кафедра биомедицинских, экспериментальных и клинических наук, акушерства и гинекологии, Университет Флоренции, Флоренция, Италия

Основной целью лечения эндометриоза является облегчение боли через консервативное лечение, хирургическое вмешательство или вспомогательные репродуктивные технологии, если речь идет о лечении бесплодности. Роль хирургии в данном вопросе определена далеко не полностью, поскольку рецидив эндометриоза после операции оценивается примерно в 20% в течение 2 лет и от 40 до 50% в течение 5 лет. Оптимальным выбором для устранения симптомов болезни становится лечение лекарственными препаратами, применяемое в качестве первой линии терапии. Тем не менее на текущий момент болезнь считается хроническим воспалительным заболеванием и требует длительного лечения.

Долгое время «золотым стандартом» лечения считались аналоги ГнРГ. Они действуют как промежуточное звено за счет ингибирования секреции эстрогена, однако область их применения ограничивается высоким риском возврата симптомов (у 50% пациенток рецидив возникает в течение 6 мес после завершения лечения) и побочными эффектами, которые связывают с наступлением преходящего фармакологического климакса.

В настоящее время основным лекарственным препаратом считаются прогестины, поскольку их можно безопасно принимать долгое время, они не такие дорогие и, как правило, пациентки их хорошо переносят. Прогестины подавляют резистентность к прогестерону. Диеногест показан при болях, связанных с эндометриозом, за счет своего противовоспалительного эффекта (снижает уровень простагландина E2, IL-6, IL-8 и моноцитарного хемоаттрактант белка-1) и ингибирующего эффекта для ароматазы и нейро- и ангиогенез. Долгосрочное лечение диеногестом снижает восприятие боли при нарушении менструального цикла у 3—7% пациенток; уменьшение тазовой боли сохраняется, как минимум, в течение 6 мес после завершения курса лечения. Другие прогестины можно вводить внутрь матки или внутрь влагалища. В частности, левоноргестрел-IUD или вагинальный даназол являются эффективными препаратами для лечения прямокишечно-влагалищного эндометриоза.

В случае долгосрочного лечения выбор между консервативным или хирургическим методом лечения зависит от возраста, симптоматики, феноти-

па эндометриоза (эндометриоз яичников, брюшной полости или глубокий инфильтративный эндометриоз) и числа перенесенных хирургических операций. Если пациентка выражает желание забеременеть, основным методом лечения можно считать вспомогательные репродуктивные технологии.

Индивидуальный метод лечения предполагает подбор лечения эндометриоза с учетом симптоматики пациентки и фактора времени, с приоритетом в выборе терапевтического метода лечения молодых женщин, что позволяет прибегать к хирургическому вмешательству исключительно в оптимальное время.

* * *

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОМЕТРИОЗА ИМЕЕТ ПРЕИМУЩЕСТВА

Г. де Кандолле, Женева

Эндометриоз является распространенным заболеванием, наблюдаемым примерно у каждой пятой женщины репродуктивного возраста. Это касается более 50% женщин с болями в области малого таза и/или бесплодием. Наиболее распространенные симптомы включают дисменорею, диспареунию, меноррагию и бесплодность.

Вопрос, который мы рассматриваем в этом докладе, заключается в том, является ли операция благоприятной для бесплодной пациентки.

В зависимости от расположения эндометриоза его лечение может повысить репродуктивную функцию или отрицательно повлиять на нее, вызвав поражение придатков, приведя к образованию спаек или уменьшив резерв яичников. Мы попытаемся определить, когда будет необходим хирургический подход, в частности, чтобы исключить злокачественную опухоль. После подтверждения диагноза необходимо определить, когда необходимо пройти лечение, а когда отложить его до момента после рождения ребенка.

Нет убедительных доказательств (РКИ) того, что операция окажет благоприятное воздействие на репродуктивную функцию. Причина, конечно, отчасти объясняется большим разнообразием условий. Боль является важной темой для рассмотрения.

При эндометриозе легкой или средней формы, выявленном при лапароскопии, поверхностные имплантаты необходимо лечить путем удаления, коагуляции, обращая внимание на то, чтобы не повредить внутренние структуры и/или не образовать спайки.

При глубоком инфильтрирующем эндометриозе, видимо, не существует опасности для репродуктивной функции при хирургическом удалении узлов, и можно говорить даже о преимуществе, если принимать во внимание

тщательность, с которой предпринимаются попытки сохранить яичники и фаллопиевы трубы и избежать образования спаек.

При эндометриоидной кисте яичников важно не повредить ткань яичников. После получения гистологических доказательств лечение может быть проведено после беременности. Хирургического лечения аденомиоза у бесплодных пациенток не существует.

Бесплодной пациентке с эндометриозом, вероятно, лучше всего поможет специалист в области репродуктивной хирургии. По возможности, такой специалист должен пройти специальную подготовку по микрохирургии и иметь интерес к вопросам репродуктологии.

* * *

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ

А.С. Гаспаров, С.Л. Вартанян, А.Э. Тер-Овакимян, А.А. Дутов, О.Э. Барабанова, Д.С. Титов

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН, Москва, Россия

В настоящее время остаются приоритетными вопросы хирургического лечения доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников, частота которых среди оперативных вмешательств у женщин репродуктивного возраста составляет 7—25%.

Цель исследования — оценка овариального резерва и отдаленных результатов хирургического лечения пациенток репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников и бесплодием.

Материал и методы. В исследование включены 120 пациенток с бесплодием и эндометриоидными кистами яичников размером 5—6 см. 1-ю группу составили 60 пациенток, у которых было проведено оперативное лечение по инновационной технологии цистэктомии; 2-ю группу составили 60 пациенток, у которых было проведено оперативное лечение по рутинной технологии цистэктомии. Изучены гормональные, эхографические и допплерометрические показатели овариального резерва до и после оперативного лечения. В послеоперационном периоде реализация репродуктивной функции осуществлялась естественным путем, а также с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Мужской фактор бесплодия был исключен. Оценка наступления беременности производилась на протяжении 36 мес от момента оперативного лечения.

Результаты. У пациенток 1-й группы отмечено достоверно более выраженное снижение овариального резерва после операции по сравнению с па-

циентками 2-й группы. Частота наступления маточной беременности в 1-й и 2-й группе составляла 58 и 36,6% соответственно. При этом частота наступления спонтанной беременности в 1-й группе — 25%, а во 2-й группе — 10%. Все остальные маточные беременности получены с помощью программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Выводы. Инновационная технология цистэктомии является методом выбора и позволяет максимально сохранить овариальный резерв пациенток по сравнению с рутинной технологией цистэктомии. При отсутствии спонтанной маточной беременности в течение 12 мес после оперативного лечения по поводу эндометриоидных кист яичников рекомендовано использование методов вспомогательных репродуктивных технологий.

* * *

ОСОБЕННОСТИ СЕКСУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ

Е.Д. Дубинская, А.А. Дутов, Н.В. Лаптева, Я.С. Лукьянова, С.Л. Вартанян

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН Минобрнауки России, Москва, Россия

Вопросы качества жизни и сексуальной функции в настоящее время являются одними из наиболее обсуждаемых в большинстве стран мира. По данным популяционных исследований Всемирного исследовательского фонда эндометриоза (WERF), в настоящее время эндометриозом болеют более 176 млн женщин в мире (до 10% женщин репродуктивного возраста). Одна из самых закрытых, интимных сторон жизни человека — сексуальность. Несмотря на то что изучению качества жизни и сексуальной функции у женщин с эндометриозом уделяется достаточное внимание, в литературе не представлены данные об особенностях пациенток с эндометриоидными кистами яичников в зависимости от состояния овариального резерва (ОР), что послужило основой для настоящего исследования.

Цель исследования — оценка качества жизни и сексуальной функции пациенток с эндометриоидными кистами яичников в зависимости от состояния овариального резерва.

Материал и методы. Всего в исследование были включены 100 пациенток с эндометриоидными кистами яичников в возрасте от 23 до 35 лет, которые были разделены на две группы в зависимости от состояния ОР: основная группа 55 (55%) — пациентки с низким ОР (АМГ менее 2 нг/мл) и группа контроля 45 (45%) — пациентки с нормальным ОР. Все пациентки не были заинтересованы в беременности и предохранялись барьерными методами контрацепции. Из исследования были исключены пациентки с бес-

плодием, чтобы не получить искажения результатов за счет влияния этого фактора на показатели качества жизни и сексуальной функции. Оценка уровня качества жизни и подсчета индекса сексуальной функции проводилась с помощью опросников — анкета оценки индивидуального качества жизни и опросник для подсчета индекса сексуальной функции у женщин (Female Sexual Function Index — FSFI, 2000).

Результаты. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о снижении качества жизни и сексуальной функции у пациенток с эндометриоидными кистами яичников и низким ОР. Средний уровень качества жизни у пациенток с низким ОР составил 31,45%, в то время как у пациенток с нормальным ОР — 46,11%. Средний общий балл индекса сексуальной функции у пациенток с низким ОР — 16,6 балла, а у пациенток с нормальным ОР — 24,3 балла.

Выводы. Снижение ряда параметров качества жизни и сексуальной функции у пациенток с эндометриоидными кистами яичников и сниженным ОР является актуальной медицинской проблемой. По всей вероятности, имеют место взаимосвязанные изменения, связанные с нарушением биохимических процессов, обусловленных снижением действия эстрогенов. Фактически снижение ОР у пациенток с эндометриоидными кистами подобно биохимической ситуации у женщин с преждевременным истощением яичников и у женщин в перименопаузе.

Очевидно, что контингент пациенток с эндометриоидными кистами и сниженным ОР заслуживает особенного внимания не только со стороны акушера-гинеколога, но и медицинского психолога. Биохимические и гормональные механизмы, ответственные за выявленные нарушения, являются основанием для дальнейших научных исследований.

* * *

ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ И ЭНДОМЕТРИОИДНЫЕ КИСТЫ ЯИЧНИКОВ: КЛИНИКО–ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

Е.Д. Дубинская, А.А. Дутов, Я.С. Лукьянова, И.А. Бабичева, А.Б. Липень

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН Минобрнауки России, Москва, Россия

По данным популяционных исследований Всемирного исследовательского фонда эндометриоза (WERF), в настоящее время эндометриозом болеют более 176 млн женщин в мире (до 10% женщин репродуктивного возраста). Наиболее частым проявлением генитального эндометриоза является эндометриоидное поражение яичников. Эндометриоидные кисты диагно-

стируют у 20—40% пациенток с эндометриозом. Наличие эндометриоидных кист яичников (ЭЯ) приводит к повреждению окружающей ткани яичника и снижению овариального резерва (ОР).

Цель исследования — определение клинико-лапароскопических особенностей пациенток с первичным бесплодием и ЭЯ в зависимости от показателей овариального резерва.

Материал и методы. В исследование были включены 100 пациенток репродуктивного возраста с первичным бесплодием и ЭЯ. Критериями включения пациенток в исследование являлись репродуктивный возраст от 20 до 35 лет, отсутствие беременности в течение одного года при регулярной половой жизни, отсутствие предшествующих операций на яичниках, регулярный менструальный цикл. Пациентки были разделены на две группы в зависимости от состояния ОР: основная группа — 55 (55%) пациенток с низким ОР (антимюллеров гормон — АМГ менее 2 нг/мл) и группа контроля — 45 (45%) пациенток с нормальным ОР (АМГ более 2 нг/мл). Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерных программ IBM SPSS Statistics 21.0.0.0 и Statistica 10,0 for Windows. Различия между группами считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты. Результаты исследования свидетельствуют о том, что у пациенток с низким ОР эндометриомы диаметром более 5 см встречались в 1,5 раза чаще, чем у пациенток с нормальным ОР, в то время как частота обнаружения ЭЯ менее 4 см в группах обследуемых больных достоверно не различалась. В группе с низким ОР двустороннее поражение ЭЯ встречалось в 65,5%, что достоверно выше, чем в группе с нормальным ОР (40%). Локализация кист в области воронкотазовой связки (32,7%) и собственной связки яичника (45,5%) чаще встречались у пациенток с низким ОР, а «краевое» расположение (77,8%) в группе с нормальным ОР ($p<0,05$). Это, вероятнее всего, связано с поражением основной сосудистой системы яичника, способствующим нарушению его питания и функций. Немалую роль играет и плотность прикрепления капсулы кисты: у пациенток с низким ОР в 67,3% вызывало значительные сложности вылущивания капсулы («трудноотделяемая» капсула), что существенно выше, чем у пациенток с нормальным ОР, где выделение капсулы не вызывало технических сложностей в 80% — «легкоотделяемая» капсула. У пациенток с нормальным ОР чаще определялась 1—2-я степень НГЭ (64,4%), в группе с низким ОР — 3—4-я степень НГЭ (74,5%).

Выводы. Проведенный анализ лапароскопических особенностей ЭЯ и показателей ОР позволяет сделать вывод о том, что по всей вероятности особенности локализации и характеристики капсулы ЭЯ играют существенную роль в повреждении ОР и влиянии на фертильность.

* * *

СОЧЕТАНИЕ ЭНДОМЕТРИОЗА И СПКЯ: ВЛИЯНИЕ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКО

А.А. Маколкин[1], А.С. Калугина[1], М.В. Чежина[1], С.Л. Воробьев[2]

[1] «АВА–Петер», Санкт-Петербург, Россия; [2]Национальный центр клинико-морфологической диагностики, Санкт-Петербург, Россия

Эндометриоз (Э), являясь хроническим рецидивирующим заболеванием, приводящим к бесплодию и акушерским потерям, может сочетаться с другими видами патологии.

Цель исследования — изучение влияния сочетания Э и синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) на результаты лечения методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материал и методы. В исследование были включены 118 пациенток с бесплодием (158 «свежих» циклов ВРТ и 24 цикла переноса размороженных эмбрионов), проходивших лечение в клинике «АВА–Петер» с 2013 по 2015 г. Диагноз эндометриоза установили во время проведения лапарогистероскопии в соответствии с классификацией ASRM. Диагноз СПКЯ установили по критериям Роттердамского консенсуса. Диагноз подтверждался гистологически. После установки диагноза пациенткам проводилось лечение методами ВРТ.

Все пациентки были разделены на три группы: группа А — с эндометриозом (69 пациенток, 84 цикла ВРТ); группа Б — пациентки с СПКЯ (26 пациенток, 41 цикл ВРТ); группа В — пациентки с сочетанием Э и СПКЯ (23 пациентки, 33 цикла ВРТ). Группа А была разделена в соответствии с классификацией ASRM: подгруппа А1 с I—II стадией эндометриоза (55 случаев) и подгруппа А2 с III—IV стадией эндометриоза (35 случаев). Группа В дополнительно была разделена по типу протокола контролируемой овариальной стимуляции (КОС): подгруппа с протоколами с антГнРГ В1 — 21; подгруппа с длинными протоколами с аГнРГ В2 — 12. Были проанализированы исходы лечения методами ВРТ во всех группах.

Результаты. При проведении КОС максимальная доза препаратов ФСГ требовалась у пациенток с Э: А2 — 21 7292±16 428 МЕ; А1 — 190 260±9826 МЕ против Б — 170 898±12 975 МЕ и В — 157 743±8676 МЕ. Количество полученных ооцитов MII максимальным было в группе В — 1219±127. В остальных группах: Б — 1094±113; А1 — 894±103; А2 — 625±087. Напротив частота наступления беременности в расчете на перенос эмбрионов (ЧНБ) в группе В оказалась минимальной — 30,3%, схожая ЧНБ в группе А2 — 32,35%. В группах А1 и Б: 48,0 и 48,78% соответственно. Частота родов живым плодом (ЧР) была минимальна в группе А2 — 14,71%; в группе В — 18,18%. ЧР в группах А1 и Б были сопоставимы: 34,0 и 34,15% соответственно. При этом ЧНБ в группе В1 составила 14,29%, в группе В2 — 58,33%. ЧР в этих группах: 4,76 и 41,67% соответственно. При изучении результатив-

ности протоколов переноса размороженных эмбрионов установлена ЧНБ FR в группе Б — 30,0% (*n*=3); в группе В — 50% (*n*=7). ЧР составила в группе Б — 20,0% (*n*=2); в группе В — 50,0% (*n*=7).

Выводы. Требуется дальнейшее всестороннее изучение сочетания Э и СПКЯ. При проведении лечения бесплодия методами ВРТ следует максимально индивидуализировать протоколы КОС: у пациенток с сочетанием Э и СПКЯ предпочтительны протоколы с аГнРГ и проведением затем отсроченного переноса размороженных эмбрионов. В период подготовки к переносу размороженных эмбрионов возможно назначение гормонотерапии эндометриоза для улучшения акушерских исходов.

* * *

ЭНДОМЕТРИОЗ И ВРТ

В.Ю. Смольникова, Е.А. Калинина

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) встречается у 5—10% женщин репродуктивного возраста. Частота выявления эндометриоза при лапароскопии, в том числе проводимой с целью уточнения причины бесплодия, составляет 20—55%. Среди обращающихся в центры вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для проведения ЭКО более 30% пациенток имеет НГЭ.

Цель исследования — выявить молекулярные механизмы бесплодия при эндометриозе у женщин, проходящих лечение бесплодия методами ВРТ.

Результаты. Среди выявленных молекулярных механизмов бесплодия при эндометриозе следует отметить многоуровневое негативное влияние эндометриоза на последовательные этапы формирования ооцитов, процессы оплодотворения, раннего эмбриогенеза и имплантации. Фолликулогенез при наличии НГЭ характеризуется нарушениями стероидогенеза, синтеза простагландинов, присутствием повышенного количества иммунокомпетентных клеток (В-лимфоцитов, NK-клеток, измененным соотношением моноцитов-макрофагов). Провоспалительные изменения фолликулярной жидкости оказывают влияние на оогенез, при этом отмечается удлинение фолликулиновой фазы, уменьшение размера доминантного фолликула, активация апоптоза клеток кумулюса. На процесс оплодотворения может оказывать негативное влияние измененный состав перитонеальной жидкости, которая нарушает подвижность сперматозоидов, вызывает активацию апоптоза сперматозоидов, препятствует адекватной акросомальной реакции и прикреплению к *zonae pellucida*. В перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом отмечено повышенное содержание активированных макро-

фагов, IL-1, TNF, протеаз, антиэндометриальных аутоантител, лимфоцитов.

Ранние этапы эмбриогенеза также подвержены особому влиянию эндометриоза, при этом могут наблюдаться аномалии дробления, ядерные и цитоплазматические нарушения, аномальный хетчинг, эпигенетическое репрограммирование эмбриона, функциональная незрелость *zonae pellucida*.

Нарушение восприимчивости эндометрия в условиях эндометриоза (снижение экспрессии молекул адгезии αvβ-интегрина, L-селектина, предецидуализация эндометрия вследствие повышенного синтеза простагландинов, дисрегуляции экспрессии генов секреторной трансформации) приводят к нарушению процесса имплантации и так называемому «эндометриальному бесплодию». В последнее время уделяется особое внимание эпигенетическим механизмам бесплодия при эндометриозе. Показано, что гиперметилирование генов HOXA10 и HOXA11, ответственных за рост и пролиферацию *de novo*, децидуализацию эндометрия, приводит к резистентности к прогестерону в эутопическом эндометрии.

Выводы. Таким образом, эндометриоз приводит к альтерации функции ооцита, сперматозоида, эмбриона, эндометрия вследствие дефектного синтеза факторов роста, рецепторов, что приводит к нарушению трансдукции. Прогрессирование эндометриоза ухудшает прогноз наступления беременности. Показания для проведения ЭКО и ПЭ при эндометриозе — освобождение гамет и эмбрионов от негативного влияния провоспалительных агентов перитонеальной жидкости. Хирургическое лечение повышает частоту наступления беременности, возможно, за счет улучшения условий имплантации.

★ ★ ★

ЭНДОСКОПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ

РЕПРОДУКТИРОВАННАЯ ХИРУРГИЯ В XXI ВЕКЕ

Ф.Р. Конинкс*, А. Уссиа, Л. Адамян***, В. Гомель******

*Профессор медицины в акушерстве и гинекологии, Левенский католический университет (Бельгия); Оксфордский университет, заслуженный консультант, Великобритания; Католический университет, Рим; Московский государственный университет; ** Итальянско-бельгийская группа, Вилла дель Розарио; Католический университет, Рим, Италия; *** Отдел хирургической гинекологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия; Кафедра репродуктивной медицины и хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета, Москва, Россия; **** Кафедра акушерства и гинекологии Университета Британской Колумбии, Женская консультация, Ванкувер, Британская Колумбия, Канада

Показатели фертильности после хирургического лечения по поводу бесплодия по сравнению с ЭКО —ведущий в тупик спор. Это пример неправильного использования основанной на доказательствах медицины.

Первый клинический вопрос заключается в том, когда в обследовании для постановки диагноза «бесплодие» использовать диагностическую лапароскопию. Очевидно, что у женщин, испытывающих сильные боли и/или имеющих хирургические вмешательства на малом тазе в анамнезе, ввиду риска тяжелого эндометриоза и образования спаек. Процедуру предпочтительно выполнять для всех женщин, которые не могут забеременеть в течение 2 лет, чтобы не пропустить заболевание на ранней стадии, не терять время, особенно что касается женщин более зрелого возраста, а также чтобы избежать ненужных процедур ЭКО.

Второй клинический вопрос состоит в том, следует ли выполнять операцию во время диагностической лапароскопии. Исключение второго хирургического вмешательства имеет очевидные преимущества, однако, в этом случае встает вопрос достаточной квалифицированности гинеколога, выполняющего диагностическую лапароскопию. Врач должен иметь навыки гистероскопического и лапароскопического вмешательства, включая миомэктомию, разделение спаек, овариолизис и лечение эндометриоза. Повреждение яичников должно быть минимальным, а иссечение глубокого эндометриоза должно быть полным, включая область вокруг уретры и стенки

кишечника. Образование послеоперационных спаек должно быть минимальным, что требует быстроты в проведении операции и привлечения опытного хирурга. Важно осознавать, что бóльшая часть таких вмешательств проводится по гинекологическим основаниям, при этом увеличение фертильности — лишь сопутствующий результат. Тут остро встает вопрос качества хирургической операции и образования послеоперационных спаек, которых в наше время можно полностью избежать, если операция проводится опытным хирургом в приемлемых условиях. Также важны навыки проведения хирургических вмешательств специалистов по ЭКО.

После проведения диагностической лапароскопии и операции следует определить период ожидания наступления естественной беременности или направления на ЭКО.

Будут рассмотрены проблемы, вызванные отступлением от такого клинического подхода, включая, по меньшей мере, ЭКО с ректовагинальным узелком, которое ухудшает эндометриоз или приводит к перфорации кишечника во время беременности, некачественное хирургическое вмешательство, приводящее к образованию спаек и повреждениям яичников, более низкому суммарному показателю наступления беременности и большей финансовой нагрузке для населения.

* * *

ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НЕПОЛНОЦЕННОГО РУБЦА НА МАТКЕ

М.Т. Тугушев[1], А.Ю. Климанов[2], Е.А. Скачкова[3]

[1]ЗАО «Медицинская компания ИДК», Самара, Россия; [2]кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики Самарского государственного медицинского университета, Самара, Россия; [3]Медицинская компания ИДК», Самара, Россия

Распространенность оперативного родоразрешения привела к увеличению количества неполноценных рубцов на матке после кесарева сечения. Хирургическая коррекция данной патологии на прегравидарном этапе в ряде случаев может быть наиболее предпочтительным методом. Малое количество исследований и недостаточное раскрытие проблемы в мировой научной литературе диктуют необходимость в накоплении и анализе имеющегося опыта.

Цель исследования — оценить результаты хирургической коррекции неполноценного рубца на матке после кесарева сечения.

Материал и методы. В исследование были включены 32 пациентки с рубцом на матке после кесарева сечения. Всем пациенткам было выполнено ультразвуковое исследование рубца при планировании беременности. Оце-

нивалась толщина интактного миометрия в области рубца, кровотоки, выраженность рубцовых изменений и наличие ниши, ее глубина и ширина. При подозрении на неполноценный рубец, пациентке выполнялась офисная гистероскопия с целью диагностики наличия ниши и визуальной оценки области рубца. Основным критерием полноценности являлась минимальная толщина миометрия в области послеоперационного рубца. Толщина миометрия менее 3 мм считалась признаком неполноценности рубца. Средняя толщина миометрия до операции составила 1,75 мм (от 0 до 2,9 мм). Всем пациенткам с неполноценным рубцом была предложена хирургическая коррекция. Учитывая необходимость в сохранении/восстановлении фертильности, всем пациенткам выполнялась пластика послеоперационного рубца с использованием лапароскопического доступа. Иссечение рубцовых тканей выполнялось с применением как механической энергии путем острого иссечения, так и при помощи ультразвукового скальпеля. Ушивание стенки матки выполнялось в 2 слоя с применением синтетического рассасывающего шовного материала. В послеоперационном периоде пациенткам выполнялся ультразвуковой мониторинг состояния рубца. Всем был рекомендован период контрацепции не менее года с последующей обязательной оценкой состояния рубца на матке перед планированием ВРТ или самостоятельной беременности.

Результаты. При ультразвуковой оценке состояния рубца после хирургической коррекции у всех пациенток толщина интактного миометрия была более 3 мм, полностью отсутствовали признаки ниши. Средняя толщина миометрия после операции составила 6,5 мм (от 5 до 10 мм). Симптомы в виде кровомазания и дисменореи (часто являются проявлением ниши рубца после кесарева сечения) исчезли у большинства женщин. У 5 пациенток за период наблюдения наступила беременность, 5 женщин в настоящее время находятся в периоде послеоперационной контрацепции. У 3 пациенток беременность наступила самостоятельно, у 2 — после программы ЭКО. Все беременности протекали без признаков неполноценности рубца. В 2 случаях — роды были самопроизвольными, в 2 — путем кесарева сечения. Осложнений родов и послеродового периода не было. Одна пациентка на момент исследования беременная, срок беременности 14 нед.

Выводы. Таким образом, выполнение лапароскопической пластики неполноценного рубца на матке позволяет скорректировать его состоятельность и снизить возможные риски последующей беременности и родов. Необходимы дальнейшие исследования для выработки четких критериев полноценности рубца и показаний к его хирургической коррекции на преграви-дарном этапе.

* * *

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ СИНДРОМА АШЕРМАНА

А.Р. Онлас, Д.В. Джакупов, Г. Хамраева

Институт репродуктивной медицины, Алматы, Республика Казахстан

Синдром Ашермана (СА) занимает особое место в структуре внутриматочной патологии и продолжает оставаться одной из важных проблем гинекологии, ввиду высокой частоты женского бесплодия, привычного невынашивания, аменореи и гипоменструального синдрома. Актуальность данного заболевания связана не только с неблагоприятным прогнозом в отношении лечения синехий, наступления последующей беременности, но и с осложненным течением гестации и родоразрешением.

Цель исследования — оценка эффективности хирургического лечения СА у пациенток с маточным фактором бесплодия. Для достижения цели были поставлены следующие задачи: оценить характер менструальной, репродуктивной функции, определить эффективность метода гистерорезектоскопического рассечения синехий у бесплодных пациенток с целью восстановления генеративной функции.

Материал и методы. Материалом исследования явились 46 женщин (в возрасте от 26 до 45 лет, средний возраст 37,2±0,7 года) с СА тяжелой степени по классификации A. Nas (2000), которые были прооперированы в отделении эндоскопической гинекологии Института репродуктивной медицины в период с 2011 по 2015 г.

Результаты. Основными жалобами были бесплодие (100%), гипоменорея (84,8%) и аменорея (15,2%). Всем 46 пациенткам было произведено гистерорезектоскопическое рассечение синехий полости матки. Двоим пациенткам данная манипуляция проводилась под контролем лапароскопии ввиду высокого риска интраоперационных осложнений. Однократная гистерорезектоскопия с последующей контрольной офисной гистероскопией была проведена 27 (58,7%) женщинам. У 12 (26,1%) женщин была необходимость повторного резектоскопического вмешательства, и 7 (15,2%) больных вышли из исследования после однократного рассечения адгезий в результате миграции. Из 39 анализируемых пациенток положительный эффект в виде восстановления менструальной функции и положительной динамики при контрольной офисной гистероскопии наблюдался у 30 (76,9%) женщин. Беременность наступила у 14 (35,9%) обследуемых. Из них самостоятельная беременность была получена у 8 (57,1%) женщин, путем программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) — 42,9%. Исход полученных беременностей распределился следующим образом: в 64,3% (9 женщин) произошел самопроизвольный выкидыш, данные пациентки

находятся на этапе подготовки к ВРТ; 14,3% (2 пациентки) — имеют срок гестации больше 22 нед и 21,4% (3 пациентки) завершили беременность срочными родами.

Выводы. Выполнение гистерорезектоскопического рассечения синехий при тяжелой степени синдрома СА позволяет улучшить менструальный статус в 76,9%, в 12,8% — восстановить генеративную функцию и стать приемлемой альтернативой суррогатного материнства у сложного контингента больных, страдающих маточным бесплодием.

★ ★ ★

ПСИХОЛОГИЯ И ЭТИКА В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ЖЕНЩИН И МУЖЧИН, ОБРАТИВШИХСЯ ПО ПОВОДУ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ МЕТОДАМИ ВРТ

Т.В. Аверина

МЦРМ, Санкт-Петербург, Россия

Основной целью данного исследования является определение психологических особенностей пациентов и использование этой информации в целях улучшения качества оказания психологической поддержки в рамках повседневной клинической практики вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Данное психологическое исследование является эмпирическим. Это означает, что все полученные данные составят эмпирический базис социологического знания. Это поможет установить и обобщить социальные факты посредством прямой и косвенной регистрации свершившихся событий, характерных для пациентов, которые проходят лечение бесплодия методами ВРТ. Способами регистрации таких знаний будет анкетирование, опрос, проективная психодиагностика.

Цель исследования — получить информацию об адаптационных характеристиках функционирования личности, определить психологические особенности пациента обратившегося по поводу лечения бесплодия методами ВРТ, составить рекомендации для врача-репродуктолога и уролога при взаимодействии с пациентами, описать особенности психологической помощи при использовании ВРТ.

Материал и методы. В экспериментальную группу включаются пациенты, обратившиеся в АО МЦРМ по поводу бесплодия, лечением которого являются методы ВРТ. Пациенты, готовящиеся или находящиеся в протоколах с использованием методов ВРТ (ЭКО, ИКСИ, программы донации ооцитов, спермы, криопротоколы, программы суррогатного материнства). Инструменты: тест Роршаха на основе адаптированной интегративной системы Экснера (таблицы валидные для исследования), тематический апперцептивный тест Генри Мюррея (таблицы валидные для исследования).

Выводы. Оценка структурного и проективного материала позволяет осветить психологические задачи, с которыми сталкивается пациент ВРТ, а именно: справляться с негативными переживаниями, сопровождающими

бесплодие (тревога, страх, агрессия, выученная беспомощность). Для улучшения психоэмоционального состояния пациента необходим комплекс мероприятий, которые осуществляет служба поддержки пациентов МЦРМ.

Люди, у которых недостаточно внутренних ресурсов, могут иметь психологические сложности во время прохождения лечения бесплодия с использованием методов ВРТ и, напротив, пациенты с хорошо сформированными копинг-стратегиями и устойчивыми механизмами защиты могут иметь наиболее положительный опыт и удовлетворенность в ходе лечения.

* * *

ПРОБЛЕМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ЭТИЧЕСКОГО ПРИНЦИПА ПРИОРИТЕТА ИНТЕРЕСОВ ПАЦИЕНТА В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Е.Г. Дубовая

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

«Медицина поистине есть самое благородное из всех искусств» — Гиппократ, V век до н.э. «Полноценная охрана здоровья народа и обеспечение условий, позволяющих ему достойно существовать и развиваться, являются критериями нравственной политики государства» (кодекс врачебной этики Российской Федерации, одобрен Всероссийским Пироговским съездом врачей 7 июня 1997 г.). За свою профессиональную деятельность врач несет моральную ответственность перед больным и медицинским сообществом, а за нарушение законов Российской Федерации — перед судом.

Закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в ст. 6 называет принцип приоритета интересов пациента. Помимо исполнения основных профессиональных обязанности от врачей и медперсонала требуется «соблюдение этических и моральных норм, а также уважительное и гуманное отношение ... при оказании медицинской помощи пациенту». Врачи должны помнить не только о своих профессиональных обязанностях, но и об этике. Есть впечатление, что как раз врачи — это сообщество с достаточно четким представлением об этике и деонтологии.

Должное информирование, разъяснение, даже при печальных последствиях медицинских вмешательств, профилактирует развитие юридических конфликтов. К сожалению, известен ряд конфликтных ситуаций, пусковым механизмом которого были негативные последствия медицинских вмешательств в сочетании с неуважительными высказываниями медицинского персонала. Медицинские работники устают, присоединяется синдром выгорания, это приводит в невыдержанным высказываниям, а затем к серьезным конфликтам. Сегодня акушерство является печальным рекордсменом в

РФ по размерам выплат компенсации морального вреда, измеряется миллионами рублей... Очевидно, что данное обстоятельство не ведет к повышению качества медицинской помощи в акушерстве и гинекологии.

Исследования конфликтов показывают, что многим пациентам в очень разных условиях не хватало, как ни странно может показаться, эмоциональной поддержки и общения с врачом (?!). Пациент центрированное здравоохранение рассматривает сегодня как путь к справедливой, эффективной и оптимальной по затратам организации общественного здравоохранения. Такая система здравоохранения предполагает большую ответственность пациентов и оптимальное использование ресурсов здравоохранения, что ведет к улучшению результатов лечения, повышению качества жизни и оптимизации расходов на здравоохранение.

Наши пациенты теперь обязаны заботиться о своем здоровье по закону (ст. 27). Кажется, это само собою разумеется, но на самом деле не все так просто и ясно. Эта простота оказывается недоступной для сознания многих из нас. Иждивенческая позиция в вопросе о собственном здоровье приводит, фактически, к новым болезням.

Таким образом, в работе врача есть область взаимоотношений с пациентом, которая затруднительна для оценки третьими лицами. Признавая значение правового регулирования в медицине вообще и наших специальностях, в частности, необходимо признать следующее. Врачу для соблюдения законодательно установленного правила о приоритете интересов пациента необходимо воспринять пожелания пациента, оценить их реальность, деликатно обсудить и корректировать ожидания, если это необходимо и, возможно, в соответствии с современными достижениями медицинской науки и общепринятыми социальными нормами и затем оказать качественную медицинскую помощь.

* * *

ВОЗМОЖНОСТИ ПСИХОАНАЛИТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ В ОТДЕЛЕНИИ ВРТ В УСЛОВИЯХ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА

Е.В. Мухамедова

Московский областной перинатальный центр, Балашиха, Москва, Россия

Работая с пациентами отделения ВРТ (вспомогательные репродуктивные технологии) как клинический психолог ставлю перед собой задачу — снизить уровень аутоагрессии женщины и вывести ее в максимально возможное ресурсное состояние. Поскольку беременность — тот период в жизни женщины, когда она, как пациент, представляет собой диаду: все, что происходит с ней, отражается на ребенке, и этот период имеет свои психоло-

гические особенности. По своему содержанию, беременность — это процесс, и очень важно помочь женщине «быть» в этом процессе, сохраняя безопасность и оптимизировать время, средства и предлагаемые условия.

Цель исследования — изучение социально-психологической характеристики бесплодной пары на базе отделения ВРТ Московского областного перинатального центра.

Материал и методы. Всего были обследованы 15 пар. Были проведены психотерапевтические беседы с подробным описанием «Интервью по привязанности», которое было разработано Калифорнийским университетом, в Беркли в 1985 г., так же были проведены рисуночные методики, разработанные доктором психологических наук Г.Г. Филипповой.

Результаты. Особенности детско-родительских отношений закладывают искаженное восприятие своего тела как у мужчин, так и у женщин, что, безусловно, имеет влияние на принятие ребенка как нового члена своей семьи. Это приводит к серьезным психологическим нарушениям на различных этапах программы ЭКО, в которую вступают пары. Пары, которые посещали занятия с психологом, проходили диагностику и достаточно серьезно прислушивались к рекомендациям врача и психолога, получили ожидаемый положительный результат.

Выводы. Выводы, сделанные на основе проведенных методик, выявляют высокую тревожность будущих родителей, сложности в восприятии образа ребенка, что, безусловно, влияет на конечный результат. В Европейских странах создаются психологические службы по сопровождению бесплодных пар в период подготовки к программе ЭКО. Это очень важный этап в жизни семьи и порой от слаженной совместной работы врача, психолога и пациента, зависит конечный результат.

* * *

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЖЕНЩИН, ПРОХОДЯЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПО ПРОГРАММЕ ЭКО

Е.А. Наку[1], Т.Г. Бохан[2], А.Л. Ульянич[2]

[1]«Аист мама», Медицинский центр «Авиценна», Новосибирск, Россия;
[2]Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

Изучение психологических характеристик женщин в условиях лечения методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) является актуальным для науки и практики оказания медико-психологической помощи в области репродукции человека. Бесплодие является серьезной проблемой во всем мире, затрагивающей 10—15% семей репродуктивного возраста [1]. В России, по данным Института демографии ГУ ВШЭ, осуществляется более

31 000 попыток зачатия с помощью высокорепродуктивных технологий (ВРТ) в год. Увеличение использования ВРТ также связано с тем, что женщины часто откладывают беременность на более позднее время, а также с появлением новых более эффективных методов ВРТ и их большей доступности [1, 2]. Исследовательский интерес к изучению психологических характеристик (психические состояния, личностные особенности) женщин определяется тем, что они являются важным фактором в системе причинно-следственных связей в успехе лечения и дальнейшего развития ребенка [3]. Эти психологические характеристики могут опосредовать стрессовую ситуацию, связанную с переживанием бесплодия; лежать в основе психогенных форм бесплодия; обусловливать психологические последствия бесплодия, которые, в свою очередь, могут влиять на исход его лечения; выступать в качестве одного из этиологических факторов развития пограничных психических расстройств; определять успешность родов, а также влиять на последующее развитие ребенка [4—6].

Цель исследования — выявить особенности психических состояний, личностной и реактивной тревожности, доминирующих репродуктивных мотивов у женщин, участвующих в программе ЭКО, с учетом времени планирования беременности, количества попыток ЭКО и успешности лечения.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 214 женщин, участвующих в программе ЭКО, и 83 женщины с естественной беременностью. Использовались психодиагностические методики: «Самооценка психических состояний» (Г. Айзенк), «Опросник депрессии» (А. Бек), шкала тревожности (Г. Спилбергер, в адаптации Ю.Л. Ханина), опросник репродуктивных мотивов «Моя беременность» (О.В. Магденко).

Результаты. Психические состояния большинства женщин группы ЭКО характеризуются допустимым уровнем тревожности, ригидности, агрессии и фрустрации. У 30% женщин отмечаются симптомы легкой, умеренной, средней, в единичных случаях — тяжелой депрессии. Высокая личностная тревожность характерна для многих женщин группы ЭКО. Не обнаружена зависимость психических состояний от количества попыток ЭКО и от результата лечения. Установлено, что более длительное планирование беременности связано у женщин группы ЭКО с повышением фрустрации и значимости определенных мотивов. Латентная структура изучаемых психологических характеристик у женщин в группе ЭКО представлена четырьмя факторами, указывающими на возможные психологические предикторы формирования негативных психических состояний.

Выводы. Полученные результаты о психологических характеристиках женщин объективируют задачи дифференцированного психологического сопровождения женщин в процессе программы ЭКО, свидетельствуют о необходимости репликации на других выборках и дальнейших исследований с учетом гетерогенности группы ЭКО.

* * *

ПОЯВЛЕНИЕ СИМПТОМОВ СОМАТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН В ПРОТОКОЛАХ ВРТ КАК МАРКЕР НЕГОТОВНОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ МЕТОДАМИ ВРТ И/ИЛИ К РОДИТЕЛЬСТВУ

Е.Ю. Печникова

ООО «Медико-психологическая клиника «Семья с плюсом», Москва, Россия

В протоколы ВРТ вступают пары, всестороннее обследованные и подготовленные. Однако практика показывает, что во время протокола у некоторых женщин появляются различные заболевания, которые расцениваются врачами как обострение старых процессов или впервые возникшие заболевания (особенно воспалительные). И то, и другое вызывает досаду и раздражение врачей и желание скорее лекарственно «подавить» симптомы, возникшие так некстати.

Можно рассматривать болезнь по И.В. Давыдовскому как результат «несовершенной адаптации». Современное представление о психосоматике «как телесном отражении душевной жизни человека» включает как телесное проявление эмоции, так и «зеркало» иных подсознательных процессов, телесный канал сознательно-подсознательной коммуникации (М. Сандомирский, Изд-во Класс, 2005).

На примере протокола 2 пациенток, наблюдавшихся в клинике с подготовкой к последним ЭКО (первая — 36 лет, в анамнезе 3 ЭКО и 4 криопереноса, вторая — 34 года, 2 ЭКО, 4 криопереноса), рассматривается соматизация в виде обострения генитального герпеса в первом случае и первичного эпизода во втором. В рефлексологической диагностике (вегетативно-резонансный тест) показана связь эмоциональных состояний, вирусов простого герпеса и органов, вовлеченных в процесс отреагирования (кожа, матка, влагалище). Переносы, после которых развилась соматизация, окончились неудачей. Своевременная работа женщины с психологом и командная работа врача и психолога позволили правильно выбрать время следующего переноса, учитывая готовность женщины к процедуре ВРТ и родительству в целом, приведшего к беременности.

Выводы. Понимание необходимости и осуществление комплексного взаимодействия врач-психолог в процессе лечения ВРТ: снижает психологическую травматизацию женщины при неудачах; профилактирует процесс выгорания у репродуктологов; снижает лекарственную и оперативную нагрузку у женщин; в целом улучшают исходы ВРТ.

* * *

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ГРУППОВОЙ РАБОТЫ С ПЕРСОНАЛОМ КЛИНИКИ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАБОТЫ ОТДЕЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ

Н.В. Сараева[1], Е.А. Курмаева[2], Н.А. Петренко[2], М.Т. Тугушев[1]

[1]Кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики Самарского государственного медицинского университета, Самара, Россия; [2]ЗАО «Медицинская компания ИДК», группа компаний «Мать и Дитя», Самара, Россия

Одной из проблем отделения лечения бесплодия, выявленной после проведения анализа данных по эффективности работы за аналогичные периоды 2015 и 2016 гг., стало снижение показателей возвратности пациентов к врачу после первичного обращения в клинику. Также внимание заведующей привлекло снижение показателей конвертации приемов в программы ВРТ по большинству работающих в отделении врачей. Рост показателей возвратности и конвертации был выявлен только у 2 из 9 докторов. По итогам анализа данных было принято решение о проведении двух групповых занятий с медицинским персоналом в формате фасилитации для выявления лучших практик врачей-лидеров и обмена опытом между опытными и молодыми специалистами.

Цель исследования — проанализировать влияние использования специалистами коммуникативных техник на результативность работы.

Материал и методы. Занятия были организованы в формате фасилитации — это метод организации группового обсуждения с использованием вербализации и визуализации для достижения конкретных и согласованных результатов. Для возможности активного обмена мнениями и сбора опыта и лучших практик были сформированы две группы по 12 и 13 сотрудников подразделения, включая медицинских сестер и администраторов. Каждая группа прошла курс из 2—5-часовых занятий.

Мы включили в работу всех сотрудников, контактирующих с пациентами до, во время и после приемов врача, поскольку на решение пациента о выборе клиники, помимо профессиональных компетенций доктора, влияет целая группа факторов, среди которых скорость обслуживания и уровень сервиса. Из 9 врачей-репродуктологов в занятиях приняли участие 7, причем 1 врач не смог пройти полный курс занятий и еще 1 — участвовал только на одном занятии по объективным причинам. Для сохранения конфиденциальности врачам был присвоен индивидуальный номер, и статистика за период с января 2015 г. собиралась и обобщалась в соответствии с этими номерами.

Результаты. В результате работы специалистами были составлены: типизация пациентов, приходящих в отделение лечения бесплодия; тактики общения с разными типами пациентов; приемы работы с типовыми возражениями пациентов. Эти разработки были предоставлены каждому врачу для использования в ежедневной практике общения с пациентами отделения.

Период, за который были проанализированы новые данные по возвратности и конвертации — 6 мес после проведения групповой работы. Из 7 врачей, посетивших 2 занятия, показали рост и возвратности, и конвертации 2 специалиста (с 54 до 56% и с 46 до 57% по возвратности; и с 11 до 12% и с 6 до 11% по конвертации соответственно). Еще 5 врачей увеличили один из показателей, за анализируемый период: возвратность выросла у 3 (с 63 до 68%, с 61 до 62% и с 52 до 55%), конвертация в программы ВРТ выросла у 2 врачей (с 20 до 22% и с 38 до 44%). Два врача, которые не смогли принять участие во всех занятиях, показали снижение показателей: по возвратности с 63 до 52% и с 64 до 60; и по конвертации с 18 до 6% и с 12 до 5% соответственно.

Выводы. Показано влияние использования специалистами коммуникативных техник на результативность работы. Важным оказался формат сбора лучших практик через фасилитацию, когда участники добровольно и вовлеченно создавали новые модели поведения для удержания пациента и повышения его удовлетворенности.

* * *

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА ДПДГ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ УРОВНЯ ТРЕВОЖНОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ВТОРИЧНЫМ БЕСПЛОДИЕМ

О.В. Токинова, Е.М. Козыренко, И.А. Степанов, Г.А. Бурцева, М.Ю. Петрова

ОГАУЗ «Областной перинатальный центр», Томск, Россия

Длительное обследование и лечение, проблемы в реализации репродуктивной функции в большинстве случаев приводят к нарушениям адаптации, оказывают негативное влияние на качество жизни женщины/супружеской пары, усугубляют физические страдания, вносят негативные изменения в сферу межличностных отношений, снижают самооценку, катализируют развитие синдрома «выученной беспомощности», могут проявляться симптомами посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Особенно заметны изменения у пациенток, имеющих в анамнезе репродуктивную потерю, в частности, прерывание беременности. Основными признаками ПТСР являются симптомы повторного переживания травмирующего собы-

тия (аборт), актуализация переживаний с началом очередного менструального цикла (особенно в сновидениях), воспоминания или «оживление» стрессора в навязчивых реминисценциях. Пациентки избегают мыслей, чувств, связанных с травматическим событием, имеет место нежелание говорить об аборте.

В нашем исследовании мы предположили, что целенаправленная проработка воспоминаний о прошлых негативных гинекологических/акушерских вмешательствах может быть эффективна для снижения тревожности у пациенток.

В исследовании принимали участие 22 пациентки, имевшие в анамнезе прерывание беременности и проявлявшие симптомы ПТСР. Психодиагностика уровня реактивной (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) проводилась с помощью опросника Спилбергера—Ханина. В процессе беседы и психологического исследования был отмечен высокий уровень РТ и ЛТ, сочетающийся со стойким повышением уровня внутреннего напряжения и беспокойства, наличием астенизации, снижением настроения. Для коррекции данных состояний был использован метод десенсибилизации и переработки движениями глаз (ДПДГ). Данный метод достаточно успешно используется во всем мире для терапии ПТСР. Целесообразно применять данный метод с целью перевода имеющихся переживаний в плоскость конструктивной работы с ними и их разрешения. Курс ДПДГ терапии в среднем составил 6—12 сессий. Повторная психодиагностика уровня РТ и ЛТ проводилась после завершения курса терапии и после начала очередного менструального цикла. Сравнительный динамический анализ проводился с использованием *T*-критерия Вилкоксона, различия считали значимыми при $p<0,01$. Снижение уровня РТ и ЛТ до уровня нормальных показателей со статистически значимым различием ($p<0,01$) свидетельствует о хорошем терапевтическом эффекте относительно изменившегося восприятия актуальной ситуации и переоценки прошлого опыта. Пациентки, имеющие в анамнезе прерывание беременности, наблюдающиеся с диагнозом вторичное бесплодие и имеющие признаки ПТСР, нуждаются в адекватном психологическом консультировании на этапе планирования беременности, лечения бесплодия, подготовки к использованию вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), с целью коррекции психологического, физического и социального функционирования. Метод ДПДГ способствует формированию конструктивных способов совладания, эффективной адаптации к лечению, позиции активного участия в лечении и адекватного взаимодействия с врачом.

* * *

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ДОНОРСКОЙ СПЕРМЫ

Г.Г. Филиппова

ЧУ ДПО «Институт перинатальный и репродуктивной психологии», Москва, Россия

Использование донорской спермы (ДС) в программах ВРТ связано с рядом психологических проблем, возникающих у пациентов. Опыт психологической работы с пациентами ЭКО с ДС, психологического сопровождения беременности и консультирования родителей с детьми, рожденными при использовании ДС, позволил выделить три основных группы психологических проблем, с которыми сталкиваются пациенты в программах ЭКО с использованием ДС: проблемы, связанные с принятием ребенка, рожденного от ДС; проблемы, связанные с семейными отношениями; проблемы, связанные с выбором донорского материала. Проблемы принятия ребенка. Проблемы в принятии ребенка от ДС возникают как у мужчин, так и у женщин, но характер этих проблем различен. У мужчин самой актуальной проблемой является переживание «невозможности продолжить род», что ведет за собой упорные попытки добиться рождения «генетически своего» ребенка. У мужчин возможны переживания, что наличие в семье ребенка, рожденного от ДС, будет всегда напоминать им об их репродуктивной несостоятельности. При доверительных партнерских отношениях и в случаях психологической готовности мужчины к отцовству мужчины могут успешно адаптироваться к необходимости использования ДС. У женщин возникают переживания по поводу того, что они будут вынашивать ребенка «не от своего мужа», это расценивается как измена мужу, что нередко подкрепляется религиозными соображениями. Специфической женской проблемой является недоверие к тому, что муж примет ребенка от ДС. В этом случае есть опасения, что к мужу нельзя будет обращаться за поддержкой в период беременности, и что после родов муж не сможет относиться к ребенку, как к своему. Особенно острой эта проблема оказывается в случаях незарегистрированных семейных отношений, а также когда у мужчины есть дети от предыдущего брака.

Проблемы семейных отношений — необходимость использования ДС может стать причиной взаимного обвинения партнеров, переживания своей неполноценности, нарушений в интимных отношениях, а также обострений отношений с родственниками. В опыте психологической работы выявилась еще одна особенность семейных отношений: женщины могут считать, что использование ДС усугубляет переживание мужем своей неполноценности, и тогда «будет справедливо» усыновить ребенка, что уравняет их семейные позиции. Еще одной проблемой является вопрос о том, надо ли сообщать ребенку, родственникам и окружающим о том, что ребенок рож-

ден от ДС, когда и как эту информацию следует сообщить ребенку и в каких случаях целесообразно не разглашать факт рождения ребенка от ДС.

Проблемы выбора донора — у пациентов возникают сомнения в качестве донорского материала. Пациентам необходима подробная информация о процедурах отбора доноров, убедительные гарантии их здоровья и качества донорского материала. Важным является аргумент улучшения здоровья ребенка при использовании донорского материала.

При возникновении вопросов этического и религиозного характера, проблем отношения к будущему ребенку, вопросов о том, следует ли говорить детям о таком способе их зачатия и рождения, как и когда это делать, следует рекомендовать консультацию с психологом.

★ ★ ★

ЭКОЛОГИЯ И РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ

ТОКСИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА ИЗ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕПРОДУКЦИЮ ЧЕЛОВЕКА: ЧТО ДОКАЗАНО?

Л.С. Джиудис, доктор медицины, кандидат наук

Калифорнийский университет, Сан-Франциско, штат Калифорния 94143, США

В течение последних 70 лет отмечалось тревожное глобальное увеличение случаев аномалий развития, умственной отсталости, нарушений репродуктивной функции, заболеваний органов дыхания, эндокринной системы и метаболических нарушений, а также случаев рака. Поскольку эти изменения произошли в относительно короткие сроки, маловероятно, что генетика является их единственной причиной, и вполне вероятно, что экологические факторы являются существенными причинами. На глобальном уровне большое беспокойство вызывают химические вещества в сельском хозяйстве, пестициды, промышленные отходы, средства личной гигиены, бытовая химия и практически повсеместно используемый пластик, а также твердые частицы при загрязнении воздуха внутри помещений и на улице. Эпидемиологические исследования человека и животных, а также лабораторные данные, подтверждают риски и правдоподобную этиологию этих средств в риске заболевания человека. Воздействие токсических веществ окружающей среды в критических периодах развития негативно сказывается на развитии и функции половых путей через эпигенетические и другие механизмы, приводящие или обостряющие, например, бесплодность у мужчин и женщин, эндометриоз, синдром поликистозных яичников, маточные фиброиды и преждевременные роды. Более того, неблагополучные группы населения имеют более высокую вероятность жизни в загрязненной среде и более опасные профессии, что увеличивает риск неудовлетворительного репродуктивного исхода. В этой лекции будут рассмотрены соответствующие данные, подтверждающие, что токсические вещества окружающей среды подвергают риску репродуктивную функцию, а также будет выявлено, каким образом специалисты в области репродуктивной медицины и другие специалисты здравоохранения выступают в поддержку глобальных решений для предотвращения этого растущего вреда здоровью настоящего и будущего поколений.

* * *

ВЛИЯНИЕ ДИЕТИНДУЦИРОВАННОГО ОЖИРЕНИЯ У САМЦОВ КРЫС НА МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

А.А. Артамонов[1], С.В. Боголюбов[1], Т.И. Елисеева[1], О.Б. Поздняков[1], А.В. Астахова[2]

[1]Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия;
[2]Тверской государственный медицинский университет, Клиника Доктора Фомина, Тверь, Россия

Ожирение — пандемия XXI века. Повышение массы тела — фактор риска в отношении таких заболеваний, как сердечно-сосудистые, сахарный диабет, нарушение скелетно-мышечной системы, онкологические заболевания. Отмечается связь между ожирением и гипогонадизмом, снижением фертильности у мужчин.

Цель исследования — изучить изменения в органах репродуктивной системы самцов крыс при диетиндуцированном ожирении.

Материал и методы. Моделирование диетиндуцированного ожирения *in vivo* проводилось на 20 лабораторных половозрелых белых крысах массой 140—160 г. Животные были разделены на две группы: 1-я — контрольная, 8 животных (стандартная диета) и 2-я — 12 крыс с диетиндуцированным ожирением (стандартная диета + растительное масло + семена подсолнечника). Через 4 мес животные выводились из эксперимента путем передозировки наркоза. Всем крысам проводилось определение уровня глюкозы, общего холестерина, триглицеридов в крови; концентрации сперматозоидов в суспензии, полученной при продольном рассечении придатка и дозированном (2 мин) перемешивании его в физиологическом растворе (2 мл); исследование сперматозоидов на наличие в них фрагментации ДНК методом SCSA; гистологическое исследование семенников (окрашивание гематоксилином и эозином) с оценкой: а) площади поперечного сечения семенного канальца; б) количества не функционирующих канальцев и канальцев со слущенным спермиогенным эпителием; в) среднего индекса сперматогенеза; гистологическое исследование кавернозной ткани (окраска гематоксилином и эозином, Судан III). На поперечных срезах полового члена рассчитывали среднее количество адипоцитов в кавернозных телах и их площадь.

Результаты. При выведении из опыта средняя масса тела крысы в контрольной группе составила 298±12 г, в экспериментальной — 424±15 г (p<0,01). При определении уровня глюкозы, общего холестерина крови значимых различий не выявлено. Во 2-й группе триглицериды были выше, чем в 1-й (1,5±0,3 и 1,2±0,1 мМ соответственно) (p<0,05). При определении концентрации сперматозоидов в суспензии между исследуемыми группами различий не выявлено (контрольная — 12,7 млн/мл, экспериментальная —

13 млн/мл). Однако выявлено различие в количестве сперматозоидов с фрагментацией ДНК: в контрольной группе этот показатель равен 5,3±2%, а в экспериментальной — 31,5±15% (p<0,05). При оценке экспериментального материала выявлено, что количество нефункционирующих канальцев и канальцев со слущенным эпителием больше в группе у животных с ожирением (соответственно 8—10 канальцев и 7—11 канальцев в поперечном срезе), в контрольной группе соответственно 2—4 канальца и 1—3 канальца в поперечном срезе. При расчете площади поперечного сечения семенного канальца и среднего индекса сперматогенеза достоверных различий между группами не выявлено. Гистологическое исследование кавернозной ткани показало, что в контрольной группе среднее количество адипоцитов составило 10±5 на препарат, в эксперименте их количество увеличивается в 3 раза (p<0,01). У крыс с ожирением наблюдается не только увеличение количества жировых клеток, но и их площади до 986±180 мкм^3 по сравнению с контролем 520±90 мкм^3 (p<0,01).

Выводы. Диетиндуцированное ожирение приводит к снижению сперматогенеза, повышению фрагментации ДНК сперматозоидов, а также к отложению адипоцитов больших размеров в кавернозной ткани пениса.

* * *

ВЛИЯНИЕ ПЕРИПУБЕРТАТНОЙ ЭКСПОЗИЦИИ СТОЙКИМИ ХИМИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ НА НАСЛЕДУЕМЫЙ ЭПИГЕНОМ СПЕРМАТОЗОИДОВ

О.В. Сергеев[1], А.А. Шершебнев[2], Ю.А. Медведева[3], А.Н. Суворов[2], А.Ю. Гольцов[4], Е.В. Лукьянов[1], Ф.Е. Гусев[1], Е.И. Рогаев[1], Р. Хаузер[5], Д.Р. Пилзнер[2]

[1]ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова» РАН, Москва, Россия; [2]Университет Массачусетса, Амхерст, США; [3]Институт биоинженерии РАН, ФИЦ Фундаментальные основы биотехнологии РАН, Москва, Россия; [4]ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия; [5]Гарвардская школа общественного здоровья им. Чан, Бостон, США

Финансовая поддержка: грант РНФ №14-45-00065; для родительского Russian Children's Study — EPA, США №R82943701 и NIH, США №R01ES0014370.

Цель исследования — изучить профиль метилирования ДНК с помощью полногеномного бисульфитного секвенирования (WGBS) в 8 образцах сперматозоидов в зависимости от перипубертатной экспозиции диоксинами, химическими веществами с известными свойствами нарушать работу эндо-

кринной системы (*endocrine disrupting chemicals*), в проспективной когорте мальчиков—молодых мужчин, представляющих субпопуляцию одного российского города, наблюдающихся с 8 до 20 лет (Russian Children's Study).

Материал и методы. В 2003—2005 гг. была сформирована когорта 516 мальчиков 8—9 лет, проживающих в Чапаевске (Самарская область) (первичный отклик — 90%). Уровень ТХДД, самого токсичного конгенера диоксинов, по которому накоплено наибольшее количество данных литературы влияния на эндокринную систему, был определен в сыворотке мальчиков в 8—9 лет. Через 10 лет юноши с наибольшей (n=4) и наименьшей (n=4) диоксиновой нагрузкой были выбраны для поиска дифференциально метилированных регионов (ДМР) в сперматозоидах, собранных с помощью мастурбации в возрасте 18—19 лет. Зрелые сперматозоиды были фракционированы с помощью 50 и 90% сред градиента плотности Isolate («Irvine Scientific», США). ДНК сперматозоидов выделена по недавно опубликованному авторами протоколу. Библиотеки для WGBS были приготовлены с использованием 100—150 нг ДНК и набора для метилирования TruSeq DNA («Illumina», США) с последующим секвенированием на HiSeq 2500, Illumina. С помощью пакета MethPipe был произведен поиск ДМР со следующими параметрами: минимальная 10X глубина покрытия, 10% разница метилирования $\geqslant$3 CpG на кластер и $p<0{,}05$.

Результаты. Получено в среднем 136 млн уникально картированных ридов на один образец при средней глубине покрытия 3X. Мы идентифицировали 52 ДМР в группах с наибольшей (среднее содержание ТХДД в сыворотке 10,4±1,8 пг/г липидов) и наименьшей (ТХДД — 0,4±0,1 пг/г липидов) перипубертатной экспозицией диоксинами. 56% ДМР располагаются в теле генов, 4% в промоторных, 2% в энхансерных и 38% в межгенных участках. Функциональный анализ обогащения (IPA; «Qiagen», Германия) выявил изменение функций, связанных с ранним развитием, клеточной организацией и репликацией ДНК. В наиболее значимой функциональной сети «Клеточная организация, клеточная функция и метаболизм углеводов центральную регуляторную роль играет эстрогенный рецептор α (ESR1).

Выводы. Насколько нам известно, это первое исследование зависимости полногеномного профиля метилирования ДНК в сперматозоидах мужчин от перипубертатной экспозиции стойкими химическими веществами, нарушающими работу эндокринной системы. Эпигенетические изменения в сперматозоидах могут отражать как воздействие окружающей среды, так и возможные механизмы передачи информации через поколение. Данная когорта является уникальной для проспективного изучения процессов мужской фертильности.

* * *

ВЛИЯНИЕ АНТРОПОГЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА РЕПРОДУКЦИЮ

А.Г. Сыркашева, Н.В. Долгушина, Е.А. Калинина

ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Проблема негативного влияния загрязнения окружающей среды на здоровье человека приобретает все большее значение с каждым годом. При этом влияние факторов внешней среды на фертильность человека, прежде всего на качество гамет, является перспективной и малоизученной областью репродуктивной медицины.

Цель исследования — провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, относительно влияния антропогенных химических веществ (АХВ) на фертильность человека, в том числе на эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материал и методы. В анализ были включены статьи зарубежных и отечественных авторов по данной теме, опубликованные в журналах системы Pubmed за последние 10 лет.

Результаты. Токсическое воздействие различных АХВ на репродуктивную систему человека может приводить к нарушению синтеза стероидных гормонов, а также к прямому повреждению тканей репродуктивных органов. Приоритетными репродуктивными токсикантами, согласно мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), являются кадмий, мышьяк, ртуть, свинец, формальдегид и бензапирен. Кроме того, в литературе активно обсуждается влияние уровня бисфенола А и фталатов на развитие различных нарушений репродуктивной сферы.

Особое значение данная проблема принимает в рамках применения ВРТ. Известно, что распространенность бесплодного брака неуклонно увеличивается с каждым годом, что приводит к повышению потребности применения различных методик ВРТ. Повышение экспозиции к репродуктивным токсикантам рассматривается как одна из основных причин постепенного снижения качества эякулята, повышения частоты встречаемости бесплодия и рождения детей с врожденными аномалиями половых органов (что повышает риск бесплодия у будущих поколений).

Выводы. Во многих исследованиях продемонстрировано негативное влияние различных токсикантов на женскую и мужскую фертильность. Предполагается, что основным патофизиологическим механизмом негативного влияния является развитие окислительного стресса, однако молекулярные мишени токсического воздействия различных АХВ достоверно не

определены. Не существует общепризнанных рекомендаций по определению токсикантов в организме женщин и мужчин с бесплодием, не определены группы риска пациентов по возникновению данной патологии, не изучена эффективность различных медикаментозных и немедикаментозных терапевтических подходов.

★ ★ ★

Оригинал-макет изготовлен Издательством «Медиа Сфера»
Компьютерный набор и верстка: С.В. Олефир, М.Л. Калужнин
Корректор В.Ю. Глазунова, И.В. Корягина, Е.А. Папоян
Формат 60×90 1/16; Усл. печ. л. 20,5

В ГАРМОНИИ ЭЛЕМЕНТОВ ЭКО РОЖДАЕТСЯ МУЗЫКА ЖИЗНИ

Реклама

«Мерк» — пионер и лидер в области лечения бесплодия

Полный портфель препаратов для протокола ЭКО

Постоянные инновации в разработке препаратов и технологий

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.
RUS-CIS/NONF/0717/0010
ООО «Мерк». 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35
Тел.: (495) 937-33-04, факс: (495) 937-33-05; www.merck.ru
Информацию о нежелательных явлениях также можно направлять по адресу: safety@merck&ru

MERCK