



XXVIII

**ЕЖЕГОДНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ РАРЧ
"РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА"**

5-8 СЕНТЯБРЯ 2018, УФА

XXVIII

**ANNUAL INTERNATIONAL
CONFERENCE OF THE RAHR
"REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES
TODAY AND TOMORROW"**

5-8 SEPTEMBER 2018, UFA



СБОРНИК ТЕЗИСОВ

ABSTRACTS



conf.rahr.ru



СБОРНИК ТЕЗИСОВ

**XXVIII Ежегодной Международной
конференции РАРЧ**

«Репродуктивные технологии сегодня и завтра»

ABSTRACTS

**XXVIII Annual International RAHR conference
*«Reproductive technologies today and tomorrow»***

5–8 сентября 2018, Уфа

Репродуктивные технологии сегодня и завтра

Материалы XXVIII Ежегодной Международной конференции
Российской Ассоциации Репродукции Человека
(5—8 сентября 2018 г., Уфа) — 160 с.

В сборник включены тезисы выступлений участников
XXVIII Ежегодной Международной конференции
Российской Ассоциации Репродукции Человека
проходившей в Уфе 5—8 сентября 2018 г.

Составители сборника материалов:

Анна Анатольевна Смирнова, вице-президент РАРЧ, руководитель
отделения ВРТ Центра репродукции и генетики «ФертиМед», кафе-
дра репродуктивного здоровья и женских болезней Института усовер-
шенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им Н.И. Пирогова», Москва

Маргарита Бениаминовна Аншина, почетный член РАРЧ,
генеральный директор Центра репродукции и генетики «ФертиМед»,
Москва

СОДЕРЖАНИЕ

СОЦИАЛЬНЫЕ И ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ

М.Б. Анишина

ПРОГРЕСС В МЕДИЦИНЕ: ПРЕДЕЛЫ ВОЗМОЖНОГО 15

В.С. Корсак

СОРОК ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПЕРВОГО РЕБЕНКА
«ИЗ ПРОБИРКИ» 16

В.Н. Локшин

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ (ВРТ)
В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН (ДАННЫЕ РЕГИСТРА 2017 г.)..... 17

Н.Е. Русанова

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ РЕПРОДУКЦИЯ
КАК ФАКТОР ИЗМЕНЕНИЯ РОЖДАЕМОСТИ: НОВЫЕ
ВОЗМОЖНОСТИ И НОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ 19

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕПРОДУКЦИИ: ОТ ЭКСПЕРИМЕНТА К ПРАКТИКЕ

И.В. Володяев

ИМПЛАНТАЦИЯ ЭМБРИОНОВ *IN VITRO*: СУЩЕСТВУЮЩИЕ
МЕТОДИКИ, РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ 21

*М.А. Добрынин, А.С. Калугина, Н.М. Корчагина, О.И. Подгорная,
Н.И. Енукашвили*

НЕКОДИРУЮЩИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ТАНДЕМНО
ПОВТОРЯЮЩЕЙСЯ ДНК И БЕЛКИ,
С НИМИ СВЯЗАННЫЕ, В ООГЕНЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА..... 22

*Е.А. Калинина, А.Г. Сыркашева, Н.А. Сафронова, А.Е. Донников,
Н.В. Долгушина, Н.П. Макарова*

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ ЭМБРИОНОВ
НА ОСНОВАНИИ ПРОФИЛЯ ЭКСПРЕССИИ МРНК В КЛЕТКАХ
КУМУЛЮСА 23

И.О. Мазунин

ТЕХНОЛОГИИ ЭЛИМИНАЦИИ МУТАНТНЫХ МТДНК
КАК ЧАСТЬ МЕТОДА ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ ЗАМЕНЫ.25

И.Л. Трофимова, М.А. Добрынин, Н.И. Енукашвили, Т.В. Кузнецова
ТРАНСКРИПЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ САТЕЛЛИТНОЙ ДНК
В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА25

*П.П. Яковлев, Ю.С. Крылова, И.Д. Мекина, А.М. Гзгзян, М.А. Тарасова,
И.Ю. Коган*
СОПОСТАВЛЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ АРОМАТАЗЫ P450
В КУМУЛЮСНЫХ КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА С РЕЗУЛЬТАТАМИ
ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ОВАРИАЛЬНОЙ АРОМАТАЗЫ.....27

ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

И.И. Витязева, И.И. Бармина, А.С. Дружинина, О.Ю. Реброва
УРОВЕНЬ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА И АНТИТЕЛ
К ТИРЕОПЕРОКСИДАЗЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ
БЕСПЛОДИЯ МЕТОДОМ ЭКО29

*Т.А. Назаренко, К.В. Краснопольская, Н.И. Сесина, А.В. Санакоева,
О.Р. Куликова, Д.Ю. Бедник*
КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ПАЦИЕНТОК С НАРУШЕНИЯМИ РАННЕГО ЭМБРИОГЕНЕЗА30

Т.И. Пестова
ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО
ГОРМОНА ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ
У ПАЦИЕНТОК С ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ
ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ.....32

СТИМУЛЯЦИЯ ЯИЧНИКОВ

К.Г. Серебренникова, Р.М. Котенко, Т.В. Иванова, М.Н. Касанова
ОСОБЕННОСТИ СТИМУЛЯЦИИ ОВУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОК
С БЕСПЛОДИЕМ ПРИ «ТОНКОМ» ЭНДОМЕТРИИ.....34

И.В. Зорина, Ю.Р. Цораева
ДВОЙНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ЯИЧНИКОВ КАК СТРАТЕГИЯ
НАКОПЛЕНИЯ ЭМБРИОНОВ ДЛЯ ПАЦИЕНТОК СТАРШЕГО
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА35

Ю.А. Колода, В.С. Корсак, А.Н. Абубакиров, Е.Анат. Калинина, А.Г. Львова, Е. Рихтер, Т.Д. Хуг, О.Л. Розенсон

НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ РФСГ/РЛГ В ПРОГРАММАХ ВРТ В ПОВСЕДНЕВНОЙ РОССИЙСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ 36

О.В. Лысенко, Т.Д. Надирашвили, Ю.В. Занько, А.А. Жебентяев, Т.А. Рождественская

«ДВОЙНОЙ ТРИГГЕР» ОВУЛЯЦИИ: ХОРОШО ИЛИ ПЛОХО? (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) 38

З.Б. Барахоева, Т.А. Тетерина, С.А. Яковенко, В.П. Апрышко, Ю.А. Фетисова, М.М. Овчинникова, М.А. Тищенко, Л.Г. Сичинава, Р.И. Шалина, Л.А. Вовк

МНОГОЦЕНТРОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ III ФАЗЫ БИОАНАЛОГОВОГО ФОЛЛИТРОПИНА АЛЬФА: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. 39

К.В. Краснопольская, Е.А. Соколова, Н.М. Сударикова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ РЕКОМБИНАНТНОГО ФСГ В ЦИКЛАХ ЭКО 40

КУЛЬТИВИРОВАНИЕ ГАМЕТ И ЭМБРИОНОВ

Т.А. Назаренко, К.В. Краснопольская, Н.И. Сесина, А.В. Санакоева, О.Р. Куликова, Д.Ю. Бедник

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА КЛЕТОК МЕТОДОМ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛЮОРИМЕТРИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ). . . 42

Н.М. Корчагина, Ю.И. Мухина, Ю.К. Каменецкая, А.С. Калугина, С.А. Шлыкова

ОПЫТ ДОЗРЕВАНИЯ ООЦИТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ТКАНИ ЯИЧНИКА 43

Н.М. Корчагина, Ю.К. Каменецкая, Ю.И. Мухина, С.А. Шлыкова, А.С. Калугина

ОПЫТ ДОЗРЕВАНИЯ ООЦИТОВ В СТИМУЛИРОВАННЫХ И НЕСТИМУЛИРОВАННЫХ ЦИКЛАХ ЭКО. 44

Н.М. Корчагина, Ю.К. Каменецкая, Ю.И. Мухина, С.А. Шлыкова, А.С. Калугина

ЭФФЕКТИВНОСТЬ «RESCUE» ИКСИ ПРИ ОТСУТСТВИИ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ ПОСЛЕ ЭКО. ЧАСТНЫЙ ОПЫТ 46

ЭНДОМЕТРИЙ И ИМПЛАНТАЦИЯ ЭМБРИОНА

Е.Н. Лапина

РЕПРОДУКТИВНЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С УМЕРЕННЫМ И ТЯЖЕЛЫМ СИНДРОМОМ АШЕРМАНА ПОСЛЕ АДГЕЗИОЛИЗИСА И ПРИМЕНЕНИЯ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА47

М.Г. Николаева, А.П. Момот, Н.И. Фадеева, Т.А. Кузнецова, Е.А. Маркова
СВЯЗЬ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КРОВИ С ИММУННЫМИ РЕАКЦИЯМИ В I ТРИМЕСТРЕ У ПАЦИЕНТОК С РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ В АНАМНЕЗЕ48

Е.С. Силантьева, И.Е. Корнеева, Е.К. Астафьева, Е.Ю. Волкова, Д.П. Камилова, М.М. Овчинникова
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОЛОСТНОЙ НИЗКОЧАСТОТНОЙ ЭЛЕКТРОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА «ТОНКОГО» ЭНДОМЕТРИЯ49

Н.И. Тапильская, А.М. Гзгзян
ПОДДЕРЖКА ЛУТЕИНОВОЙ ФАЗЫ В ПРОГРАММАХ ВРТ: СТОИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ КАК ЛИМИТИРУЮЩИЙ ФАКТОР КОМПЛАЕНТНОСТИ51

Ю.Р. Цораева, А.А. Бирюков
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ВНУТРИМАТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ РАСТВОРА МЕЛАТОНИНА У ПАЦИЕНТОК С НЕУДАВШИМИСЯ ИМПЛАНТАЦИЯМИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ52

Н.Д. Цытурдеева, И.Ю. Коган, А.М. Гзгзян
ВЛИЯНИЕ ПРЕКОНЦЕПЦИОННОЙ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТОКОЛОВ ЭКО У ПАЦИЕНТОК С НЕУДАЧАМИ ИМПЛАНТАЦИИ53

М.Г. Шнейдерман, Е.А. Калинина, Н.Г. Мишиева, В.Ю. Смольникова, А.Н. Абубакиров, А.А. Куземин, С.В. Павлович
«ТОНКИЙ» ЭНДОМЕТРИЙ — НЕГОРМОНАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ПРОЦЕДУРЕ ЭКО55

Е.К. Орехова, И.Ю. Коган, О.А. Жандарова
ИЗМЕНЕНИЕ ЭНДОМЕТРИАЛЬНО-МИОМЕТРИАЛЬНОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ЗОНЫ У ПАЦИЕНТОК С АДЕНОМИОЗОМ. ВЛИЯНИЕ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ57

КРИОКОНСЕРВАЦИЯ И ХРАНЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Ю.Е. Гладышева, Т.В. Степуренко, Е.Н. Кукольщикова, Ю.А. Татищева, С.А. Шлыкова, А.С. Калугина

СРОК ХРАНЕНИЯ КРИОМАТЕРИАЛА ИСТЕК:
ЗВОНИТЬ ИЛИ НЕ ЗВОНИТЬ ПАЦИЕНТАМ? 59

Ю.И. Мухина, Ю.Г. Гладышева, Ю.К. Каменецкая, О.В. Быстрова, Н.М. Корчагина, Т.В. Степуренко, Ю.А. Татищева, Н.А. Сломинская, С.А. Шлыкова, А.С. Калугина

УТИЛИЗАЦИЯ КРИОМАТЕРИАЛА:
ПРОБЛЕМЫ, ОШИБКИ, РЕШЕНИЯ 60

О.В. Шурыгина, Н.В. Сараева, М.Т. Тугушев, С.Н. Гукасян, Г.З. Достибегян, А.О. Корчагин, Е.В. Белова, Т.А. Шилинская, Е.В. Соколова, Е.В. Сеницына
ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ КРИОБАНКА РЕПРОДУКТИВНОГО
МАТЕРИАЛА 61

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВРТ, ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

С.А. Авдейчик, В.В. Заварин

ОПТИМИЗАЦИЯ РАБОТЫ ЛАБОРАТОРИИ ПГТ-А
И КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С УЧЕТОМ
ХРОМОСОМНОГО МОЗАИЦИЗМА У ЭМБРИОНОВ 64

Е.Е. Брагина, С.Ш. Хайат, М.В. Андреева, М.А. Лелекова, В.Б. Черных
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫХ ФОРМ
АСТЕНОЗОСПЕРМИИ ПРИ НАРУШЕНИИ ФЕРТИЛЬНОСТИ 65

Ж.И. Глинкина, М.А. Курцер, А.С. Сперанская, А.А. Кирпий
ПГТ ЧИСЛЕННЫХ ХРОМОСОМНЫХ НАРУШЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ
НОВЫХ РЕШЕНИЙ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО
СЕКВЕНИРОВАНИЯ (NGS) 66

О.Е. Коротченко, Е.В. Кулакова, А.Г. Сыркашева, Н.В. Долгушина
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКО С ПРИМЕНЕНИЕМ
ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА
ASGN У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ
БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ 67

С.О. Жикривецкая, Е.В. Мусатова, Н.А. Широкова, Ю.Л. Волкова, Е.А. Померанцева
ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ
НА МОНОГЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ: ПРОБЛЕМЫ
И МЕТОДЫ ИХ РЕШЕНИЯ 68

<i>М.В. Кибанов, Г.М. Махмудова, А.С. Алгулян, М.П. Ким, Я.А. Гохберг</i> РЕДКИЕ ВАРИАНТЫ НЕСБАЛАНСИРОВАННОГО КАРИОТИПА У ЭМБРИОНОВ ПАЦИЕНТОВ СО СТРУКТУРНЫМИ ХРОМОСОМНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ	70
<i>М.В. Кречмар, С.В. Вяткина</i> МОЗАИЦИЗМ ЭМБРИОНОВ: МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОГНОЗ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЙ МЕТОДОМ NGS	71
<i>Н.О. Либман, Р.А. Биканов, Е.В. Мусатова, Е.А. Померанцева</i> ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ХРОМОСОМНОГО МИКРОМАТРИЧНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПРИЧИН ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ	73
<i>Е.В. Мусатова, И.С. Поволоцкая, Е.А. Померанцева</i> КЛИНИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ НА ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ	75
<i>С.В. Попов, В.В. Заварин</i> ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ (ПГТ) В КАЖДОЙ КЛИНИКЕ ЭКО: ЧЕГО ЖДАТЬ?	76
<i>Е.Ю. Романова, О.В. Шурьгина, А.М. Щелочков, О.Н. Булдина</i> ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ (ВПР) ПЛОДА — ДИАГНОСТИКА, ПЕРИГРАВИДАРНАЯ ПРОФИЛАКТИКА, КОНСЕНСУС АКУШЕРА- ГИНЕКОЛОГА И ГЕНЕТИКА	77
<i>В.Н. Локшин, А.Н. Рыбина, Ш.К. Карибаева, И.Г. Хорошилова, А. Малик, Р.К. Валиев</i> ПРЕИМПЛАНТАЦИОННЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ В ПРОГРАММАХ ВРТ У ПАЦИЕНТОК СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА	78
<i>А.Ф. Сайфитдинова, Ю.А. Логинова, И.Л. Трофимова, А.А. Кинунен, З.Н. Тонян, Ю.Р. Пастухова, О.А. Леонтьева, Р.А. Кузнецова, Н.К. Бичевая</i> ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ДЛЯ НОСИТЕЛЕЙ Y-АУТОСОМНЫХ ТРАНСЛОКАЦИЙ В МЦРМ	80
<i>Т.Е. Серебренникова, Е.А. Глазырина</i> ПРЕИМПЛАНТАЦИОННЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ АНЕУПЛОИДИЙ МЕТОДОМ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ГЕНОМНОЙ ГИБРИДИЗАЦИИ НА ЧИПАХ. ОПЫТ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ	81

<i>К.В. Краснополянская, Н.И. Сесина, Е.Ю. Воскобоева, Г.В. Бадалян, Т.В. Бочарова</i>	
ПРОВЕДЕНИЕ ПГТ У ПАЦИЕНТОК С РИСКАМИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ПАТОЛОГИЙ (СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ)	83
<i>Т.Г. Хряпенкова, Ю.М. Зинина, М.Н. Трошина, К.А. Ильин, Н.О. Либман, Е.А. Померанцева, Р.А. Биканов</i>	
АНАЛИЗ РИСКА НЕКОРРЕКТНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПГТ ПО ПРИЧИНЕ МОЗАИЦИЗМА	84
<i>Н.А. Широкова, С.О. Жикривецкая, А.А. Орлова, Е.В. Мусатова, Е.А. Померанцева</i>	
ПРИМЕНЕНИЕ ПГТ-М ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК	85
<i>Е.В. Соловьева, Д.А. Татару, О.Г. Преда, В.Г. Артюхова, А.Г. Секира, В.Ю. Деревьева, Н.А. Махалова, А.В. Новосельцева, И.В. Рендашкин, Т.А. Зайцева</i>	
АНАЛИЗ МУТАЦИЙ ГЕНА <i>CFTR</i> ПРИ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ И ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕТОДАМИ ВРТ	87
 БЕРЕМЕННОСТЬ И ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ВРТ	
<i>Е.В. Тимохина, А.Н. Стрижаков, С.М. Ибрагимова, Я.О. Мартиросян, Е.А. Подлесная</i>	
РОДЫ В 35 ЛЕТ: ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА, ТЕЧЕНИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ	89
<i>Е.Е. Захарова, В.В. Залетова</i>	
МОНОЗИГОТНАЯ МНОГОПЛОДНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ В РЕЗУЛЬТАТЕ ЭКО. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МОНОХОРИАЛЬНОЙ ТЕТРААМНИОТИЧЕСКОЙ ЧЕТВЕРНИ	90
<i>А.И. Петрова, Н.А. Вытнова, Е.А. Померанцева, А.И. Трушина, Н.В. Ветрова</i>	
ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ НЕИНВАЗИВНОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЛОДА ПО ТЕХНОЛОГИИ PRENETIX (HARMONY) В РОССИИ	91
<i>О.Ф. Серова, Е.Б. Рудакова, Е.Е. Еременко, М.В. Царегородцева, А.С. Петрова, Н.В. Шутикова</i>	
НОВОРОЖДЕННЫЕ ПОСЛЕ ЭКО: ОПРАВДАНЫ ЛИ ЗАТРАТЫ?	93
<i>К.Ю. Сагамонова, С.М. Арабаджан, М.В. Левченко, Т.А. Казанцева, О.С. Золотых, А.А. Клепикова, С.Н. Пивоварчик</i>	
КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ МЕТОДОМ ПЛАЗМАФЕРЕЗА	94

РИСКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ ВРТ

Э. Амбарцумян, Р. Чзмаян

«OHSS-FREE CLINICS» — МЕЧТА ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ? ПРОТОКОЛ
СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ ДЛЯ ЖЕНЩИН С ОСОБО ВЫСОКИМ
РИСКОМ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ ... 97

*О.В. Лысенко, Ю.В. Занько, Т.Д. Надирашвили, А.А. Жебентяев,
Т.А. Рождественская*

АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА,
ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ИНДУКЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ:
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА 98

*К.Ю. Сагамонова, Т.А. Казанцева, О.С. Золотых, М.В. Левченко,
А.А. Клепикова, С.М. Арабаджан, С.Н. Пивоварчик*

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОК С ТЯЖЕЛОЙ
ФОРМОЙ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ. 99

И.Л. Ушаков, В.В. Хохлов, А.А. Попов, Е.А. Логинова

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТОВ
КОМБИНИРОВАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СЕВОФЛУРАНА
И ПРОПОФОЛА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ
ПУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ 101

МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

В.А. Божedomов, Р.А. Комарина, Г.Е. Божedomова, В.И. Козлова, Г.Т. Сухих

НАРУШЕНИЯ СТРУКТУРЫ ХРОМАТИНА СПЕРМАТОЗОИДОВ
ПРИ НОРМОЗООСПЕРМИИ У МУЖЧИН ИЗ БЕСПЛОДНЫХ ПАР 103

С.И. Гамидов, А.Ю. Попова, Н.Г. Гасанов, Р.И. Овчинников, Н.П. Наумов
НЕОБСТРУКТИВНАЯ АЗООСПЕРМИЯ: КАКОВЫ ШАНСЫ СТАТЬ ОТЦОМ? . 104

О.Б. Жуков, В.А. Уколов, Е.В. Бабушкина, В.В. Евдокимов
РЕЦИДИВИРУЮЩЕЕ ВАРИКОЦЕЛЕ 105

И.А. Корнеев, Р.Д. Зассеев, И.Г. Шевчук, А.А. Пелипейченко
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ
ПУТЕМ, У МУЖЧИН, СОСТОЯЩИХ В БЕСПЛОДНОМ БРАКЕ 107

Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова, С.И. Гамидов
ПРИМЕНЕНИЕ ГОНАДОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПОДГОТОВКЕ
МУЖЧИН К ПРОГРАММАМ ВРТ 108

А.Ю. Попова, С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников, Д.Н. Силачев
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ КЛЕТОЧНОЙ
ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ НЕОБСТРУКТИВНОЙ АЗООСПЕРМИЕЙ 109

<i>Д.Ю. Русаков, Г.В. Ерофеева, Я.В. Петровская, О.В. Шурыгина</i>	
АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ТИПОВ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДОПЛЕРОГРАФИИ	110

КАЧЕСТВО СПЕРМЫ И ИСХОДЫ ВРТ

<i>С.В. Боголюбов, И.И. Витязева, Р.В. Лютый, Т.В. Мун, В.В. Магомедова, А.А. Артамонов, А.В. Астахова</i>	
ГЕНОМНЫЕ НАРУШЕНИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ — ВЛИЯНИЕ НА ИСХОДЫ ПРОГРАММ ЭКО.....	112

<i>А.Н. Бородин</i>	
ФОРМИРОВАНИЕ ОТЧЕТОВ О РЕЗУЛЬТАТАХ АНАЛИЗОВ ЭЯКУЛЯТА В АНДРОЛОГИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЯХ	112

<i>А.Н. Бородин</i>	
ВЫПОЛНЕНИЕ УГЛУБЛЕННОГО МОРФОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА СПЕРМАТОЗОИДОВ В ЭЯКУЛЯТЕ ЧЕЛОВЕКА БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНАЛИЗАТОРА СПЕРМЫ.....	113

<i>Е.А. Епанчинцева, В.Г. Селятицкая, В.А. Божedomов, Е.А. Галустян, Е.Ю. Кирс, Е.М. Лебедева</i>	
ИНДЕКС ФРАГМЕНТАЦИИ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ ДО И ПОСЛЕ ОБРАБОТКИ ЭЯКУЛЯТА В ПРОГРАММАХ ВРТ.....	114

<i>В.В. Литвинов, А.Н. Сулима, Ю.Ю. Маклыгина, М.Г. Гукасян, М.А. Харитонова, И.Ю. Ермилова, А.А. Клепуков</i>	
УСПЕШНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ ПОГРАММЫ ИМСИ С АКТИВАЦИЕЙ ООЦИТОВ Ca^{2+} -ИОНОФОРМ У ПАЦИЕНТА С ГЛОБОЗОСПЕРМИЕЙ ..	116

<i>Е.А. Петрова, М.Н. Павлова, Д.А. Валеева, Н.В. Андреева, К.Л. Белякова, Ю.А. Кухтина, Н.В. Корнилов, А.Н. Назарова, Д.А. Лобзева</i>	
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВРТ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СВЕЖИХ ДОНОРСКИХ ООЦИТОВ У СУПРУЖЕСКИХ ПАР С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ПАТОСПЕРМИИ	117

<i>М.В. Плосконос, М.В. Ушакова</i>	
МАРКЕРЫ АПОПТОЗА И КАЧЕСТВО СПЕРМАТОЗОИДОВ	118

<i>С.В. Чигринец</i>	
ОЦЕНКА РИСКА ПАТОЗОСПЕРМИИ У МУЖЧИН С ИДИОПАТИЧЕСКИМ БЕСПЛОДИЕМ ПО КОНЦЕНТРАЦИИ ЭНДОКРИННЫХ ДИЗРАПТОРОВ В СЕМЕННОЙ ЖИДКОСТИ	120

Ю.С. Корниенко, Ю.А. Медведева, В.Ю. Штратникова, М.Д. Логачева, А.А. Шершебнев, А.Н. Суворов, Е.В. Лукьянов, Р. Хаузер, Д.Р. Пилзнер, О.В. Сергеев

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВЛИЯНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И ОБРАЗА ЖИЗНИ НА СПЕРМАТОЗОИДЫ ЧЕЛОВЕКА 121

О.В. Шурыгина, Т.В. Быкова, А.А. Петрова, О.В. Иванова, С.З. Юлдашева, С.В. Стрючков

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА СПЕРМЫ 123

ПОДГОТОВКА К ВРТ

Э.В. Вартамян, К.А. Цатурова, А.С. Михайлюкова, Е.А. Девятова, В.А. Левин, А.В. Маркин, Д.Р. Аглямова

ОСОБЕННОСТИ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ПРИ СНИЖЕННОМ ОВАРИАЛЬНОМ РЕЗЕРВЕ ПЕРЕД ЛЕЧЕНИЕМ БЕСПЛОДИЯ МЕТОДОМ ЭКО 125

О.С. Гайворонская

КОМПЛЕКСНЫЙ ИНТЕГРАЛЬНЫЙ ПОДХОД В ПОДГОТОВКЕ К ПРОГРАММЕ ЭКО С ЦЕЛЬЮ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ) 126

К.Г. Серебрянникова, С.Н. Кацалап, А.С. Акатьева, М.Н. Касанова

«ТОНКИЙ» ЭНДОМЕТРИЙ. ВОЗМОЖНОСТИ ПОДГОТОВКИ В ПРОГРАММАХ ВРТ 128

ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ВРТ

Е.Е. Брагина, В.В. Ашапкин, М.Ю. Сухомлинова

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА В СПЕРМАТОЗОИДАХ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ ФЕРТИЛЬНОСТИ 130

Е.В. Митюрин, С.Г. Перминова, Ф.Н. Селимова, А.О. Кириллова, А.Н. Абубакиров

ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ЖЕНЩИН, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА 131

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

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОВЕДЕНИЯ ВРТ У ВИЧ-ДИСКОРДАНТНЫХ ПАР В СРАВНЕНИИ С НЕИНФИЦИРОВАННЫМИ ПАРАМИ 133

ВРТ: СЛОЖНЫЕ СЛУЧАИ

О.С. Балахонцева, Т.А. Назаренко, О.В. Новикова, Ч.А. Авасова

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММ ЭКО У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ
АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ И РАКА ЭНДОМЕТРИЯ
IА СТАДИИ 135

И.И. Витязева, И.И. Бармина, Т.В. Мун, Р.Ю. Лютый

ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ
ВРТ У ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ ... 136

*Н.В. Корнилов, М.Н. Павлова, Е.А. Петрова, Е.С. Колода, Г.В. Мурза,
Д.А. Валева, С.В. Вяткина*

КОГДА ФСГ 30 И АМГ 40, ЕДИНСТВЕННЫЙ СПОСОБ
ПРИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЯИЧНИКОВ – IVM БЕЗ ПРИМЕНЕНИЯ
КАКИХ-ЛИБО ПРЕПАРАТОВ 138

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

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА И СПКЯ
НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКО 138

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

СТИМУЛЯЦИЯ СУПЕРОВУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОК СО СНИЖЕНИЕМ
ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА 140

ПСИХОЛОГИЯ И ЭТИКА В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

А.В. Астахова, С.В. Боголюбов, А.А. Артамонов, К.А. Зиньковский

ФЕМИННОСТЬ И МАСКУЛИННОСТЬ МУЖЧИН
В БЕСПЛОДНОМ БРАКЕ 141

М.Н. Голяева, К.С. Троицкая

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ РАБОТЫ С ЖЕНЩИНАМИ
ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ЭКО ПОСЛЕ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПОТЕРИ 143

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

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОГРАММ ДОНАЦИИ
ООЦИТОВ В КАЗАХСТАНЕ 144

Е.Ю. Печникова

ДИНАМИКА СПЕРМАТОГЕНЕЗА ПРИ МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОМ
ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ) 146

Г.Г. Филиппова

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ
С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ ЛЕЧЕНИЯ МЕТОДАМИ ВРТ. 147

С.В. Фролова, А.А. Чураков

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ РИСКИ ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ,
ГОТОВЯЩИХСЯ К ЭКО 148

ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ВРТ

О.В. Зиновьева

СУДЕБНАЯ ПРАКТИКА РЕГИСТРАЦИИ РОЖДЕНИЯ ДЕТЕЙ,
НЕ ИМЕЮЩИХ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СВЯЗИ С РОДИТЕЛЯМИ:
КАК ДЕЙСТВОВАТЬ КЛИНИКЕ ВРТ? 150

О.В. Зиновьева

СПРАВКА О РЕЗУЛЬТАТАХ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОГРАММЫ ВРТ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОГРАММЫ СУРРОГАТНОГО МАТЕРИНСТВА:
ПРАВОВОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ЮРИДИЧЕСКИЕ РИСКИ КЛИНИКИ
И ЕЕ ДОЛЖНОСТНЫХ ЛИЦ 151

О.В. Зиновьева

УГОЛОВНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ УЧАСТНИКОВ СУРРОГАТНЫХ
ПРОГРАММ 153

А.Е. Медведская

ПРАВОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ
С ПРИМЕНЕНИЕМ ВРТ ОДИНОКИМ МУЖЧИНАМ 154

О.В. Зиновьева

ПРАВОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ КРИОКОНСЕРВАЦИИ И УТИЛИЗАЦИИ
ЭМБРИОНОВ 157

Е.Е. Петровская, А.Б. Жабинская

ИЗБЫТОЧНЫЕ ЭМБРИОНЫ В ЭКО: БИОЭТИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ
АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И УТИЛИЗАЦИИ 158

СОЦИАЛЬНЫЕ И ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ

ПРОГРЕСС В МЕДИЦИНЕ: ПРЕДЕЛЫ ВОЗМОЖНОГО

М.Б. Аншина

Центр репродукции и генетики «ФертиМед», Москва, Россия

Для молодых специалистов сегодня ЭКО и все, что с ним связано, — это естественная среда обитания — не такая уж сложная, абсолютная доступная и во всех отношениях привлекательная. И в самом деле — какая еще область медицины впитала самые совершенные технические и биологические достижения и при этом имеет дело не с больными, а с совершенно здоровыми? Ведь действия репродуктолога — не лечение, а некая магия, которая позволяет людям стать счастливыми, т.е. родителями.

Для врача из поколения 80-х слово «магия» — ключевое. И процесс, и результат до сих пор вызывают изумление: как это возможно, неужели это возможно? Тайнство зарождения жизни рассмотреть под микроскопом, вмешаться в него и получить детей по заказу: здоровых, нужного пола и тогда, когда это удобно, — братья и сестры «одного помета» появляются на свет с интервалом в несколько лет, и никто никогда не определит, кто из них был законсервирован.

Итак, что же возможно сегодня?

- Родить ребенка женщине, у которой непроходимы маточные трубы;
- забеременеть от мужчины с плохой спермой, вплоть до единичных сперматозоидов;
- зачать ребенка при гормональных нарушениях;
- родить ребенка при любой форме эндометриоза;
- получить детей у женщин без труб и у мужчин без сперматозоидов;
- заморозить половые клетки и эмбрионы и хранить их сколь угодно долго;
- взять яйцеклетки у одной женщины, оплодотворить и перенести эмбрионы в матку другой;
- получить детей у женщин далеко за пятьдесят, в глубоком климаксе;
- родить ребенка женщинам без матки и яичников;
- выбрать пол ребенка;
- не допустить рождения ребенка с наследственным заболеванием;

- заморозить ткань яичника или семенников перед тем, как их удалить или подвергнуть пациента облучению или химиотерапии;
- родить без полового партнера;
- сделать ребенка уже после смерти одного или обоих родителей.

И это, и многое другое мы делаем ежедневно.

Таким образом, процесс размножения все больше отрывается не только от секса, но и от родителей, переходя из области «божественного» промысла в лабораторные условия. Врачи старого поколения, прежде годами и чаще всего безуспешно колдовавшие над бездетными парами, не могут не радоваться такому грандиозному прорыву в области репродуктивной медицины. Но кое-что еще невозможно и сегодня. Невозможно получить генетически родное потомство у женщин без яйцеклеток и у мужчин без сперматозоидов. Несмотря на то что научные исследования по превращению обычных, соматических клеток в половые ведутся очень интенсивно, достичь результата пока не удалось. Эта проблема решается с помощью стволовых клеток и хочется надеяться, что она будет решена в ближайшее время.

Невозможно пока еще вылечить больные гены и хромосомы, можно только не переносить женщине больные эмбрионы, но возможность диагностировать их — уже величайшее достижение. Генетика переживает сегодня настоящий бум, и реальная генная терапия, похоже, уже не за горами. А это значит, что ЭКО как доступ к зародышевым клеткам будет еще более востребовано.

* * *

СОРОК ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПЕРВОГО РЕБЕНКА «ИЗ ПРОБИРКИ»

В.С. Корсак

Президент РАРЧ

25 июля 2018 г. исполнилось 40 лет Луизе Браун — первому в мире ребенку «из пробирки». Российская ассоциация репродукции человека предложила отмечать этот день как «День ВРТ». Международная федерация обществ фертильности (International Federation Fertility Societies IFFS) поддержала это решение.

Луиза Браун дала согласие праздновать в день ее рождения создание нового направления современной медицины, каким сейчас является лечение бесплодия с помощью ВРТ. В своем письме к РАРЧ она отметила, что в этот день есть возможность не только выразить свою благодарность Роберту Эдвардсу, Патрику Стептоу и членам их группы, но и отдать дань уважения ее родителям, решившимся на участие в эксперименте с непредсказуемым исходом, а в их лице — всем пионерам ЭКО во всем мире. Всем тем, кто в сво-

ей стране прошел путь первопроходца и через бесчисленные «тернии достиг звезд». Благодаря им население нашей планеты увеличилось почти на 10 млн долгожданных, любимых, желанных детей, а счастливыми родителями, бабушками, дедушками, дядями и тетями стали несколько десятков миллионов жителей Земли. Число этих счастливых людей растет стремительно.

По данным Регистра ВРТ РАРЧ, в России с 1995 г. выполнено почти 800 тыс. лечебных циклов ВРТ, в результате которых родились несколько сотен тысяч детей и сотни тысяч наших граждан стали счастливыми родителями. Благодаря государственной поддержке этого вида медицинской помощи число этих граждан в нашей стране с каждым годом стремительно растет.

Задача РАРЧ — оказывать информационную поддержку этому событию для пропаганды современных возможностей преодоления социально значимого страдания, каким является бесплодие, для преодоления незнания, предрассудков и других преград на пути пациентов, нуждающихся в лечении, для повышения доступности населению этого вида медицинской помощи.

* * *

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ (ВРТ) В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН (ДАННЫЕ РЕГИСТРА 2017 г.)

В.Н. Локшин

Казахстанская ассоциация репродуктивной медицины, МЦКР «PERSONA»,
Республика Казахстан

Система организации квалифицированной медицинской помощи при бесплодии в разных странах различается в зависимости от экономического развития государства, уровня доступности здравоохранения и его качества. Даже при наличии в Казахстане 25 клиник ВРТ на 18 млн граждан число проводимых программ остается довольно низким, составляя около 450 на 1 млн населения. Среди причин недостаточной доступности ВРТ в стране — низкий уровень заработной платы (средняя зарплата в эквиваленте не более 500 долл. США), недостаточное финансирование дорогостоящих программ ВРТ со стороны государства (не более 15% от средней потребности), слабая информированность потенциальных пациентов клиник ВРТ о возможностях современной репродуктивной медицины, недостаточное доверие пациентов к отечественной медицине (не менее 15% нуждающихся выезжают в зарубежные клиники).

ВРТ в стране регулируются Кодексом Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» (глава 17), принятым в 2009 г. На основании Кодекса были приняты основные нормативные документы в области охраны репродуктивного здоровья. «Кодекс о семье и супружестве» опре-

деляет 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.

Цель исследования — определить особенности и эффективность ВРТ в Казахстане за 2017 г.

Материал и методы. Ретроспективное поперечное исследование программ ВРТ в Республике Казахстан за 2017 г.

Результаты. В 2017 г. в республике было проведено 7047 программ ВРТ, в том числе 51% программ ЭКО и 49% — ИКСИ. Программы с донорскими ооцитами были проведены в 11% случаев, суррогатного материнства в 4,5%, преимплантационной генетической диагностики — в 6%. В 2016 г. в стране стали проводить преимплантационную диагностику эмбриона методом а-CGH. За счет средств республиканского бюджета было выполнено 900 программ ВРТ в 2017 г.

В соответствии с положениями 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 8.

Средняя частота наступления беременности в программах ЭКО составила 37%, ИКСИ — 38,7%, в программах с донорскими ооцитами — 44,7%. Показатель Take home baby был на уровне 28,3%. При этом эффективность программ, проводимых за счет средств бюджета, была в среднем на 15% выше, чем в среднем по стране, что было 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 было ведение беременности в центрах, имеющих свои женские консультации.

Выводы. 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.

* * *

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ РЕПРОДУКЦИЯ КАК ФАКТОР ИЗМЕНЕНИЯ РОЖДАЕМОСТИ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И НОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Н.Е. Русанова

Институт социально-экономических проблем народонаселения РАН,
Москва, Россия

После активного внедрения в практику общественного здравоохранения вспомогательных репродуктивных технологий и медикаментозной репродукции, не связанной с ЭКО (вспомогательной медикаментозной репродукции — ВМР), проблему бесплодия как фактора ограничения рождаемости можно считать принципиально решенной. ВМР позволили изменить репродуктивную доминанту общества от сокращения репродуктивных возможностей демографического развития не только к их расширению, но и качественному изменению. Современная рождаемость невозможна без ВМР, которые способствуют ее «старению», о чем свидетельствует сравнительный анализ возрастной структуры обращений за ВМР и повозрастной рождаемости.

Так, в Алтайском крае в 2016 г. пик общей возрастной рождаемости приходился на 25—29 лет, показатели смежных возрастных групп — 20—24 и 30—34 года — были ниже пика на 25,6 и 37,6% соответственно, т.е. вклад в итоговую рождаемость более молодой смежной группы превышал вклад более старшей. Абсолютное большинство всех рождений — 79,2% — происходило в возрасте 20—34 лет.

Обращения за ВМР показали другую возрастную структуру: пик был смещен на возрастную группу 30—34 года, но при этом смежная более старшая возрастная группа (35—39 лет) оказалась ниже пика лишь на 16,8%, а смежная младшая — в 2,23 раза. Абсолютное большинство всех обращений (63,7%) происходило в возрасте 30—39 лет. На возраст 20—34 лет приходится лишь 50,3% всех обращений, т.е. в период максимальной рождаемости сохраняется преобладание рождений на обращениями, что может быть вызвано разными причинами — от сохранения хороших репродуктивных возможностей населения до высокой эффективности лечения от бесплодия. Соотношение между рождениями и обращениями в этой укрупненной возрастной группе составляет 1,57 (79,2:50,3) (можно назвать этот показатель коэффициентом обращаемости). В возрасте 30—39 лет происходит 33,8% всех рождений, что снижает коэффициент обращаемости до 0,53 (33,8:63,7). В следующей, более старшей возрастной группе — 40—44 года коэффициент обращаемости снижается до 0,14 (2,3:16,6), но в 45—49 лет вновь повышается до 0,5 (0,1:0,2). Такое соотношение показателей репродуктивности свидетельствует о том, что из-за распространенного среди молодежи откладывания рождений на более поздний возраст реальная рождаемость не только все сильнее зависит от ВМР, но и усугубляет проблемы, наметившиеся еще в начале их широко-

го практического распространения. Сегодня это, прежде всего, здоровье детей, родившихся с помощью ВМР, выбор индивидуального календаря рождений с учетом возможностей ВМР, отношения между родителями и детьми, родившимися в результате полиродительских программ ЭКО, а также коммерциализация ВМР и рост спроса на программы, не обусловленные медицинскими показаниями. В условиях реформирования отечественного здравоохранения это означает более четкое отделение лечения бесплодия как медицинской помощи, которая должна быть бесплатной для пациентов, от добровольного замещения естественной репродукции искусственной, которое должно оплачиваться клиентами репродуктивных центров.



НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕПРОДУКЦИИ: ОТ ЭКСПЕРИМЕНТА К ПРАКТИКЕ

ИМПЛАНТАЦИЯ ЭМБРИОНОВ *IN VITRO*: СУЩЕСТВУЮЩИЕ МЕТОДИКИ, РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ

И.В. Володяев

Кафедра эмбриологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, Отделение репродукции Европейского медицинского центра, Москва, Россия

В последнее десятилетие методы преимплантационного культивирования эмбрионов млекопитающих (в том числе человека) дополнились высокоэффективными подходами к культивированию эмбрионов *in vitro* в период имплантации и в первые недели дней после нее (Bedzhov и соавт., 2014a; Bedzhov и соавт., 2014b; Morris и соавт., 2012). Хотя первые попытки исследований в этом направлении относятся еще к концу 70-х — 80-м годам [Hsu и соавт., 1979; Wu и соавт., 1981], систематические исследования периода пери- и постимплантационного развития стали возможны только после тщательной отработки условий культивирования, произведенной в последнее время [Bedzhov и соавт., 2014b].

С использованием этих методик в ряде работ показаны: механизмы и динамика детерминации клеточных линий, морфогенетические механизмы образования зародышевого цилиндра; переоценена роль апоптоза в раннем эмбриогенезе (Bedzhov, 2014a; Nakai-Futatsugi, 2015).

Основываясь на отработанных животных моделях, ряд авторов (Deglincerti, 2016; Shahbzi, 2016) обратились к исследованию этих же периодов развития эмбриона человека. Последние работы потенциально сопряжены с этическими проблемами, однако на сегодняшний момент отработан алгоритм проведения подобных работ и сформулированы этические ограничения: планируемое исследование должно быть одобрено этическим комитетом; пациенты, донирующие свои эмбрионы для исследований, должны быть информированы о целях, задачах и методах планирующегося исследования; эмбрионы человека должны культивироваться не более 14 дней (или наступления стадии первичной полоски) (Hulbut и соавт., 2018).

Соблюдение этих правил делает исследования такого типа легитимными, допустимыми по моральным соображениям и высокоценными с точки зрения науки. Благодаря активным работам в этой области в последнее десятилетие объем доступной информации по развитию человека от стадии бластоцисты до стадии предгастрюлы вырос во много раз.

При этом, помимо сугубо феноменологических данных (паттернов экспрессии генов, морфогенетических процессов и пр.), развитие этого направ-

ления поставило глубокие вопросы о механизмах самоорганизации в развитии эмбриона, роли генетических и эпигенетических факторов в эти периоды развития и «распределения ролей» в процессе имплантации между эмбрионом и матерью.

На текущий момент работы по периимплантационному развитию млекопитающих технически возможно проводить во многих институтах РФ. Вызывает глубокое сожаление практически полное отсутствие работ этого направления в нашей стране. В настоящем докладе суммированы основные методики работы с эмбрионами этого периода развития и дан обзор наиболее интересных данных, полученных при этих исследованиях.

* * *

НЕКОДИРУЮЩИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ТАНДЕМНО ПОВТОРЯЮЩЕЙСЯ ДНК И БЕЛКИ, С НИМИ СВЯЗАННЫЕ, В ООГЕНЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА

**М.А. Добрынин¹, А.С. Калугина², Н.М. Корчагина³,
О.И. Подгорная⁴, Н.И. Енукашвили⁴**

¹Клиника репродукции человека АВА-ПЕТЕР, Санкт-Петербург, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия; ²Клиника репродукции человека АВА-ПЕТЕР, Санкт-Петербург, Россия; ³Клиника репродукции человека АВА-ПЕТЕР, Санкт-Петербург, Россия; Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; ⁴Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

Оогенез млекопитающих — сложный процесс, одной из задач которого является накопление в клетке многих белков, РНК (матричные и регуляторные) и т.д., необходимых на ранних стадиях эмбриогенеза до активации собственного генома эмбриона. Известно, что некодирующие РНК тандемно повторяющейся ДНК прицентромерного и центромерного гетерохроматина транскрибируются на двухклеточной стадии. Транскрипты необходимы для правильного течения раннего эмбриогенеза. Однако механизм активации их транскрипции и функционирования не ясен. Не известно, накапливаются ли в оогенезе белки, участвующие в активации транскрипции таких повторов в эмбрионе, или в эмбриогенезе участвуют только собственные белки эмбриона. Белок DDX5 (РНК-хеликаза р68) выделен в нашей лаборатории и охарактеризован как связывающийся с тандемными повторами млекопитающих и участвующий в регуляции транскрипции таких повторов.

Цель исследования — проверить присутствие в материнской цитоплазме белка DDX5 и определить его распределение относительно тандемно по-

вторяющихся последовательностей на разных стадиях созревания ооцита человека.

Материал и методы. При работе с преовуляторными (GV и MI) ооцитами человека исследовали клетки, полученные в стимулированных циклах доноров. Незрелые ооциты (GV, MI) не используются для банка донорских ооцитов (ДО) и переданы для исследований. Зрелые ооциты MII получены путем дозревания ооцитов, полученных в стимулированных циклах доноров *in vitro*, не использованных для банка ДО и переданных для исследований. Информированное согласие доноров получено. Все ооциты фиксировали 4% ПФА, пермеабелизовали 0,5% Triton X-100, окрашивали антителами (АТ) против белка DDX5 в сочетании с флюоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH).

Результаты. В преовуляторных ооцитах на стадии GV и MI были показаны разнородные структуры диаметром от 1 до 8 мкм, локализованные в цитоплазме. На стадии MII DDX5 локализован также в виде диффузно распределенных по цитоплазме ооцита гранул. Белок не был ассоциирован ни с прицентромерным, ни с центромерным гетерохроматином ни на одном из рассматриваемых этапов оогенеза.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют, что по крайней мере один из белков-регуляторов транскрипции tandemных повторов присутствует в материнской цитоплазме на заключительных этапах оогенеза. В дальнейшем мы планируем проверить гипотезу, что материнские регуляторные белки, связывающиеся с некодирующими повторяющимися последовательностями, необходимы на ранних этапах эмбриогенеза до активации генома эмбриона.

* * *

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ ЭМБРИОНОВ НА ОСНОВАНИИ ПРОФИЛЯ ЭКСПРЕССИИ МРНК В КЛЕТКАХ КУМУЛЮСА

**Е.А. Калинина, А.Г. Сыркашева, Н.А. Сафронова,
А.Е. Донников, Н.В. Долгушина, Н.П. Макарова**

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова», Москва, Россия

Морфологическая оценка является рутинным методом определения качества эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Морфологическая оценка не позволяет оценить наличие хромосомных патологий у эмбрионов, хотя генетические аномалии являются одной из ведущих причин неудач ВРТ. Преимплантационный генетический скрининг (ПГС) позволяет оценить хромосомный набор эмбриона перед переносом в полость матки, но недостатком данного метода является высокая стоимость исследования, невозможность осуществить диагностику при ма-

лом количестве материала или при неудовлетворительном качестве эмбриона. В связи с этим представляется актуальным поиск новых неинвазивных маркеров хромосомного набора эмбрионов.

Цель исследования — анализ корреляции между профилем экспрессии мРНК в кумулюсных клетках и наличием генетических аномалий эмбрионов при проведении ПГС.

Материал и методы. В исследование были включены 42 образца кумулюсных клеток, полученных от 11 пациенток, обратившихся для проведения ЭКО/ИКСИ/ПГС. ПГС проводили методом полногеномной гибридизации (aCGH) с изучением клеток трофэктодермы бластоцисты. Все эмбрионы были разделены на две группы в зависимости от наличия хромосомных аномалий: 1-я группа — эуплоидные эмбрионы ($n=20$), 2-я группа — эмбрионы с анеуплоидиями ($n=22$ образца). Анализ уровня экспрессии мРНК 13 генов (*HAS2*, *VCAN*, *ALCAM*, *ИФР-1*, *PTGS2*, *GREM1*, *AREG*, *ITPKA*, *CALM2*, *TRPM7*, *SPSB2*, *TP53I3*, *PFKP*) проводился методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (реактивы «ДНК-Технология», Россия).

Результаты. Вначале были проанализированы показатели эмбриогенеза у пациенток, проходивших программу ЭКО/ИКСИ, с последующим проведением ПГС. На 5-е сутки культивирования было получено 42 эмбриона, из них хорошего качества — в 38,1% случаев (16), удовлетворительного — в 61,9% (26).

Для выявления молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с вероятностью наличия хромосомных аномалий в эмбрионах удовлетворительного качества, был проведен анализ ассоциации уровня экспрессии мРНК исследуемых генов в кумулюсных клетках с наличием анеуплоидии эмбриона. Выявлено понижение уровня экспрессии мРНК гена *PFKP* в группе анеуплоидных эмбрионов ($Me=3,03$, $Me=6,13$; $p=0,0118$). Фосфофруктокиназа (ПФК) является одним из ключевых ферментов в регуляции гликолиза — необходимого процесса для развития эмбриона. Для создания модели прогнозирования анеуплоидии эмбриона уровень экспрессии мРНК указанного гена был включен в модель в виде бинарной переменной на основании определения порога отсечки в проведенном ROC-анализе. Порог отсечки, при которой площадь под кривой была максимальной, составил 5,1 относительной единицы (о.е.). Чувствительность метода составила 86,7%, специфичность — 81,8%.

Выводы. Пациенткам, обратившимся с целью лечения бесплодия методом ВРТ, при наличии эмбрионов удовлетворительного качества — экспрессии гена *PFKP* перед проведением ПГС. Эмбрионам с уровнем экспрессии мРНК гена *PFKP* $<5,1$ о.е. в кумулюсных клетках затрат нецелесообразно проведение ПГС ввиду высокого риска анеуплоидии.

* * *

ТЕХНОЛОГИИ ЭЛИМИНАЦИИ МУТАНТНЫХ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ДНК КАК ЧАСТЬ МЕТОДА ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЙ ЗАМЕНЫ

И.О. Мазунин

БФУ им. И. Канта, Калининград, Россия

В митохондриях синтезируются АТФ и другие метаболиты, необходимые для развития, поддержания и функционирования клеток организма. Наличие внутри митохондрий множества копий генома вкупе с его материнским наследованием определяет клиническое проявление и распространение мутаций митохондриальной ДНК (мтДНК). В частности, для европейской популяции показано, что примерно 1 из 400 человек имеет в своем митохондриальном геноме патогенную мутацию. Более того, известно, что уровень мутантной мтДНК в яйцеклетках, а следовательно, и риск развития митохондриальной патологии у ребенка повышается в 4 раза с увеличением возраста мамы с 20 до 35 лет. Очевидно, что в настоящее время невозможно представить исправление всех мутаций мтДНК всех клеток пациента. Редактирование генома митохондрий во время экстракорпорального оплодотворения — это многообещающая перспектива предотвращения митохондриальных заболеваний у детей.

Мы обсудим имеющиеся в настоящее время системы воздействия на мтДНК, которые ограничены, однако, лишь манипуляцией уровнем гетероплазмии мутаций. Для этого используют сайт-специфические нуклеазы, направляемые в митохондрии клеток человека, такие как эндонуклеазы рестрикции, TAL-эффektorные нуклеазы и нуклеазы типа «цинковые пальцы». Далее будут представлены новейшие подходы, такие как модифицированные для функционирования в митохондриях РНК-направляемые нуклеазы SpCas9 и AsCpf1 (RGENs), созданные на их основе системы редактирования оснований ДНК (base editing systems), а также ретроновые системы бактерий.

* * *

ТРАНСКРИПЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ САТЕЛЛИТНОЙ ДНК В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА

И.А. Трофимова¹, М.А. Добрынин², Н.И. Енукашвили³, Т.В. Кузнецова⁴

¹ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург, Россия; ²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУ «Институт цитологии» РАН, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Бесплодие — одна из актуальных проблем современной медицины и биологии. Несмотря на многофакторность патогенеза бесплодия и большое число исследований, роль функционального статуса хроматина ядер клеток на ранних стадиях эмбриогенеза человека остается малоизученной. Транскрипционная активность — важный показатель функционального статуса хроматина. Транскрипты некодирующих последовательностей ДНК принимают активное участие во многих процессах, происходящих в течение эмбриогенеза, включая гастрюляцию, половую и клеточную дифференцировку (Sengupta и соавт., 2009; Pauli и соавт., 2011). Доказано, что ингибирование некодирующих транскриптов на доимплантационных стадиях развития млекопитающих приводит к остановке эмбрионального развития (Probst и соавт., 2010). Особый интерес в связи с этим представляет изучение транскрипции некодирующих сателлитных последовательностей ДНК человека, РНК транскрипты, которые могут участвовать в регуляции работы эмбрионального генома.

Цель исследования — анализ транскрипционной активности сателлита 3 хромосомы 1 (HSAT3-1) в эмбриональных и экстраэмбриональных клетках человека.

Материал и методы. Материалом исследования послужили образцы ворсинчатого хориона и эмбриональных органов I триместра, полученных после прерывания беременности по медицинским или социальным показаниям, а также образцы плаценты после родоразрешения.

Полиаденилированная РНК HSAT3-1, транскрибируемая со смысловой цепи, была выявлена в тканях хориона начиная с 6-й недели беременности и детектировалась вплоть до 10—11-й недели беременности. В образцах хориона после 14-й недели беременности были обнаружены антисмысловые транскрипты HSAT3-1. В образцах плацент РНК HSAT3-1 не обнаружено. Анализ транскрипции в образцах эмбриональных органов показал, что предположительно в 9—10 недель беременности у эмбриона человека происходит переключение транскрипции HSAT3-1 со смысловой цепи на антисмысловую.

В результате проведенного исследования впервые показана транскрипционная активность HSAT3-1 в эмбриогенезе человека. Полученные данные вносят вклад в понимание фундаментальных вопросов биологии и медицины о соотношении между транскрибируемыми и нетранскрибируемыми областями генома и роли некодирующей РНК на ранних этапах эмбриогенеза.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (№18-34-00279).

* * *

СОПОСТАВЛЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ АРОМАТАЗЫ P450 В КУМУЛЮСНЫХ КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА С РЕЗУЛЬТАТАМИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ОВАРИАЛЬНОЙ АРОМАТАЗЫ

**П.П. Яковлев, Ю.С. Крылова, И.Д. Мекина, А.М. Гзгзян,
М.А. Тарасова, И.Ю. Коган**

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Ароматаза P450 является ключевым ферментом биосинтеза эстрогенов из андрогенов. Ряд гинекологических заболеваний сопровождается изменением активности овариальной ароматазы. Кроме того, имеются данные о влиянии полиморфизма гена *CYP19* на показатели контролируемой овариальной стимуляции протоколов ЭКО. На данный момент разработаны методики определения активности овариальной ароматазы, позволяющие достаточно эффективно определять ее активность, не прибегая к забору ткани яичника. К таковой относится определение уровня эстрадиола (E_2) и уровня антимюллера гормона (АМГ) на 2-й день менструального цикла с последующим вычислением коэффициента по формуле: $КА = \frac{\text{Э}2 \text{ (нмоль/л)}}{\text{АМГ (нг/мл)}}$. При КА меньше 37,8 овариальная ароматазная активность оценивается как низкая; при КА от 37,8 до 90,7 — нормальная; при КА больше 90,7 — высокая.

Цель исследования — сравнить гормональный метод определения активности овариальной ароматазы с иммуноцитохимической оценкой экспрессии ароматазы в кумулюсных клетках.

Материал и методы. У 16 пациенток, вступавших в протоколы ЭКО, определялся уровень E_2 и АМГ на 2-й день менструального цикла с последующим вычислением активности овариальной ароматазы гормональным методом. В зависимости от КА пациентки были разделены на три группы. В группу с низкой активностью вошли 8 пациенток, с нормальной — 4 пациентки и с высокой — 4 женщины. Пациентки не отличались по возрасту и ИМТ. Всем пациенткам проводился протокол ЭКО с ант-ГнРГ. Кумулюсные клетки отделяли от ооцит-кумулясных комплексов, полученных при трансвагинальной пункции, промывали в фосфатном буфере и помещали на стекла с полилизиновым покрытием, высушивали и фиксировали 4% раствором параформальдегида для последующей иммуноцитохимической оценки экспрессии ароматазы P450. Для промывки использовался фосфатно-солевой буфер с Tween x20. Клетки инкубировали в течение 30 мин с блокирующей сывороткой при комнатной температуре. После промывки наносили первичные антитела к Aromatase (Abscam, ab18995, разведение 1:400) инкубировали 1 ч при комнатной температуре. В качестве вторичных антител использовали Alexa

флюог 647, Абсам. После отмывки срезы докрашивались DAPI, appliChem. Все образцы были заключены в монтирующую среду DАСО. Исследование образцов проводили на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе Olympus FV1000D. Для изучения объектов определяли интенсивность флуоресценции в условных единицах (усл. ед.). Оценку и подсчет проводили в 10 полях зрения, на увеличении 400.

Результаты. Интенсивность флуоресценции в группе с низкой активностью составила 134 (122—161), в группе с нормальной активностью — 238 (201—251), в группе с высокой активностью — 259 (240—299). Различия между данными в группах были статистически значимыми ($p=0,008$). Имелась достоверная положительная корреляционная связь КА с интенсивностью флуоресценции ароматазы в кумулюсных клетках (Spearman, $r=0,692$; $p=0,01$; $n=16$).

Выводы. Иммуноцитохимическая оценка экспрессии ароматазы P450 в клетках гранулезы человека коррелирует с результатами гормонального метода, что свидетельствует о возможности использования последнего метода для адекватной оценки активности овариальной ароматазы в циклах ЭКО.



ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

УРОВЕНЬ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА И АНТИТЕЛ К ТИРЕОПЕРОКСИДАЗЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ МЕТОДОМ ЭКО

И.И. Витязева, И.И. Бармина, А.С. Дружинина, О.Ю. Реброва

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Дефицит тиреоидных гормонов во время беременности влияет на нарушение миелинизации нервных волокон коры головного мозга плода, что может приводить к умственной отсталости ребенка. Для своевременного выявления нарушений функции щитовидной железы (ЩЖ) у женщин, планирующих беременность, рекомендовано исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО). У пациенток, планирующих лечение бесплодия методом ЭКО, исследование функции ЩЖ представляется особенно актуальным. В метаанализе 2016 г. было показано, что наличие аутоиммунных заболеваний ЩЖ в первую очередь влияет на вынашивание беременности. Проведено большое количество исследований влияния уровней ТТГ и АТ-ТПО на исходы лечения бесплодия методом ЭКО, но их результаты противоречивы.

Материал и методы. Исследование ретроспективное — проанализированы данные историй болезни пациенток, прошедших лечение бесплодия методом ЭКО в отделении ВРТ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Критерии исключения: наличие заболевания ЩЖ в анамнезе, тяжелый мужской фактор. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica («StatSoft»). Пороговый уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты. В ходе исследования были проанализированы связи результатов ЭКО и данных уровня ТТГ и АТ-ТПО у 156 женщин в возрасте от 24 до 43 лет (медиана 31,4 года). На первом этапе оценивалась частота наступления беременности при низко- (0,4–2,5 мЕД/л) и высоконормальном уровнях ТТГ (2,5–4,0 мЕД/л). В группе с низконормальным уровнем ТТГ ($n=129$) беременность наступила у 52 (40,31%) женщин, в группе с высоконормальным ($n=14$) — у 5 (26,32%). Среди всех беременных ТТГ в диапазоне 2,5–4,0 мЕД/л встречался у 8,77%, а среди небеременных — у 15,38% ($p=0,31$). Также пациентки делились по носительству АТ-ТПО. В группе с уровнем АТ-ТПО < 35 МЕ/мл беременность наступила у 46 (37,40%) женщин, в группе с АТ-ТПО > 35 МЕ/мл — у 4 (22,22%). Среди беременных антителопоситель-

ство выявлялось в 8% случаев, небеременных — в 15,38% ($p=0,29$). На втором этапе проводилась оценка исходов беременности. Среди пациенток с ТТГ в диапазоне 0,4—2,5 МЕД/л невынашивание (замершие и прервавшиеся на ранних сроках беременности) было отмечено у 14 (26,92%) женщин, в группе с ТТГ 2,5—4,0 МЕД/л — у 2 (40%). При этом высоконормальный уровень ТТГ среди пациенток с неблагоприятным исходом выявлялся почти в 2 раза чаще (12,50%), чем с благоприятным (7,32%) ($p=0,61$). У лиц с АТ-ТПО <35 МЕ/мл неблагоприятные исходы выявлены у 13 (28,26%) человек, а в группе с АТ-ТПО >35 МЕ/мл — у 2 (50%). Антителоносительство среди пациенток с неблагоприятным исходом беременности выявлялось в 2 раза чаще (у 13,33%), чем у женщин с благоприятным исходом (5,71%) ($p=0,57$).

Выводы. В проведенном исследовании статистической связи результатов ЭКО и данных уровня ТТГ и АТ-ТПО не выявлено, однако, учитывая малую выборку пациентов, требуются дальнейшие исследования. Требуется определить большую проспективную группу для расширения спектра оцениваемых параметров взаимного влияния программы ЭКО (индукция овуляции) и функции щитовидной железы.

* * *

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОК С НАРУШЕНИЯМИ РАННЕГО ЭМБРИОГЕНЕЗА

Т.А. Назаренко¹, К.В. Краснопольская¹, Н.И. Сесина²,
А.В. Санакоева¹, О.Р. Куликова³, Д.Ю. Бедник³

¹ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии», Москва, Россия; ²ООО «Международная клиника «Семья», Москва, Россия; ³ООО «Центр лечения бесплодия ЭКО», Москва, Россия

В клинической практике наблюдаются случаи, когда у молодых женщин при неоднократных попытках ЭКО не удается получить эмбрионы, пригодные для переноса. Объяснений этому явлению не представлено, а клиническим решением, как правило, является замена ооцитов на донорские клетки, что представляет значительную моральную проблему для родителей.

Цель исследования — установить клинико-anamнестические характеристики пациенток, сопряженные с нарушениями эмбриологических показателей при проведении программ ЭКО.

Материал и методы. Были обследованы 80 женщин, проходящих лечение бесплодия методом ЭКО.

Критериями включения в исследование явились: 50 пациенток, имеющих дефекты раннего эмбриогенеза в программах ЭКО (группа исследования):

— женщины репродуктивного возраста (20—38 лет), нуждающиеся в проведении программы ЭКО для достижения беременности;

— сохраненный овариальный резерв (ФСГ не более 10 мМЕ/л, АМГ не менее 1,5 нмоль/мл, в яичниках не менее 5 антральных фолликулов);

— получение в программах ЭКО не менее 7 ооцитов МП (две и более попыток);

— фертильная сперма или олигоастенозооспермия I—II ст.;

— отсутствие бластоцист.

Группа контроля — 30 пациенток, у которых:

— получено не менее 7 ооцитов МП;

— более 45% эмбрионов хорошего качества на 3-и сутки;

— не менее 25% бластоцист от полученных эмбрионов;

— не менее 2 попыток ЭКО.

У пациенток групп исследования и контроля исследовали анамнестические и клинические показатели в сравнительном аспекте. Проведен мультифакторный статистический анализ с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета статистических программ Statistica V10 (США), SPSS Statistics 22 (США) и SAS V8 (США), оценивающих степень влияния анализируемых параметров на нарушения показателей раннего эмбриогенеза.

Результаты. При ретроспективном и проспективном анализе 520 программ ЭКО были выделены пациентки, имеющие нарушения показателей раннего эмбриогенеза и соответствующие критериям включения в исследование. Таких женщин оказалось 9,6% из исследуемого материала. При сравнительном анализе пациентки не различались по возрасту ($34,2 \pm 4,2$ и $33,8 \pm 4,7$ года соответственно), показателям овариального резерва (нормальный резерв — 42 (84%) и 23 (80%), высокий овариальный резерв — 8 (16%) и 7 (20%)) и показателям спермограмм супругов: нормозооспермия — 42 (84%) и 23 (76,7%), невыраженная патозооспермия — 8 (16%) и 7 (23,3%) соответственно, протоколам стимуляции, ответной реакции яичников и числу зрелых ооцитов, полученных при ТВП. Среди пациенток, имеющих нарушения показателей раннего эмбриогенеза, преобладали женщины с первичным бесплодием, а среди беременных ранее часто встречались неразвивающиеся беременности. Достоверно различалась длительность бесплодия, которая в группе исследования была в 2 раза больше. Выявлены достоверные различия причин бесплодия: в группе контроля это трубно-перитонеальный фактор — 60%, эндокринный — 3,3%, ассоциированный с эндометриоидными кистами яичников — 10%, сочетанный — 20%, неясного генеза — 6,7%; в группе исследования: неясного генеза — 32%, эндокринного генеза — 18%, эндометриоз яичников — 14%, сочетанный — 10%. Среди пациенток группы исследования астеничных женщин с недостатком массы тела (ИМТ > 19 кг/м²) оказалось 16%, тогда как в группе контроля — всего 1 (3,3%) пациентка ($p < 0,042$). По результатам настоящего исследования риск получения плохих эмбрионов при дефиците массы тела выше в 4,8 раза (ОР=4,8; 95% ДИ 0,63—36,51).

Выявлено неблагоприятное влияние проведенных резекций яичников, преимущественно двусторонних и повторных, на показатели раннего эмбриогенеза. Так, у женщин группы исследования двусторонние и повторные резекции яичников встречались в 2,5—5 раз чаще, чем в контрольной группе. Также в 2 раза больше был период от момента проведенной операции до вступления в программу ЭКО.

Выводы. Значимыми факторами, ассоциированными с нарушениями раннего эмбриогенеза, явились первичное бесплодие неясного генеза, эндокринно-метаболические нарушения, сниженная масса тела, операции на яичниках, преимущественно повторные, длительное лечение и ожидание до проведения программы ЭКО.

* * *

ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

Т.И. Пестова

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Институт дополнительного профессионального образования, Челябинск, Россия

Заболевания категории ограничительных расстройств пищевого поведения (ОРПП) (нервная анорексия, циклы ограничение/биндж, нервная булимия, орторексия, спортивная анорексия) обычно активируются в подростковом периоде 9—15 лет, оказывая влияние на формирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, которое продолжается до 25 лет. Поэтому вопросы репродукции весьма актуальны для женщин с ОРПП. Современные исследования показывают, что восстановление массы тела не всегда сопряжено с нормализацией менструального цикла, а регулярный ритм менструаций не означает полного восстановления фертильности. Кроме того, новые данные о дисфункции нейромедиаторов гипоталамического происхождения (кисспептина, нейропептида Y и др.) свидетельствуют против связи потери массы тела с концентрацией гонадотропинов, в первую очередь — ЛГ.

Цель исследования — изучить эффективность применения препаратов, содержащих рекомбинантный лютеинизирующий гормон (рек-ЛГ), для восстановления фертильности у пациенток с вторичной функциональной гипоталамической (гипогонадотропная) аменореей, как следствие — ОРПП.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 8 историй болезни и катамнеза пациенток в возрасте от 25 лет до 31 года, обратившихся с вторичной аменореей при частично или полностью восстановленной массе тела после прекращения ОРПП для лечения методом ЭКО за период 2013—2017 гг.

Результаты. Продолжительность аменореи 3—10 лет, степень восстановления ИМТ до $88 \pm 2,8\%$ от должного, концентрация ЛГ в сыворотке крови соответствовала нижним границам значений, в среднем $1,2 \pm 0,4$ мМЕ/мл, ФСГ $8,6 \pm 1,2$ мМЕ/мл, АМГ $1,2 \pm 0,35$ нг/мл, при наличии ультразвуковых признаков умеренной гипоплазии матки и яичников циклическая функция эндометрия восстановлена путем эстроген-гестагенной заместительной гормональной терапии. Суммарно проведено 12 процедур ЭКО со стимуляцией овуляции препаратами рек-ФСГ/рек-ЛГ (Перговерис) в протоколе с антагонистами гонадотропинов и предшествующей терапией рек-ЛГ (Луверис 75 МЕ) 7 дней (ЛГ-прайминг). Кумулятивная частота наступления беременности и родов составила 7 (87%) из 8 пациенток, кроме этого, 3 пациентки имели спонтанную беременность в течение 2 лет после результативного ЭКО.

Выводы. Активная тактика ведения пациенток с ОРПП, заинтересованных в сокращении времени ожидания деторождения (TTP- time to pregnancy, TTLB- time to life birth), в период их восстановления («recovery»), с применением препаратов, содержащих рек-ЛГ, как путем ЛГ-прайминга во вторую фазу индуцированного менструального цикла, так и для стимуляции супер-овуляции приводит к высокой эффективности ЭКО, а также увеличивает шансы на восстановление репродуктивной функции в отдаленный период. Эффективность ВРТ у пациенток с ОРПП зависит от длительности предшествующей аменореи.



СТИМУЛЯЦИЯ ЯИЧНИКОВ

ОСОБЕННОСТИ СТИМУЛЯЦИИ ОВУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ ПРИ «ТОНКОМ» ЭНДОМЕТРИИ

К.Г. Серебренникова¹, Р.М. Котенко¹, Т.В. Иванова¹,
М.Н. Касанова²

¹ЦКБ РАН, Москва, Россия; ²РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

«Тонкий» эндометрий при бесплодии не только важен для имплантации, но и оказывает определенное влияние на выбор программ стимуляции овуляции.

Материал и методы. Для повышения эффективности программ стимуляции овуляции и снижения дозы стимулирующих препаратов, а также подготовки «тонкого» эндометрия к программам ЭКО и ПЭ мы использовали метод фотодинамической терапии (ФДТ), основанный на воздействии на патологическую ткань светом, продуцирующий синглетный кислород, что в последующем приводит к восстановлению структуры эндометрия. Проведено исследование с целью повышения эффективности лечения у пациенток с «тонким» эндометрием (<7 мм). Пациентки ($n=68$) были разделены на две группы. Основную группу составили 36 пациенток с «тонким» эндометрием. ФДТ проводилась до программы стимуляции овуляции. В группе сравнения ($n=32$) использовались программы стимуляции овуляции без ФДТ.

Пациенткам обеих групп проведена программа ЭКО/ИКСИ и ПЭ со стимуляцией суперовуляции по протоколу с а-ГНРГ. На момент начала протокола стимуляции суперовуляции (2-й день менструального цикла) уровень ФСГ у пациенток основной группы составил 6,89 мЕД/л, в группе сравнения 7,48 мЕД/л (различия недостоверны $p<0,05$). У пациенток с «тонким» эндометрием ($n=68$) использовался 17 β -эстрадиол трансдермально (Дивигель).

Результаты. У пациенток основной группы к 13—15-му дню менструального цикла после ФДТ отмечались прогностически благоприятные эхографические признаки состояния эндометрия — адекватная толщина (>8 мм), появление трехслойной структуры в 68%, а в группе сравнения эти признаки выявлялись лишь в 41% наблюдений. Использование фоллитропа в основной группе составило в среднем 2300 МЕ, а в группе сравнения более 3150 МЕ. Пациентки обеих групп достоверно ($p<0,05$) не различались по дню назначения триггера овуляции и соответственно дню пункции фолликулов. Количество полученных ооцитов также значительно не различалось (6,7 в основной группе и 5,9 в группе сравнения). На этапе переноса эмбрионов в полость матки благоприятные эхографические признаки состояния эндометрия отмечались у 77,1%, в группе сравнения — в 40% наблюдений отмечены благоприятные

эхографические признаки состояния эндометрия, у 26,7% пациенток эхографическая картина оценена как неприемлемая для осуществления ПЭ, в связи с чем перенос отменен, эмбрионы витрифицированы. Частота наступления беременности в основной группе составила 27,2%, в группе сравнения — 17,1%. Частота неразвивающейся беременности в основной группе составила до 11,2%, а в группе сравнения — 7,8%.

Многофакторность «тонкого» эндометрия при бесплодии обуславливает использование новых технологий, в частности ФДТ, в сочетании с гормональной терапией, ведущей к восстановлению репродуктивной функции, что влияет также на использование меньших доз стимулирующих препаратов (фоллитроп).

При стимуляции овуляции пациенток II группы терапевтический эффект «тонкого» эндометрия не был достигнут, как при начале терапии, так и после М-эхо составило $0,4 \pm 0,01$ мм ($p < 0,05$). Количество фоллитропа для программ стимуляции овуляции оказалось значительно выше ($p < 0,05$).

Выводы. Использование ФДТ при «тонком» эндометрии влияет не только на снижение доз эстрогенов, на снижение суммарной дозы необходимой для стимуляции суперовуляции.

* * *

ДВОЙНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ЯИЧНИКОВ КАК СТРАТЕГИЯ НАКОПЛЕНИЯ ЭМБРИОНОВ ДЛЯ ПАЦИЕНТОК СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

И.В. Зорина, Ю.Р. Цораева

«Нова Клиник», Москва, Россия

Несмотря на разнообразие схем стимуляции яичников в программе ЭКО у пациенток старшего репродуктивного возраста, данная проблема далека от решения. Основным требованием к методам получения зрелых ооцитов является быстрое по времени их получение, так как с возрастом, как известно, снижается генетическая компетентность ооцитов, а овариальный запас имеет тенденцию к снижению.

Цель исследования — сравнение протокола стимуляции яичников в фолликулярную и лютеиновую фазу одного и того же цикла (двойная стимуляция) с протоколом стимуляции яичников с антагонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (ант-ГнРГ). Конечной целью исследования явилось сравнение количества полученных зуплоидных бластоцист, общего количества бластоцист, количества зрелых ооцитов в одном стимулированном цикле, количества осложнений и переносимости стимуляции по данным анкетирования пациенток.

Материал и методы. Дизайн исследования — проспективное рандомизированное исследование 96 пациенток. Группа исследования (ИГ) — 48 паци-

енток с протоколом двойной стимуляции, контрольная группа — 48 пациенток с протоколом с ант-ГнРГ (КГ). Критерии включения: возраст пациенток — 37—42 лет, наличие 5—9 антральных фолликулов, АМГ — не менее 1,2 нг/мл. Критерии исключения — отсутствие противопоказания для ЭКО, эндометриоз яичников, олигоастенотератозооспермия тяжелой степени. В ИГ стимуляция яичников проводилась со 2-го дня цикла рекомбинатным ФСГ+ЛГ (рекФСГ+ЛГ) в дозе 300 МЕ с назначением ант-ГнРГ и триггера овуляции а-ГнРГ, через 2—4 дня после пункции яичников проведена новая стимуляция с назначением рекФСГ+ЛГ в дозе 300 МЕ и триггера овуляции а-ГнРГ. В КГ стимуляция проводилась рекФСГ+ЛГ в дозе 300 МЕ с назначением ант-ГнРГ и триггера овуляции а-ГнРГ. Всем полученным blastocистам проведено ПГТ на все хромосомы методом секвенирования нового поколения.

Результаты. Различий в возрасте, показателях количества антральных фолликулов и уровня АМГ не отмечалось. Количество полученных ооцитов — ИГ — $12,3 \pm 4,2$, RU — $7,2 \pm 2,4$; $p < 0,01$, количество зрелых ооцитов — ИГ — $11,2 \pm 3,2$, КГ — $6,4 \pm 2,2$; $p < 0,01$. Количество полученных blastocист — ИГ — $8,2 \pm 2,1$, КГ — $4,2 \pm 2,2$, $p < 0,01$, эуплоидных blastocист — ИГ — $4,1 \pm 1,2$, КГ — $2,2 \pm 1,2$; $p < 0,01$. Разницы в частоте эуплоидии blastocист в группах не отмечено. Осложнений ЭКО не отмечалось в обеих группах пациенток. Различий в переносимости стимуляций не отмечалось.

Выводы. Двойная стимуляция яичников у пациенток старшего репродуктивного возраста с прогнозируемым субоптимальным ответом позволяет в одном цикле получить в 2 раза больше эуплоидных эмбрионов, что повышает шансы на наступление беременности и наличие эмбрионов на хранении.

* * *

НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ РФСГ/РАГ В ПРОГРАММАХ ВРТ В ПОВСЕДНЕВНОЙ РОССИЙСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ю.А. Колода¹, В.С. Корсак², А.Н. Абубакиров³, Е.Анат. Калинина³, А.Г. Львова⁴, Е. Рихтер⁵, Т.Д. Хуг^{5,6,7}, О.Л. Розенсон⁸

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; ²Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург, Россия; ³Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Москва, Россия; ⁴Центр репродуктивной медицины GMS, Москва, Россия; ⁵Merck KGaA, Дармштадт, Германия; ⁶Католический

университет Лёвена, Лёвен, Бельгия; ⁷Йельский университет, Нью-Хейвен, Коннектикут, США; ⁸LCC Merck, Москва, Россия

Терапевтические возможности рЛГ в программах ВРТ продолжают изучаться. Группы пациентов, которым показана стимуляция рФСГ/рЛГ, до конца не определены.

Цель исследования — выявление критериев назначения комбинации рФСГ/рЛГ (препарата Перговерис) в программах ВРТ в повседневной российской клинической практике.

Материал и методы. С апреля 2016 г. по январь 2017 г. проведено проспективное наблюдательное исследование в 20 российских центрах ВРТ. В исследование вошли 500 женщин с показаниями к ВРТ, которые получали комбинацию рФСГ/рЛГ в течение всей стимуляции или только рФСГ в течение 5—7 дней с последующей комбинацией рФСГ/рЛГ начиная с 6—8-го дня. Первичными конечными точками исследования были: демографические и анамнестические данные пациенток, исходные характеристики и критерии, используемые для назначения комбинации рФСГ/рЛГ. Другие конечные точки включали характеристики протокола стимуляции, исходы ВРТ (количество ооцитов, частота клинической беременности — ЧКБ, частота отмены цикла и нежелательные явления — НЯ).

Результаты. 330 (66%) пациенток были старше 35 лет и 110 (22%) — старше 40 лет; 231 (46%) имели неудачные программы ВРТ в анамнезе. Наиболее распространенными показателями, влияющими на фертильность, были трубный фактор ($n=201$, 40%), операции на яичниках ($n=110$, 22%), хламидийная инфекция ($n=55$, 11%) и эндометриома яичника ($n=53$, 10%). У 267 (53%) и 183 (37%) пациенток количество антральных фолликулов (диаметром ≥ 2 и < 11 мм) было менее 7, а уровень антимюллера гормона был менее 1,1 нг/мл соответственно. У 374 (75%) пациенток показания к назначению рФСГ/рЛГ соответствовали инструкции по медицинскому применению, у 268 (54%) — Болонским критериям «бедного ответа», а у 223 (45%) пациенток — сочетанию этих критериев. У 80 (16%) пациенток рФСГ/рЛГ назначали по другим показаниям. Продолжительность стимуляции (среднее \pm стандартное отклонение) составила $8,6 \pm 3,7$ дня, средняя доза рФСГ была равной $326,1 \pm 221,1$ МЕ/сут, средняя доза рЛГ составила $117,5 \pm 36,6$ МЕ/сут. Среднее количество ооцитов было равным $7,2 \pm 4,9$. ЧКБ на начатый цикл составила 30%, а на перенос — 35%. У 4 (1,1%) пациенток цикл был отменен до пункции фолликулов. У 22 (4,4%) пациенток были зарегистрированы НЯ: синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) умеренной степени тяжести ($n=4$), внематочная беременность ($n=3$), гидросальпинкс ($n=4$), полипы эндометрия ($n=5$), инфекция дыхательных путей ($n=3$) и др. ($n=3$).

Выводы. Комбинация рФСГ/рЛГ в программах ВРТ в рутинной российской клинической практике преимущественно используется у пациенток с

субоптимальным и «бедным ответом». Показатели ЧКБ, полученные в ходе исследования, были более высокими по сравнению с ранее опубликованными данными (27,3—36,7% против 4,3—16,8%).

При поддержке: Merck KGaA, Дармштадт, Германия.

* * *

«ДВОЙНОЙ ТРИГГЕР» ОВУЛЯЦИИ: ХОРОШО ИЛИ ПЛОХО? (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

**О.В. Лысенко¹, Т.Д. Надирашвили², Ю.В. Занько²,
А.А. Жебентяев¹, Т.А. Рождественская¹**

¹УО ВГМУ, ЦСЗ БИНА, Витебск, Республика Беларусь; ²ЦСЗ БИНА, Витебск, Республика Беларусь

В последнее время в репродуктологии представляет интерес использование «двойного триггера» овуляции, который чаще применяется при синдроме «пустого фолликула», малом количестве получаемых ооцитов, получении незрелых ооцитов, получении эмбрионов плохого качества в предыдущих попытках ЭКО. Несмотря на многочисленные дебаты на конференциях и конгрессах, посвященных проблемам репродукции, остается ряд нерешенных вопросов кому, когда и как назначать «двойной триггер» в протоколах стимуляции суперовуляции.

Цель исследования — провести сравнительный анализ эффективности применения «двойного триггера» овуляции у пациентов в первой попытке ЭКО/ИКСИ с пациентами с предыдущими неудачными попытками ЭКО/ИКСИ с применением рХГ в качестве триггера овуляции.

Материал и методы. Дизайн: ретроспективное когортное исследование, $n=46$.

Вмешательство: сравнение применения «двойного триггера» (Трипторелина ацетат 0,1 мг за 36 ч до трансвагинальной пункции фолликулов (ТВПФ) и Хориогонадотропин альфа 6500 МЕ за 35 ч до ТВПФ) в группе пациентов, вступивших в первую программу ЭКО/ИКСИ, и в группе пациентов с неудачными попытками ЭКО/ИКСИ с применением рХГ в анамнезе.

Всего включены 46 случаев. 1-ю группу составили 22 пациентки, вступившие в первую программу ЭКО/ИКСИ, 2-ю группу — 24 женщины с предыдущими неудачными попытками ЭКО/ИКСИ с применением в качестве триггера овуляции рХГ.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением прикладного программного пакета Statistica 10.0. Во всех случаях критическое значение уровня значимости принималось $p<0,05$ (5%).

Результаты. При сравнении результативности предыдущей и настоящей программ ЭКО/ИКСИ пациентов 2-й группы нами выявлено, что количество

полученных ооцитов статистически не различалось ($p>0,05$), тогда как такие показатели, как количество полученных зрелых ооцитов в повторной программе ЭКО/ИКСИ, количество оплодотворений 2рп, доля пациентов, получивших по крайней мере одну бластоцисту отличного качества, частота наступления клинической беременности, были статистически значимо выше ($p<0,05$).

При сравнении результативности программ ЭКО/ИКСИ у пациентов 1-й и 2-й групп выявлено, что отсутствовали статистически значимые различия по количеству полученных ооцитов, полученных зрелых ооцитов, количеству оплодотворений 2рп, доле пациентов, получивших по крайней мере одну бластоцисту отличного качества ($p>0,05$). Тогда как частота наступления клинической беременности в 1-й группе была статистически значимо меньшей, чем во 2-й ($p<0,05$).

Выводы. Применение «двойного триггера» овуляции обосновано у пациентов с неудачными программами ЭКО/ИКСИ в анамнезе (получение малого количества ооцитов/зрелых ооцитов, плохая эмбриологическая история).

* * *

МНОГОЦЕНТРОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ III ФАЗЫ БИОАНАЛОГОВОГО Фоллитропина Альфа: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

**З.Б. Барахоева¹, Т.А. Тетерина¹, С.А. Яковенко²,
В.П. Апрышко¹, Ю.А. Фетисова³, М.М. Овчинникова⁴,
М.А. Тищенко⁴, Л.Г. Сичинава⁵, Р.И. Шалина⁶, Л.А. Вовк³**

¹Клиника репродукции человека «АльтраВита», г. Москва, Россия; ²Клиника репродукции человека «АльтраВита», г. Москва, Россия; Кафедра биофизики, Физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва, Россия; ³Перинатальный медицинский центр, ГК «Мать и дитя», г. Москва, Россия; ⁴Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и дитя», Московская область, Россия; ⁵Перинатальный медицинский центр, ГК «Мать и дитя», г. Москва, Россия; Кафедра акушерства и гинекологии, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия; Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва, Россия; ⁶Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и дитя», Московская область, Россия; Кафедра акушерства и гинекологии, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия; Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва, Россия

Биоаналоговый фоллитропин альфа, в составе исследуемого в целях государственной регистрации в РФ препарата Примапур, получают с помощью

технологии рекомбинантных ДНК. Сравнительные физико-химические доклинические исследования доказали тождественность свойств биоаналогового и оригинального фоллитропина альфа. Сравнительное клиническое исследование I фазы доказало биоэквивалентность биоаналогового и оригинального препаратов по фармакокинетическим параметрам у здоровых добровольцев.

Цель исследования — подтверждение терапевтической эквивалентности биоаналогового фоллитропина альфа референтному лекарственному препарату при проведении контролируемой индукции суперовуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Материал и методы. Многоцентровое, рандомизированное, ослепленное на эмбриологическом этапе в параллельных группах сравнительное исследование терапевтической эквивалентности (III фаза) лекарственных препаратов Примапур и Гонал-ф (РКИ 754 от 26.10.16/НСТ03088137). Число пациентов — 110, число центров — 3. Исследуемая популяция: женщины 20—35 лет с установленными причинами бесплодия (трубный фактор, мужской фактор). Критерии установления терапевтической эквивалентности включают первичную точку: количество аспирированных ооцитов, а также вторичные точки, среди которых количество оплодотворенных ооцитов, количество дней стимуляции, общая доза введенного препарата, частота биохимических и клинических беременностей.

Результаты. Оценка терапевтической эквивалентности препаратов проводилась по общему количеству аспирированных ооцитов исходя из гипотезы о пороге эквивалентности препаратов $\pm 3,4$ ооцита. Текущие результаты исследования по оценке первичной точки составляют 12,1 и 11,4 аспирированного ооцита для биоаналогового и оригинального фоллитропина альфа соответственно. Порог эквивалентности препаратов составил 0,75 ооцита.

Выводы. Текущие результаты по анализу первичной точки исследования свидетельствуют в пользу эквивалентности исследуемых препаратов. Анализ данных продолжается, в том числе по вторичным точкам исследования, включая иммуногенность и наличие нежелательных лекарственных реакций.

* * *

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ РЕКОМБИНАНТНОГО ФСГ В ЦИКЛАХ ЭКО

К.В. Краснопольская, Е.А. Соколова, Н.М. Сударикова

Московский областной НИИ акушерства и гинекологии, Москва, Россия

Широкое распространение импортных аналогов фоллитропина альфа на российском фармацевтическом рынке в последние годы потребовало прове-

дения детального анализа их эффективности в сравнении с оригинальным препаратом фоллитропин альфа, зарекомендовавшим себя как эффективный и безопасный препарат на протяжении более чем 10 лет не только с позиции клинической эффективности и безопасности, а также по эмбриологическим критериям.

Цель исследования — сравнить эмбриологические параметры по критериям раннего эмбриогенеза, а также эффективность применения препаратов рекомбинантного ФСГ по частоте наступления беременности при проведении стимуляции суперовуляции яичников в программах экстракорпорального оплодотворения.

Материалы и методы. В исследование включили 121 пациентку с трубно-перитонеальным бесплодием, сохраненным овариальным резервом (уровень АМГ выше 1,5), раннего репродуктивного возраста. Пациентки были разделены на две группы: в 1-й ($n=99$) выполняли стимуляцию суперовуляции оригинальным препаратом рекомбинантного ФСГ — фоллиропином альфа, во 2-й ($n=22$) — его аналогом, выпускаемым в Южной Корее. Оба препарата применяли в стартовой дозировке 150—225 МЕ. Все программы ЭКО были проведены по однотипным протоколам, как с агонистами ($n=58$), так и с антагонистами гонадотропин-релизинг-гормона ($n=29$), в зависимости от использования которых также проведено сравнение.

Результаты. Среднее количество ооцитов, получаемых в результате стимуляции суперовуляции пациенток, в 1-й группе составляет 11, а во 2-й — 12,8, что статистически значимо не различается. При применении фоллитропина альфа, выпускаемого Южной Кореей, в протоколах с агонистами ГнРГ процент оплодотворения как при ЭКО (65%), так и при ИКСИ (68%) несколько выше, но не представляет статистической значимости в сравнении с использованием оригинального препарата фоллитропина альфа (58 и 60% соответственно), при этом процент выхода blastocист в ЭКО одинаков при использовании обоих препаратов (57%), а в ИКСИ незначительно выше в 1-й группе (66%) по сравнению со 2-й (60%), но статистически не отличается. В протоколах с а-ГнРГ процент оплодотворения в ЭКО при использовании оригинального препарат выше (58%), чем при использовании его импортного аналога (38%), при этом процент выхода blastocист и частота наступления беременности в ЭКО статистически не различаются при сравнении обоих препаратов. Таким образом, результативность циклов ЭКО статистически значимо не различалась.

Выводы. Препараты рекомбинантного ФСГ обладают одинаковой эффективностью по критериям раннего эмбриогенеза и частоте наступления беременности.



КУЛЬТИВИРОВАНИЕ ГАМЕТ И ЭМБРИОНОВ

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА КЛЕТОК МЕТОДОМ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛЮОРИМЕТРИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Т.А. Назаренко¹, К.В. Краснопольская¹, Н.И. Сесина²,
А.В. Санакоева¹, О.Р. Куликова³, Д.Ю. Бедник³

¹ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии», Москва, Россия; ²ООО «Международная клиника «Семья», Москва, Россия; ³ООО «Центр лечения бесплодия ЭКО», Москва, Россия

Одним из главных направлений современной науки являются поиск и разработка надежных, неинвазивных методов оценки качества эмбриона. Известно, что на ранних этапах эмбриогенеза первостепенное значение для развития эмбриона имеет качество ооцита, а именно состояние его митохондриального комплекса как субстанции, обеспечивающей энергетические потребности любой клетки, в том числе и ооцита. Результатами ряда работ доказана возможность судить о состоянии половых клеток по клеткам периферической крови, исходя из идентичности хромосомного набора любых клеток организма человека. В этой связи представляется целесообразным проведение исследовательской работы, оценивающей состояние митохондриального комплекса клеток периферической крови с возможной экстраполяцией полученных данных для оценки качества ооцитов пациенток, проходящих программы ЭКО.

Цель исследования — сравнить основные показатели функционирования митохондрий мононуклеарных клеток крови у пациенток с нарушением параметров раннего эмбриогенеза и у женщин с нормальным эмбриогенезом.

Материал и методы. Было проведено исследование трансмембранного потенциала мононуклеаров крови у 24 пациенток программ ЭКО методом проточной цитофлюориметрии, который основан на регистрации флюоресценции и светорассеяния от каждой отдельно взятой клетки в клеточной суспензии. Клетки одна за другой проходят через лазерный луч, а высокочувствительные детекторы, расположенные вокруг проточной ячейки, регистрируют флюоресценцию и рассеянное лазерное излучение каждой клетки. Сигнал передается на компьютер, обрабатывается, и полученные данные отображаются в виде различных графиков и гистограмм. По разности трансмембранных потенциалов судят о состоянии митохондриального комплекса клетки.

Группу исследования составили 14 пациенток, имеющих нарушения раннего эмбриогенеза, которые соответствовали критериям включения, группу контроля — 10 пациенток с нормальной эмбриологией.

Критериями включения в группу исследования явились: 14 пациенток, имеющих дефекты раннего эмбриогенеза в программах ЭКО, репродуктивного возраста (20—38 лет), нуждающихся в проведении программы ЭКО для достижения беременности; сохраненный овариальный резерв (ФСГ не более 10 мМЕ/л, АМГ не менее 1,5 нмоль/мл, в каждом яичнике не менее 5 антральных фолликулов); получение в программах ЭКО не менее 7 ооцитов МП (две и более попыток), наличие оплодотворения в 80% случаев; фертильная сперма или олигоастенозооспермия I—II стадии; отсутствие эмбрионов, пригодных для переноса на 3-й или 5-й день культивирования.

Группа контроля: 10 пациенток, у которых получено не менее 7 ооцитов МП; более 45% эмбрионов хорошего качества на 3-и сутки культивирования; не менее 25% бластоцист на 5-е сутки культивирования.

Результаты. Процент клеток с низким потенциалом в группе исследования в среднем составил 38,7%, а в группе контроля — 29,8% и достоверно не различался. Вместе с тем анализ индивидуальных гистограмм пациенток с нарушениями параметров раннего эмбриогенеза, имеющих бесплодие неясного генеза, эндокринно-метаболические нарушения, рецидивирующий эндометриоз, у части из них выявил показатели, значительно отличающиеся от таковых при нормальном развитии эмбрионов.

Выводы. Целесообразность определения митохондриального потенциала периферических мононуклеаров крови методом проточной цитофлюориметрии как способа оценки функционирования митохондриального комплекса ооцита требует дальнейшего исследования, объективной оценки данных на большем количестве материала.

* * *

ОПЫТ ДОЗРЕВАНИЯ ООЦИТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ТКАНИ ЯИЧНИКА

**Н.М. Корчагина¹, Ю.И. Мухина², Ю.К. Каменецкая²,
А.С. Калугина², С.А. Шлыкова²**

¹«Ава-Петер», Санкт-Петербург, Россия; СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия;

²«Ава-Петер», Санкт-Петербург, Россия

Настоящее сообщение освещает опыт применения дополнительной стратегии сохранения фертильности онкологических пациентов. Одновременно с приготовлением ткани для криоконсервации овариального кортекса собираются незрелые (как правило, в стадии GV) ооциты из преантральных и антральных фолликулов.

Полученные таким образом ооциты дозревали с использованием сред и стандартного протокола для IVM (Origio). Время IVM фиксировалось. Дозревшие ооциты были витрифицированы с использованием сред, носителей и протокола Kitazato.

Исследование проводилось в клинике «Ава-Петер» в течение 2 лет (с 2016 по 2018 г.) и представляет собой ретроспективный анализ 17 случаев дозревания ооцитов, полученных при приготовлении ткани яичника пациенток с онкологическими диагнозами. Средний возраст пациенток составил 29 лет (от 8 до 42 лет). Все пациентки обратились в клинику непосредственно перед проведением лучевой терапии или химиотерапии в связи с основным диагнозом, планируя предварительное осуществление лапароскопической резекции фрагмента яичника или овариэктомии с последующим замораживанием кортекса в программе сохранения фертильности онкологических пациенток. Две пациентки обратились в клинику уже после проведения нескольких курсов лучевой и химиотерапии. Три пациентки обратились в клинику с диагнозом «рак яичника», что категорически исключает обратную аутотрансплантацию ткани кортекса; для таких пациенток сохранение полученных *ex vivo* ооцитов в настоящее время является единственной возможностью сохранения фертильности.

Всего при препарировании ткани овариального кортекса было получено 110 незрелых ооцитов. Среднее количество ооцитов на пациентку составило 7,3 ооцита (1—28), среднее количество ооцитов, достигающих при дозревании стадии МII, составило 2,9 ооцита (1—8). В среднем 30% ооцитов достигают стадии МII. Большое количество ооцитов (36%) в ходе дозревания дегенерирует, что может быть связано с несовершенной системой транспортировки образцов в эмбриолабораторию и, вероятно, может быть улучшено.

Стратегия сбора незрелых ооцитов во время препарирования кортекса с последующим дозреванием и витрификацией видится нам перспективной. В литературе имеется сообщение о наступлении клинической беременности после использования дозревших ооцитов, полученных из яичников *ex vivo*.

* * *

ОПЫТ ДОЗРЕВАНИЯ ООЦИТОВ В СТИМУЛИРОВАННЫХ И НЕСТИМУЛИРОВАННЫХ ЦИКЛАХ ЭКО

**Н.М. Корчагина, Ю.К. Каменецкая, Ю.И. Мухина,
С.А. Шлыкова, А.С. Калугина**

«Ава-Петер», Санкт-Петербург, Россия

В ряде случаев получение зрелых ооцитов в циклах ЭКО представляется затруднительным или невозможным, либо незрелые ооциты составляют зна-

чимую долю среди ооцитов, полученных в стимулированных ЭКО циклах. В таких случаях рациональной стратегией является IVМ. Настоящее сообще-ние ставит своей целью описать опыт дозревания (IVМ) ооцитов *in vitro* в сти-мулированных и нестимулированных циклах ЭКО в клинике «Ава-Петер».

В литературе присутствует значительное количество данных об успеш-ном применении IVМ в нестимулированных циклах. Целесообразность IVМ в стимулированных циклах представляется спорной. В настоящем сообще-нии мы представляем наш небольшой в этом вопросе опыт.

Анализировались результаты циклов с применением IVМ, проведенных в клинике «Ава-Петер» в течение 2 лет (с 2016 по 2018 г.). Анализировались результаты 27 пациенток в 29 циклах ЭКО. Дозревшие ооциты 19 пациенток в 21 цикле ЭКО были витрифицированы и хранятся для дальнейшего исполь-зования. Время дозревания составило от 16 до 72 ч.

В нестимулированных циклах ооциты были получены у онкологических пациентов перед проведением химиотерапии, в натуральном цикле у паци-енток в программе отсроченного материнства и др.

Полученные ооциты дозревали с использованием сред и стандартного протокола для IVМ (Origio). Дозревшие ооциты были витрифицированы с использованием сред, носителей и протокола Kitazato или оплодотворялись спермой мужа и культивировались до стадии бластоцисты.

Дозревшие ооциты 8 пациенток в 9 циклах ЭКО (7 стимулированных и 1 нестимулированном) были оплодотворены, культивировались до стадии бластоцисты и в случае наличия пригодных к переносу эмбрионов перенесе-ны или витрифицированы с целью отсроченного переноса. Было осущест-влено 6 переносов (результат 5 стимулированных и 1 нестимулированного цикла с использованием IVМ), клинических беременностей не наступило. Четыре бластоцисты 2 пациенток были биопсированы с дальнейшим прове-дением полногеномного скрининга. Три бластоцисты имели хромосомные аномалии, одна — нормальный мужской кариотип. Эуплоидный эмбрион был перенесен, беременность не наступила.

Мы осознаем, что не оцениваем эпигенетический статус полученных эм-брионов, как и то, что количество проведенных нами циклов IVМ в настоя-щий момент мало и данные не являются статистически значимыми. Тем не менее полученные результаты генетического скрининга, свидетельствующие о том, что дозревшие ооциты, полученные в стимулированных циклах с ис-пользованием IVМ, могут генерировать эуплоидные бластоцисты, кажутся нам обнадеживающими. Использование IVМ в стимулированных и нестиму-лированных циклах повышает шанс некоторых категорий пациенток на ге-нетически родных детей.

* * *

ЭФФЕКТИВНОСТЬ «RESCUE» ИКСИ ПРИ ОТСУТСТВИИ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ ПОСЛЕ ЭКО. ЧАСТНЫЙ ОПЫТ

**Н.М. Корчагина, Ю.К. Каменецкая, Ю.И. Мухина,
С.А. Шлыкова, А.С. Калугина**

«Ава-Петер», Санкт-Петербург, Россия

Настоящее сообщение описывает наш опыт использования rescue ICSI (rICSI) при полном отсутствии оплодотворения в IVF. Причины отсутствия оплодотворения при использовании IVF могут быть различны: незрелые ооциты, недостаточно качественная сперма, иные причины. Однако вне зависимости от причин отсутствие оплодотворения — это неудача цикла ЭКО, серьезные эмоциональные, физические и финансовые потери для пациентов. В этом случае rICSI предоставляет возможности для благополучного завершения цикла.

Исследование представляет собой ретроспективный анализ 26 случаев полного отсутствия оплодотворения, произошедших в клинике «Ава-Петер» с 2012 по 2017 г. rICSI было осуществлено в течение 2 ч после контроля пронуклеусов, когда было обнаружено отсутствие оплодотворения. В рассмотренной группе процент живорождений после нативного переноса или переноса размороженных эмбрионов в следующих циклах совокупно составил 33%.

Согласно нашему опыту, rICSI является достаточно эффективной стратегией, позволяющей получить эмбрионы, способные к имплантации, и приводящей к рождению здоровых детей в циклах ЭКО, которые можно было бы считать «потерянными», а также избежать ненужных эмоциональных и физических потерь для пациентов и клиник в случаях «ОМС-циклов».



ЭНДОМЕТРИЙ И ИМПЛАНТАЦИЯ ЭМБРИОНА

РЕПРОДУКТИВНЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С УМЕРЕННЫМ И ТЯЖЕЛЫМ СИНДРОМОМ АШЕРМАНА ПОСЛЕ АДГЕЗИОЛИЗИСА И ПРИМЕНЕНИЯ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА

Е.Н. Лапина

Санкт-Петербургская клиника репродуктивной медицины «Ава-Петер»,
Санкт-Петербург, Россия

Синдром Ашермана (СА) — заболевание, характеризующееся формированием внутриматочных сращений, что приводит к гипоменструальному синдрому, бесплодию и осложнениям беременности. СА является дискуссионной темой в репродуктивной медицине, нет четкого консенсуса по ведению пациентов с данной патологией.

Цель исследования — оценка менструальной функции и репродуктивных исходов у пациенток с умеренным и тяжелым СА после гистероскопического адгезиолизиса и применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

Материал и методы. Было проведено проспективное неконтролируемое исследование, в которое включены 22 пациентки с умеренным и тяжелым СА и бесплодием. Во всех случаях гистероскопический адгезиолизис выполнялся под трансабдоминальным ультразвукографическим контролем. После хирургического этапа пациентки получали заместительную гормональную терапию и Г-КСФ внутриматочно. Был проведен анализ акушерского анамнеза, выраженности внутриматочных сращений, изменений менструального цикла и толщины эндометрия после адгезиолизиса, необходимости повторного разделения синехий и репродуктивных исходов.

Результаты. Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил $38,4 \pm 7,1$ года. У 63,6% из них в анамнезе были маточный кюретаж, гистероскопическая резекция субмукозных узлов, ручное отделение последнего. У 36,4% пациенток не было внутриматочных вмешательств, но имели место медикаментозные прерывания беременности. У всех пациенток, включенных в исследование, описано нарушение менструального цикла. У 4 (18,2%) — аменорея, у 18 (81,8%) — гипоменструальный синдром. Через 2 мес после комбинированной терапии у всех пациенток с аменореей восстановился регулярный менструальный цикл, 16 из 18 пациенток с гипоменореей от-

метили улучшение, и только у 2 пациенток не было существенных изменений. Толщина эндометрия увеличилась с 5,2 (2,9—6,5) до 6,8 (5,6—9,7) мм. Все 22 пациентки, включенные в исследование, планировали беременность. За время наблюдения у 12 (54,5%) женщин наступила беременность. Четыре беременности закончились прерыванием на сроке 6—11 нед. Частота живорождения в группе пациенток с умеренным и тяжелым СА составила 36,4%.

Выводы. Применение гистероскопического адгезиолизиса и Г-КСФ у пациенток с СА привело к значительному увеличению толщины эндометрия и улучшению репродуктивных исходов.

* * *

СВЯЗЬ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КРОВИ С ИММУННЫМИ РЕАКЦИЯМИ В I ТРИМЕСТРЕ У ПАЦИЕНТОК С РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ В АНАМНЕЗЕ

М.Г. Николаева¹, А.П. Момот², Н.И. Фадеева¹,
Т.А. Кузнецова¹, Е.А. Маркова¹

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Алтайский филиал, Барнаул, Россия

Цитотрофобластическая инвазия является инициатором иммуногемостазиологических сдвигов во время беременности. Нарушение баланса между данными системами не только ведет к ранним самопроизвольным абортam у пациенток с привычным невынашиванием (ПН), но и ассоциируется с развитием осложнений со стороны плаценты. Как известно, при физиологически протекающей беременности секреция цитокинов Th₂-типа преобладает над секрецией Th₁-типа. Для пациенток с ПН характерно смещение акцента в цитокиновой сети с Th₂- на Th₁-зависимый путь иммунного ответа, что может приводить к усилению синтеза PAI-1 и угнетению фибринолиза, который играет ключевую роль в адекватной инвазии цитотрофобласта.

Цель исследования — изучить сопряжение фибринолитической активности крови с иммунными реакциями в I триместре беременности у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе в программах ВРТ.

Материал и методы. Проведено проспективное когортное исследование 76 беременных. Основная группа — 32 пациентки с двумя и более репродуктивными потерями в анамнезе, беременность у которых наступила в программах ВРТ. Контрольная группа — 44 гинекологически здоровые женщины с настоящей беременностью в естественном цикле. При сроке гестации 7—8 нед

определены цитокины TNF- α , IL-10 и показатели системы фибринолиза: t-PA и PAI-1. Статистическая обработка с использованием пакета MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51).

Результаты. В группе пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе определено статистически значимое повышение содержания (Me 112,3 нг/мл) и активности (Me 4,5 ед/мл) PAI-1 относительно группы контроля (Me 82,6 нг/мл и Me 3,3 ед/мл) ($p < 0,001$). В свою очередь уровень ведущего активатора фибринолиза — t-PA у пациенток основной группы был статистически значимо ниже (Me 1,86) относительно женщин контрольной группы (Me 4,37) ($p < 0,001$). Расчет отношения уровней t-PA и PAI-1 продемонстрировал значительное снижение этого показателя в основной группе (по Me 0,24 против 1,47; $p < 0,001$), что свидетельствует об угнетении пристеночных реакций фибринолиза.

В контрольной группе содержание в плазме регуляторного цитокина IL-10 было статистически значимо выше, чем в основной (Me 2,03 пг/мл против Me 1,32 пг/мл; $p < 0,001$), тогда как концентрация провоспалительного цитокина TNF- α в контрольной группе была достоверно ниже, чем в основной группе (Me 0,64 пг/мл против Me 1,1 пг/мл; $p < 0,001$). Изучение соотношения концентрации пулов альтернативных по своей биологической активности цитокинов позволило выявить значительное увеличение соотношения TNF- α /IL-10 у беременных основной группы (Me 0,85) по сравнению с группой контроля (Me 0,26) ($p < 0,001$).

Расчет корреляционных связей анализируемых показателей показал, что между коэффициентами, отражающими фибринолиз и цитокиновый ответ, определена отрицательная корреляционная связь — $C_r = -0,47$ (95% CI $-0,63—0,26$; $p < 0,001$).

Выводы. Установлено, что у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе течение периода цитотрофобластической инвазии характеризуется угнетением фибринолиза на фоне активации Th₁-зависимого пути иммунного ответа, что может быть одним из важных патогенетических механизмов формирования несостоятельности трофобласта и потери беременности.

* * *

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОЛОСТНОЙ НИЗКОЧАСТОТНОЙ ЭЛЕКТРОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА «ТОНКОГО» ЭНДОМЕТРИЯ

Е.С. Силантьева¹, И.Е. Корнеева², Е.К. Астафьева¹,
Е.Ю. Волкова², Д.П. Камилова³, М.М. Овчинникова¹

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»;

²Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,

гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия; ³Клиника «Мать и дитя», Кунцево, группы компаний «Мать и дитя», Москва, Россия

«Тонкий» эндометрий ассоциирован с неудачами в программах ВРТ. Низкочастотная электротерапия на этапе подготовки к переносу эмбрионов достоверно повышает величину М-эхо. Это сопровождается позитивной динамикой данных морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований, повышает частоту наступления и вынашивания беременности.

Материал и методы. В исследовании участвовали 163 пациентки с «тонким» эндометрием (М-эхо в период «имплантационного окна» не более 7 мм) в возрасте до 39 лет, неудачами имплантации в анамнезе, без подтвержденного (наличие плазмочитов) хронического эндометрита, при морфологической характеристике переносимых эмбрионов не ниже 3ВВ, без общих противопоказаний к физиотерапии. Пациентки были стратифицированы по характеру проводимой терапии: основная группа ($n=107$) получила курс полостной низкочастотной электроимпульсной терапии согласно патенту на изобретение №2223798 от 13.06.02, в том числе на аппарате VTL-4000-Premium-G, Великобритания. В группе сравнения ($n=56$) проведена метаболическая терапия (пентоксифиллин 800 мг и витамин Е 1000 мг/сут перорально на 5—25-й день цикла — два цикла). До начала лечения и после завершения периода последствий физиотерапии (2 мес) пациенткам была проведена сонография с анализом М-эхо, доплерометрией сосудов матки и раpelle-биопсия эндометрия с морфологическим и ИГХ-исследованием. В исследование также включена группа фертильных женщин ($n=11$). У всех пациенток до начала терапии было накоплено не менее 2 эмбрионов. В фертильном цикле у всех женщин были идентичные протоколы медикаментозной поддержки и переноса. Статистическая обработка данных выполнялась при помощи пакета программ Statistica for Windows 8.0.

Результаты. У пациенток 1-й группы отмечены достоверное увеличение толщины эндометрия с $0,61 \pm 0,12$ до $0,91 \pm 0,13$ см; улучшение гемодинамики в сосудах матки; позитивная динамика в процессе физиотерапии экспрессии различных молекулярных маркеров (исходно измененных по сравнению с данными у здоровых женщин): лейкемия-ингибирующего фактора (LIF), гипоксия-индуцибельного фактора роста (HIF-1), трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), коллагена III и IV типов. Во 2-й группе достоверная динамика не получена. Частота наступления беременности в расчете на перенос составила в 1-й группе 36%; во 2-й — 12%. Своевременные роды произошли в 1-й группе у 26 (67%), а во 2-й — у 4 беременных. Потеря беременности в 1-й группе произошла в 13 случаях, во второй — в 3. Показатель живорождения в 1-й группе составил 24%, во 2-й — 7%.

Выводы. Низкочастотная электроимпульсная терапия у пациенток с «тонким» эндометрием повышает толщину М-эхо, что позитивно влияет на частоту

наступления и вынашивания беременности в протоколах ВРТ. Данный эффект обусловлен ремоделированием ткани эндометрия под действием мощного проникающего физического стимула, с частичной деградацией стромального фиброза, снижением профибротического потенциала, улучшением оксигенации ткани и, как следствие, повышением потенциала имплантации.

* * *

ПОДДЕРЖКА ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ В ПРОГРАММАХ ВРТ: СТОИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ КАК ЛИМИТИРУЮЩИЙ ФАКТОР КОМПЛАЕНТНОСТИ

Н.И. Тапильская, А.М. Гзгзян

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» РАН, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность проблемы поддержки лютеиновой фазы в циклах ВРТ не подвергается сомнению, так как известно о диссоциации развития эндометрия и эмбрионов в циклах со стимуляцией суперовуляции. В естественном менструальном цикле после овуляции желтое тело начинает синтезировать прогестерон, необходимый для полноценной пролиферации и секреторной трансформации эндометрия. После стимуляции суперовуляции возникает недостаточность лютеиновой фазы, что требует назначения поддерживающей терапии. Более того, пациентки, получившие беременность в программах ВРТ, относятся к группе риска по преждевременным родам, что требует назначения препаратов микронизированного прогестерона в пролонгированном режиме. Однако в режиме достаточно дистанцированного взаимодействия пациентки и репродуктолога после протокола ВРТ на одно из важных мест по сохранению комплаентности пациентки выходят социально-экономические факторы.

Цель исследования — проведение социологического исследования в группе пациенток, беременность которых наступила в результате применения ВРТ, на предмет их комплаентности в посттрансферном периоде.

Материал и методы. В исследование были включены 134 пациентки с эхографически подтвержденной клинической беременностью после проведения программ ВРТ в трех различных клиниках Санкт-Петербурга, оказывающих ВРТ в рамках ОМС. Анкетирование проводилось на бумажном носителе в сроке беременности респонденток 11—14 нед. При проведении анкетирования были соблюдены жесткие требования к анонимности опроса для получения объективных данных, при этом на вопросы респонденты могли выбрать несколько вариантов ответов. В анкете содержалось 16 вопросов, ответы на которые позволили получить дополнительную информацию о соблюдении пациентками назначений, рекомендованных в клиниках ВРТ, информацию о ведении ранних сроков беременности в женских консульта-

циях, а также представлении пациентов о процедурах ВРТ. Анкета также содержала место для написания комментариев.

Результаты. В результате проведенного анонимного анкетирования было установлено, что самостоятельно отменили препараты прогестерона до 8-й недели беременности 19 (14,1%) пациенток, самостоятельно отменили препараты прогестерона с 8-й по 12-ю неделю беременности 13 (9,7%) пациенток, самостоятельно отменили препараты прогестерона после 12-й недели беременности 5 (3,7%) пациенток, у 8 (6,0%) беременных препарат прогестерона был отменен врачом женской консультации на первом визите, у 9 (6,7%) пациенток препарат прогестерона был отменен врачом женской консультации после 12-й недели беременности. Из всего числа пациенток, самостоятельно отменивших препараты прогестерона, 28,1% четко сформулировали причину отмены — высокую стоимость препаратов.

Выводы. Генерические лекарства в большинстве развитых стран превратились из «золушки» фармацевтического рынка в его важнейшую составляющую. В рамках рассматриваемой проблемы снижение стоимости поддержки лютеиновой фазы в протоколах ВРТ может быть достигнуто применением качественных генерических препаратов с низкой стоимостью. Праджисан является препаратом микронизированного прогестерона с наиболее низкой стоимостью, при этом его использование для поддержки лютеиновой фазы позволяет снизить курсовую стоимость лечения и увеличить комплаентность определенной группы пациенток.

* * *

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ВНУТРИМАТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ РАСТВОРА МЕЛАТОНИНА У ПАЦИЕНТОК С НЕУДАВШИМИСЯ ИМПЛАНТАЦИЯМИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

Ю.Р. Цораева, А.А. Бирюков

ООО «МедИнСервис», Москва, Россия

Существует множество клинических испытаний, посвященных терапии нарушений рецептивности эндометрия у пациенток с повторными неудачами имплантации (НИ) в программе ЭКО. Результатом одного из клинических испытаний стал запатентованный метод внутриматочного введения п-ацетил-5-метокситриптамина (мелатонин) пациенткам, имеющим НИ (регистрационный номер US20150150847A1).

Цель исследования — сравнить частоту наступления беременности у женщин с НИ при наличии хронического эндометрита без внутриматочного введения мелатонина и после его введения.

Материал и методы. С января 2017 г. по март 2018 г. в проспективное исследование были включены 130 пациенток в возрасте до 42 лет. Критериями включения явилось отсутствие наступления клинической беременности после переноса не менее 4—8 бластоцист, наличие витрифицированных бластоцист, наличие хронического эндометрита, подтвержденного присутствием клона лимфоцитов СВ56, выявленного при иммуногистохимическом исследовании (ИГХИ) биоптата эндометрия, взятого в первую фазу цикла. Всем пациенткам после верификации диагноза проводилась неоднократная традиционная антибактериальная терапия антибиотиками широкого спектра действия в течение последних 3—9 мес до включения в исследование. Исследование проводилось в цикле переноса 1,15 размороженной бластоцисты на фоне гормонозаместительной терапии.

Всем пациенткам со 2—3-го дня менструального цикла назначался эстрадиол валерат в дозе 6 мг/сут внутрь за 3 приема. При толщине эндометрия не менее 6 мм проводилось назначение прогестерона интравагинально в дозе 600 мг/сут за 3 приема. Перенос размороженной бластоцисты проводился через 120 ч после назначения прогестерона. В группе исследования ($n=65$) за 48 ч до переноса эмбриона проводилось внутриматочное орошение раствором мелатонина согласно патенту US20150150847A1. В группе контроля ($n=65$) внутриматочное введение мелатонина не проводилось.

Результаты. Разницы в возрасте, частоте НИ, данных ИГХИ, проведенной предшествующей терапии, числе и качестве перенесенных бластоцист не отмечено. Частота биохимической беременности, клинической беременности и пролонгации более 12 нед в группах исследования и контроля составила 53,8, 43,2, 41,2 и 18,2, 17,4, 15,7% соответственно. Статистическая обработка данных проведена с помощью параметрического метода программы Statistica.

Выводы. Применение внутриматочного орошения раствором мелатонина в циклах криопереноса у пациенток с НИ позволяет повысить частоту наступления беременности более чем в 2 раза.

* * *

ВЛИЯНИЕ ПРЕКОНЦЕПЦИОННОЙ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТОКОЛОВ ЭКО У ПАЦИЕНТОК С НЕУДАЧАМИ ИМПЛАНТАЦИИ

Н.Д. Цыпурдеева, И.Ю. Коган, А.М. Гзгзян

ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

В настоящее время вопрос лечения хронического эндометрита (ХЭ), особенно у пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе, остается весьма дискус-

бельным в связи с неоднозначностью данных об эффективности применения различных схем и методов лечения. На сегодняшний день большинство отечественных и зарубежных авторов сходятся во мнении о целесообразности применения комплексного этиопатогенетического лечения. Основой является эмпирическая антибактериальная терапия, направленная на элиминацию возбудителя, которая может сочетаться с противовирусной и иммуномодулирующей терапией.

Цель исследования — определение эффективности применения антибактериальной терапии и иммуноглобулинов для внутривенного введения (ВВИГ) в преконцепционном периоде у пациенток с хроническим эндометритом и неэффективными протоколами ЭКО в анамнезе.

Материал и методы. В исследование были включены 93 пациентки с неудачами ЭКО в анамнезе и ХЭ. Критериями включения в исследование являлись: возраст 20—43 лет, ≥ 1 попытка ЭКО с переносом эмбрионов хорошего качества в анамнезе, отсутствие антибактериальной терапии в течение 6 мес до включения в исследование. Критериями исключения были: ИМТ > 35 кг/м², миома матки (диаметр более 3 см и/или деформирующая полость), аденомиоз, гиперплазия эндометрия, азооспермия у партнера. Диагноз ХЭ был основан на результатах иммуногистохимического исследования биоптата эндометрия путем подсчета иммунокомпетентных клеток согласно методике, разработанной в НИИ АГиР им. Д.О. Отта (Г.Х. Толибова и соавт., 2015). Лечение проводилось не ранее чем за 1 мес до планирования беременности с использованием методов ВРТ (стимуляция суперовуляции в цикле ЭКО или заместительная гормональная терапия в криопротоколе). Эмпирическую антибактериальную терапию в составе комбинации двух препаратов: макролид (джозамицин 500 мг 3 раза в день) и цефалоспорины III поколения (цефиксим 400 мг 1 раз в день) в течение 14 дней (согласно стандартам Европейской ассоциации по лечению ВЗОМТ, 2012) — получали 46 пациенток. Комбинированное лечение, предусматривающее антибактериальную терапию и использование ВВИГ (иммуновенин производства НПО «Микроген», Россия) 100 мл (5 г) внутривенно капельно за 24 ч до переноса эмбрионов и 100 мл (5 г) через 7 дней после переноса эмбрионов, получали 29 пациенток. Суммарная доза составила 10 г — 200 мл. 18 пациенток с ХЭ лечения не получали. Эффективность проведенной терапии оценивалась по частоте биохимической, клинической беременности, частоте родов.

Результаты. В группах пациенток, получавших антибактериальное или комбинированное лечение, частота наступления биохимической беременности составила 26 (56,5%) и 22 (75,8%) соответственно ($p=0,04$ и $p=0,002$) и частота клинической беременности составила 24 (52,2%) и 20 (68,9%) соответственно ($p=0,03$ и $p=0,002$), что достоверно превышает таковую у пациенток без терапии 5 (27,7%) и 4 (22,2%). От общего количества наступлений беременности частота родов в группе пациенток, получавших антибактериальное лечение, составила 20 (83,4%), в группе с применением комбинированного

лечения — 17 (85%), в группе без лечения — 2 (50%) (различия статистически недостоверны).

Выводы. Применение в прекоцепционном периоде у пациенток с хроническим эндометритом и неэффективными протоколами ЭКО в анамнезе антибактериальной терапии, в том числе сочетанной с иммуноглобулинами для внутривенной инфузии, повышает эффективность преодоления бесплодия.

* * *

«ТОНКИЙ» ЭНДОМЕТРИЙ — НЕГОРМОНАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ПРОЦЕДУРЕ ЭКО

М.Г. Шнейдерман, Е.А. Калинина, Н.Г. Мишиева, В.Ю. Смольникова, А.Н. Абубакиров, А.А. Кузemin, С.В. Павлович

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

В современной медицинской литературе и практике нет данных о лечении женщин с тонким эндометрием путем орошения эндометрия смесью (CO_2 и N_2), под воздействием которой происходит значительное усиление кровообращения в слизистой оболочке и увеличение толщины базального и функционального слоев эндометрия. Считается, что толщина эндометрия по данным УЗИ менее 7 мм в период «окна имплантации» дает минимальные шансы на зачатие (Gonen и соавт., 1990). Каковы же механизмы воздействия применяемой газовой смеси CO_2 и N_2 на тканевые структуры, и в частности на слизистую полости матки?

CO_2 обладает сосудорасширяющим действием, способствует расширению мелких артерий (тонус которых определяет количество функционирующих капилляров) и увеличению кровотока. Доказано, что локальное воздействие CO_2 на ограниченный участок тканей сопровождается увеличением объемного кровотока, повышением скорости экстракции кислорода тканями, усилением их метаболизма, восстановлением рецепторной чувствительности. Азот в организме является одним из основных биогенных элементов, входящих в состав важнейших веществ живых клеток, входит в состав белков (16—18% по массе), аминокислот, нуклеиновых кислот, нуклеопротеидов, гемоглобина и др. NO как радикал обладает широким спектром биологического действия, обуславливая активацию и ингибирование цепных свободнорадикальных реакций.

Цель исследования — оценка эффективности применения газовой смеси (CO_2 и N_2) при лечении тонкого эндометрия в процессе подготовки пациентки к процедуре ЭКО.

Материал и методы. Толщина эндометрия измерялась (УЗИ) до первой процедуры орошения, а затем 3 раза через каждые 2 дня после введения газовой смеси и в следующем цикле после проведения процедуры. Орошение эндометрия газовой смесью (CO_2 и N_2) проводилось на 7, 9, 13-й дни менструального цикла, а УЗ-мониторинг с измерением толщины эндометрия на 9, 11, 13 и 15-й дни при 28-дневном цикле. В полость матки через специально сконструированный катетер под давлением 1,3 атм. вводилась дозированная воздушная смесь (CO_2 и N_2) в количестве 40–50 см³, которая, заполняя полость матки, воздействовала на эндометрий. Процедура показала себя безопасной, так как при этом использовались всегда применяемые при проведении ЭКО проводник и катетер, а состав газовой смеси состоял из ингредиентов, применяемых для культивирования эмбрионов (CO_2 и N_2). В исследовании были включены 183 пациентки репродуктивного возраста (25–40 лет) с диагностированным первичным или вторичным бесплодием и наличием тонкого эндометрия, не поддающегося лечению другими методами. Всем пациенткам было выполнено клиничко-лабораторное исследование, трансвагинальное ультразвуковое сканирование. Все больные подписали письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании и согласие на выполнение процедур.

Результаты. При проведении первого УЗИ, до начала проведения газового орошения эндометрия, толщина последнего варьировалась от 3,1 до 5,9 мм. В ходе последующих УЗИ выявилось следующее: через 2 дня после первого орошения толщина эндометрия увеличилась на 2,7–3,3 мм, через 2 дня после второго орошения — еще на 1,8–3,4 мм, а после третьего орошения толщина эндометрия соответствовала 8,3–12,8 мм. Учитывая, что в исследовании принимали участие женщины, ранее проходившие неоднократную безуспешную стимуляцию роста эндометрия гормональными препаратами и физиотерапевтическими процедурами, прослеживается четкая тенденция увеличения толщины эндометрия под влиянием газовой смеси (CO_2 и N_2). Параллельно с клиническими исследованиями проводилось изучение влияния газовой смеси на эндометрий матки интактных крыс в фазу проэструса.

Выводы. В результате применения процедуры обработки эндометрия смесью газов (CO_2 и N_2) у большинства пациенток прослеживалась устойчивая тенденция увеличения толщины эндометрия под влиянием газовой смеси, что может рассматриваться как хороший прогностический признак для последующей успешной процедуры имплантации эмбриона в цикле ЭКО.

* * *

ИЗМЕНЕНИЕ ЭНДОМЕТРИАЛЬНО-МИОМЕТРИАЛЬНОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ЗОНЫ У ПАЦИЕНТОК С АДЕНОМИОЗОМ. ВЛИЯНИЕ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Е.К. Орехова¹, И.Ю. Коган², О.А. Жандарова³

¹Клиника ЕМС, Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия; ³Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия

Аденомиоз определен как заболевание, при котором происходит внедрение эндометриальных клеток в толщу миометрия с сопутствующим разрастанием гладкомышечной ткани. Изменение структуры эндометриально-миометриальной соединительной зоны (СЗ) может приводить к субфертильности, в связи с нарушением процесса имплантации.

Материал и методы. Обследованы 70 пациенток в возрасте от 18 до 39 лет, обратившихся для консультации с целью планирования беременности в НПО ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» в период с 06.17 по 06.18. По данным трансвагинального ультразвукового исследования, у всех пациенток выявлены косвенные признаки аденомиоза. Пациенткам произведена магнитно-резонансная томография (МРТ) матки во вторую фазу менструального цикла с целью верификации изменений СЗ и установления формы аденомиоза.

Результаты. У 47 (67,1%) пациенток диагностировано бесплодие, из них 34 (48,5%) случая первичного бесплодия, 13 (18,6%) — вторичного соответственно, в отсутствие нарушения спермограммы, аномалии развития матки, наличия миоматозных узлов, гипергонадотропной недостаточности функции яичников. По анамнестическим данным, первичный аденомиоз диагностирован у 48 (68,6%) пациенток, у 22 (31,4%) — вторичный соответственно. По данным МРТ, у всех пациенток выявлены признаки аденомиоза. Диффузная форма аденомиоза выявлена у 48 (68,6%) пациенток, очаговая — у 18 (25,7%), диффузно-очаговая — у 4 (5,7%) соответственно. Расширение СЗ $\geq 8,75$ мм зарегистрировано у 46 (65,7%) пациенток, разница между максимальной и минимальной шириной СЗ (градиент ширины соединительной зоны) ≥ 6 мм — у 42 (60%). Сочетание обоих показателей — у 42 (60%) пациенток, из них 31 (44,3%) с диффузной формой аденомиоза, 10 (14,3%) с очаговой, 1 (1,4%) с диффузно-очаговой. Изолированное расширение соединительной зоны $\geq 8,75$ мм зарегистрировано у 3 (4,3%) пациенток с диффузной формой аденомиоза, у 1 (1,4%) — с диффузно-очаговой.

Данные показатели выявлены у 36 (76,6%) пациенток с бесплодием. Из них диффузная форма аденомиоза у 28 (59,6%), очаговая — у 6 (12,7%), диффузно-очаговая — у 2 (4,3%) соответственно. Первичное бесплодие установлено в 26 (72,3%) случаях, вторичное — в 10 (27,7%). У 3 (8,3%) пациенток, имеющих соответствующие изменения СЗ, наступила беременность, сопровождавшаяся угрозой в I триместре, что в одном из случаев привело к само-

произвольному выкидышу при сроке 3—4 нед. У 2 (5,5%) пациенток наступила беременность, при которой угроза прерывания отсутствовала. У 24 (34,3%) пациенток изменения СЗ соответствовали значениям ниже пороговых величин. Частота распространенности диффузной формы аденомиоза составила 14 (58,3%) случаев, очаговой — 8 (33,4%), диффузно-очаговой — 2 (8,3%) соответственно. Бесплодие установлено у 11 (45,8%) пациенток, 18 (25,7%) — находятся под наблюдением менее года, из них 7 (38,8%) имеют изменения СЗ выше пороговых величин. Приведенные статистические результаты достоверны ($p < 0,05$).

Выводы. Показатель фертильности у пациенток с аденомиозом зависит от изменений СЗ. Пороговыми величинами являются расширение СЗ $\geq 8,75$ мм и градиент ширины СЗ ≥ 6 мм. Данные показатели могут быть предиктором первичного бесплодия. Наиболее распространено сочетание диффузной формы аденомиоза и бесплодия.



КРИОКОНСЕРВАЦИЯ И ХРАНЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО МАТЕРИАЛА

СРОК ХРАНЕНИЯ КРИОМАТЕРИАЛА ИСТЕК: ЗВОНИТЬ ИЛИ НЕ ЗВОНИТЬ ПАЦИЕНТАМ?

**Ю.Е. Гладышева, Т.В. Степуренко, Е.Н. Кукольщикова,
Ю.А. Татишева, С.А. Шлыкова, А.С. Калугина**

ООО «АВА-Петер», Санкт-Петербург, Россия

Количество циклов с криоконсервацией эмбрионов растет с каждым годом, это связано с улучшением условий культивирования, а также с тактикой отложенного переноса (криоконсервация всех эмбрионов). Благодаря высокоэффективному методу витрификации и криоконсервации по 1 эмбриону на носителе криобанк быстро заполняется, и вопрос логистики, оптимизации, хранения и утилизации криоконсервированного материала требует важного решения.

Приказ Минздрава России №107н не содержит указаний и рекомендаций по этим вопросам. Таким образом, основным документом, регулирующим отношения клиники и пациента, становится согласие на криоконсервацию эмбрионов, которое составляется каждой клиникой отдельно. По завершении оплаченного периода хранения сотрудники клиники стоят перед выбором: утилизировать криоматериал в соответствии с подписанным соглашением или инициировать общение с пациентом, чтобы узнать о планах на дальнейшую судьбу эмбрионов. Мы рассмотрели практическую, эмоциональную и экономическую сторону данного вопроса.

В ходе работы было выявлено, что продлевают хранение без напоминаний сотрудниками клиники только 25% пациентов, планирующих в дальнейшем использовать эмбрионы. Существует категория пациентов, полагающихся на информирование клиникой и никогда не продлевающих хранение без напоминаний. Так, в «АВА-Петер» с 2017 г. были приняты оплаты за продление хранения криоэмбрионов от 3150 пациентов, из которых 2000 проявили желание сохранить криоматериал только после звонка. Подобная тенденция указывает на необходимость таких напоминаний.

Отдельного обсуждения заслуживает эмоциональная сторона процесса информирования пациентов о заканчивающемся сроке хранения криоматериала. Реакция пациентов может различаться от благодарности до недовольства, выраженного в резкой форме. Подобное отношение может повлиять на психологическое состояние лица, совершающего звонок.

Утилизация криоматериала, согласно договору, после истечения срока оплаченного хранения без дополнительных напоминаний может повлечь за

собой ряд серьезных последствий, таких как недовольство пациентов, снижение популярности клиники, судебные разбирательства.

Информирование пациентов решает вышеописанные проблемы, а также дает шанс на рождение ребенка, облегчает эмоциональную тяжесть утилизации для эмбриолога, приносит прибыль клинике. Сложности и затраты, связанные с выполнением звонков по хранению, во многом могут быть решены с внедрением автоматизации в этот процесс.

* * *

УТИЛИЗАЦИЯ КРИОМАТЕРИАЛА: ПРОБЛЕМЫ, ОШИБКИ, РЕШЕНИЯ

**Ю.И. Мухина, Ю.Г. Гладышева, Ю.К. Каменецкая,
О.В. Быстрова, Н.М. Корчагина, Т.В. Степуренко,
Ю.А. Татишева, Н.А. Сломинская, С.А. Шлыкова,
А.С. Калугина**

ООО «АВА-Петер», Санкт-Петербург, Россия

Успехи в развитии методов ВРТ, в том числе использование селективного переноса эмбриона и витрификации, привели к повышению результативности ЭКО и как следствие к увеличению количества замораживаемых эмбрионов и расширению мощностей криобанка.

В связи с этим возникла проблема своевременной утилизации невостребованных пациентами эмбрионов, ооцитов, эякулята.

Для своевременной и безошибочной работы по утилизации таких эмбрионов необходимо четкое взаимодействие между различными структурами клиники, такими как врачи-эмбриологи, администраторы, бухгалтерия. В клинике «АВА-Петер» создан алгоритм работы по подготовке и проведению утилизации.

Вся информация о криоматериале пациента (количество, качество, дата замораживания, адрес хранения) дублируется в электронной карте пациента в момент криоконсервации. К электронной записи о заморозке прикрепляются заявления на криоконсервацию материала, продление или отказ от хранения, а также информация об оплатах. Такой подход позволяет обрабатывать информацию о криоматериале в информационно-медицинской системе.

Утилизации подлежат 1) криоматериал пациентов, которые написали заявление о прекращении хранения; 2) криоматериал пациентов, срок хранения которого закончился, и оплата следующего срока не произведена; 3) эмбрионы с выявленной генетической аномалией.

С определенной периодичностью на основании сформированного из электронной базы данных запроса по заявлениям пациентов о прекращении хранения криоматериала составляется список пациентов, эмбрионы которых должны быть уничтожены.

По запросу о просроченном хранении формируется список пациентов, хранение криоматериала которых просрочено. Пациент уведомляется звонком или письмом по электронной почте о существующей задолженности. При желании пациента продлить хранение криоматериала пациенту высылаются реквизиты для оплаты. На основании сформированных списков эмбриолог просматривает электронные карты пациентов, убеждается в отсутствии ошибок и подготавливает решение об окончании хранения биологического материала. На основании решения руководством клиники издается приказ об окончании хранения криоматериала.

Криозембрионы с генетическими аномалиями утилизируются в соответствии с информированным согласием о проведении генетического тестирования.

В соответствии с приказом под контролем 2 эмбриологов криоматериал изымается из криохранилища и утилизируется согласно санэпидрежиму как отходы класса Б. Предлагаемый порядок позволяет исключить ошибки на всех этапах подготовки к утилизации.

* * *

ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ КРИОБАНКА РЕПРОДУКТИВНОГО МАТЕРИАЛА

**О.В. Шурыгина¹, Н.В. Сараева¹, М.Т. Тугушев¹, С.Н. Гукасян²,
Г.З. Достибегян², А.О. Корчагин², Е.В. Белова²,
Т.А. Шилинская³, Е.В. Соколова², Е.В. Сеницына²**

¹Медицинская компания ИДК, группа компаний «Мать и дитя», ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики, Самара, Россия; ²Медицинская компания ИДК, группа компаний «Мать и дитя», Самара, Россия; ³Медицинская компания ИДК, Самара, Россия

Современные среды и носители для замораживания и хранения биологического материала позволяют максимально бережно и эффективно сохранить репродуктивный потенциал и отсрочить рождение здоровых детей в будущем. В настоящее время данная возможность востребована среди многочисленной группы пациентов не только в клиниках лечения бесплодия, лиц с отсроченным деторождением, но и пациентов с онкологическими проблемами, тяжелой эндокринной патологией и другими заболеваниями.

Наличие собственного криобанка в клинике ВРТ требует не только дополнительно выделенной площади, оборудования, обученного персонала, но и правильно организованного документооборота, клинических стандартов работы с различным видом репродуктивного биоматериала.

Криобанк Медицинской компании ИДК (группа компаний «Мать и дитя») имеет несколько направлений работы: донорский материал (сперма, ооциты, эмбрионы), материал пациентов, планирующих или проходивших курс лечения бесплодия, и пациентов, планирующих отсроченное деторождение, в том числе с онкологической патологией, а также продажа донорского материала в другие клиники России.

За год в среднем более 130 циклов проводятся с использованием донорской спермы. Подробный каталог позволяет пациентам выбрать наиболее оптимальный вариант донорского материала для использования в программах ВРТ. При использовании донорского эмбриона рекомендован перенос одного эмбриона, частота наступления беременности в данной группе за 2014—2017 гг. стабильна и составляет более 67,8%. Доноры ооцитов и спермы проходят углубленное медицинское обследование, в том числе на наиболее часто встречающиеся мутации.

Проблема сохранения репродуктивного здоровья наиболее остро стоит у молодых пациентов с онкологией. Более 30 пациентов онкологического профиля имеют на хранении образцы замороженной спермы и возможность использования ее в будущем, сохраняя свой репродуктивный потенциал. Этот раздел работы требует большой совместной работы разных специалистов: онкологов, урологов, хирургов, репродуктологов, эмбриологов и др. Усилиями специалистов ведущих медицинских учреждений Самарской области и Медицинской компании ИДК проводится в том числе и большая просветительская работа, направленная на сохранение репродуктивного потенциала у пациентов, имеющих урологическую, онкологическую и эндокринную патологию.

Перенос эмбрионов в криоцикле становится все более популярным методом ведения пациентов в клинике ВРТ. Управляя риском развития синдрома гиперстимуляции, предотвращая неудачи имплантации при повышении прогестерона, проблемах эндометрия, перенос эмбриона в криоцикле позволяет повысить шансы на беременность и роды. Хорошо работающая программа витрификации позволяет безболезненно проводить генетический скрининг и генетическую диагностику эмбрионов с переносом генетически «здорового» эмбриона.

Пациенты с ВИЧ-инфекцией благодаря современной методике замораживания гамет и эмбрионов имеют возможность снижения риска инфицирования в программах ВРТ и получения медицинской помощи с минимальным риском для их здоровья и здоровья их будущих детей.

Все пациенты, имеющие на хранении эмбрионы после проведенного лечения в Медицинской компании ИДК, в течение 2 лет имеют право восполь-

зоваться хранящимися эмбрионами в криоцикле. Работа с криобанком эмбрионов требует высокой организованности специалистов клиники ВРТ, в том числе юристов, для предотвращения нежелательных последствий необоснованно длительного хранения биологического материала. Именно невозможность хранения биоматериала пациентов чаще всего является основной проблемой криобанков.

Таким образом, наличие собственного криобанка в клинике ВРТ позволяет осуществлять комплексную высокотехнологическую медицинскую помощь пациентам не только с проблемой бесплодия, но и другими проблемами медицинского и немедицинского характера.



ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВРТ, ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

ОПТИМИЗАЦИЯ РАБОТЫ ЛАБОРАТОРИИ ПГТ-А И КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С УЧЕТОМ ХРОМОСОМНОГО МОЗАИЦИЗМА У ЭМБРИОНОВ

С.А. Авдейчик, В.В. Заварин

«Медикал Геномикс», Тверь, Россия

Явление хромосомного мозаицизма у эмбрионов по результатам ПГТ-А (преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии) актуально: может влиять на количество отмен переносов эмбрионов, что может отразиться на показателе частоты наступления беременности в клинике ЭКО; повышает риск отбраковки эмбрионов, имеющих потенциал к успеху: возможности коррекции, мозаицизм трофэктодермы (ТЭ) с эуплоидной внутриклеточной массой (ВКМ); не исключается ложный «мозаицизм» по причине технических ошибок или из-за невысокого качества лабораторных данных.

Цель исследования — оптимизация лабораторных процессов и консультирование пациентов.

Материал и методы. ПГТ-А биоптата ТЭ эмбриона 5-го дня развития методом NGS по протоколу Illumina VeriSeq PGS.

Результаты. Комплекс мероприятий позволил за 6 мес командной работы лабораторных генетиков, эмбриолога и клинического генетика снизить количество мозаичных эмбрионов с 36 до 8% в среднем (от 5,8 до 12,5%). После стандартизации процедуры биопсии, условий эмбриоэтапа и транспортировки биоптата разброс мозаицизма по клиникам-партнерам минимизирован благодаря достижению хорошего качества ДНК в биоптате, что позволит избежать ошибок амплификации ДНК и ложных результатов по мозаицизму. Внутренний контроль качества работы позволил отслеживать и убирать артефакты по хромосомам 7, 11, 19. По итогам внешнего контроля качества в Великобритании модифицированы заключения с указанием уровня мозаицизма, показано значение правильной транспортировки материала для последующей корректной интерпретации данных. Точный расчет концентраций библиотек для секвенирования позволил получать идеальные графики copy number variation (CNV) с низким уровнем шума и оптимальным уровнем ридов после фильтрации. Изменена тактика интерпретации конеч-

ных данных с учетом точек разрыва, их расположения и динамики, выявления стереотипных паттернов. Врачом-генетиком разработаны алгоритмы претестового и послетестового консультирования пациентов, учитывая ограничения и особенности методики ПГТ-А методом NGS, при этом рекомендации PGDIS 2016 г. дополнены данными о рисках потери беременности, рождения детей с мозаичными хромосомными аномалиями, однородительскими дисомиями, моногенными заболеваниями в результате потери гетерозиготности. Мозаичные моносомии имеют преимущество перед трисомиями, однако возможно нерасхождение хромосом реципрокно в разные клетки, и более важен номер хромосомы, а не вид CNV. Низкий уровень мозаицизма имеет преимущество перед высоким, однако анализируется участок ТЭ, в остальном эмбрионе соотношение может быть другим, а ВКМ может быть мозаичной или эуплоидной.

Выводы. Важны стандартизация процедуры биопсии и соблюдение условий транспортировки для улучшения качества материала для анализа, при оптимизации работы лаборатории возможно снижение количества артефактов, которые могут быть приняты за мозаицизм, а также улучшение клинического консультирования пациентов при выявлении мозаицизма.

* * *

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫХ ФОРМ АСТЕНОЗООСПЕРМИИ ПРИ НАРУШЕНИИ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Е.Е. Брагина¹, С.Ш. Хайат², М.В. Андреева², М.А. Лелекова³, В.Б. Черных²

¹НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ, Москва, Россия; ²Медико-генетический научный центр, Москва, Россия;

³«Генетико» (Репробанк), Москва, Россия

Мужское бесплодие часто ассоциировано с уменьшением подвижности сперматозоидов. Астенозооспермия может быть вызвана различными факторами. Генетически детерминированными формами астенозооспермии с аутосомно-рецессивным типом наследования считаются так называемые монорморфные формы астенозооспермии (первичная цилиарная дискинезия, ПЦД, дисплазия фиброзной оболочки, ДФО).

Цель исследования — изучение частоты встречаемости генетически обусловленных форм астенозооспермии среди пациентов с астенозооспермией (Аст).

Материал и методы. Исследовали сперму 4031 пациента с проблемами фертильности, которые обратились в Медико-генетический научный центр для проведения спермиологического исследования. Количественное электронно-

микроскопическое исследование сперматозоидов (ЭМИС) проводили в образцах спермы с прогрессивной подвижностью сперматозоидов менее 5%.

Результаты. Сниженная прогрессивная подвижность (ПП) выявлена в 3428 (85%) образцах. Аст без других форм патозооспермии выявлена в 1791 (44,4%) образце, Аст в комбинации с тератозооспермией — в 1046 (25,7%). В 591 (14,7%) образце выявлена Аст в комбинации с олиготератозооспермией. Выраженная Аст (ПП $\leq 5\%$) выявлена у 85 пациентов. ПЦД с потерей наружных и внутренних динеиновых ручек аксонемы жгутика обнаружена у 4 пациентов (3 пациента с тотальной Аст, у 1 пациента общая подвижность сперматозоидов 4%). ДФО с нарушением структуры фиброзной оболочки жгутика и отсутствием центральной пары микротрубочек аксонемы выявлена у 20 пациентов (11 пациентов с тотальной Аст, 9 — с общей подвижностью сперматозоидов 1—4%).

Выводы. Генетически обусловленные формы Аст выявлены у 24 пациентов с проблемами фертильности — 0,6% обследованных, однако при выраженной Аст их содержание составляет 28%.

Проблема генетически обусловленных форм патозооспермии должна учитываться при применении ВРТ. Отсутствие полных данных по этиологическим факторам синдромной спермопатологии, немногочисленность случаев успешного применения ВРТ у таких пациентов не позволяет в полной мере оценить степень генетического риска.

* * *

ПГТ ЧИСЛЕННЫХ ХРОМОСОМНЫХ НАРУШЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ НОВЫХ РЕШЕНИЙ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ (NGS)

Ж.И. Глинкина¹, М.А. Курцер¹, А.С. Сперанская², А.А. Кирпий³

¹ГМЦ группы компаний «Мать и дитя», Москва, Россия; ²ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва, Россия; ³Applied Biosystems International Inc как часть Thermo Fisher Scientific, Москва, Россия

Доказано, что для повышения эффективности программы ВРТ необходимо исследовать у эмбриона одновременно все 24 хромосомы. Секвенирование нового поколения NGS (next generation sequencing) — современный генетический метод, который позволяет эффективно решить эту задачу. Приводятся данные сравнения результатов анализа одних и тех же образцов клеток неразвивающегося хориона на приборе компании «Ion S5» наборами ReproSeq и секвенаторе Miseq наборами Veriseq. Представленные наборы предназначены для ПГТ анеуплоидий. Для сравнения точности двух платформ необходимо анализировать один и тот же генетический продукт. Однако этапы полногеномной амплификации представленных наборов различны и не позволяют

это сделать. В случае исследования разных клеток от одного и того же эмбриона даже одним набором можно получить разные результаты. Это связано с мозаицизмом у эмбриона. Поэтому для сравнения точности двух платформ были выбраны клетки неразвивающегося хориона, которые получают хирургическим путем в достаточном количестве, и есть возможность в случае необходимости провести дополнительное исследование другими методами.

Цель исследования — провести исследование тканей хориона при неразвивающейся беременности, крови на разных платформах секвенаторов нового поколения: с оптической детекцией флюоресценции — Miseq illumina и использованием полупроводниковых чипов — ion S5 Thermo Fisher Scientific. Сравнить результаты исследования.

Материал и методы. 15 образцов клеток хориона неразвивающейся беременности и 1 образец крови. Диагностику проводили методом NGS наборами ReproSeq на системе полупроводникового секвенирования Ion S5. Ранее данные образцы были проанализированы наборами Veriseq на секвенаторе Miseq. Только один образец, взятый в исследование, имел нормальный мужской молекулярный кариотип. В остальных образцах отмечали анеуплоидии по одной или нескольким хромосомам одновременно.

Результаты. Из всех проанализированных образцов разными технологическими решениями по 2 были получены разночтения. Эти образцы были дополнительно проанализированы FISH-методом с зондами к участкам исследуемых хромосом.

Выводы. Исследование показало, что NGS — высокоэффективный современный метод диагностики анеуплоидий разными технологическими решениями и может быть предложен не только для исследования клеток неразвивающегося хориона, но и в качестве профилактического метода при проведении преимплантационной и пренатальной диагностик.

* * *

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКО С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА ACGH У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ

О.Е. Коротченко, Е.В. Кулакова, А.Г. Сыркашева, Н.В. Долгушина

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

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) наблюдается приблизительно у 5% супружеских пар. Одной из возможных причин данного заболевания является хромосомная патология эмбрионов. Проведение преимплантационного генетического скрининга (ПГС) в данной группе пациен-

ток, обращающихся для лечения бесплодия в отделения репродукции, может позволить провести отбор генетически полноценных эмбрионов и снизить вероятность последующей потери беременности.

Цель исследования — оценить клиническую и клинико-экономическую эффективность ЭКО с ПГС методом сравнительной геномной гибридизации (aCGH — array comparative genomic hybridization) у пациенток с бесплодием и привычным невынашиванием беременности в анамнезе.

Материал и методы. В проспективное когортное исследование были включены 196 бесплодных пар с ПНБ в анамнезе, которые были стратифицированы на подгруппы в зависимости от проведения ПГС методом aCGH на 5-е сутки культивирования эмбрионов: 96 пациенток с ПГС и 100 пациенток без ПГС.

Результаты. Среднее число выкидышей у включенных в исследование пациенток составило 2 (2—3). Частота живорождения в группе с ПГС составила 34 (35,4%) из 96, в группе без ПГС — 17 (17,0%) из 100 (ОШ_{кор} = 2,4; 95% ДИ 1,2; 4,8). При анализе затраты—эффективность с построением модели принятия решений (TreeAge Pro Inc.) была выявлена клинико-экономическая эффективность проведения ЭКО с ПГС в группе пациенток с ПНБ в анамнезе (инкрементный показатель соотношения стоимости и эффективности (ICER) составил 63 878,5 руб.).

При проведении стратификационного анализа в зависимости от возраста и индекса массы тела (ИМТ) пациенток было выявлено, что пороговыми границами возраста максимальной эффективности ЭКО с ПГС были 30 и 39 лет, а пороговым ИМТ был 24 кг/м². У пациенток с ПНБ в возрасте 30—39 лет с нормальным ИМТ (≤ 24 кг/м²) при проведении ПГС шансы живорождения увеличивались в 5 раз (95% ДИ 1,3; 24,1).

Выводы. У пациенток с бесплодием и ПНБ в анамнезе ПГС методом aCGH благодаря отбору эуплоидных эмбрионов приводит к увеличению частоты живорождения и является клинико-экономически обоснованной стратегией, особенно в группе пациенток среднего возраста с нормальным ИМТ.

* * *

ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ НА МОНОГЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ: ПРОБЛЕМЫ И МЕТОДЫ ИХ РЕШЕНИЯ

**С.О. Жикривецкая, Е.В. Мусатова, Н.А. Широкова,
Ю.Л. Волкова, Е.А. Померанцева**

Центр генетики и репродуктивной медицины «Генетико», Москва, Россия

Преимплантационное генетическое тестирование на моногенное заболевание (ПГТ-М) проводится для семей с подтвержденным молекулярно-генетическим статусом по соответствующему патогенному варианту и с высо-

ким риском рождения больного ребенка. ПГТ-М в рамках протокола ЭКО позволяет отобрать для переноса в матку не унаследовавшие заболевание эмбрионы и избежать аборта, вероятность которого в случае пренатальной диагностики сопоставима с риском рождения больного ребенка. Однако ПГТ-М имеет сложности как на подготовительном этапе, так и во время проведения анализа биоматериала эмбрионов.

Цель исследования — выявить основные затруднения, связанные с проведением ПГТ-М, и предложить методы их решения.

Материал и методы. Проведен анализ более 230 эмбрионов на 35 моногенных заболеваний с помощью прямой и косвенной диагностики методами полугнездовой ПЦР, ПЦР-ПДРФ и капиллярного электрофореза.

Результаты. Основные категории семей, которые обращаются для проведения ПГТ-М, делятся на три группы: 1-я — семьи, в которых есть родственники с наследственным заболеванием, 2-я — пары, у которых родился ребенок с наследственным заболеванием, 3-я — семьи, узнавшие о риске рождения больного ребенка при помощи преконцепционного скрининга. Последний вариант является предпочтительным, но встречается реже всего. Популярность скрининга на частые наследственные заболевания, несмотря на наличие широкого спектра таких анализов, остается низкой. Это свидетельствует о том, что проблема скорее в информированности населения, чем в отсутствии технологических решений. Другая сторона задачи поиска генетической основы заболевания заключается в том, что даже для пациента с фенотипическими проявлениями заболевания выявить патогенный генетический вариант, ответственный за это заболевание, бывает непросто, а выявить его у родителей, не имея фенотипа пробанда, — иногда задача практически невозможная.

Следующий этап, непосредственно относящийся к процедуре ПГТ-М, — это гаплотипирование семьи и выявление сцепления аллелей полиморфных маркеров с патогенным аллелем генетического варианта для оценки информативности тест-системы в конкретной семье. На практике при проведении подготовительного этапа ПГТ-М приходится проводить как подтверждение генетического статуса по патогенному варианту для родственников или родителей пробанда, так и дополнительные анализы по оценке вероятности положительного исхода ПГТ-М (для резус-фактора) для подтверждения патогенности генетического варианта (например, подтверждение его расположения в гене, а не псевдогене), подтверждение результата молекулярно-генетической диагностики референсным методом (например, в случае СМА проводится МЛРА-анализ для родителей пробанда), оценку возможной мозаичности или *de novo* происхождения патогенного варианта. Таким образом, подготовительный этап ПГТ-М является важной частью работы с семьей не только для непосредственного проведения ПГТ-М. Для некоторых новых методов ПГТ-М (гапларитмизис, кариомеппинг) предварительный этап проводится вместе с анализом эмбрионов. Однако эти методы направлены только на косвенную диагностику наследования патогенного варианта.

При проведении ПГТ-М на биоматериале эмбрионов основным ограничивающим фактором является не только малое количество ДНК в образце, но и его уникальность, повышенная вероятность хромосомных аномалий. Это приводит к большому количеству возможных затруднений, которые необходимо не только свести к минимуму при подготовке образца, но и заметить при анализе данных. Для этого вводятся контроли разного типа на каждом этапе пробоподготовки, а также вводится большее количество маркеров для косвенной диагностики. Например, контаминация родительским биоматериалом может быть выявлена при появлении 3 родительских аллелей высокоинформативных полиморфных маркеров. Снизить вероятность этого события можно путем использования оплодотворения ИКСИ вместо ЭКО.

Выводы. Таким образом, основные сложности, возникающие при проведении ПГТ-М, являются собственно проблемами поиска и подтверждения генетической основы заболевания и не являются специфическими. Технические особенности, вызванные малым количеством анализируемого биоматериала, решаются внимательным подходом к разработке тест-системы и анализу полученных результатов и не могут выступать в качестве лимитирующего фактора для проведения ПГТ-М.

* * *

РЕДКИЕ ВАРИАНТЫ НЕСБАЛАНСИРОВАННОГО КАРИОТИПА У ЭМБРИОНОВ ПАЦИЕНТОВ СО СТРУКТУРНЫМИ ХРОМОСОМНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

**М.В. Кибанов, Г.М. Махмудова, А.С. Алгулян, М.П. Ким,
Я.А. Гохберг**

Центр материнства и репродуктивных технологий, Клинический госпиталь на Яузе, Москва, Россия

Описан редкий пример результатов ПГД хромосомных нарушений у эмбрионов пациентов со сбалансированной реципрокной транслокацией $t(11;18)(p15.1;q21.1)$. Выявление описанных вариантов несбалансированного кариотипа возможно только на преимплантационном этапе развития. Результаты согласуются с гипотезой образования квадριвалента во время профазы первого мейотического деления.

Носители сбалансированных реципрокных транслокаций чаще других групп пациентов сталкиваются с проблемой бесплодия. Для таких пар установлены более высокая частота неразвивающихся беременностей/самопроизвольных выкидышей и повышенный риск беременности плодом с хромосомной патологией. Степень риска зависит от типа хромосомной перестройки и поведения хромосом во время гаметогенеза. Чем выше общий уровень нарушения копийности

генетического материала, тем ниже шанс эмбриона на имплантацию и дальнейшее развитие. Изучение абортивного материала позволяет получить информацию лишь о части возможных вариантов хромосомных нарушений, тогда как преимплантационная генетическая диагностика (ПГД) позволяет выявлять редкие и уникальные варианты хромосомной патологии, которые обычно не встречаются при проведении анализа на более поздних этапах развития.

При проведении ПГД методом сравнительной геномной гибридизации на микроматрицах (array-CGH) у эмбрионов пациентов со сбалансированной реципрокной транслокацией $t(11;18)(p15.1;q21.1)$ были выявлены редкие варианты несбалансированного кариотипа: (I) $47,XX,+der(18)t(11;18)(p15.1;q21.1)$ — результат сегрегации хромосом по механизму 3:1, tertiary trisomy; (II) $46,XX,-11,der(18)t(11;18)(p15.1;q21.1),+der(18)t(11;18)$ — результат сегрегации по механизму 3:1, interchange monosomy, с последующим удвоением аберрантной хромосомы 18 в результате нерасхождения хроматид в МП или результат смежной сегрегации, тип 2, с рекомбинацией между нормальными хромосомами 11-й и 18-й в составе транслокационного квадριвалента таким образом, что половые клетки в результате содержат две аберрантные хромосомы 18; (III) $46,XX,der(11)t(11;18)(p15.1;q21.1)$ — результат смежной сегрегации хромосом, тип 1. Также были обнаружены два эмбриона со сбалансированным хромосомным набором: $46,XY$ или $46,XY,der(11),der(18)t(11;18)(p15.1;q21.1)$. Соответствующие гаметы образовались в результате альтернативной сегрегации хромосом.

Показана возможность выявления редких форм несбалансированного кариотипа у эмбрионов пациентов — носителей сбалансированных реципрокных транслокаций с помощью ПГД. ПГД позволяет выявлять хромосомные нарушения, которые не встречаются при проведении анализа на более поздних этапах развития, так как нарушение копийности протяженных участков генома приводит к остановке развития эмбрионов. Результаты согласуются с гипотезой образования квадριвалента хромосомами, вовлеченными в транслокацию, и теорией возможных процессов рекомбинации и расхождения хромосом, происходящих во время профазы первого мейотического деления при гаметогенезе.

* * *

МОЗАИЦИЗМ ЭМБРИОНОВ: МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОГНОЗ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЙ МЕТОДОМ NGS

М.В. Кречмар, С.В. Вяткина

Клиника репродукции и генетики NGC, Санкт-Петербург, Россия

Повышение результативности ВРТ в значительной степени связано с выбором и подсадкой эмбрионов (Э) с исследованным генетическим статусом.

МПС (NGS) как количественный метод анализа генома детектирует не только полные анеуплоидии, но и мозаичные варианты в исследованных клетках трофэктодермы. Сложный клинический статус и низкий репродуктивный резерв пациентов, обращающихся на ЭКО, диктуют необходимость учитывать Э даже с минимальным потенциалом развития, но без угрозы для плода и матери.

Цель исследования — попытка разработки критериев по клинической оценке генетического статуса Э и рекомендациям по подсадке с учетом особенностей метода, биологических особенностей Э и базового семейного/материнского риска.

Материал и методы. В лаборатории клиники NGC проведены исследования генома методом NGS (МПС), в полуавтоматическом режиме детектирован генетический статус 5800 эмбрионов в группах пациентов разного базового риска. По каждому Э определен медико-генетический прогноз и составлены клинические рекомендации на основе баз данных по хромосомным состояниям в постнатальный и пренатальный периоды. Прогноз определялся как «прямой», также учитывались и «сочетанные» риски. Риск определен для плода—ребенка, а также как акушерский для матери.

Результаты. Анализ геномов биопсированных клеток позволяет детектировать эуплоидию с вероятностью не более 98% как в исследованном образце, прогнозировать нарушения в других клетках ТЭ и ВКМ с еще более низкой вероятностью. Во всех случаях отдельно оценивались вероятность наступления беременности и риски патологии с учетом известного онтогенетического статуса каждой хромосомы и базового риска по ооцитам. Учитывалось, что основную группу составляют женщины с низким индексом созревания ооцитов и высоким риском анеуплоидий, а также ограниченные по повторным циклам ВРТ. Соответственно стояла задача использовать потенциал каждого Э, даже минимальный.

Не выявлено отклонений количества хромосомного материала в 42,2% случаев. Из группы установленных отклонений в 4,7% случаев эмбрион был рекомендован к подсадке с ограничениями и условиями по пренатальному дообследованию.

В 0,7% случаев при установленной анеуплоидии по хромосомам 1, 3, 19-й эмбрионы были рекомендованы к подсадке по категории «низкая вероятность развития, но в случае роста плода пренатальный и постнатальный прогнозы благоприятные».

В 2,3% случаев особенности метода исследования и самого биообразца не позволили с определенностью прогнозировать генетический статус, что требует применения не только кариотипирования, но и молекулярно-генетических методов в пренатальный период. Учитывалось, что именно низкопроцентный мозаицизм является фактором высокого риска нарушений развития плода и ребенка при высоком шансе наступления и развития беременности. В первую очередь по хромосомам 7, 8, 9, 13, 15, 16, 20, 21, 22, а также X и Y. Мо-

заицизм половых хромосом некоторых типов может давать нарушения развития типа моносомии X и полисомии, а также истинный гермафродитизм.

Моно- или трисомия в исследованных клетках может служить маркером иного нарушения числа этой хромосомы в остальных клетках, при этом дисомное состояние не исключает ОРД (однородительской дисомии) как фактора нарушения роста, дисфункции плаценты и риска больного ребенка. ОРД описана по 20 типам хромосом, и ее вероятность указывалась нами как фактор риска в 11% случаев в группе патологии.

Выводы. Оценка генетического статуса Э после лабораторного этапа требует клинической интерпретации и медико-генетического прогноза на пренатальный и постнатальный периоды с учетом шансов потери беременности и рисков для матери. Для прогноза необходимо учитывать онтогенетический потенциал при потере или добавочной хромосоме по каждому из 24 типов хромосом.

Клинический прогноз учитывает, что именно низкопроцентный мозаицизм по хромосомам X, 4, 8, 9, 13, 15, 16, 18, 20 и 22 позволяет развитие беременности с высоким риском аномалии плода и/или хориальной и плацентарной ткани.

При оценке прогноза необходимо учитывать, что анеуплоидии митотического происхождения дают поликлональные варианты, которые не могут быть исключены как при анализе Э, так и не всегда у плодов и детей.

Часть Э с отклонением в генетическом статусе может быть рекомендована к подсадке на определенных условиях с клиническим прогнозом, представленном в медико-генетическом заключении.

* * *

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ХРОМОСОМНОГО МИКРОМАТРИЧНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПРИЧИН ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Н.О. Либман, Р.А. Биканов, Е.В. Мусатова, Е.А. Померанцева

ЦГРМ «Генетико», Москва, Россия

Примерно 10—15% клинически зарегистрированных беременностей останавливаются в развитии, причина половины из этих случаев — хромосомные аномалии плода. Один из методов выявления хромосомных аномалий — хромосомный микроматричный анализ (ХМА) — полногеномное исследование, которое выявляет изменения числа копий участков ДНК. Исследование плодного материала при неразвивающейся беременности позволяет определить причину, которая могла привести к невынашиванию беременности в половине случаев.

Наиболее частая ткань, используемая для анализа, — хорион, так как он содержит только генетический материал плода. Обычно хорион заметно отличается от остальных тканей abortивного материала, но в некоторых случаях идентификация ткани вызывает затруднения. Помимо отбора необходимого фрагмента ткани из всего полученного abortивного материала, отдельно стоит проблема контаминации исследуемой ДНК материнским генетическим материалом, который в большом количестве присутствует в образце.

В нашей лаборатории применяется подход, способный исключить ошибки диагностики в результате контаминации образца материнским материалом. Для этого с помощью исследования на основе мультиплексного ПЦР-анализа 19 локусов, содержащих короткие tandemные повторы, мы сравниваем ДНК, полученную из крови матери, и анализируемую ДНК. Такое сравнение проводится перед ХМА для образцов, чья принадлежность тканям плода вызывает сомнение, а также для всех образцов с нормальным женским кариотипом, выявленным по результатам ХМА.

В работе было проанализировано 100 образцов abortивного материала с помощью гибридизации на чипах Agilent SurePrint G3 Human CGH Microarray 8×60K. 8% исследованных образцов были представлены только материнским материалом и не содержали тканей плода. Таким образом, без проведения дополнительного тестирования на принадлежность образца плодному материалу, полученный результат в этих случаях был бы ложным и отражал бы нормальный женский кариотип матери.

Для 45% образцов были выявлены хромосомные аномалии, которые могли привести к остановке развития беременности, что согласуется с данными литературы. Одним из ограничений метода ХМА считается невозможность выявлять полиплоидии. Однако нетипичный уровень гибридизации половых хромосом позволяет предполагать полиплоидии 69,XXY и 69,XYU. Для 3 проанализированных образцов были получены данные в пользу полиплоидии. Два образца были исследованы методом FISH, в результате чего полиплоидия для этих образцов подтвердилась.

В отличие от стандартного кариотипа ХМА позволяет выявлять сегментарные нарушения меньшего размера, а кроме того, биоматериал, используемый для проведения ХМА, не требует строгих условий доставки и хранения. Однако стоимость метода остается высокой, что является препятствием для пациентов.

В нашей лаборатории для исследования abortивного материала было опробовано применение чипов Agilent GenetiSure Pre-Screen Microarray 8×60K на 8 образцах. Такие чипы предназначены для исследования продуктов полногеномной амплификации с единичных клеток при пренатальном тестировании в цикле ЭКО и отличаются большей производительностью по сравнению с Agilent SurePrint G3 Human CGH Microarray 8×60K: они позволяют исследовать на одном чипе 14 образцов вместо 8. Проведенное сравнение двух видов чипов не выявило разницы в получаемых результатах. Это

позволяет снизить себестоимость метода, а значит, и стоимость анализа для пациентов.

* * *

КЛИНИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ НА ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ

Е.В. Мусатова, И.С. Поволоцкая, Е.А. Померанцева

Центр генетики и репродуктивной медицины «Генетико», Москва, Россия

Преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии (ПГТ-А) является современным инструментом выбора эмбриона с наилучшим потенциалом к дальнейшему развитию, благодаря чему достигается повышение вероятности наступления беременности. Клиническая интерпретация данных преимплантационного генетического скрининга определяет рекомендации по переносу эмбриона, полученного в протоколе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Неверная интерпретация хромосомного статуса эмбриона может привести к снижению эффективности протокола ЭКО.

Цель исследования — сравнение разницы в интерпретации данных ПГТ-А методами NGS и aCGH разными специалистами.

Материал и методы. Для исследования были выбраны по 50 неоднозначных, наиболее сложных для интерпретации образцов, проанализированных методами NGS (Veriseq, Illumina) и aCGH (Cytochip 24sure, Illumina). С целью клинической интерпретации участникам исследования было предложено проанализировать хромосомные профили, данные контроля качества, а также автоматически определяемые программой BlueFuse Multi (Illumina) результаты по числу копий всех хромосом. Участниками исследования были 5 специалистов центра «Генетико», а также специалисты пяти других клиник. Полученные от участников результаты сравнивались с результатами, предварительно принятыми за референсные. Поскольку в настоящее время не существует более точного, чем NGS, метода ПГТ-А, то верификация референсным методом невозможна технически. По формальным признакам ни одна интерпретация не может быть признана «верной», и можно говорить только о сходимости интерпретации, но не о ее истинности.

Результаты. Было определено, что интерпретация данных ПГТ-А различалась в зависимости от принадлежности участника эксперимента к той или иной лаборатории. Конкордантность интерпретации внутри одной лаборатории была выше. Были выделены отдельные классы ситуаций, представляющих большую сложность для анализа. Конкордантность мнений в отноше-

нии таких образцов была ниже. Наибольшие сложности представляла интерпретация образцов с деградацией материала и мозаичными формами хромосомных аномалий.

Выводы. Интерпретация неоднозначных данных ПГТ-А сложна, и роль человеческого фактора очень велика. Интерпретация данных ПГТ зависит от принадлежности эксперта к той или иной «школе». Интерпретация хромосомных профилей другим специалистом может привести к изменению клинической судьбы эмбриона. Существующие методы ПГТ-А не являются идеальными и возможна разработка более совершенных методов.

* * *

ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ (ПГТ) В КАЖДОЙ КЛИНИКЕ ЭКО: ЧЕГО ЖДАТЬ?

С.В. Попов, В.В. Заварин

ООО «Медикал Геномикс», Тверь, Россия

Точность результатов преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А) методом массивного параллельного секвенирования напрямую зависит от эффективности контроля качества.

Цель исследования — анализ систем внутрилабораторной и внешней оценки качества с целью оптимизации рабочих протоколов, алгоритмов траблшутинга и выбора наиболее информативных объективных критериев допустимости интерпретации результатов ПГТ-А.

Материал и методы. Были проанализированы показатели качества анализа более 1000 биоптатов трофэктодермы. ПГТ-А проводили с применением набора реагентов VeriSeq PGS («Illumina»). Секвенирование проводили на приборе Miseq («Illumina»). Анализ данных секвенирования осуществлялся с помощью программы BlueFuse Multi Software («Illumina»). Внешнюю оценку качества ПГТ-А проводили путем участия в программе межлабораторных сравнений консорциума UK NEQAS (Великобритания).

Результаты. С целью получения оптимальных показателей секвенирования была проведена внутрилабораторная валидация методики подготовки библиотек для секвенирования. При оптимальных показателях результативности полногеномной амплификации и качества последующего секвенирования в 10% случаев были получены сложные для интерпретации геномные профили. Одной из проблем является подозрение на сегментарные анеуплоидии в мозаичном варианте. Распознаванию ложного мозаицизма помогают, в частности, отсутствие точек разрыва на хромосоме, стереотипный паттерн изменений копийности тех или иных регионов хромосом, который может быть связан с трудностями прочтения GC-богатых участков. По итогам уча-

ствия в программе внешней оценки качества ПГТ-А консорциума UK NEQAS мы впервые в России установили, что частичная деградация ДНК в исследуемом образце делает невозможным детекцию трисомий.

Выводы. Главной причиной получения сложных для интерпретации геномных профилей является низкое качество исходной ДНК. Для предотвращения ложноположительных и ложноотрицательных результатов ПГТ-А необходим комплексный анализ объективных критериев качества различных этапов анализа в связи с недостаточной информативностью каждого отдельно взятого показателя при умеренно выраженной деградации ДНК в исследуемом образце.

* * *

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ (ВПР) ПЛОДА — ДИАГНОСТИКА, ПЕРИГРАВИДАРНАЯ ПРОФИЛАКТИКА, КОНСЕНСУС АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА И ГЕНЕТИКА

**Е.Ю. Романова, О.В. Шурыгина, А.М. Шелочков,
О.Н. Булдина**

Медицинская компания ИДК, группа компаний «Мать и дитя», ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики, Самара, Россия

Ежегодно население России сокращается на 700—800 тыс. человек. Сложившаяся медико-демографическая ситуация определяет оптимизацию перигравидарной подготовки для полноценного зачатия и рождения здорового ребенка, в том числе в программах ВРТ. По данным Eurocat, ежегодная доля новорожденных с ВПР составляет 4—6%. В клинике «Мать и дитя ИДК» внедрена комбинированная скрининговая программа с соблюдением необходимых требований (массовость, комплексность, централизация, стандартизация, компьютерная обработка данных).

Цель исследования — анализ пренатальной диагностики и выявляемости врожденных аномалий у плода на этапе антенатального наблюдения в клинике «Мать и дитя ИДК».

Материал и методы. Для реализации поставленной цели проанализированы случаи инвазивной пренатальной диагностики в интервале 2015—2017 гг., неинвазивной пренатальной диагностики (НИПТ), предимплантационной диагностики хромосом (PGD) в программах ЭКО. Дизайн — ретроспективное исследование.

Результаты. В 2015 г. завершили беременность родами 325 женщин, в связи с аномалиями плода произведено прерывание 4 беременностей в сроке с 13-й до 21-й недели (1,2% от числа завершивших беременность). В 2016 г. ро-

дили 384 женщины, прерывание проведено 3 (0,74%) пациенткам в сроки 13—21-я неделя. Аналогичный показатель в 2017 г. составил 0,75% от числа закончивших беременность (2 случая во II триместре и 1 случай прерывания до 12 нед), в 2017 г. родили 376 женщин. Все аномалии плода выявлены по УЗИ. Изменения 1 БХ скрининга в 2015 г. отмечены у 14, в 2016 г. — у 22 и в 2017 г. — у 14 пациенток. Пропущенных по УЗИ ВПР плода не было. Информативность ультразвукового скрининга составила 100%, 1 биохимического скрининга с программой PRISCA — 64%. По итогам пренатальной инвазивной диагностики за 2015—2017 гг. проведены 1 кордоцентез, 20 амниоцентезов, 15 хорион/плацентобиопсий. Выявлено 14% патологических кариотипов. С 2016 г. внедрен метод неинвазивного генетического скрининга (НИПТ). НИПТ назначался в случае «пограничного» риска, по возрастным показателям и по желанию беременной. Проведено 191 исследование, в 5 (2,6%) случаях в результате выявлена патология (выявлены трисомии по хромосоме 21; патологии по хромосомам 13, 18 и половым, а также микроделеции хромосом не выявлены). Все случаи подтверждены методом хромосомного микроматричного анализа.

Выводы. Многоуровневая перигравидарная профилактика наследственной патологии плода включает государственную охрану репродуктивного здоровья и индивидуальную подготовку, подразумевающую противовирусную иммунизацию, медико-генетическое консультирование пар с репродуктивными потерями, прием фолатов за 3 мес до зачатия и в течение беременности, пренатальную диагностику, идентификацию патологии при подозрении на ВПР. Выявление хромосомных патологий эмбриона (PGD), исключение трисомий и микроделций у плода по крови матери (НИПТ) наряду с УЗИ являются высокоточными методиками с чувствительностью до 99,9% по сравнению с традиционным двойным тестом (82%, частота ошибок 18%).

* * *

ПРЕИМПЛАНТАЦИОННЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ В ПРОГРАММАХ ВРТ У ПАЦИЕНТОК СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

**В.Н. Локшин, А.Н. Рыбина, Ш.К. Карибаева, И.Г. Хорошилова,
А. Малик, Р.К. Валиев**

МКЦР PERSONA, Алматы, Республика Казахстан

Самым эффективным методом лечения бесплодия на сегодняшний день является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), но и оно имеет ограниченные возможности. Основная причина неудач — старший репродуктивный возраст пациенток, обращающихся за помощью. Одной из предполага-

емых причин неудач имплантации является наличие хромосомных аномалий (анеуплоидий) у морфологически нормальных эмбрионов. Частота анеуплоидии зависит от возраста женщины. Перенос эуплоидного эмбриона в полость матки повышает частоту рождения здорового ребенка и снижает риск ранних потерь беременности.

Цель исследования — оценить эффективность программ экстракорпорального оплодотворения при использовании ПГС методом аСГН у пациенток старшей возрастной группы.

Материал и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование амбулаторных карт пациенток старше 35 лет, проходивших ВРТ в МКЦР PERSONA с использованием собственных ооцитов с ноября 2016 г. по апрель 2018 г. Пациентки были разделены на две группы: основная — ВРТ с применением ПГС методом аСГН ($n=36$) и сравнительная — ВРТ без ПГС ($n=36$). Для статистической обработки данных применялся критерий χ^2 и показатель относительного риска (RR) с использованием EpiInfo.

Результаты. Возраст пациенток в группах не отличался и в среднем составил: 1-я группа — $39,1 \pm 3,2$ года, 2-я — $38,37 \pm 2,7$ года.

Стимуляция суперовуляции проводилась по стандартным протоколам.

В 1-й группе ПГС был запланирован у 36 пациенток, проведен у 32 (88,9%) пациенток, у 4 пациенток ПГС эмбрионов не проводился из-за отсутствия пригодных для исследования эмбрионов. ПГС методом аСГН проведен 57 эмбрионам 5—6-го дня, у 58% эмбрионов выявлена анеуплоидия. 42% эуплоидных эмбрионов были перенесены 18 (50%) пациенткам. Беременность наступила у 11 пациенток (61,1% — на перенос, 30,5% — на начало цикла), что достоверно выше, чем в группе, где ПГС не был выполнен; $p < 0,01$, $\chi^2=4,9$; $RR=2,3$. Для получения 1 эуплоидного эмбриона проведено от 1 до 4 циклов ВРТ.

Во 2-й группе перенос эмбрионов был выполнен в 35 (97,2%) случаях, в 1 случае отменен в связи с блоком развития эмбрионов. Беременность наступила у 9 (25,7%) пациенток.

Достоверной разницы в средней дозе гонадотропинов на цикл стимуляции, количестве полученных ооцитов, частоте оплодотворения в исследуемых группах не было.

Выводы. Использование ПГС методом аСГН является действенным инструментом в повышении эффективности лечения бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста. Применение ПГС методом аСГН у пациенток старшего репродуктивного возраста позволяет в 2,3 раза увеличить частоту наступления беременности на эмбриотрансфер, при этом исключается необходимость криоконсервации анеуплоидных эмбрионов, не теряется время на переносы в полость матки эмбрионов с хромосомной патологией.

ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ДЛЯ НОСИТЕЛЕЙ Y-АУТОСОМНЫХ ТРАНСЛОКАЦИЙ В МЦРМ

**А.Ф. Сайфитдинова¹, Ю.А. Логинова², И.А. Трофимова³,
А.А. Кинунен⁴, З.Н. Тонян⁵, Ю.Р. Пастухова², О.А. Леонтьева²,
Р.А. Кузнецова², Н.К. Бичева²**

¹Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; ²Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

³Международный центр репродуктивной медицины, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴Международный центр репродуктивной медицины, СПб ГКУЗ Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Транслокации между Y-хромосомой и аутосомами занимают особое место среди реципрокных обменов и встречаются с частотой 1:2000 в популяции (Alitalo и соавт., 1988). Чаще всего такие перестройки вовлекают материал гетерохроматинового блока длинного плеча Y-хромосомы (Yq12) и коротких плеч акроцентрических хромосом. Известно, что перестройки подобного рода не влияют на фенотип, однако могут вызывать нарушение репродуктивной функции у мужчин-носителей вследствие нарушения формирования полового бивалента и синапсиса хромосом в профазе первого деления мейоза (Коломиец и соавт., 2018). Наследование дериватной хромосомы зависит от типа сегрегации хромосом в мейозе при образовании гамет. Существуют данные, согласно которым наследование женщинами дериватной акроцентрической хромосомы, содержащей гетерохроматин Y-хромосомы, существенно повышает риск малигнизации яичников (Hoshi и соавт., 1998; Gravholt и соавт., 2000).

В МЦРМ обратились 3 семьи, в которых мужчины являются носителями структурной хромосомной перестройки с участием длинного плеча Y-хромосомы (в 2 случаях — транслокация между хромосомами Y и 15 и в 1 — транслокация между хромосомами Y и 22), для проведения цикла ЭКО с преимплантационным генетическим тестированием и дальнейшим переносом эмбрионов со сбалансированным геномом. Кариотипирование проводили по препаратам метафазных хромосом из лимфоцитов периферической крови. Для уточнения точек разрыва на хромосомах и подтверждения хромосомспецифичности используемых зондов использовали метод FISH. Выбор метода исследования был обусловлен характером материала, вовлеченного в перестройку (сателлитные последовательности, не поддающиеся

анализу методами aCGH и NGS). Дополнительно анализировали 7 хромосом, не вовлеченных в перестройку (13, 14, 16, 18, 21, 15 или 22, X). Анализ типов сегрегации хромосом проводили на бластомерах эмбрионов 3-го дня развития, полученных при биопсии в пяти циклах ВРТ. Средний возраст пациентов $36 \pm 2,8$ года у мужчин и $34,25 \pm 1,4$ года у женщин. Всего было проанализировано 42 бластомера. В 43% клеток выявлен «совместный-1» тип сегрегации хромосом, при котором в гаметы попадали дериватная аутосома и с одинаковой частотой X или Y хромосома. В 10% клеток наблюдали тип сегрегации 3:1, без преимущественного наследования дериватной аутосомы. В 21% клеток тип расхождения определить не удалось вследствие мозаичного и полиплоидного кариотипов. 45% проанализированных клеток (19 из 42) оказались анеуплоидными по аутосомам, не вовлеченным в перестройку, что может быть связано с межхромосомным эффектом.

Согласно полученным данным, у носителей Y/15 или Y/22 транслокаций наблюдается преимущественное наследование дериватной аутосомы, что может быть связано с нарушением формирования полового бивалента. В 2 семьях по результатам ПГТ сбалансированных эмбрионов получено не было. В 3-й семье по желанию супругов был проведен перенос двух эмбрионов мужского пола, сбалансированных по вовлеченным в транслокацию хромосомам и не содержащим дериватную аутосому, была зафиксирована клиническая беременность, которая пролонгируется в настоящее время.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (№18-34-00279).

* * *

ПРЕИМПЛАНТАЦИОННЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ АНЕУПЛОИДИЙ МЕТОДОМ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ГЕНОМНОЙ ГИБРИДИЗАЦИИ НА ЧИПАХ. ОПЫТ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ

Т.Е. Серебренникова, Е.А. Глазырина

ООО «Проген», медико-генетический центр, Россия

Преимплантационный генетический скрининг (ПГС) анеуплоидий — современный инструмент профилактики врожденных заболеваний у будущего ребенка в программе вспомогательных репродуктивных технологий и путь к повышению результативности протоколов экстракорпорального оплодотворения, особенно среди пациенток старшей репродуктивной группы.

Цель исследования — оценка структуры хромосомных нарушений среди исследованных эмбрионов и соответственно анализ вклада геномных и хромосомных мутаций в происхождение патологии.

Материал и методы. Проведено исследование генетического материала 3445 эмбрионов от 1344 пациенток. Биопсия трофэктодермы эмбриона проводилась на 3–6-е (преимущественно 5-е) сутки его развития с помощью лазерного или механического методов. Полногеномная амплификация материала проведена согласно протоколам Qiagen (REPLI-g SC WGA) и Rubicon Genomics. Контроль полногеномной амплификации (ПГА) — во всех случаях с использованием флуориметра Qubit. Далее было проведено флуоресцентное мечение продуктов полногеномной амплификации образцов, прошедших контроль ПГА. Флуоресцентная ДНК была гибридизована с микроматрицами GenetiSure согласно протоколу компании «Agilent».

Результаты. Хромосомные аномалии выявлены в 59% исследуемых образцов. В структуре выявленных аномалий основные жизнеспособные трисомии по хромосомам 21, 18, 13 составили лишь 17%, основная же часть диагностированных хромосомных нарушений была представлена практически в равной мере множественными анеуплоидиями (аутосом и половых хромосом) и другими трисомиями аутосом (чаще 16 и 22), суммарно составившими 68% от всех выявленных аномалий. Частота диагностированных моносомий аутосом не превысила 8%. Эти группы нарушений являются нежизнеспособными, и такие беременности заканчиваются невынашиванием на ранних сроках, поэтому их профилактика в программе ЭКО является особенно значимой для повышения результативности протокола. В 5% случаев выявлены частичные делеции/дупликации, которые также не рекомендуются к подсадке из-за высокого риска формирования у детей микроделеционных/микродупликационных синдромов, при которых отмечаются специфические фенотипические проявления и развитие умственной отсталости. 2% случаев — хромосомный мозаицизм и редко встречающиеся анеуплоидии половых хромосом. 41% эмбрионов имел нормальный молекулярный кариотип.

Выводы. Основной вклад в появление хромосомных аномалий исследуемых эмбрионов вносят спонтанно возникающие мутации на уровне генома, которые в большинстве случаев происходят с участием аутосом, анеуплоидии по которым не приводят к живорождению. Поэтому для повышения результативности ЭКО, получения хорошего прогноза по вынашиванию индуцированной беременности и снижения популяционного генетического груза необходимо преимплантационное генетическое тестирование полного хромосомного набора эмбрионального материала современными молекулярно-генетическими методами.

* * *

ПРОВЕДЕНИЕ ПГТ У ПАЦИЕНТОК С РИСКАМИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ПАТОЛОГИЙ (СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ)

К.В. Краснопольская¹, Н.И. Сесина², Е.Ю. Воскобоева³,
Г.В. Бадалян⁴, Т.В. Бочарова⁵

¹ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия; ²Международная клиника «Семья», Москва, Россия; ³Медико-генетический научный центр РАМН, Москва, Россия; Клинико-диагностическая лаборатория репродукции человека «Прогресс Лаб», Москва, Россия; ⁴Международная клиника «Семья», Москва, Россия; ⁵ООО ПРИОР КЛИНИКА, Москва, Россия

На сегодняшний день ПГТ (преимплантационное генетическое тестирование) является перспективным методом, позволяющим увеличить вероятность рождения детей без генетических и/или хромосомных патологий в ходе программы ЭКО. Проведение ПГТ может быть причиной проведения циклов ЭКО у пациенток, не страдающих бесплодием, однако являющихся носителями моногенных генетических заболеваний (ПГТ-М) или структурных хромосомных перестроек (ПГТ-СП), обуславливающих повышенные риски невынашивания беременности и рождение детей с наследственной патологией. Также проведение ПГТ эмбрионов на носительство анеуплоидий (ПГТ-А) показано пациенткам позднего репродуктивного возраста, имеющим высокие возрастные риски рождения детей с хромосомной патологией.

Цель исследования — оценить эффективность переноса эмбрионов, диагностированных как здоровые, в ходе преимплантационного генетического тестирования в группах пациенток с носительством моногенных заболеваний, наследственными структурными перестройками хромосом и пациенток, эмбрионы которых тестированы на анеуплоидии.

Материал и методы. За период с января 2017 г. по май 2018 г. проведено всего 156 циклов, сопровождавшихся ПГТ (15 ПГТ-СП, 14 ПГТ-М, 127 ПГТ-А). Средний возраст пациенток в группах составил 31,1, 31,4 и 36,4 года соответственно. Биопсию трофэктодермы проводили на 5–6-е сутки развития эмбрионов с морфологической оценкой 3–6 АА-ВВ. Всего было биоптировано 477 эмбрионов. Молекулярно-генетический анализ проводили методом КФ-ПЦР после реакции полногеномной амплификации. Эмбрионы витрифицировали в течение 1–3 ч после биопсии. После определения генетического статуса эмбрионов был проведен перенос здоровых эмбрионов в криоцикле. Количество эмбрионов на перенос составило в группе ПГТ-СП — 1,08, ПГТ-М — 1,36, ПГТ-А — 1,57.

Результаты. После проведения 129 переносов эмбрионов (15 ПГТ-СП, 15 ПГТ-М, 99 ПГТ-А) наступило 47 клинических беременностей: 7 ПГТ-СП (ЧНБ=46,7%), 6 ПГТ-М (ЧНБ=40%), 34 ПГТ-А (ЧНБ=38,2%). Развитие 6 бе-

ременностей остановилось на раннем сроке 6—7 нед, из них в 2 случаях отмечена анэмбриония. Одна замершая беременность отмечена в группе ПГТ-М, что составило 16,6% от всех наступивших беременностей. В группе ПГТ-СП потери беременности не отмечены. В группе ПГТ-А остановились в развитии 5 (14,7%) беременностей, в 2 (5,9%) из них отмечена анэмбриония. В настоящий момент 11 беременностей завершились своевременным рождением 11 здоровых детей, 1 беременность окончилась преждевременными родами на сроке 28 нед. У 17 пациенток в настоящее время беременность прогрессирует. Ни в одном случае не было отмечено проявления генетической или хромосомной патологии плода. Показано совпадение хромосомного/генетического статуса у всех рожденных детей после проведения диагностики с определенным в ПГТ.

Выводы. При проведении циклов ЭКО у пациенток с рисками хромосомных или генетических аномалий потомства целесообразно проведение ПГТ с целью предотвращения рождения детей с хромосомной или генетической патологией.

* * *

АНАЛИЗ РИСКА НЕКОРРЕКТНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПГТ ПО ПРИЧИНЕ МОЗАИЦИЗМА

Т.Г. Хряпенкова¹, Ю.М. Зинина¹, М.Н. Трошина¹, К.А. Ильин¹,
Н.О. Либман², Е.А. Померанцева², Р.А. Биканов²

¹Дом планирования семьи; Клиника GMS ЭКО, Москва, Россия; ²Центр генетики и репродуктивной медицины «Генетико», Москва, Россия

В настоящее время мозаицизм выявляется в 5—20% бластоцист и зависит от метода исследования (А. Karalbo, 2017; S. Munne, 2017). Доля абортусов с диплоидно-анеуплоидным мозаичным кариотипом в I триместре беременности составляет 66% от общего количества спонтанных абортусов с анеуплоидным кариотипом (А. Кашеварова, 2010).

Цель исследования — явление мозаицизма вносит весомый вклад в патологическое развитие беременности. Однако вопрос, является ли мозаицизм на ранних этапах развития эмбриона до какой-то степени вариантом нормы, остается открытым.

Материал и методы. В данной работе описаны результаты повторного ПГТ 10 эмбрионов, признанных анеуплоидными по первичному заключению генетической лаборатории. Эмбрионам соответствовали следующие анеуплоидии: 1 и 2 — трисомия по 15 хромосоме; 3 — трисомия по 12; 4 — трисомия по 8; 5 — трисомия по 21; 6 — трисомия по 16; 7 — трисомия по 19; 8 — моносомия по 10; 9 — моносомия по 21; 10 — моносомия по половым хромосо-

мам (ХО). Все эмбрионы были разделены на трофэктодермальную часть и часть, содержащую внутреннюю клеточную массу (ВКМ) — эмбриональную, каждая из которых была проанализирована по отдельности. Также анализировались отдельно бластомеры, не вошедшие в формирование бластоцисты (у эмбрионов 2 и 3). Анализ эмбрионов на численные хромосомные аномалии проводился методом сравнительной геномной гибридизации на микроматрицах с разрешением 20 Мб.

Результаты. Анализ трофэктодермальной и эмбриональной частей 5* эмбрионов (1, 2, 3, 5, 6) показал полное совпадение с первичными результатами ПГТ, полученными после биопсии трофэктодермы в рамках проведения программы ВРТ с ПГТ. В то же время бластомеры, не вошедшие в формирование бластоцисты, имевшиеся у эмбрионов 2 и 3, показали анеуплоидный и хаотичный профили, отличные от других клеток эмбриона. Повторный анализ трофэктодермальной части эмбриона 4, первичные результаты которого свидетельствовали о трисомии по 8 хромосоме, показал нормальный профиль. Тогда как в эмбриональной части этого эмбриона был обнаружен высокий уровень мозаицизма моносомии по 8 хромосоме.

Выводы. Совпадение результатов первичного анализа с повторными у части эмбрионов могут свидетельствовать либо об отсутствии мозаицизма, либо о чрезвычайно низком его уровне. В данном случае это невозможно подтвердить, так как большое количество клеток в исследуемых частях эмбриона дает возможность выравнить профиль по преобладающим вариантам. Расхождение результатов первичного и повторного ПГТ с высоким уровнем мозаицизма в ответе эмбриона 4 лишней раз подтверждает, что существует неизбежный риск ложноположительных и ложноотрицательных результатов при проведении ПГТ на ранних стадиях развития эмбриона.

**На момент подачи тезисов анализ был завершен для 6 эмбрионов из 10.*

* * *

ПРИМЕНЕНИЕ ПГТ-М ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

**Н.А. Широкова, С.О. Жикривецкая, А.А. Орлова,
Е.В. Мусатова, Е.А. Померанцева**

ООО ЦГРМ «Генетико», Москва, Россия

Поликистоз почек — генетическое заболевание, связанное с кистозным перерождением паренхимы почек. Манифестировать заболевание может у плода, в младенчестве, детстве и во взрослом возрасте. По форме наследования различают доминантную и рецессивную форму. Причинами заболевания при доминантном поликистозе почек являются патогенные варианты в

генах *PKD1*, *PKD2* и *GANAB*, при рецессивном — в *PKHD1*. При наличии заболевания в цикле ЭКО семьи предпочитают проводить тестирование патогенных вариантов у эмбрионов.

Цель исследования — преимплантационное генетическое тестирование на моногенную патологию (ПГТ-М) само по себе осложнено особенностями биоматериала в виде единичных клеток и зачастую связано с выпадением аллелей (ADO), повышенной вероятностью контаминации биоматериала, низкой эффективностью амплификации. Кроме всех перечисленных особенностей, в случае разработки тест-систем для выявления патогенных вариантов в гене *PKD1* надо учитывать наличие псевдогенов, чтобы избежать ошибок диагностики.

Материал и методы. ПГТ-М было проведено в 2 семьях с патогенными вариантами в гене *PKD1* и семье с патогенными вариантами в гене *PKHD1*. Гаплотипирование семей проводилось путем анализа наследования STR-маркеров (фрагментный анализ с помощью капиллярного электрофореза), детекция патогенного варианта — методом ПЦР-ПДРФ. Рестрикционный анализ также использовался для отличия продуктов амплификации с гена *PKD1* от псевдогенов.

Результаты. Для всех семей был проведен предварительный сегрегационный анализ с помощью тест-систем, в ходе которого выявили аллели полиморфных маркеров, сцепленные с патогенным аллелем генетического варианта. Для поиска патогенных вариантов в гене *PKD1*, находящихся в 1—32-м экзонах, из-за наличия гомологичных последовательностей в псевдогенах применяют метод амплификации длинных фрагментов. Так как этот метод не может быть использован для работы с единичными клетками, а в ходе обычной ПЦР преимущественно нарабатываются продукты с псевдогенов, для амплификации гена *PKD1* использовалась ПЦР со снижением температуры отжига «touchdown», что значительно увеличило специфичность реакции и подтвердилось рестрикционным анализом. Таким образом, мы смогли достоверно детектировать наличие или отсутствие патологического варианта у эмбрионов, а также предварительно проверили его наличие у пациента, подтвердив, что он находится именно в гене и не является ошибкой диагностики на предыдущих этапах.

ПГТ-М было выполнено в 3 циклах ЭКО для семьи с доминантным поликистозом почек и в 1 цикле для семьи с рецессивным поликистозом почек. Из 8 исследованных эмбрионов 4 были рекомендованы для переноса по результатам ПГТ-М вместе с анализом на хромосомные аномалии.

Выводы. ПГТ моногенного заболевания является эффективным инструментом профилактики редких наследственных заболеваний. Современные методы анализа и универсальные тест-системы позволяют проводить анализ патогенных вариантов с высокой точностью. Кроме того, преимплантационный скрининг на хромосомные аномалии для нормальных по результатам

ПГТ-М эмбрионов позволяет повысить эффективность ЭКО даже в случае полного репродуктивного здоровья пары.

* * *

АНАЛИЗ МУТАЦИЙ ГЕНА *CFTR* ПРИ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ И ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕТОДАМИ ВРТ

Е.В. Соловьева¹, Д.А. Татару², О.Г. Преда², В.Г. Артюхова²,
А.Г. Секира², В.Ю. Деревьева², Н.А. Махалова²,
А.В. Новосельцева², И.В. Рендашкин², Т.А. Зайцева²

¹Томский НИМЦ НИИ медицинской генетики, Томск, Россия;

²Красноярский центр репродуктивной медицины, Красноярск, Россия

Исследование мутаций гена *CFTR* (трансмембранного регулятора муковисцидоза) рекомендовано наряду с муковисцидозом при аплазии семявыносящих протоков. Ассоциация мутаций гена *CFTR* с другими формами мужского бесплодия остается неясной. Кроме того, варьирует интерпретация клинического значения некоторых генетических вариантов, в частности аллеля 5Т. Данные о лечении пациентов с азооспермией, связанной с мутациями гена *CFTR*, методами ВРТ в настоящее время только накапливаются.

Цель исследования — изучение мутаций и поли-Т-полиморфизма гена *CFTR* у мужчин с бесплодием и анализ результатов лечения методами ВРТ в случае компаундного генотипа мужчины.

Материал и методы. В исследование включены результаты генотипирования 2146 неродственных мужчин (18—59 лет) с репродуктивными нарушениями в супружеской паре. Параметры эякулята изучены у 1820 обследованных. Исходы лечения методами ВРТ проанализированы для 8 супружеских пар с компаундным генотипом у мужчины. Молекулярно-генетический анализ гена *CFTR* включал исследование 16 частых мутаций методами ПЦР и рестрикционного анализа. Для анализа поли-Т-полиморфизма интрона 8 применяли фрагментный анализ с использованием собственной разработки. Эякулят исследовали согласно стандартным критериям ВОЗ. Лечение бесплодия проводили методом ЭКО/ИКСИ с использованием собственных тестикулярных сперматозоидов (ТС), либо с использованием донорских сперматозоидов (ДС) методом внутриматочной инсеминации (ИИ), либо ЭКО/ИКСИ. Стимуляция суперовуляции женщинам (28—37 лет) проводилась по стандартным протоколам.

Результаты. Среди обследованных мужчин выявлено 12 случаев двух мутаций в генотипе. Все компаундные генотипы содержали одну «тяжелую», другую «мягкую» мутацию и сочетались с азооспермией у мужчины. У 4,2%

мужчин обнаружена одна мутация; параметры эякулята в этой группе варьировали от нормозооспермии до азооспермии. При анализе интрона 8 был разработан и использован метод молекулярного гаплотипирования локуса, содержащего поли-Т-полиморфизм и предшествующие TG-повторы, модифицирующие влияние аллеля 5T. К мутациям были отнесены только варианты 5T-12TG и 5T-13TG. Частота мутаций гена *CFTR* была достоверно выше в группе лиц с азооспермией в сравнении с олигозооспермией, тяжелой олигозооспермией, астенозооспермией и нормозооспермией. Для случаев супружеских пар с компаундным генотипом у мужчины выполнено 13 лечебных циклов ЭКО/ИКСИ и 2 — искусственной инсеминации с ДС. У женщин из этих супружеских пар мутации не были найдены. Во всех случаях при биопсии яичек получены ТС приемлемого для ИКСИ качества. Беременности и роды получены в 7 из 8 супружеских пар.

Выводы. Полученные нами данные позволяют рекомендовать анализ мутаций гена *CFTR* при азооспермии. При тестировании важно применять адаптированную панель мутаций, в том числе дифференцированную диагностику аллеля 5T—12/13TG. Мужчины с азооспермией, имеющие компаундный генотип по мутациям гена *CFTR* имеют хорошие шансы успешной программы ЭКО/ИКСИ с использованием собственных тестикулярных сперматозоидов.



БЕРЕМЕННОСТЬ И ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ВРТ

РОДЫ В 35 ЛЕТ: ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА, ТЕЧЕНИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ

**Е.В. Тимохина, А.Н. Стрижаков, С.М. Ибрагимова,
Я.О. Мартиросян, Е.А. Подлесная**

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России,
(Сеченовский университет), Москва, Россия

Тенденция последнего десятилетия — увеличение возраста наступления первой беременности и родов. Появляется значительное количество первородящих в возрасте 35 лет и старше. Появляется закономерный вопрос — какие особенности течения беременности и родов имеются у данной категории женщин, а также как часто возникают у них осложнения беременности и родов.

Цель исследования — оценка течения беременности и родов у первородящих женщин 35 лет и старше.

Материал и методы. В рассматриваемую когорту пациенток вошли 33 первородящие в возрасте ≥ 35 лет, находившиеся под нашим наблюдением в период с января по апрель 2017 г.

Результаты. За исследуемый период 1832 женщины рожали в нашей больнице; 30 (1,64%) этих женщин были первородящие в возрасте ≥ 35 лет на момент наблюдения. Из соматических заболеваний наиболее часто встречались хронический цистит (10%), хронический пиелонефрит (10%) и гипотиреоз (6,7%). Среди особенностей акушерско-гинекологического анамнеза: первичное бесплодие (13%), резекция одного яичника в анамнезе (13%), миома матки неоперированная (13%), миома матки оперированная (16,7%), неразвивающаяся беременность в анамнезе (13%). Беременность была первой у 17 (56,7%) женщин. Беременность наступила в результате вспомогательных репродуктивных технологий у 4 женщин (у 3 в результате ЭКО, у 1 в результате внутриматочной инсеминации). Самыми частыми отклонениями от нормального течения беременности были угроза прерывания беременности в I триместре (23%), угроза прерывания беременности во II триместре (16,7%). При этом обращает на себя внимание тот факт, что и задержка роста плода, и плацентарная недостаточность наблюдались всего у 3,3% женщин. Крупный плод наблюдали у 13,3% женщин. Роды были своевременными у 76,7% женщин, преждевременными — у 23%. Ранних преждевременных родов не было. Роды через естественные родовые пути проведены у 33,3% женщин, путем кесарева сечения — у 66,7% (из них у 23,1% — кесарево сечение в пла-

новом порядке, у 76,9% — в срочном и экстренном). Наиболее частым показанием к плановому кесареву сечению был осложненный акушерско-гинекологический анамнез (76,3%); к срочному и экстренному — осложненный акушерско-гинекологический анамнез, признаки страдания плода, преждевременное излитие околоплодных вод при неготовности родовых путей к родам. У новорожденных нормальная масса тела отмечалась при одноплодной беременности у 74,1%, низкая масса тела — у 7,4%, макросомия — у 18,5%. Оценка по шкале Апгар новорожденных от одноплодной беременности имела следующие показатели: на 1-й минуте 8 баллов и более отмечалось у 77,8% новорожденных, на 5-й минуте 8 баллов и более — у 96,3%. Остальные на 1-й и 5-й минутах имели 6 или 7 баллов.

Выводы. Течение беременности у пациенток старше 35 лет характеризуется высокой частотой угрозы прерывания беременности (16,7%), а также макросомией плода (13,3%). Частота своевременных родов составила 76,7%, преждевременных — 23,3%. Частота операций кесарева сечения больше в 2,3 раза, чем в популяции. Большинство операций кесарева сечения проводится по срочным и экстренным показаниям в связи с осложненным акушерско-гинекологическим анамнезом, признаками страдания плода, преждевременным излитием околоплодных вод при неготовности родовых путей к родам.

* * *

МОНОЗИГОТНАЯ МНОГОПЛОДНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ В РЕЗУЛЬТАТЕ ЭКО. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МОНОХОРИАЛЬНОЙ ТЕТРААМНИОТИЧЕСКОЙ ЧЕТВЕРНИ

Е.Е. Захарова, В.В. Залетова

Медицинская клиника МАМА, Москва, Россия

В результате ЭКО с селективным переносом эмбриона получена монохориальная тетраамниотическая беременность четырьмя плодами, завершившаяся родами. Случай является уникальным и вторым в мировой практике, исходя из опубликованных данных. Одновременно с этим это частный случай монозиготной многоплодной беременности, наиболее распространенным вариантом которой является монохориальная диамниотическая двойня. В настоящее время в мировой научной литературе представлен обширный массив данных относительно явления монозиготной многоплодной беременности. Опубликованные данные получены как на основе фундаментальных исследований раннего эмбриогенеза млекопитающих, так и на базе клинических результатов.

Цель исследования — на основе данных литературы проанализировать возможные механизмы формирования монозиготной многоплодной бере-

менности, в том числе монохориальных гетероамниотических близнецов (примером является описанный нами случай монохориальной тетраамниотической четверни). Исследовать данные относительно возможного влияния процедуры ЭКО, в частности ее эмбриологического этапа, на возникновение указанного феномена.

Материал и методы. Обзор данных литературы.

Результаты. Проанализированы возможные механизмы возникновения монозиготных близнецов, в том числе при проведении ЭКО. Так, механизм образования монохориальных гетероамниотических близнецов описанного нами случая может быть реализован в период с начала компактизации морулы до момента гастрюляции. В основе этого явления могут лежать как спонтанные нарушения молекулярных механизмов дифференцировки и морфогенеза, так и влияние предполагаемых индуцирующих факторов ЭКО.

Выводы. Исходя из известных особенностей эмбриогенеза у человека, в большинстве случаев механизмы формирования монозиготных близнецов имеют теоретическое объяснение. Однако остаются неизвестными факторы, влияющие на запуск того или иного механизма, которые могут быть как индуцированными микроманипуляциями при ЭКО, так и спонтанными. Данное обстоятельство накладывает ограничение на возможность объективного анализа данных, полученных при проведении ВРТ, и не позволяет сделать однозначных выводов относительно прямой связи между факторами риска и формированием монозиготных близнецов в результате ЭКО.

* * *

ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ НЕИНВАЗИВНОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЛОДА ПО ТЕХНОЛОГИИ PRENETIX (HARMONY) В РОССИИ

**А.И. Петрова, Н.А. Вытнова, Е.А. Померанцева,
А.И. Трушина, Н.В. Ветрова**

ЦГРМ «Генетико», Москва, Россия

Обнаружение внеклеточной ДНК плода в крови матери и развитие технологий, позволяющих определять по ее количеству наличие хромосомных аномалий, привели к распространению нового метода — неинвазивному пренатальному скринингу (НИПТ). Показаны высокая точность и эффективность данного подхода в обнаружении наиболее частых анеуплоидий плода (синдромы Дауна, Эдвардса, Патау, Тернера и др.). На данный момент НИПТ не сертифицирован в России и информация о клинических результатах применения метода представлена недостаточно. Однако трансфер технологии выполнения НИПТ Prenetix (Harmony) в Россию повышает доступность дан-

ного исследования и дает возможность внедрения НИПТ в практику пренатального скрининга.

Материал и методы. С конца 2013 г. были проведены 8192 исследования крови беременных женщин со сроком гестации не менее 10 нед. До июня 2017 г. все анализы выполнялись в лаборатории производителя технологии в США, и их количество составило 4296 образцов. В июне 2017 г. был произведен трансфер технологии в лабораторный комплекс «Генетико» в РФ, что позволило выполнять полный цикл анализа самостоятельно. Метод основан на проведении анализа целевых участков исследуемых хромосом плода и матери на специализированных микрочипах с последующей статистической обработкой полученных данных. За 1 год работы лаборатории на территории России были выполнены исследования для 3896 пациентов. Расчет риска наличия анеуплоидий производится с использованием биоинформатического алгоритма FORTE, который учитывает индивидуальные данные пациентов.

Результаты. Выполнено в лабораторном комплексе «Генетико».

Синдром	Выявлено	Подтверждено (из известных исходов беременностей)	Ложноположительный результат	Ложноотрицательный результат
T21	99	22	0	2
T18	10	3	0	0
T13	5	1	0	0
X0	5	1	0	0
XXY	3	0	0	0
XXX	1	0	0	0
XYY	4	0	0	0
Всего	127	27	0	2

В лабораторном комплексе «Генетико» было проведено исследование для 3896 беременных женщин. Выявлено 127 случаев с рисками наличия хромосомных аномалий (3,3% от количества проведенных анализов). При этом 99 (>99%) случаев обнаружения высокого риска указывали на синдром Дауна. После инвазивной диагностики 15 случаев были подтверждены кариотипированием. По остальным исследованиям исходы пока неизвестны. Высокий (более 99%) и промежуточный (1—99%) риск наличия анеуплоидий был выявлен как в возрастной группе женщин старше 35 лет (65%), так и у женщин до 35 (35%).

Выводы. Наиболее частая хромосомная патология — синдром Дауна, далее — синдромы Эдвардса, Патау, Тернера, Клайнфелтера и другие анеуплоидии по половым хромосомам соответственно количеству обнаружений. Патология по ауто索мам практически всегда определялась с вероятностью свыше 99%, анеуплоидии по половым хромосомам определялись у пациентов как с вероятностью 99%, так и с промежуточным риском.

* * *

НОВОРОЖДЕННЫЕ ПОСЛЕ ЭКО: ОПРАВДАНЫ ЛИ ЗАТРАТЫ?

**О.Ф. Серова, Е.Б. Рудакова, Е.Е. Еременко,
М.В. Царегородцева, А.С. Петрова, Н.В. Шутикова**

Московский областной перинатальный центр, Балашиха, Россия

Репродуктивная медицина сегодня является одним из наиболее социально значимых разделов здравоохранения. В связи с государственной поддержкой современных репродуктивных технологий (программы экстракорпорального оплодотворения — ЭКО), применяемых в лечении бесплодия в браке, встает вопрос об эффективности использования вложенных финансовых средств, их влиянии на демографические показатели, и в частности на рождаемость. Нельзя не отметить, что широкое внедрение ЭКО приводит к рождению все большего количества детей, и их число во всем мире уже превышает 5 млн. Эта же тенденция прослеживается и в нашей стране. Уже в 2016 г. в РФ после ЭКО родились 22 396 детей, что составило 1,2% от всех родов, в то время как, например, в 2015 г. роды после ЭКО составляли менее 1%. Общеизвестно, что на окончательные показатели эффективности ЭКО — «take home baby» и состояние новорожденных влияют многие факторы. Особое внимание, кроме хорошего оснащения отделений ВРТ и профессионализма репродуктологов, должно уделяться подготовке пациентов к программам ЭКО, ведению беременности и выхаживанию новорожденных.

Материал и методы. Нами проанализированы результаты программ ЭКО, проведенных за счет средств ОМС в 2014—2017 гг. и 6 мес в 2018 г., по некоторым критериям в Московской области в целом, а в основном в Московском областном перинатальном центре (перинатальный центр 3-го уровня), одном из двух ведущих родовспомогательных учреждений Московской области. Оценивались следующие показатели: эффективность программ ЭКО, количество родов, в том числе преждевременных, путем операции кесарева сечения и многоплодных, состояние новорожденных при рождении, перинатальная и ранняя неонатальная смертность.

Результаты. В Московской области, одном из крупнейших регионов России, с 2013 г. внедряется лечение бесплодия методом ЭКО за счет средств ОМС. Начиная с 2014 г. абсолютное большинство циклов ЭКО проводится с этим вариантом государственной поддержки. Количество таких циклов ЭКО увеличилось с 2176 в 2015 г. до 3633 в 2017 г. с эффективностью по наступлению беременности 35,0—35,3%. Если в 2013 г. в Московской области роды после ЭКО составили 0,9% от всех родов, то уже в 2017 г. — 1,6%, а за 6 мес 2018 г. — 2,2%. Преждевременные роды за 6 мес 2018 г. произошли у 6,6% рожениц, после ЭКО — у 13,3%.

В Московском областном перинатальном центре в течение 7 лет, особенно в последние 4 года, активно функционирует отделение вспомога-

тельных репродуктивных технологий (ВРТ). Количество проведенных программ ЭКО за счет средств ОМС увеличилось со 149 в 2014 г. до 648 в 2017 г. с эффективностью по наступлению беременности от 26 до 38,2% на цикл. За 6 мес 2018 г. закончено 448 программ ВРТ. Количество родов после ЭКО с 2014 по 2017 г. увеличилось в 2,2 раза, при этом количество многоплодных родов снизилось с 32,7 до 18,9%. Постепенно снижается процент оперативного родоразрешения: с 90% в 2014 г. до 68% в 2018 г. В перинатальном центре в течение последних 3 лет внедрена система «замкнутого круга» по наблюдению за беременными после ЭКО, в основном с целью профилактики преждевременных родов, особенно очень ранних и ранних преждевременных родов, а также в течение многих лет отработана система выхаживания новорожденных. Это привело к снижению преждевременных родов с 33,6% в 2014 г. до 16,6% в 2018 г., а очень ранних и ранних преждевременных родов — с 16,3 до 6,3%. С увеличением количества родов увеличилось и количество рожденных детей со 153 в 2014 г. до 332 в 2017 г., при этом перинатальная смертность снизилась соответственно с 19,6 до 3,0 на 1000 рожденных живыми и мертвыми, а за 6 мес 2018 г. не было ни одного случая перинатальной смертности. Что касается состояния родившихся детей, то оценка по шкале Апгар сразу после родов и на 5-й минуте свидетельствует о значительном его улучшении. Если в 2014 г. удельный вес детей с оценкой по шкале Апгар ниже 8—9 баллов составлял 42,3%, то за 6 мес 2018 г. составил всего лишь 13,3%. Показатель «take home baby» из расчета количества детей на цикл по отделению ВРТ Московского областного перинатального центра постоянно растет: с 28% в 2014 г. до 36,6% в 2017 г.

Выводы. Программы ЭКО, проводимые за счет средств ФОМС в Московской области в целом и Московском областном перинатальном центре в частности, выполняют свою роль метода лечения бесплодия в браке с эффективностью на уровне среднемировых показателей и одновременно постепенно оказывают положительное влияние на рождаемость в регионе. Увеличение проведенных циклов ЭКО приводит к увеличению числа рожденных детей, а высокопрофессиональное ведение беременности, родов и новорожденных позволяет обеспечить им хороший уровень здоровья. Оценку оправданности финансовых затрат, видимо, не следует проводить по схеме «рубль за рубль сегодня», поскольку у проблемы бесплодия в браке, кроме финансовых, есть еще психологические и социальные аспекты. Немаловажным является и факт появления новых плюсов в отдаленном будущем, связанных с трудовой деятельностью рождающихся в настоящее время детей.

* * *

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ МЕТОДОМ ПЛАЗМАФЕРЕЗА

**К.Ю. Сагамонова, С.М. Арабаджан, М.В. Левченко,
Т.А. Казанцева, О.С. Золотых, А.А. Клепикова,
С.Н. Пивоварчик**

ООО «Центр репродукции человека и ЭКО», Ростов-на-Дону, Россия

Коррекция нарушений гемостаза во время беременности часто является наиболее важной задачей сохранения беременности. Нарушения в системе гемостаза тромбофилического характера и высокий уровень антифосфолипидных антител (АФА) являются одной из причин репродуктивных потерь (привычное невынашивание, неразвивающаяся беременность, антенатальная гибель плода, преждевременные роды, задержка развития внутриутробного плода). В литературе имеются данные об эффективности проведения лечебного плазмафереза (ПФ), позволяющего эффективно устранять нарушения в системе гемостаза и существенно уменьшить уровень АФА у больных с антифосфолипидным синдромом. Нами проведен анализ эффективности метода плазмафереза в комплексной терапии у беременных с нарушениями гемостаза и высоким уровнем антифосфолипидных антител.

Материал и методы. Исследования проводились у 78 беременных на разных сроках беременности. Возраст беременных от 22 до 37 лет. Курс лечения состоял из трех сеансов плазмафереза, плазмозамещение осуществлялось раствором стерофундина. Операцию плазмафереза проводили на аппарате Haemonetics. Основным показанием для назначения сеансов плазмафереза являлось повышение уровня АФА в крови выше нормальных значений (антикардиолипиновые антитела классов IgG и/или IgM) при повторном обследовании, а также при отсутствии эффекта от проводимой терапии (низкомолекулярные гепарины, инфузионная терапия).

Результаты. Анализ проведенных исследований подтверждает эффективность использования метода плазмафереза в комплексе лечения беременных с нарушениями гемостаза и высоким уровнем АФА. После проведенных сеансов ПФ наблюдалось снижение уровня АФА, причем у 65 беременных было проведено по 3 сеанса, у 12 — была необходимость в проведении 5 сеансов ПФ. У всех беременных наблюдалось повышение агрегационной активности тромбоцитов и числа тромбоцитов, повышение уровня фибриногена, гиперкоагуляция, повышение маркеров тромбофилии (D-димер) и продуктов деградации фибрина/фибриногена. Метод плазмафереза позволил стабилизировать систему гемостаза с нормализацией всех исследуемых показателей.

Выводы. Проведенные исследования позволяют сделать вывод о том, что использование метода плазмафереза в комплексе лечения способствует коррекции нарушений гемостаза и снижению уровня антифосфолипидных антител до нормальных величин. Необходимо отметить высокую эффективность метода у беременных.

★ ★ ★

РИСКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ ВРТ

«OHSS-FREE CLINICS» — МЕЧТА ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ? ПРОТОКОЛ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ ДЛЯ ЖЕНЩИН С ОСОБО ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

Э. Амбарцумян, Р. Чзмачян

Fertility Center, Центр репродукции человека, Ереванский государственный медицинский университет, Ереван, Армения

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) считается одним из наиболее серьезных осложнений ЭКО, угрожающих жизни пациенток. Основным фактором риска для СГЯ является синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Недавно среди женщин, страдающих СПКЯ, была выделена субпопуляция, таргетная группа, особенно чувствительная к СГЯ. В частности, было выявлено, что при уровне в крови анти-мюллера гормона (АМГ) выше 6,0 нг/мл риск развития СГЯ у таких женщин возрастает в 9 раз. К маркерам высокого риска развития СГЯ в программах ЭКО относят также высокое количество антральных фолликулов (КАФ) и низкий индекс массы тела (ИМТ).

Тем не менее общепризнанные и эффективные методы профилактики СГЯ для указанного контингента женщин в литературе отсутствуют.

Цель исследования — разработать протокол контролируемой стимуляции яичников (КСЯ) для женщин с СПКЯ с особенно высоким риском развития СГЯ, исследовать клинический исход, экономическую эффективность и безопасность выработанного протокола в сравнении с общепринятыми методами ведения таких пациенток.

Материал и методы. Проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование. Вмешательство (комплексный протокол стимуляции яичников). Сочетание летрозола (ЛЕ) с низкими дозами гонадотропинов, позднее начало КСЯ с использованием ант-ГнРГ протокола, триггер а-ГнРГ, тактика «freeze all» с подсадкой эмбрионов в последующем цикле.

В программу ЭКО вошли 52 пациентки с СПКЯ в возрасте от 21 года до 38 лет, у которых был выявлен высокий риск развития СГЯ. Последний оценивался по уровню сывороточного АМН >5 нг/мл, КАФ >15 и низким показателям ИМТ. Группа А состояла из 27 женщин с СПКЯ, которые получали стимуляцию гонадотропинами в дозе 150 МЕ начиная с 4-го дня цикла, с добавлением антагонистов при размерах доминантного фолликула 14 мм, триггером а-ГнРГ в дозе 0,3 мкг и заморозкой всех эмбрионов. Женщины указанной группы с 3-го по 7-й дни цикла получали также ЛЕ в дозе 5 мг/сут. В контрольной группе (группа В), состоявшей из 25 женщин с СПКЯ, применялся тот же протокол КСЯ,

однако без добавления ЛЕ. Первичные результаты включали частоту рождения здорового ребенка, а также развития СГЯ легкой и тяжелой степени. Вторичные результаты включали эффективность стимуляции (частота аннулирования начатых циклов), цену стимуляции (количество израсходованных ампул гонадотропинов) и удобство для пациентки (продолжительность КСЯ).

Результаты. Частота рождения живого здорового ребенка в группах А и В составили 34,6 и 32,0% соответственно ($p > 0,1$), свидетельствуя об одинаковой эффективности обоих протоколов. Однако в группе женщин, принимавших ЛЕ, частота СГЯ легкой и умеренной степени была в 5 раз ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$), указывая на высокую эффективность ЛЕ в предупреждении СГЯ. Важно отметить, что ни в основной, ни в контрольной группе случаев тяжелой СГЯ отмечено не было. Интересно также, что применение ЛЕ ассоциировалось со значительно меньшей продолжительностью стимуляции яичников и более низким количеством использованных гонадотропинов. Как в основной, так и контрольной группе, случаев отмены КСЯ не было выявлено.

Выводы. Использование ЛЕ в протоколах ант-ГнРГ является новым эффективным, безопасным и экономичным способом КСЯ женщин с СПКЯ, у которых выявлены маркеры высокого риска развития СГЯ.

* * *

АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ИНДУКЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

**О.В. Лысенко¹, Ю.В. Занько², Т.Д. Надирашвили²,
А.А. Жебентяев¹, Т.А. Рождественская¹**

¹УО ВГМУ, ЦСЗ БИНА, Витебск, Республика Беларусь; ²ЦСЗ БИНА, Витебск, Республика Беларусь

Очень редко в клинической практике встречается такое осложнение, как аллергическая реакция на лекарственные средства, используемые при индукции суперовуляции (ИСО).

Мы хотим вынести на обсуждение клинический случай аллергической реакции на введение цетрореликса ацетата в стандартной дозировке.

Под нашим наблюдением находилась 33-летняя пациентка с первичным бесплодием, абсолютным трубным фактором (маточные трубы удалены по поводу гидросальпинксов с обеих сторон), сниженным овариальным резервом. Из экстрагенитальной патологии — поливалентная лекарственная аллергия, хотя при проведении анестезии во время хирургической лапароскопии осложнений не было.

Учитывая снижение овариального резерва был выбран delayed-протокол, который начинался с введения цетрореликса ацетата. Исходя из анамнестических данных, были проведены проба Шелли и анализ крови на лейколизис на все препараты, планирующиеся при проведении ИСО, — пробы отрицательные. Перед введением цетрореликса ацетата женщина консультирована аллергологом, проведена проба с высоким разведением препарата — распространенная крапивница в сочетании с бронхоспазмом (оказаны стандартные лечебные мероприятия). Пациентка снята с протокола, повторных инъекций цетрореликса ацетата не назначалось.

После повторного консилиума аллергологов решено, что это псевдоаллергическая реакция на вспомогательные компоненты лекарственного средства. Пациентке назначены мембраностабилизаторы — 2-месячный курс.

Далее мы столкнулись с проблемой, где проводить протокол ИСО данной пациентке. Наиболее приемлемым вариантом является госпитализация в аллергологическое отделение многопрофильного стационара со штатным отделением анестезии и реаниматологии, в то время как центры ВРТ чаще существуют отдельно, а удельный вес специализированных центров репродукции в многопрофильных ЛПУ небольшой. Согласовать госпитализацию такой пациентки крайне сложно ввиду отсутствия междисциплинарного взаимодействия аллергологов и репродуктологов. Кроме того, при госпитализации в аллергологическое отделение возникает проблема УЗ-мониторинга, проведения трансвагинальной пункции фолликулов, поскольку отделения этого профиля не укомплектованы необходимым оборудованием, соответственно «репродуктологические» манипуляции возможны при выписке пациентки из аллергологического стационара.

Таким образом, вопрос о тактике ведения пациенток с поливалентной лекарственной аллергией со 100% показаниями для проведения ЭКО до настоящего времени остается открытым.

* * *

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОК С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

К.Ю. Сагамонова, Т.А. Казанцева, О.С. Золотых, М.В. Левченко, А.А. Клепикова, С.М. Арабаджан, С.Н. Пивоварчик

ООО «Центр репродукции человека и ЭКО», Ростов-на-Дону, Россия

Интенсивное развитие новых вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с использованием современных протоколов стимуляции может сопровождаться различными осложнениями, среди которых наиболее агрессивным является синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ). Тяжелые фор-

мы СГЯ характеризуются широким спектром клинико-лабораторных проявлений: гемоконцентрацией, гиповолемией, гиперкоагуляцией, гипопротеемией, нарушением водно-электролитного баланса, прогрессированием абдоминального компартмент-синдрома, гидротораксом, гидроперикардом с развитием полиорганной недостаточности. Проводимая коррекция нарушений метаболизма при тяжелых формах СГЯ не всегда эффективна. При этом наибольший риск наряду с гиповолемией и полисерозитами приобретает выраженная гиперкоагуляция (с развитием тромбоемболических осложнений), которая, несмотря на введение максимальных доз низкомолекулярных гепаринов, не всегда поддается коррекции. В связи с этим нами были обследованы пациентки с тяжелыми формами СГЯ для выявления степени нарушения системы гемостаза и проведения адекватной коррекции.

Материал и методы. Обследованы 17 пациенток с тяжелой формой СГЯ. Все пациентки получали комплексную интенсивную терапию (инфузионная терапия — кристаллоиды и коллоиды, коррекция гипопротеемии, эвакуация асцитической жидкости. Эффективную и безопасную дозу низкомолекулярных гепаринов (НМГ) подбирали индивидуально.

Результаты. У всех обследуемых были выявлены значительные нарушения гомеостаза: выраженная гемоконцентрация, о чем свидетельствовали показатели гематокрита (максимум 51%), лейкоцитоз (максимум $21 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцитоз (максимум $354 \cdot 10^9/\text{л}$), гипопротеемия (минимум 47 г/л) и гипоальбуминемия (минимум 29 г/л), умеренные нарушения водно-электролитного обмена и кислотно-основного состава крови, а также нарушения системы гемостаза (уровень фибриногена максимум 6—7 г/л, РФМК максимум 12 мг, D-димер максимум 6500 нг/мл). Другие показатели гемостаза были в пределах нормальных величин. На фоне проведенного лечения с использованием максимальных дозировок НМГ наблюдалась волнообразная динамика параметров гемостаза в течение 12—18 дней, после которых отмечалась медленная положительная динамика всех показателей свертывания на фоне улучшения других клинико-лабораторных показателей.

Выводы. Анализ проведенных исследований свидетельствует о том, что длительная и малоэффективная терапия СГЯ тяжелой степени, даже при полноценном комплексе проводимых лечебных мероприятий, повышает вероятность усугубления тяжести СГЯ и развития грозных осложнений. Применение НМГ в максимальной лечебной дозе не всегда позволяет достичь необходимого эффекта нормализации показателей гемостаза, но профилактируют развитие более грозного осложнения — тромбоемболии магистральных сосудов.

* * *

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТОВ КОМБИНИРОВАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СЕВОФЛУРАНА И ПРОПОФОЛА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ ПУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ

И.А. Ушаков¹, В.В. Хохлов¹, А.А. Попов², Е.А. Логинова³

¹Клиника «Москворечье», Москва, Россия; ²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия; ³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Основной задачей амбулаторной хирургии является использование сбалансированной анестезии, обеспечивающей стабильное состояние пациента в интра- и послеоперационном периоде. Существует мнение, что комбинированное использование двух анестетиков может рассматриваться как альтернативный подход для обеспечения трансвагинальной пункции яичников (ТПЯ). Комбинированное использование внутривенной и ингаляционной анестезии может служить методом выбора у пациенток с повышенным уровнем тревоги.

Цель исследования — изучить эффективность метода комбинированной внутривенной и ингаляционной анестезии для обеспечения трансвагинальной пункции яичников в сравнении с моноанестезией севофлураном и седацией пропофолом.

Материал и методы. В проспективное исследование были включены 60 пациенток, госпитализированных для проведения биовариальной трансвагинальной пункции на базе отделения ЭКО клиники «Москворечье». В зависимости от вида анестезии были сформированы две группы пациенток. В основную (1-я группа) вошли 20 женщин в возрасте $31,9 \pm 6,2$ года с индексом массы тела (ИМТ) 23 ± 4 кг/м², которым была проведена комбинированная анестезия, включающая однократное внутривенное введение пропофола (Propofol, «Fresenius Kabi») в средней индукционной дозе $137,3 \pm 24$ мг с последующим поддержанием ингаляцией севофлураном (Sevorane, «AbbVie») в объемной доле 5% через лицевую маску на потоке кислорода 6 л/мин до завершения ТПЯ. 2-я группа пациенток (контрольная) была разделена на две подгруппы (IIa и IIb). Контрольная подгруппа IIa включала 20 женщин (средний возраст $34,3 \pm 6,3$ года и ИМТ $22,3 \pm 3,7$ кг/м²), которым проводилась ингаляционная анестезия севофлураном по методу быстрой индукции с максимальной концентрацией севофлурана (7—8%) на вдохе и потоком кислорода 6 л/мин. Контрольную подгруппу IIb составили 20 пациенток (средний возраст $34,5 \pm 6,8$ года и ИМТ $21,3 \pm 2,7$ кг/м²), методом анестезии которых была внутривенная седация с помощью интермиттирующего введения пропофола. Во всех случаях для проведения анестезии и поддержания газообмена использовали нереверсивный дыхательный контур Бэйна («Mapleson D»).

Клинические показатели эффективности оценивали на трех этапах анестезии: после индукции, в момент окончания ТПЯ и в период начала пробуждения. Оценивали гемодинамические характеристики (среднее артериальное давление (срАД), частоту сердечных сокращений (ЧСС)), функцию газообмена (сатурацию (SpO_2) и конечнo-экспираторную концентрацию углекислого газа (EtCO_2)), время пробуждения (от окончания ТПЯ до выполнения пациенткой команд и открывания глаз) и время наблюдения в операционной (от окончания ТПЯ до перевода в палату) по объективной системе баллов шкалы Альдрета. Статистическая обработка проводилась с использованием непараметрических методов.

Результаты. Продолжительность ТПЯ статистически не различалась между группами и составила $6,9 \pm 2,6$ мин в 1-й группе, $5,4 \pm 2,5$ мин в Па и $5,7 \pm 1,8$ мин в группе Пб. Исходный уровень клинических показателей не различался между группами. Вводимая средняя доза пропофола составляла в 1-й группе $137,3 \pm 24$ мг и была меньше на 33%, чем в группе Пб ($182,5 \pm 35,5$ мг). Концентрация севофлурана на вдохе в основной группе ($5,3 \pm 0,6\%$) была меньше, чем в контрольной группе Па ($7,4 \pm 0,5\%$), в среднем 40%. После индукции уровень срАД статистически не различался между 1-й, Па и Пб группами и соответствовали $70,5$ ($65,0-81,5$), $75,5$ ($67,0-79,0$) и $76,5$ ($71-81,5$) мм рт.ст. Значения ЧСС после индукции в 1-й, Па и Пб группах соответствовали $78,5$ ($68,5-87,5$), $78,0$ ($73,0$) и $84,5$ ($76,0-92,5$) уд/мин ($p > 0,05$). SpO_2 в 1-й, Па и Пб группах — $100,0$ ($99,5-100,0$), $100,0$ ($100,0-100,0$) и $100,0$ ($100,0-100,0$)% ($p > 0,05$). EtCO_2 в 1-й, Па и Пб группах — $33,5$ ($29,5-36,5$), $36,0$ ($32,0-39,0$) и $30,0$ ($24,0-37,0$) мм рт.ст. ($p > 0,05$). В момент завершения ТПЯ уровень срАД также статистически не отличался между группами и составил $72,5$ ($58,5-80,0$), $78,0$ ($68,5-82,5$) и $74,0$ ($69,5-79,5$) мм рт.ст. Уровень ЧСС в 1-й, Па и Пб группах соответствовал $80,0$ ($68,0-82,5$), $74,5$ ($69,0-84,5$) и $74,0$ ($69,0-77,5$) уд/мин ($p > 0,05$). SpO_2 в 1-й, Па и Пб группах — $100,0$ ($100,0-100,0$), $100,0$ ($100,0-100,0$) и $100,0$ ($100,0-100,0$)% ($p > 0,05$). EtCO_2 — $30,5$ ($30,0-35,0$); $31,0$ ($28,0-36,0$) и $29,5$ ($25,0-33,0$) мм рт.ст. в 1-й, Па и Пб группах соответственно ($p > 0,05$). В период пробуждения гемодинамические показатели и параметры газообмена также статистически не отличались между группами. Время восстановления сознания статистически не отличалось между группами: $7,5$ ($6,5-9$), $6,5$ ($5,5-8$) и $6,5$ ($4,5-9,5$) мин. Время, необходимое для наблюдения в операционной, в 1-й, Па и Пб группах составило 9 ($7,5-10,5$), 7 ($6-8$) и 8 ($6-10$) мин ($p > 0,05$).

Выводы. Таким образом, объективные показатели эффективности комбинированной анестезии были сопоставимы с параметрами при проведении внутривенной седации пропофолом и ингаляционной анестезии севофлураном в монорежиме. Эти данные подчеркнули возможность эффективного использования еще одного варианта анестезии для проведения ТПЯ.



МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

НАРУШЕНИЯ СТРУКТУРЫ ХРОМАТИНА СПЕРМАТОЗОИДОВ ПРИ НОРМОЗООСПЕРМИИ У МУЖЧИН ИЗ БЕСПЛОДНЫХ ПАР

**В.А. Божедомов¹, Р.А. Комарина², Г.Е. Божедомова²,
В.И. Козлова², Г.Т. Сухих¹**

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФБГУ «Поликлиника №3» Управления делами Президента России, Москва, Россия

До 40% предположительно бесплодных мужчин, по данным литературы, имеют нормальные показатели спермограммы. В этом случае снижение фертильности объясняют функциональными нарушениями сперматозоидов: акросомной реакцией, числом и структурой хромосом, влиянием антиспермальных антител (АСАТ) и другими качественными изменениями мужских гамет.

Цель исследования — показать, как часто при бесплодном браке в российской популяции имеет место нормозооспермия (ВОЗ, 2010) и как часто при этом имеют место нарушения структуры хромосом в виде повышения фрагментации ДНК и нарушения конденсации (протоминации) хроматина. Известно, что нарушения структуры хромосом являются причиной не только отсутствия беременности, но и замерших беременностей, и аномалий развития плода.

Материал и методы. Исследование поперечное, многоцентровое. В соответствии с рекомендациями ВОЗ (2000) обследованы 3289 бесплодных пар с продолжительностью вынужденного бесплодия более 1 года. Спермограмму выполняли в соответствии с требованиями Руководства ВОЗ, 2010. Фрагментацию ДНК оценивали методом дисперсии хроматина в агарозном геле. Конденсацию хроматина определяли с помощью окраски анилиновым голубым на белки-гистоны и хромомицином 3 на протамины. Статистический анализ — Statistica v.10.0 («StatSoft Inc.», США).

Результаты. Установлено, что у мужчин из 3289 бесплодных пар с продолжительностью вынужденного бесплодия более 1 года в 1111 (33,8%) случаях спермограмма соответствовала критериям нормозооспермии. Среди мужчин, обследованных на фрагментацию ДНК ($n=835$), нормозооспермия имела место в 143 случаях, при этом превышение над референсными значениями (индекс фрагментации в норме не более 15%) наблюдалось в 53,8% случаев (77 из 143), в том числе выраженные нарушения (индекс фрагмента-

ции >30%) — в 26 (18,2%) из 143. Среди обследованных на нарушения конденсации ($n=324$) нормозооспермия имела место в 39 случаях, при этом увеличение доли сперматозоидов с избытком гистонов (референсные значения не более 30%) наблюдалось у 11 (28,2%) из 39 мужчин.

Выводы. У $1/3$ мужчин из вынужденно бесплодных пар спермограмма соответствует критериям нормозооспермии. Но при такой нормозооспермии избыточная фрагментация ДНК имеет место более чем в половине случаев (53,8%), и в 18,2% случаев эти нарушения следует считать значительными (индекс фрагментации больше 30%). Нарушения протоминации (упаковка) хроматина наблюдались при нормозооспермии в 28,2% случаев. Следовательно, обследование на нарушения структуры хромосом следует выполнять во всех случаях бесплодного брака, даже при нормозооспермии.

* * *

НЕОБСТРУКТИВНАЯ АЗООСПЕРМИЯ: КАКОВЫ ШАНСЫ СТАТЬ ОТЦОМ?

С.И. Гамидов, А.Ю. Попова, Н.Г. Гасанов, Р.И. Овчинников, Н.П. Наумов

ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, 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 стать генетическим отцом ребенка у пациентов с НОА в программе ЭКО/ИКСИ после MD-TESE.

Материал и методы. В исследование были включены 814 пациентов с НОА, обратившихся по поводу бесплодного брака в отделение андрологии и урологии НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова. 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. 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 34 года (от 20 до 50 лет). Большинство пациентов имели нормальный уровень ЛГ и общего тестостерона — 5,7 (3,3; 8,4) МЕ/л и 19,7 (10,1; 27,34) нмоль/л соответственно, в то время как уровень ФСГ — 13,5 (5,73; 18,3) МЕ/л был выше нормы, а уровень ингибина В — 87 пг/мл (от 0 до 300), что говорит о том, что ингибин В не является точным прогностическим маркером нахождения сперматозоидов у пациентов с НОА. Уровень успешной экстракции сперматозоидов составил 48,6% (396 пациентов). Стоит отметить, что лишь у 152 (38,3%) пациентов сперматозоиды были использованы в программе ВРТ на сегодняшний день. У вступивших в программу частота наступления клинической беременности составила 101 (66,4%), частота рождения ребенка составила 89 (58,5%).

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. Стоит отметить, что поскольку не все пациенты вошли в программу ВРТ, точно предсказать вероятность рождения здоровых детей при НОА от общего количества пациентов, обратившихся к нам, не представляется возможным, исследование в дальнейшем будет продолжено. Таким образом, даже при самых тяжелых формах азооспермии у мужчины сохраняется шанс стать генетическим отцом своего ребенка.

* * *

РЕЦИДИВИРУЮЩЕЕ ВАРИКОЦЕЛЕ

О.Б. Жуков^{1,3}, В.А. Уколов¹, Е.В. Бабушкина², В.В. Евдокимов¹

¹Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва, Россия; ²ГБУЗ «Детская поликлиника №7» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия; ³Европейский медицинский центр ЕМС

При кажущейся простоте диагностики и лечения данного заболевания зачастую упускаются основы развития его патогенеза, причины частого рецидивирования, прогрессивный рост заболеваемости с увеличением возраста, сложные и детерминированные с варикоцеле гормональные влияния этого заболевания на функциональное состояние органов-мишеней тестостерона, гемодинамические взаимоотношения с венозным бассейном верхних мочевых путей и магистральными сосудами таза.

Материал и методы. С 2014 г. по настоящее время обследованы 254 больных с варикоцеле в возрасте от 16—44 лет. Средний возраст $34,8 \pm 13,3$ года. Из них рецидивирующее варикоцеле выявлено у 31 (12,8%) пациента, у 16 (6,3%) выявлен рецидив варикоцеле с обеих сторон, синдром Мея—Тернера подтвержден у 8 (3,15%) больных, 40% — при рецидиве варикоцеле. Средний возраст больных с синдромом Мея—Тернера составил $26,4 \pm 4,4$ года (17—38 лет), $22,2 \pm 4,3$ года. Больные с рецидивом варикоцеле обращались по поводу болевого синдрома, косметического дефекта, бесплодия, снижения чувствительности кожи мошонки. Среднее количество рецидива составило $2,9 \pm 1,7$ (от 2 до 4 с каждой стороны).

Результаты. 26 (84,7%) больных оперированы в объеме селективной флебографии, флеботонометрии, склеротерапии тестикулярных вен при рецидиве варикоцеле, 1 больной с рецидивом после первично проведенной рентгеноэндоваскулярной склеротерапии оперирован в объеме субингвинальной варикоцелеэктомии по методике Мармара, 1 больной с трижды рецидивом варикоцеле с обеих сторон оперирован в объеме эндоваскулярного стентирования левой общей подвздошной вены. Все больные оперированы по показаниям — патозооспермия, сопровождающая бесплодие по мужскому типу, либо прогрессирующая гипотрофия яичка. В качестве препарата сопровождения для коррекции патозоспермии этим больным назначался с 7-го дня послеоперационного лечения комбинированный препарат простатилен АС по 1 свече в задний проход на ночь в течение 20 дней.

Обсуждение. Одним из основных клинических проявлений данного синдрома Мея—Тернера следует считать раннее и стойкое проявление рецидивирующего варикоцеле с патозооспермией, а также усиление и сохранение болевого синдрома в области мошонки, таза, левой нижней конечности, а также с возможным формированием сексуальной дисфункции. Лечебный этап лучевых методов должен включать в данный алгоритм стандартную последовательность рентгеноэндоваскулярного оперативного лечения. Он должен включать проведение селективных почечных и тазовых флебографий с обязательным проведением флеботонометрии. Необходимо оценить нижнюю полую, почечные, подвздошные и тестикулярные вены. Следует более тщательно ориентироваться в выборе тактики и характера окклюзии тестикулярных вен. Для этого целесообразно исходить из следующих показателей: при наличии положительного градиента давления между общей подвздошной веной слева и нижней полой веной более 10 мм рт.ст. и других проявлениях тазовой венозной болезни мужчин, о которых мы писали в более ранних работах, необходимо проведение стентирования подвздошной вены либо проведение обходных шунтирующих операций.

* * *

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, У МУЖЧИН, СОСТОЯЩИХ В БЕСПЛОДНОМ БРАКЕ

И.А. Корнеев¹, Р.Д. Зассеев¹, И.Г. Шевчук²,
А.А. Пелипейченко²

¹Международный центр репродуктивной медицины, Москва, Россия;

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Около $\frac{1}{3}$ состоящих в бесплодном браке мужчин сообщают о том, что ранее перенесли заболевания, вызванные инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), при этом у таких пациентов часто обнаруживают снижение показателей эякулята. В отечественной литературе опубликовано недостаточное количество работ, посвященных распространенности ИППП среди мужчин, состоящих в бесплодном браке, в связи с этим было выполнено настоящее исследование.

Цель исследования — изучить распространенность ИППП у мужчин, обратившихся в центр репродуктивной медицины по поводу бесплодия в браке.

Материал и методы. Работа основана на ретроспективном изучении материалов клинического обследования 307 мужчин (средний возраст 35 ± 15 лет), последовательно обратившихся в центр репродуктивной медицины по поводу невозможности получить беременность естественным путем в течение 4—228 (в среднем 38 ± 12) мес. Все мужчины прошли обследование согласно клиническим рекомендациям Российского общества урологов и в соответствии с руководством, предложенным ВОЗ (2010). Им также были выполнены тесты на наличие возбудителей инфекционных заболеваний, передаваемых половым путем, в соответствии с положениями приказа Минздрава России №107н от 30.08.06 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Отделяемое из уретры для обнаружения гонококковой, трихомонадной, хламидийной, микоплазменной, уреоплазменной инфекции было получено у 235 (76,5%), 232 (75,6%), 270 (87,9%), 301 (98,1%), 300 (97,7%) мужчин соответственно, кровь для диагностики сифилиса, гепатитов В и С, ВИЧ, ВПГ и ЦМВ сдали 229 (74,6%), 224 (73%), 227 (73,9%), 230 (74,9%), 233 (75,9%), 232 (75,6%) пациента соответственно. Отделяемое из уретры было получено уретральным зондом. Диагностику трихомонадной и гонококковой инфекции проводили на основании микроскопического исследования мазков, окрашенных по Граму, хламидийной инфекции — по результатам посева на среду McCoу, микоплазменной и уреоплазменной инфекции — по результатам посева на питательные среды IST Biomegieux, о наличии сифилиса судили по результатам определения в крови антител к бледной трепонеме. Также выполняли определение антител

класса М, G к вирусу иммунодефицита человека 1, 2, антигену вирусных гепатитов В и С, антигенам вирусов простого герпеса 1 и 2 и цитомегаловируса. Полученные результаты лабораторных исследований были занесены в таблицу и подвергнуты статистической обработке.

Результаты. Отрицательные результаты всех проведенных исследований на наличие ИППП были получены у 94 (30,6%) мужчин. Не было пациентов с хламидийной или трихомонадной инфекцией, а гонококковая, микоплазменная и уреоплазменная инфекции были обнаружены у 1 (0,4%), 6 (2,6%) и 14 (4,7%) мужчин соответственно. Положительные результаты тестирования на сифилис, гепатиты В и С, ВИЧ, ВПГ и ЦМВ были получены у 1 (0,4%), 2 (0,9%), 6 (2,6%), 1 (0,4%), 177 (76%) и 133 (57%) пациентов соответственно.

Выводы. Таким образом, проделанная работа продемонстрировала высокую распространенность ИППП у мужчин, состоящих в бесплодном браке. Противоречивые мнения специалистов о роли, которую ИППП играют в патогенезе мужского бесплодия, и полученные данные открывают перспективы для дальнейших исследований взаимосвязей между наличием ИППП, параметрами эякулята и результатами применения ВРТ для преодоления проблемы бесплодия.

* * *

ПРИМЕНЕНИЕ ГОНАДОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПОДГОТОВКЕ МУЖЧИН К ПРОГРАММАМ ВРТ

Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова, С.И. Гамидов

Отделение андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Бесплодием в браке страдают около 15% супружеских пар. Примерно в половине случаев встречается так называемый мужской фактор бесплодия. На первом месте среди причин мужского бесплодия (до 30%) стоит идиопатическое бесплодие. Одними из методов лечения в таком случае являются эмпирическая стимуляция сперматогенеза или проведение программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность стимуляции сперматогенеза комбинированным препаратом ФСГ и ЛГ у пациентов с мужским бесплодием, в том числе в качестве подготовки к программам ВРТ.

Материал и методы. В исследование вошли 64 мужчины с идиопатическим бесплодием в возрасте 26—65 лет (в среднем 34,3±12,8 года), которые были обследованы путем анализа жалоб, сбора анамнеза, осмотра, исследований спермограммы, MAR-теста, гормонов крови, ультразвукового исследования и доп-

плерографии органов мошонки, а также генетических исследований (кариотип, AZF, CFTR). Женский фактор бесплодия был исключен. Пациенты 1-й группы ($n=32$) получали парентерально комбинированный препарат ФСГ и ЛГ в дозе 75 МЕ 3 раза в неделю. Пациенты 2-й группы ($n=32$) получали инъекции человеческого хорионического гонадотропина в дозе 2000 МЕ 3 раза в неделю. Через 3 мес после начала лечения выполнялось контрольное исследование показателей спермограммы. При отсутствии естественной беременности на фоне лечения планировалось вступление пары в программу ВРТ. Критериями оценки эффективности являлись изменения в спермограмме, а также информация о наступлении беременности, эффективности программ ВРТ, полученная путем опроса всех пациентов-участников исследования. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Statistica for Windows v. 8.0. Пороговым уровнем значимости был выбран $p=0,05$.

Результаты. В 1-й группе улучшение основных показателей спермограммы отмечено у 21 (65,6%) пациента, во 2-й — у 14 (43,8%) соответственно ($p<0,05$). При этом в 1-й группе наблюдалось наступление естественной беременности у супруги в 5 (15,6%) случаях, во 2-й — в 2 (6,3%) соответственно ($p<0,05$). Эффективность программ ВРТ была сопоставима — в 1-й группе 11 (40,7%) из 27, во 2-й группе — 11 (36,7%) из 30 случаев ($p>0,05$). Осложнений за время лечения не наблюдалось.

Выводы. Стимуляция сперматогенеза в течение 3 мес комбинированным препаратом ФСГ и ЛГ у пациентов с мужским бесплодием является эффективным и безопасным методом лечения. Данная терапия может быть рассмотрена в качестве подготовки супружеских пар с мужским фактором бесплодия к программам ВРТ с целью повышения их эффективности. Требуются дальнейшие исследования в этой области.

* * *

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ НЕОБСТРУКТИВНОЙ АЗООСПЕРМИЕЙ

А.Ю. Попова, С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников, Д.Н. Силачев

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

Основной задачей лечения пациентов с необструктивной азооспермией (НОА) становится увеличение эффективности биопсии яичек с целью получения сперматозоидов у пациентов для программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Цель исследования — улучшить результаты лечения больных с НОА с помощью терапии стволовыми клетками (ТСК).

Материал и методы. В исследование были включены 82 больных с НОА после неудачной биопсии яичка. Пациенты были разделены на две сопоставимые группы: 1-й группе ($n=40$) была выполнена системная внутривенная трансплантация мезенхимальных клеток-предшественников плацентарного, умбиликального и костномозгового происхождения в количестве 100—120 млн (генотип 23ХУ), 2-й группе ($n=42$) — системная внутривенная и интратестикулярная трансплантация клеточных культур. Процедура проводилась на 1, 4 и 8-й неделях исследования. При отсутствии сперматозоидов в эякуляте через 12 нед выполнялась биопсия яичек.

Результаты. В 1-й группе сперматозоиды были получены у 23 (57,7%) больных, во 2-й группе — у 31 (74%) больного. При этом у 11,5% пациентов в 1-й и 22,2% во 2-й группе сперматозоиды были обнаружены в эякуляте. Осложнений и побочных эффектов не наблюдалось.

Выводы. Таким образом, по нашим данным, ТСК является эффективным методом подготовки больных с НОА к ВРТ. Интратестикулярное введение клеточных культур приводит к усилению эффектов системной ТСК. ТСК является перспективным направлением в лечении тяжелых форм НОА.

* * *

АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ТИПОВ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДОППЛЕРОГРАФИИ

Д.Ю. Русаков¹, Г.В. Ерофеева², Я.В. Петровская³,
О.В. Шурыгина¹

¹ЗАО Медицинская компания ИДК ГК «Мать и дитя», Самара, Россия;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия; ³ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница №8», Самара, Россия

Эректильная дисфункция (ЭД) — устойчивая неспособность достигать и поддерживать эрекцию, достаточную для совершения полового акта. Выделяют васкулогенный, нейрогенный, анатомический, гормональный, лекарственно-обусловленный и психогенный типы ЭД. Считается, что в большинстве случаев органическая ЭД имеет васкулогенный характер. Для диагностики васкулогенной ЭД применяют разные методики. Однако наибольшее распространение нашел метод доплерографии сосудов полового члена на фоне искусственной эрекции, вызванной интракавернозным введением фармакологических препаратов, — фармакодопплерография (ФДГ). Следует отметить, что ультразвуковые методики позволяют диагностировать только васкулогенный и анатомический типы ЭД или их сочетание. Изучено распределение типов ЭД в разных возрастных группах по данным ФДГ.

Материал и методы. Произведен анализ 120 заключений ФДГ мужчин в возрасте от 18 до 73 лет, которые в 2015—2017 гг. были направлены на исследование врачом урологом-андрологом с диагнозом ЭД. Триплексное сканирование сосудов полового члена выполнялось на УЗ-сканерах экспертного класса, в качестве фармпрепарата использовали алпростадил (каверджект) в дозе 10 мкг интракавернозно. Возрастные группы — 18—44 года (молодой возраст, 1-я группа), 45—59 лет (средний возраст, 2-я группа), 60—74 года (пожилой возраст, 3-я группа) — формировали согласно классификации ВОЗ. В 1-ю группу вошли 52 (43%) человека, во 2-ю — 50 (42%) и в 3-ю — 18 (15%). Такая неравномерная представленность возрастных категорий обусловлена большей обеспокоенностью качеством эректильной функции в первых двух группах. Анализ заключений УЗДГ 1-й группы пациентов показал в 36 (69%) случаях отсутствие эхографической патологии, в 11 (21%) была диагностирована УЗ-картина болезни Пейрони, в 4 (8%) — патологический венозный сброс, в 1 (2%) — сочетание болезни Пейрони и патологического венозного сброса. Во 2-й группе обнаружено следующее распределение патологии полового члена, приводящей к ЭД: у 15 (30%) пациентов эхографической патологии не выявлено, у 14 (28%) диагностированы признаки болезни Пейрони, у 10 (20%) определено снижение артериального кровотока различного генеза, у 3 (6%) обнаружено сочетание снижения артериального кровотока с патологическим венозным сбросом, у 2 (4%) определен патологический венозный сброс, остальные 4 (8%) имели различные сочетания снижения артериального кровотока, патологического венозного сброса, болезни Пейрони и фиброза кавернозных тел на фоне сахарного диабета. В 3-й группе не было пациентов без патологических изменений УЗ-картины, в 11 (61%) случаях установлено снижение артериального кровотока (на фоне присутствия факторов риска развития сосудистой патологии), в 2 (11%) определено сочетание снижения артериального кровотока с патологическим венозным сбросом, в 2 (11%) диагностированы признаки болезни Пейрони, в 3 (17%) — эхопризнаки различных сочетаний сосудистых нарушений на фоне сахарного диабета. Таким образом, ультразвуковые методы позволяют с высоким процентом чувствительности и специфичности диагностировать васкулогенный и анатомический типы эректильной дисфункции, позволяя лечащему врачу определиться с тактикой лечения. Анализ заключений УЗДГ полового члена в разных возрастных группах показал, что у пациентов репродуктивного возраста (1-я группа) органическая ЭД обусловлена в первую очередь изменениями структуры белочной оболочки (болезнь Пейрони), сосудистая патология — на втором месте. Во 2-й группе обнаружено равное соотношение пациентов с васкулогенной и анатомической ЭД. В 3-й группе пациентов органическая ЭД имеет в основном васкулогенный характер на фоне предрасполагающих факторов в виде сопутствующей системной патологии (атеросклероз, сахарный диабет).

КАЧЕСТВО СПЕРМЫ И ИСХОДЫ ВРТ

ГЕНОМНЫЕ НАРУШЕНИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ — ВЛИЯНИЕ НА ИСХОДЫ ПРОГРАММ ЭКО

**С.В. Боголюбов¹, И.И. Витязева¹, Р.В. Лютый¹, Т.В. Мун¹,
В.В. Магомедова², А.А. Артамонов¹, А.В. Астахова¹**

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», Москва, Россия; Клиника NGC, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет», Тверь, Россия; ³Клиника «Jusu Arsti», Рига, Латвия

При проведении программ ЭКО существенным для результатов является состояние ядра сперматозоида и находящегося в нем хромосом. В настоящее время для характеристики генетического материала сперматозоида в рутинной практике используются методы, оценивающие конденсацию хроматина (электронная микроскопия), целостность ДНК (оценка фрагментации методами TUNEL, SCSA и др.), анеуплоидии хромосом (метод флуоресцентной гибридизации *in situ* — FISH).

Каждый из типов нарушений требует правильной интерпретации, так как влияет на различные этапы эмбриогенеза, наступление и прогрессирование беременности, рождение живых детей.

В докладе будут приведены данные международных исследований и личных изысканий авторов, демонстрирующих причины нарушений генома сперматозоидов, а также показаны возможные пути коррекции выявляемых нарушений.

В докладе будет продемонстрирована взаимосвязь между нарушениями конденсации хроматина, его фрагментацией и наличием анеуплоидий сперматозоидов, влияние на исходы программ ЭКО/ЭКО-ИКСИ.

В заключение будут приведены клинические примеры с демонстрацией показаний к назначению данных методов диагностики, представлены результаты терапии и результаты программ ВРТ.

* * *

ФОРМИРОВАНИЕ ОТЧЕТОВ О РЕЗУЛЬТАТАХ АНАЛИЗОВ ЭЯКУЛЯТА В АНДРОЛОГИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЯХ

А.Н. Бородин

АО «Центр семейной медицины», филиал, Курган, Россия

Одним из показателей качества выполнения анализа лабораторией наряду с достоверностью результата является внешний вид отчетов, которые по-

лучает заказчик, а также исключение ошибок при их формировании. В данном докладе описывается программа, позволяющая формировать качественные, легко читаемые отчеты по результатам анализов эякулята, выполняемых в андрологических лабораториях; программа позволяет сократить время формирования отчетов и снизить вероятность возникновения ошибок при их формировании.

Цель исследования — обеспечение качества при формировании отчетов о результатах анализов эякулята человека в андрологических лабораториях.

Материал и методы. Программа формирования отчетов разработана в среде офисного приложения Microsoft Excel 2013 с использованием языка программирования Visual Basic for Applications (VBA). В программе доступно сохранение результатов анализов в виде электронной таблицы и в виде отчетов для печати в форматах *.pdf, *.xps, *.xlsb; реализована автоматическая проверка корректности вводимых данных и автоматическая постановка диагноза.

Результаты. На данный момент описываемая программа используется в двух андрологических лабораториях и с ее помощью сформировано более 2000 результатов анализов эякулята.

Выводы. Принципы ввода и обработки данных, реализованные в данной программе, дают возможность специалистам андрологических лабораторий формировать качественные, легко читаемые отчеты по результатам выполняемых анализов; сократить время формирования отчетов и избежать многих ошибок, которые могут возникать на этом этапе. Сохранение результатов анализов в виде электронной таблицы окажется полезным при выполнении статистической обработки данных.

* * *

ВЫПОЛНЕНИЕ УГЛУБЛЕННОГО МОРФОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА СПЕРМАТОЗОИДОВ В ЭЯКУЛЯТЕ ЧЕЛОВЕКА БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНАЛИЗАТОРА СПЕРМЫ

А.Н. Бородин

АО «Центр семейной медицины», филиал, Курган, Россия

Углубленный морфологический анализ сперматозоидов подразумевает определение всех имеющихся дефектов для каждого подсчитанного сперматозоида. Такой анализ может выполняться при помощи систем компьютерного анализа спермы (Computer-aided sperm analysis, CASA), однако при отсутствии такой системы в лаборатории подобный анализ нельзя выполнить при помощи обычных лабораторных счетчиков. В данном докладе описывается программа для ручного подсчета дефектов сперматозоидов, позволяю-

шая выполнить углубленный морфологический анализ на уровне, сравнимом с анализами автоматизированных систем CASA.

Цель исследования — выполнение углубленного морфологического анализа сперматозоидов в эякуляте человека без использования анализатора спермы.

Материал и методы. Программа подсчета дефектов сперматозоидов разработана в среде офисного приложения Microsoft Excel 2013 с использованием языка программирования Visual Basic for Applications (VBA). В программе доступно сохранение результатов анализов в виде электронной таблицы и отчетов для печати в форматах *.pdf, *.xps, *.xlsb. Специально разработанный счетчик позволяет выполнять подсчет дефектов сперматозоидов, не отрываясь от микроскопа.

Результаты. В настоящий момент данная программа используется в двух андрологических лабораториях.

Выводы. Описанный способ выполнения углубленного морфологического анализа подойдет для небольших лабораторий, не планирующих приобретение системы CASA. Принцип подсчета дефектов, реализованный в данной программе, можно использовать для целей обучения и контроля качества. Сохранение результатов анализов в виде электронной таблицы окажется полезным при выполнении статистической обработки данных.

* * *

ИНДЕКС ФРАГМЕНТАЦИИ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ ДО И ПОСЛЕ ОБРАБОТКИ ЭЯКУЛЯТА В ПРОГРАММАХ ВРТ

Е.А. Епанчинцева¹, В.Г. Селятицкая², В.А. Божедомов²,
Е.А. Галустьян³, Е.Ю. Кирс³, Е.М. Лебедева³

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия; ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины» ГК «Мать и дитя», Новосибирск, Россия;

²ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия; ³ФГБУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

По современным данным, индекс фрагментации ДНК сперматозоидов (ИФДС) влияет на вероятность наступления беременности и рождения ребенка. Различные воздействия на эякулят могут приводить как к снижению, так и к повышению ИФДС.

Цель исследования — оценить вариабельность ИФДС до и после проведения обработки эякулята в градиентах плотности.

Материал и методы. Проанализирован эякулят 29 мужчин, обратившихся в ООО «НЦРМ» в 2017 г. Сбор и анализ эякулята проводили в соответствии с требованиями ВОЗ, 2010. ИФДС определяли в нативном эякуляте и после разделения сперматозоидов в градиентах плотности методом дисперсии хроматина ядра сперматозоидов, SCD (Sperm Chromatin Dispersion), набор Gold Cyto Sperm DNA kit. Использовали готовые градиенты плотности (1,5 мл 40%, 1,5 мл 80%) («Sil-Select Plus», «Ferti Pro», Бельгия). Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica v.10.0 («StatSoft Inc.», США).

Результаты. В нативном эякуляте средняя концентрация сперматозоидов составила $45,6 \pm 35,4$ млн/мл, количество — $125,6 \pm 88,1$ млн, прогрессивно-подвижных — $42,5 \pm 22,9\%$, морфологически нормальных — $2,9 \pm 1,9\%$. Уровень ИФДС в нативном и обработанном эякуляте достоверно различался и составил $14,2 \pm 9,8$ и $6,3 \pm 8,2\%$ ($p=0,001$), минимальный и максимальный ИФДС до и после обработки составил $1,2-39,5$ и $0-40\%$ соответственно. Снижение ИФДС в среднем по группе после обработки эякулята составило $7,9 \pm 5,5\%$ (от $-0,5$ до $22,8\%$); снижение от 0 до 5% — у 38%, от 5,1 до 10% — у 38%, от 10,1% и более — у 24% мужчин. Без динамики ИФДС после обработки зафиксирован у 1 ($39,5-40\%$) пациента. По ИФДС нативного эякулята пациентов разделили на две группы: 1-я ($n=20$) — с нормальным и 2-я ($n=9$) — с повышенным уровнем (более 15%). ИФДС в 1-й группе в нативном и обработанном эякуляте достоверно различался и составил $8,5 \pm 3,4$ и $2,4 \pm 2,4\%$ ($p<0,000$), минимальный и максимальный ИФДС до и после обработки составил $1,2-12,8$ и $0-8\%$ соответственно; снижение от 0 до 5% — у 45%, от 5,1 до 10% — у 45%, от 10,1% и более — у 10% мужчин. ИФДС во 2-й группе в нативном и обработанном эякуляте достоверно различался и составил $27,0 \pm 6,4$ и $15,0 \pm 10,0\%$ ($p=0,008$), минимальный и максимальный ИФДС до и после обработки составил $18,4-39,5$ и $6,4-40\%$ соответственно. Снижение от 0 до 5% — у 22%, от 5,1 до 10% — у 22%, от 10,1% и более — у 56% мужчин.

Выводы. В нашем пилотном исследовании показано, что ИФДС после обработки в градиентах плотности достоверно ниже, чем в нативном эякуляте. Вариабельность снижения ИФДС высокая. Учитывая высокую распространенность ВРТ и значимость ИФДС в рождении ребенка, необходимо проведение дальнейших исследований и решение вопроса о необходимости выделения референсных диапазонов ИФДС после обработки эякулята.

* * *

УСПЕШНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ ПОГРАММЫ ИМСИ С АКТИВАЦИЕЙ ООЦИТОВ CA^{2+} -ИОНОФОРМ У ПАЦИЕНТА С ГЛОБОЗОСПЕРМИЕЙ

В.В. Литвинов¹, А.Н. Сулима², Ю.Ю. Маклыгина¹,
М.Г. Гукасян¹, М.А. Харитонов¹, И.Ю. Ермилова¹,
А.А. Клепуков¹

¹ООО «ЭКО-центр», клиника «АльтраВита», Москва, Россия;

²Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», Симферополь, Крым; ООО «Медицинская клиника «Ваш Доктор», Симферополь, Крым

К одной из редких причин тяжелой тератозооспермии относится глобозооспермия. Этот дефект в сперматозоидах обнаруживается менее чем у 0,1% мужчин с бесплодием. Описаны семейные случаи глобозооспермии. Выявлены мутации у пациентов в трех генах: делеция в гене *DPY19L2*, миссен-мутация в гене *PICK* в гомозиготном состоянии, мутации в гене *SPATA 16*.

Материал и методы. Супружеская пара обратилась в ООО «ЭКО центр» клиника «АльтраВита» (Москва) в апреле 2012 г. по направлению сателлитной клиники «Ваш Доктор» (Симферополь, Крым) с диагнозом: бесплодие первичное, обусловленное мужским фактором (глобозооспермия). Пациенты направлены в Москву для лечения методом ВРТ.

Результаты. Осмотр и обследование. Супруга 28 лет, менструальная функция не нарушена. Соматически и гинекологически здорова. Индекс массы тела — 18,72 кг/м². Гормональный профиль крови адекватный. На УЗИ — овариальный резерв сохранен. Гинекологический осмотр — без особенностей. Супруг, 34 года. Физикальное обследование и лабораторные исследования без особенностей. Гормональный профиль крови адекватный. Карิโอтип 46 XY. Предварительная оценка качества спермы — заключение: тотальная глобозооспермия (Тип 1). У всех сперматозоидов головки круглой формы без акросомы. Исследование сперматозоидов методом N.A.S.U.M (Native Assessment of Sperm Ultramorphology) — проанализирована ультраморфология 100 сперматозоидов, в их строении выявлены: в 85% головок сперматозоидов — нормальная организация хроматина; 71% головок с нормальной организацией хромосомы; 100% — не имеют акросому; мембранные вакуоли отсутствуют у 95% сперматозоидов. Проведено пробное оплодотворение спермой мужа 5 донорских ооцитов в программе ИКСИ. Результаты: отсутствие признаков оплодотворения у всех ооцитов. Повторное обращение в ноябре 2016 г. Проведена программа ИМСИ в коротком протоколе. На пункции получено 12 ооцитов (11 — на стадии МП, 1 — GV). Оплодотворение 10 ооцитов: 1 ооцит — 2pN, 10 ооцитов — 0pN. На 6-е сутки получен эмбрион качества 3BA, который был криоконсервирован. В дальнейшем КРИО ПЭ — беременность не наступила. В мае 2017 г. программа ИМСИ с активаци-

ей ооцитов Ca^{2+} -ионофором А23187. На пункции получено 9 ооцитов (8 — МП, 1 — deg). Оплодотворение 8 ооцитов, активированных Ca^{2+} -ионофором А23187: 6 ооцитов — 2 рN, 2 ооцита — 0рN). На 5-е сутки получен эмбрион качества 3ВА, который перенесен в полость матки, криоконсервирован 1 эмбрион качества 4ВВ на 6-е сутки. Наступила беременность. Роды в срок, протекали через естественные родовые пути. Родился здоровый мальчик, масса тела 3500 г, рост 54 см, в состоянии по шкале Апгар 8—9 баллов.

Выводы. ЭКО ИМСИ с активацией ооцита Ca^{2+} -ионофором А23187 при тяжелой форме тератозооспермии — тотальной глобозооспермии (Тип 1), может дать положительный результат и решить репродуктивные проблемы в супружестве. Проблему генетически обусловленных форм глобозооспермии необходимо учитывать при применении ВРТ.

* * *

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВРТ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СВЕЖИХ ДОНОРСКИХ ООЦИТОВ У СУПРУЖЕСКИХ ПАР С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ПАТОСПЕРМИИ

Е.А. Петрова, М.Н. Павлова, Д.А. Валева, Н.В. Андреева, К.Л. Белякова, Ю.А. Кухтина, Н.В. Корнилов, А.Н. Назарова, Д.А. Лобзева

ООО «ВКР», Санкт-Петербург, Россия

Произведено ретроспективное исследование 102 циклов с использованием свежих донорских ооцитов в период с февраля по сентябрь 2017 г. Piccolomini в своей работе показал, что общее качество спермы является хорошим предиктором дорастания эмбрионов до стадии бластоцисты в программах ЭКО, что существенно влияет на вероятность наличия по крайней мере одной бластоцисты в конце цикла (Piccolomini и соавт., 2018). В данной работе оплодотворение проводилось двумя методами: ЭКО — 20% и ИКСИ — 80%. Обзор литературы указывает, что влияние параметров спермы на эффективность программ с криоконсервированной спермой остается дискуссионной темой и вызывает необходимость дальнейшего изучения.

Цель исследования — сравнить эффективность программ с использованием криоконсервированной и нативной спермы, выявить различия между такими показателями, как частота оплодотворения (ЧО), частота бластуляции (ЧБ) и частота наступления беременности (ЧНБ), при различных показателях криоконсервированной спермы.

Материал и методы. Проанализированы 102 цикла с использованием 1262 свежих донорских ооцитов. Эмбрионы дорастивали до стадии бластоцисты,

в итоге было получено 640 бластоцист, 451 из которых прошла преимплантационный генетический скрининг (ПГС) методом NGS, из них 125 бластоцист было перенесено.

Результаты. Эффективность программ с использованием криоконсервированной спермы: ЧО 77%, ЧБ 68%. Эффективность программ с использованием нативной спермы: ЧО 73%, ЧБ 66,6%. Эффективность ЧО и ЧБ при различных показателях криоконсервированной спермы: при нормозооспермии ЧО 75% и ЧБ 56%, при астенозооспермии ЧО 74% и ЧБ 53%, при олигоастенозооспермии ЧО 77% и ЧБ 38%. При нормозооспермии эуплоидных эмбрионов после ПГС 55%, анеуплоидных 53%, мозаичных 50%. При астенозооспермии эуплоидных эмбрионов после ПГС 32,5%, анеуплоидных 23%, мозаичных 18%. При олигоастенозооспермии эуплоидных эмбрионов после ПГС 12,5%, анеуплоидных 24%, мозаичных 32%. ЧНБ после ПГС составила 80% при нормозооспермии, 74% при астенозооспермии и 68% при олигоастенозооспермии соответственно.

Выводы. Различий между показателями ЧО и ЧБ в программах с криоконсервированной и нативной спермой выявлено не было. Различий между показателями ЧО при различных показателях спермы не было показано. ЧБ в группе с олигоастенозооспермией в 1,4 раза ниже, чем в группах с нормозооспермией и астенозооспермией, что может свидетельствовать об ухудшении в развитии эмбрионов при одновременно двух патологиях спермы. Процент эуплоидных эмбрионов выше процента анеуплоидных и мозаичных эмбрионов в группах с нормозооспермией и астенозооспермией, что может быть косвенно связано с одинаковыми параметрами ЧО и ЧБ. В группе с олигоастенозооспермией наблюдалось понижение процента эуплоидных эмбрионов, из чего можно сделать вывод, что такие тяжелые патологии спермы вызывают генетические нарушения эмбриона. Различие между ЧНБ в группах с нормозооспермией и астеноолигоспермией не статистически достоверно, тогда как в группе с олигоастенозооспермией наблюдалось небольшое снижение данного параметра.

* * *

МАРКЕРЫ АПОПТОЗА И КАЧЕСТВО СПЕРМАТОЗОИДОВ

М.В. Плосконос, М.В. Ушакова

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Астрахань, Россия

Апоптоз играет важную роль в регуляции сперматогенеза: элиминация половых клеток приводит к уменьшению числа потенциально возможных сперматозоидов и, возможно, к освобождению от неполноценных гамет.

В норме апоптоз не должен затрагивать эякуляторные сперматозоиды, так как для гамет важна длительная жизнеспособность. Однако у некоторого числа зрелых гамет можно обнаружить маркеры апоптоза, хотя такие клетки могут быть подвижными и визуально ничем не отличаться от нормальных. Апоптоз вызывает в клетках необратимые изменения, в частности — ферментативное разрушение их ДНК. Такой сперматозоид не обеспечит нормального развития эмбриона, поскольку генетическая матрица, носителем которой он является, разрушена.

Цель исследования — установление взаимосвязи между содержанием в эякулятах мужчин сперматозоидов с маркерами апоптоза и такими параметрами эякулятов, как подвижность, морфология и концентрация сперматозоидов.

Материал и методы. Исследовали сперматозоиды, выделенные из эякулятов 57 бесплодных мужчин в возрасте от 25 до 45 лет. Маркеры апоптоза определяли флуоресцентной микроскопией: экспрессию фосфатидилсери-на (ФС) выявляли, окрашивая гаметы конъюгированным с флуорохромом Аннексином-V (AnV) и йодистым пропидием (PI) («Vecton Dickinson»); экспрессию на клетках Fas-рецептора выявляли соответствующими моноклональными антителами (CD95-PE, IgG1, «Caltag Lbs.»). Сперматозоиды, окрашенные только AnV, оценивали как ранние апоптотические (AnV+/PI-) клетки; окрашенные AnV и PI — как поздние апоптотические (AnV+/PI+) клетки. Клетки, имеющие Fas-рецептор, расценивали как (Fas+) клетки.

Результаты. Анализ корреляции между процентным содержанием в эякулятах мужчин сперматозоидов с маркерами апоптоза и некоторыми традиционными параметрами спермы, выявил положительную корреляцию между количеством (AnV+/PI+) клеток и концентрацией сперматозоидов ($r=0,49$; $p<0,01$) и отрицательную — между количеством (Fas+) гамет и концентрацией гамет ($r=-0,46$; $p<0,01$); положительную корреляцию между количеством (AnV+/PI+) и (Fas+) клеток и содержанием в эякуляте патологических форм сперматозоидов ($r=0,3$ и $r=0,4$; $p<0,01$ соответственно); подвижность сперматозоидов положительно коррелировала с содержанием в эякуляте (Fas+) клеток ($r=0,31$; $p<0,05$) и отрицательно — с содержанием поздних апоптотических клеток ($r=-0,37$; $p<0,05$).

Выводы. Результаты демонстрируют достоверную связь между маркерами апоптоза и качеством спермы. Отсутствие корреляции между содержанием в эякуляте гамет в раннем апоптозе и исследованными параметрами спермы свидетельствует о том, что качество спермы страдает только на последней стадии апоптоза, но экстернализация ФС на внешнюю сторону клеточной мембраны сперматозоидов обнаруживается раньше нарушений показателей фертильности сперматозоидов. Это дает возможность использовать диагностическое определение ранних маркеров апоптоза для прогнозирования качества гамет. Выявленные факты позволяют считать экстернализацию ФС

и экспрессию рецептора апоптогенного сигнала на клетках Fas факторами, снижающими качество спермы.

* * *

ОЦЕНКА РИСКА ПАТОЗООСПЕРМИИ У МУЖЧИН С ИДИОПАТИЧЕСКИМ БЕСПЛОДИЕМ ПО КОНЦЕНТРАЦИИ ЭНДОКРИННЫХ ДИЗРАПТОРОВ В СЕМЕННОЙ ЖИДКОСТИ

С.В. Чигринец

Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия

Нарушение репродуктивного здоровья мужчин является одной из актуальных проблем медицины во всем мире.

Цель исследования — оценить риск патозооспермии у мужчин с идиопатическим бесплодием по концентрации эндокринных дизрапторов (бисфенол А и триклозан) в семенной жидкости.

Материал и методы. Исследованы 44 образца эякулята мужчин, обратившихся в клинику по лечению бесплодия в 2017—2018 гг. для выполнения спермиологического анализа в связи с бесплодием в браке, невынашиванием беременности партнершей, а также планированием беременности или донорства спермы. В семенной жидкости одновременно определялась концентрация бисфенола А (BPA) и триклозана (TCS) методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (GC-MS). Спермиологическое исследование проводилось согласно рекомендациям ВОЗ (2010) с учетом оценки количества, подвижности и морфологии сперматозоидов, а также индекса ДНК фрагментации сперматозоидов. При оценке качества 44 образцов эякулята мужчины были разделены на две группы: 1-я — с нормозооспермией и 2-я — с патозооспермией. Заключение по спермограмме: нормозооспермия или патозооспермия основывалось на критериях, изложенных в рекомендациях ВОЗ (2010). Результаты исследования представлены как медиана с интерквартильным размахом $Me (Q_1—Q_3)$. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием *U*-критерия Манна—Уитни, точного критерия Фишера. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. BPA и TCS были обнаружены в 100 и 86,4% образцов эякулята со срединной концентрацией 0,145 (0,055—0,355) и 0,170 (0,070—0,275) нг/мл соответственно. Группы сравнения (по качеству эякулята) статистически значимо различались по концентрации бисфенола А и триклозана ($p < 0,001$; $p = 0,032$) соответственно, а также индексу ДНК фрагментации сперматозоидов ($p = 0,004$).

Шансы развития патозооспермии среди мужчин с концентрацией TCS в семенной жидкости $\geq 0,070$ нг/мл (Q_1) в 6,1 раза выше, чем среди мужчин с меньшей концентрацией (ОШ=6,1; 95% ДИ 1,3–28,1), различия были статистически значимыми ($p=0,031$). Шансы развития патозооспермии среди мужчин с концентрацией ВРА в семенной жидкости $\geq 0,055$ нг/мл (Q_1) в 31,3 раза выше, чем среди мужчин с меньшей концентрацией (ОШ=31,3; 95% ДИ 3,4–283,3), различия были статистически значимыми ($p<0,001$).

Выводы. Таким образом, мужчины с концентрацией исследуемых эндокринных дизрапторов (ВРА и TCS) в семенной жидкости выше нижнего квартиля имели статистически значимо высокий риск наличия патозооспермии.

* * *

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВЛИЯНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И ОБРАЗА ЖИЗНИ НА СПЕРМАТОЗОИДЫ ЧЕЛОВЕКА

Ю.С. Корниенко¹, Ю.А. Медведева², В.Ю. Штратникова³,
М.Д. Логачева³, А.А. Шершебнев³, А.Н. Суворов⁴,
Е.В. Лукьянов⁵, Р. Хаузер⁶, Д.Р. Пилзнер⁴, О.В. Сергеев⁷

¹Институт биоинформатики, Санкт-Петербург, Россия; ²Институт биоинженерии РАН, ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, Москва, Россия; ³НИИ ФХБ им. А.Н. Белозерского МГУ, Москва, Россия; ⁴Университет Массачусетса, Амхерст, США; ⁵ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова» РАН, Москва, Россия; ⁶Гарвардская школа общественного здоровья им. Чан, Бостон, США; ⁷НИИ ФХБ им. А.Н. Белозерского МГУ, Москва, Россия; ЧГОО «Ассоциация медицинских работников Чапаевска», Чапаевск, Россия, — от имени команды «Russian Children's Study»

Процессы сперматогенеза и созревания сперматозоидов включают каскад эпигенетических изменений, чувствительных к воздействию как факторов окружающей среды, так и образа жизни. Репрограммирование эпигенома половых клеток человека может быть передано следующему поколению, что может привести к нарушениям развития и здоровья потомства в период развития эмбриона и в последующей жизни.

Цель исследования — изучить влияние химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы (ХВНРЭС, endocrine disrupting chemicals) в перипубертатном возрасте, и курения на профиль метилирования ДНК сперматозоидов молодых мужчин проспективной когорты (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%), наблюдающаяся ежегодно до 20 лет. Уровень тетрахлордибензодиоксина (ТХДД), наиболее токсичного конгенера диоксинов с известными свойствами ХВНРЭС, был определен в сыворотке мальчиков в 8—9 лет. В возрасте 18—19 лет молодые мужчины приглашались для сбора образцов семени. Интенсивность курения в течение полугода до сбора образцов оценивалась с помощью интервьюирования. Методом случайного отбора была выделена субкогорта 51 молодого мужчины, равномерно распределенная в зависимости от перипубертатной концентрации ТХДД в сыворотке (от 0,4 до 12,1 пг/г липидов). Образцы семени фракционированы с помощью 50 и 90% сред градиента плотности Isolate («Irvine Scientific», США). ДНК сперматозоидов объединенных фракций выделялась по недавно опубликованному авторами протоколу. Метод редуцированного бисульфитного секвенирования (RRBS) использовался для получения профиля метилирования ДНК с помощью HiSeq 2000, Illumina. В статистический анализ были включены метиломы 34 мужчин с удовлетворительным качеством секвенирования (>500 000 CpG участков с покрытием >10 на один образец). Двухфакторная (ТХДД и курение) линейная регрессия использовалась для всех CpG, представленных как минимум в 10 образцах при размахе (max—min) уровня метилирования ДНК ≥ 20 . Статистическая значимость оценивалась при $p < 0,05$ с учетом поправки на множественные сравнения, $|R^2| \geq 0,7$.

Результаты. 307 538 из 2 611 773 CpG удовлетворяли критериям включения. Построены статистически значимые регрессионные модели метилирования 1097 CpG в зависимости от перипубертатного уровня ТХДД и курения в течение полугода до сбора образца семени. Из них 56,8% CpG располагаются в теле генов, 4,3% в промоторных, 0,2% в энхансерных и 38,7% в межгенных участках. Функциональный анализ обогащения (согласно аннотациям KEGG, Gene Ontology (GO), Reactome) выявил изменение функций, связанных с метаболизмом коллагена и белкового внеклеточного матрикса, синаптической передачи сигнала, регуляции долгожительства, а также подавления транскрипции ДНК.

Выводы. Насколько нам известно, это первое проспективное исследование влияния окружающей среды в перипубертатном периоде и образа жизни на профиль метилирования ДНК в сперматозоидах субкогорты 34 молодых мужчин. Представляется важным как дальнейшее изучение эпигенома сперматозоидов человека, так и проверка гипотезы возможной передачи следующему поколению наблюдаемых эпигенетических изменений половых клеток.

Финансовая поддержка: грант РНФ #14-45-00065; для родительского *Russian Children's Study* – ЕРА, США #R82943701 и NIH, США #R01ES0014370.

* * *

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА СПЕРМЫ

**О.В. Шурыгина¹, Т.В. Быкова², А.А. Петрова², О.В. Иванова³,
С.З. Юлдашева⁴, С.В. Стрючков³**

¹Медицинская компания ИДК, группа компаний «Мать и дитя», ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики, Самара, Россия; ²Медицинская компания ИДК, группа компаний «Мать и дитя», Самара, Россия; ³ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, кафедра общей патологии, Самара, Россия; ⁴Ташкентский педиатрический институт, кафедра акушерства и гинекологии, Ташкент, Узбекистан

Современная оценка качества спермы является наиболее дискуссионной проблемой в тактике ведения пациентов в программах ВРТ. Именно комплексная оценка эякулята часто становится определяющей в выборе метода оплодотворения. Отказ от проведения процедур внутриматочной инсеминации и «быстрый» перевод пациентов на программы ЭКО/ИКСИ, часто необоснованное применение ИКСИ делают необходимым поиск альтернативных классической спермограмме методик.

За 2013—2017 гг. в лаборатории ВРТ Медицинской компании ИДК использовался ряд функциональных методик оценки качества спермы: определение уровня фрагментации ДНК, определение уровня окислительного стресса, определение уровня гиперактивированных сперматозоидов, НВА-тест.

Все методики проводились в соответствии с рекомендациями завода-производителя.

Определение уровня фрагментации ДНК в сперматозоидах проводилось в основном для пациентов, имеющих неудачные попытки ЭКО в анамнезе, наличие варикоцеле при нормозооспермии, тяжелую сопутствующую патологию (например, сахарный диабет), возраст старше 40 лет, и служили дифференциально-диагностическим критерием для лечения в случае повышения уровня фрагментации ДНК у андролога. Всего проведено более 200 исследований, у 25% мужчин обнаружено отклонение от рекомендуемых параметров, что явилось показанием для консультации и лечения у андролога и последующего ввода в программу ВРТ.

Определение оксидативного стресса проводилось на двух группах мужчин репродуктивного возраста: пациентах в возрасте от 27 до 35 лет, получавших лечение методами ВРТ, за исключением тяжелого мужского бесплодия (1-я группа), и донорах спермы (2-я, контрольная группа). Всего проведено 35 исследований. В результате проведенного исследования у 72% мужчин 1-й группы были обнаружены различные уровни окислительного стресса, в зависимости от степени окрашивания образцов, что явилось причиной более

детального обследования у андролога. Во 2-й группе 35% обследованных имели очень низкий или низкий уровень окислительного стресса (ранжирование уровней окислительного стресса проводилось в соответствии с рекомендацией производителя).

Определение уровня гиперактивированных сперматозоидов и НВА-тест позволяют прогностически оценить оплодотворяющую способность спермы и принять более взвешенное решение в отношении способа оплодотворения в программах ВРТ.

Таким образом, определение уровня окислительного стресса сперматозоидов может быть использовано в качестве скрининговой диагностики мужской инфертильности; определение фрагментации ДНК является, на наш взгляд, более точным инструментом определения качества спермы и хорошим индикатором проведенного лечения. Методы определения уровня гиперактивации сперматозоидов и НВА-тест более подходят для эмбриологического этапа программ ВРТ, а именно выбора тактики оплодотворения.



ПОДГОТОВКА К ВРТ

ОСОБЕННОСТИ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ПРИ СНИЖЕННОМ ОВАРИАЛЬНОМ РЕЗЕРВЕ ПЕРЕД ЛЕЧЕНИЕМ БЕСПЛОДИЯ МЕТОДОМ ЭКО

Э.В. Вартанян¹, К.А. Цатурова², А.С. Михайлюкова²,
Е.А. Девятова², В.А. Левин², А.В. Маркин², Д.Р. Аглямова²

¹ООО «Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки», Москва, Россия, Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Российского университета дружбы народов, Москва, Россия; ²ООО «Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки», Москва, Россия

Снижение количества и качества ооцитов — одна из ключевых проблем, препятствующих реализации репродуктивной функции у женщин молодого возраста, перенесших оперативные вмешательства на яичниках. Результаты многочисленных научных исследований однозначно определили роль анти-мюллера гормона (АМГ) как основного маркера овариального резерва и убедительно доказали снижение его концентрации после хирургических вмешательств на яичниках. Потенциально низкий уровень овариального резерва является причиной не только женского бесплодия, но и частых неудач экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). В этих условиях оценка качества ооцитов становится одной из главных задач эмбриолога, однако достоверно надежные критерии до сих пор не разработаны.

Инозит (витамин В₈), будучи вторичным мессенджером, задействован в работе сигнальных путей фолликулостимулирующего гормона и оказывает специфическое влияние на репродуктивную систему. Рандомизированные контролируемые исследования показали, что миоинозитол улучшает качество не только женских, но и мужских гамет. Применение инозита для улучшения качества ооцитов сегодня рассматривают как перспективный компонент прегравидарной подготовки, направленный на повышение эффективности ЭКО.

Цель исследования — оценить качество ооцитов, качество эмбрионов, исходы циклов ЭКО у пациенток со сниженным овариальным резервом, получавших инозит перед лечением бесплодия с помощью ЭКО.

Материал и методы. Наблюдательное проспективное сравнительное исследование ($n=96$). 1-я группа ($n=33$) — женщины со сниженным овариальным резервом, получавшие инозит 2000 мг + фолиевую кислоту 200 мкг (иноферт, «Humana Pharma International S.p.A.», «Nutrilinea S.r.L.» для «Italfarmaco

С.р.А.», Италия) перед лечением бесплодия методом ЭКО; 2-я группа ($n=32$) — женщины со сниженным овариальным резервом, не получавшие инозит до вступления в программу ЭКО. Критерии включения: возраст моложе 38 лет, перенесенные оперативные вмешательства на яичниках в анамнезе, уровень АМГ $\leq 1,0$ пг/мл, перенос ≤ 2 эмбрионов (ПЭ) в цикле стимуляции суперовуляции. Критерии исключения: возраст ≥ 38 лет, наличие генетического синдрома, сцепленного с X-хромосомой, тяжелые экстрагенитальные заболевания, АМГ $> 1,0$ пг/мл. Для оценки качества ооцитов измеряли объем фолликулярной жидкости и концентрацию инозита в ней методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Средний объем фолликулярной жидкости был достоверно больше у женщин 1-й группы ($5,1 \pm 1,5$ мл против $4,0 \pm 1,2$ мл; $p < 0,05$). Концентрация инозита в фолликулярной жидкости была также достоверно выше в 1-й группе ($36,4 \pm 5,7$ мкмоль/л против $29,9 \pm 4,2$ мкмоль/л; $p < 0,05$). Эмбрионы хорошего качества получены достоверно чаще у пациенток 1-й группы в сравнении со 2-й ($42,1\%$ против $35,4\%$; $p < 0,05$). Установлена достоверно меньшая частота наступления беременности на перенос эмбриона во 2-й группе в сравнении 1-й ($25,0\%$ против $30,3\%$; $p < 0,05$).

Выводы. Включение инозита (иноферт, «Humana Pharma International S.p.A.», «Nutrilinea S.r.l.» для «Italfarmaco S.p.A.», Италия) как компонента прегравидарной подготовки позволяет улучшить качество ооцитов и эмбрионов и таким образом повысить эффективность лечения бесплодия методом ЭКО при сниженном овариальном резерве у женщин моложе 38 лет с оперативными вмешательствами на яичниках в анамнезе.

* * *

КОМПЛЕКСНЫЙ ИНТЕГРАЛЬНЫЙ ПОДХОД В ПОДГОТОВКЕ К ПРОГРАММЕ ЭКО С ЦЕЛЬЮ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ)

О.С. Гайворонская

ООО МЦ ВРТ «Клиника «Новая жизнь», Москва, Россия

В процессе поиска путей повышения эффективности программ ВРТ в последние годы исследователями всего мира большое внимание уделяется проблеме митохондриальной дисфункции (МД) и ее влиянию на развитие человеческого эмбриона. Учитывая, что все митохондрии эмбрион полностью получает в наследство от матери, представляется целесообразным провести лабораторно-инструментальное тестирование материнского организма до за-

чтения на предмет выявления критериев МД как предиктора качества будущего эмбриона и прогноза исхода программы ВРТ.

Цель исследования — ретроспективно проанализировать и сравнить результаты программы ЭКО у пациенток, предварительно обследованных на предмет наличия признаков МД и подвергнутых комплексной коррекционной терапии, и пациенток, обследованных и подготовленных к программе ВРТ согласно существующим официальным клиническим рекомендациям (приказ Минздрава России №107н; клинический протокол МАРС).

Материал и методы. Проанализированы 426 циклов ЭКО и ЭКО/ИКСИ, проведенных в клинике в период с сентября 2016 г. по май 2018 г. Из них 209 циклов было проведено после лабораторно-инструментальной диагностики признаков МД и коррекционной терапии в течение 3 мес и 217 циклов после стандартной прегравидарной подготовки. Для оптимизации диагностического поиска признаков МД была разработана анкета-опросник из 227 вопросов, сгруппированных по разделам. На основании количественной оценки баллов по каждому разделу, а также детального пропедевтического анализа анамнеза и осмотра пациентки разрабатывался план лабораторно-инструментального обследования (тандемные масс-спектрометрические исследования биологических жидкостей и тканей, биоимпедансный анализ и пр.) и назначалась комплексная медикаментозная коррекция. Эффективность последующей программы ВРТ оценивалась по показателю биохимической и клинической беременности в обеих группах, кроме того, детально фиксировались данные эмбриологического этапа. Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием критерия Стьюдента, уровень доказательности IIb.

Результаты. Процент полученных биохимических и клинических беременностей в обеих группах достоверно не различался. Однако после ретроспективного разделения обеих групп по возрасту на две подгруппы (до 40 лет и 40 лет и старше), были получены достоверные различия в подгруппах до 40 лет. Пациентки возраста до 40 лет, получившие комплексную интегральную терапию МД в рамках подготовки к программе ВРТ, имели процент наступления клинической беременности 42,6, что на 8,9% выше, чем в группе контроля ($p > 0,05$).

Выводы. Полученные данные позволяют сделать вывод о целесообразности клинического и лабораторно-инструментального тестирования пациенток, планирующих программу ВРТ, на предмет выявления признаков МД, особенно если они уже имели неудачную попытку ЭКО в анамнезе. Комплексная медикаментозная коррекция МД в рамках подготовки к ЭКО позволяет повысить эффективность программы у пациенток в возрасте до 40 лет.

«ТОНКИЙ» ЭНДОМЕТРИЙ. ВОЗМОЖНОСТИ ПОДГОТОВКИ В ПРОГРАММАХ ВРТ

К.Г. Серебренникова¹, С.Н. Кацалап¹, А.С. Акатьева¹,
М.Н. Касанова²

¹ЦКБ РАН, Москва, Россия; ²РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

«Тонкий» эндометрий снижает результативность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), влияя не только на частоту имплантации, но и на вынашивание беременности.

Материал и методы. Проведено комплексное обследование 177 пациенток с различными факторами бесплодия и толщиной эндометрия. Пациенткам основной группы ($n=45$) проводилась фотодинамическая терапия (ФДТ) с использованием низких доз 17β -эстрадиола трансдермально (дивигель). У пациенток группы сравнения ($n=40$) использовали только 17β -эстрадиол трансдермально. Показанием для назначения гормонотерапии явилось нарушение эхо-структуры эндометрия по данным ультразвукового исследования (УЗИ), стероидной рецепции (железы, строма) и иммуногистохимических исследований. Оплодотворение проводилось методами ЭКО и ИКСИ.

Результаты. Возраст пациенток в обследованных группах не имел статистически значимых различий и составил $33,4 \pm 0,58$ года. Пациентки обследованных групп не различались по длительности бесплодного брака, экстрагенитальному и репродуктивному анамнезу, наследственности. В структуре гинекологической заболеваемости преобладали воспалительные заболевания органов малого таза, а также предшествовавшие аборт на ранних сроках беременности. Гистероскопическая картина у пациенток обследованных групп была идентична. На этапе планирования исследования в него были включены только пациентки с гистологически верифицированным ХЭ. У пациенток обеих групп имело место значимое нарушение рецепции стероидных гормонов как E2R, так и PrR ($p < 0,05$) и пролиферативной активности белка Ki-67. Использование новой технологии при ФДТ ХЭ проводилась не позднее 19–21-го дня менструального цикла. Для проведения процедуры использовали новый усовершенствованный одноразовый внутриматочный баллонный световод — КОВБ 660, изготовленный из современных высокотехнологичных материалов, что обеспечивает равномерное распределение световой волны в полости матки. Для проведения процедуры ФДТ за 1,5–2 ч вводился фотосенсибилизатор фотодитазин в дозировке 1–1,5 мг на 1 кг массы тела с последующим облучением на аппарате ЛАМИ с длиной волны 660 нм и мощностью лазерного излучения 1,0–1,2 Вт. В процессе лазерного воздействия производилось УЗИ, при котором оценивалось изменение структуры слизистой полости матки в ходе фотохимической реакции.

Выводы. Комплексная прегравидарная индивидуальная подготовка с использованием низких доз эстрогенов (трансдермально 17 β -эстрадиол) с включением ФДТ позволяет не только увеличить процент наступления беременности, но и снизить риск осложнений беременности и тем самым повлиять на перинатальные и младенческие потери.



ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ВРТ

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА В СПЕРМАТОЗОИДАХ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Е.Е. Брагина, В.В. Ашапкин, М.Ю. Сухомлинова

НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ, Москва, Россия

Вирусное инфицирование сперматозоидов и его влияние на репродукцию стало исследоваться в последние несколько десятилетий, особенно в связи с развитием методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В настоящее время в сперматозоидах человека обнаружен ряд вирусов — ВИЧ, вирус папилломы человека, вирус гепатита В, вирус гепатита С, вирус простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирус (ЦМВ). Экспериментально доказана возможность вертикальной передачи ВИЧ (Wang и соавт., 2011), вируса гепатита В (Morsi и соавт., 2008), вируса папилломы человека (Foresta и соавт., 2011). Однако вопрос о том, оказывает ли влияние вирусное инфицирование сперматозоидов на результаты ВРТ, остается невыясненным.

Цель исследования — исследование внутригаметного вирусного инфицирования в сперматозоидах фертильных мужчин и пациентов с нарушением фертильности, а также идентификация внутригаметных вирусов.

Материал и методы. Исследовали сперматозоиды 75 фертильных мужчин (1-я группа), 95 пациентов, у жен которых в анамнезе спонтанный аборт (2-я группа) и 67 пациентов с отсутствием беременности жены не менее 1 года (3-я группа). В исследование не включали пациентов с выраженной олигозооспермией (концентрация сперматозоидов менее 10 млн/мл). Проводили количественное электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов (ЭМИС) для выявления внутригаметного вирусного инфицирования. ДНК сперматозоидов из образцов с выявленным инфицированием и отсутствием инфицирования изолировали методом Chelex-100 (Manuja и соавт., 2010). Содержание вирусной ДНК измеряли с помощью количественного варианта SYBR Green PCR с использованием трех пар праймеров к ДНК ВПГ 1, ЦМВ и вируса Эпштейна—Барр. Полученные результаты были калиброваны по количеству ДНК одного гена человека в тех же образцах спермы, что позволило определить количество копий вирусного гена на сперматозоид.

Результаты. Вирусное инфицирование сперматозоидов в 1-й группе было достоверно ниже, чем во 2-й ($3,12 \pm 2,80\%$ против $5,64 \pm 3,65\%$; $p=0,0004$), и ниже, чем в 3-й группе, но различие недостоверно ($4,33 \pm 3,28\%$; $p=0,05$). Частота выявления вирусных капсидов в сперматозоидах в 1-й группе — 24%,

во 2-й — 52%, в 3-й — 33%. Мы не обнаружили различий между группами по показателям подвижности и морфологии сперматозоидов. Вирусные капсиды выявляли в сперматозоидах нормальной морфологии во всех группах.

В сперматозоидах пациентов, у которых при ЭМИС обнаруживали вирусные капсиды, было выявлено от нескольких копий до нескольких сотен копий ДНК ЦМВ в среднем на сперматозоид. ВПГ 1 и вирус Эпштейна—Барр не обнаружены.

Выводы. В сперматозоидах пациентов с нарушением фертильности при электронно-микроскопическом исследовании выявлены капсиды вирусов группы герпеса. Идентификация вирусов с помощью ПЦР позволила идентифицировать вирусные капсиды как цитомегаловирус. Среднее количество и частота выявления интрагаметного цитомегаловируса в сперматозоидах пациентов, у жен которых в анамнезе невынашивание беременности, выше, чем у фертильных пациентов. Вирусное инфицирование обнаружено в сперматозоидах нормальной морфологии.

* * *

ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ЖЕНЩИН, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

**Е.В. Митюрин, С.Г. Перминова, Ф.Н. Селимова,
А.О. Кириллова, А.Н. Абубакиров**

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

По состоянию на 31.12.17 кумулятивное количество зарегистрированных случаев инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) в нашей стране составило 1 220 659 человек. Большинство ВИЧ-инфицированных находятся в возрасте 30—44 лет, многие из них планируют беременность. Одним из способов достижения беременности, а также мерой профилактики инфицирования здорового партнера в дискордантных по ВИЧ парах являются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Исследования по изучению эмбриологических показателей, а также эффективности программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у женщин с ВИЧ-инфекцией немногочисленны и противоречивы.

Цель исследования — оценить эмбриологические показатели и эффективность лечебных циклов программы ЭКО у женщин с ВИЧ-инфекцией.

Материал и методы. Проведено проспективное исследование случаев— контроль у 94 пациенток, которые обратились для проведения программ ВРТ. Основную группу исследования составили 38 женщин с ВИЧ-инфекцией, контрольную группу — 56 серонегативных по ВИЧ пациенток. Проведено 47 и 59 лечебных циклов ЭКО соответственно. Критерии включения в основную группу: наличие ВИЧ-инфекции, прием антиретровирусной терапии (АРВТ), неопределяемая вирусная нагрузка в 2 последовательных исследованиях, проведенных с интервалом не менее 3 мес. Критерии невключения: ВИЧ-инфекция у обоих супругов. Критерии включения в группу контроля: ВИЧ-серонегативный статус обоих супругов, селективный перенос одного эмбриона. Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с использованием программы IBM SPSS Statistics, версия 21.

Результаты. «Стаж» ВИЧ-инфекции составил 10 лет (медиана, интерквартильный интервал (ИИ) 6—13 лет), преобладала 3-я субклиническая стадия заболевания (68,4%). Все пациентки получали комбинированную АРВТ. Медиана продолжительности приема препаратов составила 4 года (2—6,2 года). Вирусная нагрузка в крови перед проведением программы ЭКО была неопределяемая в 100% случаев. Уровни CD4+ лимфоцитов (медиана 625,5 мкл в 1 кл, ИИ 412,7—815,5) в крови и неопределяемая вирусная нагрузка перед проведением программы ЭКО свидетельствовали о благополучном состоянии иммунной системы, несмотря на наличие ВИЧ-инфекции. У пациенток с ВИЧ-инфекцией было получено меньшее количество ооцитов ($8,86 \pm 1,1$ и $12,9 \pm 0,8$; $p=0,001$), зрелых ооцитов ($7,45 \pm 0,9$ и $10,1 \pm 0,6$; $p=0,003$), зигот ($5,88 \pm 0,7$ и $8,4 \pm 0,001$; $p=0,001$), дробящихся эмбрионов ($5,55 \pm 0,6$ и $8,1 \pm 0,4$; $p=0,001$) и бластоцист ($2,68 \pm 0,5$ и $4,4 \pm 0,4$; $p=0,009$) по сравнению с контрольной группой. В основной группе исследования по сравнению с контрольной группой было получено существенно меньшее число бластоцист «отличного» ($0,3 \pm 0,14$ и $0,71 \pm 0,17$; $p=0,027$) и «хорошего» качества ($1,25 \pm 0,2$ и $1,86 \pm 0,02$; $p=0,041$). Количество бластоцист «удовлетворительного» качества было сопоставимо между группами ($1,49 \pm 0,3$ и $2,6 \pm 0,3$; $p=0,440$). В лечебных циклах ЭКО выявлена более низкая частота биохимической и клинической беременности у пациенток с ВИЧ-инфекцией по сравнению с серонегативными по ВИЧ женщинами ($17,2$ и $44,2\%$; $p=0,015$; $13,8$ и $40,4\%$; $p=0,014$).

Выводы. Количество полученных ооцитов, эмбрионов «отличного» и «хорошего» качества было существенно ниже у женщин с ВИЧ-инфекцией по сравнению с пациентками контрольной группы. Полученные данные свидетельствуют о негативном влиянии ВИЧ и/или АРВТ на качество гамет и эмбрионов, что требует дальнейшего изучения.

* * *

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОВЕДЕНИЯ ВРТ У ВИЧ-ДИСКОРДАНТНЫХ ПАР В СРАВНЕНИИ С НЕИНФИЦИРОВАННЫМИ ПАРАМИ

**Е.Н. Овсянникова¹, О.Н. Булдина^{1,2}, Т.В. Быкова¹,
М.Т. Тугушев^{1,2}**

¹ЗАО «Медицинская компания ИДК», группа компаний «Мать и дитя». Самара, Россия; ²кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики Самарского государственного медицинского университета, Самара, Россия

Общее число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции среди граждан России достигло 1 114 815 человек на начало 2017 г. По расчетам международной организации UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS), в России уже более 1 500 700 ВИЧ-инфицированных. По темпам роста заболеваемости ВИЧ-инфекцией Россия вышла на 3-е место после Южно-Африканской Республики и Нигерии. За 1-е полугодие 2017 г. в России выявлено 52 766 ВИЧ-инфицированных граждан. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в первом полугодии 2017 г. составил 35,9 случая ВИЧ-инфекции на 100 тыс. населения. Больше всего новых случаев в 2017 г. выявлено в Кемеровской, Иркутской, Самарской, Свердловской, Челябинской, Томской, Тюменской областях, а также в Ханты-Мансийском автономном округе. За 9 мес 2017 г. в России выявлено 65 200 ВИЧ-инфицированных граждан, за 11 мес 2017 г. зарегистрировано 85 тыс. новых случаев ВИЧ-инфекции. С 2006 г. на первое место вышел половой путь передачи. Риск инфицирования составляет от 0,1 до 0,2% на один незащищенный половой контакт. Риск незащищенного секса только в период овуляции для женщины составляет около 8%. В связи с этим вопрос о безопасной беременности у пар с ВИЧ-инфекцией, где инфицирован мужчина, очень актуален для граждан России. В эпидемиологических целях с 2012 г. в ВИЧ-дискордантных парах рекомендовано проведение ВРТ с целью снижения риска инфицирования.

Вирусная нагрузка в сперме на порядок ниже, чем в крови, но у некоторых пациентов может превышать таковую в плазме. Поэтому ВИЧ-дискордантным парам рекомендовано проведение программ ИКСИ с отмытыми сперматозоидами. Лейкоциты в сперме являются основной формой ВИЧ-инфекции, также вирус находится в семенной плазме, некоторые вирусные частицы свободны в сперме. Находятся под сомнением факты о том, что частица ВИЧ может прикрепляться к поверхности сперматозоида и оставаться инфекционной, ВИЧ может проникать внутрь сперматозоида (JT Wilde, Treatment of Hemophilia, 2008, No 26. В Muciaccia, Human Reproduction, 2007, Vol 22, No 11, 2868-2878), что может снижать эффективность программ ВРТ в ВИЧ-дискордантных парах.

Цель исследования — сравнить частоту наступления беременности у ВИЧ-дискордантных пар в программах ВРТ — ИКСИ и ПРЭ с таковой у неинфицированных пар. Выяснить, связано ли наличие ВИЧ-инфекции у мужчины со снижением частоты наступления беременности в программах ВРТ.

Материал и методы. Нами проведен ретроспективный анализ четырех групп пар, которым оказывалась репродуктивная помощь в клинике «Мать и дитя» — ИДК в период с января 2014 г. по декабрь 2016 г. Были сформированы следующие группы: 1-я группа включала ВИЧ-дискордантные пары в программе ИКСИ, 2-я — неинфицированные пациенты в программе ИКСИ, 3-я — ВИЧ-дискордантные пациенты в программе ПРЭ и 4-я — неинфицированные пациенты в программе ПРЭ. Средний возраст ВИЧ-дискордантных пациентов составил 34,3 года, неинфицированных пациентов — 33,9 года. Количество эмбрионов на перенос во всех группах 1,1.

Результаты. Исследования показали, что у ВИЧ-дискордантных пар в 28 случаях переноса эмбриона в свежем цикле программы ИКСИ в 11 (39,2%) получена беременность. У неинфицированных пациентов проведено 26 переносов в программе ИКСИ, беременность наступила в 9 (34,4%) случаях.

В программе ПРЭ было выполнено 35 переносов размороженных эмбрионов у ВИЧ-дискордантных пар и получено 20 (57,1%) беременностей, у неинфицированных пациентов выполнен 81 перенос размороженных эмбрионов и получено 39 (48,1%) беременностей.

Выводы. В результате исследования выявлено, что частота наступления беременности в программе ВРТ у дискордантных пар не ниже, а даже выше, чем в неинфицированных парах. Это можно объяснить тем, что в ВИЧ-дискордантных парах ВИЧ-инфекция, где инфицирован только мужчина, а женщина здорова, является, как правило, основным показанием для проведения программ ВРТ, у неинфицированных пар имеются другие множественные факторы бесплодия, как женские, так и мужские.



ВРТ: СЛОЖНЫЕ СЛУЧАИ

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММ ЭКО У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ И РАКА ЭНДОМЕТРИЯ IA СТАДИИ

О.С. Балахонцева¹, Т.А. Назаренко¹, О.В. Новикова²,
Ч.А. Авасова²

¹ООО «Клиника профессора В.М. Здановского», Москва, Россия;

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Научный медицинский радиологический центр» Минздрава России, Москва, Россия

По данным официальной статистики, атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ) и рак эндометрия IA стадии (РЭ) встречаются в 5,2% случаев среди пациенток репродуктивного возраста. Несмотря на столь небольшой процент, проблема не теряет своей актуальности, так как речь идет о молодом контингенте больных, у которых появился шанс реализовать репродуктивную функцию. Эффективность самостоятельной гормонотерапии в лечении патологии эндометрия составляет в среднем 75—85%, в то же время отмечается высокая частота рецидивов, достигающая, по данным разных авторов, порядка 40%. Учитывая высокий процент рецидивирования, вопрос о достаточно быстрой реализации репродуктивной функции является актуальным, а методы вспомогательной репродукции — востребованными, так как у значительной части женщин выявлено бесплодие или снижение овариального резерва.

Цель исследования — оценить эффективность метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в преодолении бесплодия у пациенток после самостоятельной гормонотерапии по поводу АГЭ и РЭ IA стадии.

Материал и методы. Под наблюдением находились 20 женщин, средний возраст составил $35,6 \pm 3,2$ года (от 26 до 44 лет). У 10 из них диагностирована АГЭ, у других 10 выявлен РЭ IA ст. (гистологическая форма — высокодифференцированная аденокарцинома). В большинстве случаев лечение проводилось с помощью комбинаций двух гормональных препаратов — внутриматочная спираль Мирена + агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (Золадекс). Длительность проводимой самостоятельной гормонотерапии в среднем составляла $6 \pm 2,3$ мес. После завершения онкологического этапа лечения была рекомендована беременность. Показаниями для проведения программы ЭКО явилось наличие факторов бесплодия, выявленных до диагностики заболевания эндометрия: у 9 (45%) пациенток — трубно-перитонеальный фактор (ТПФ); у 4 (20%) — ТПФ в сочетании со сниженным овариальным

резервом; 4 (20%) пациентки были позднего репродуктивного возраста; у 3 (15%) — ТПФ в сочетании с мужским фактором. Период времени от окончания онкологического этапа и начала программы ЭКО в среднем составил $5,45 \pm 2,8$ мес (1—24 мес). Программы ЭКО проводили с применением стандартных схем стимуляции.

Результаты. Среднее число полученных ооцитов составило $7 \pm 3,5$ (1—29 яйцеклеток). Всем пациенткам выполнен перенос одного эмбриона, лишь в одном случае, по настоятельной просьбе женщины, перенесли два эмбриона, что привело к наступлению беременности двойней. Беременность в протоколе ЭКО наступила у 8 (40%) пациенток. У 3 (37,5%) женщин беременность прервалась на 8, 10 и 18-й неделях гестации соответственно. Три (37,5%) беременности благополучно разрешились в срок рождением здоровых детей. В настоящее время две беременности прогрессируют. У 1 (5%) пациентки в процессе лечения был выявлен рецидив РЭ, в связи с чем выполнена экстирпация матки с придатками, однако удалось криоконсервировать один эмбрион.

Выводы. Эффективность программ ЭКО у женщин, перенесших длительную гормонотерапию по поводу АГЭ и РЭ IA стадии, составила 40%, несмотря на то что доля пациенток старшего репродуктивного возраста оказалась значительной (50%). Наши данные показали, что частота неразвивающихся беременностей достаточно высокая — 37,5%, что может быть связано с неполноценной рецептивностью эндометрия после проведения длительного гормонального лечения, направленного на достижение выраженной гипострогении и формирование «тонкого» эндометрия. Мы сталкиваемся с дилеммой, когда, с одной стороны, беременность следует достигать в более краткие сроки после окончания лечения, с другой — можно столкнуться со значительной долей репродуктивных потерь. В этой связи необходимо определить четкие сроки от момента окончания лечения до вступления в программу ЭКО. С нашей точки зрения, полезно провести тестирование рецепторного аппарата эндометрия в имплантационный период и при его недостаточном состоянии решить вопрос в пользу криоконсервации эмбрионов.

* * *

ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ ВРТ У ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

И.И. Витязева, И.И. Бармина, Т.В. Мун, Р.Ю. Лютый

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — эндокринопатия, которая в настоящее время рассматривается гораздо шире, чем просто нарушение ре-

продуктивной функции. Встречается у 5—20% женщин репродуктивного возраста, является причиной ановуляторного бесплодия, ранних репродуктивных потерь, осложнений во время беременности и родов. СПКЯ имеет системные осложнения, которые могут приводить к долгосрочному течению болезни. Главное осложнение — инсулинорезистентность. Ожирение и метаболические нарушения встречаются у 45—65% женщин с СПКЯ. У женщин с СПКЯ и ожирением более ярко выражены нарушение менструального цикла и гиперандрогения. Одним из адекватных методов лечения СПКЯ является метод экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Цель исследования — оценить эмбриологические критерии эффективности программ ЭКО у пациенток с СПКЯ.

Материал и методы. Ретроспективное исследование. В отделении ВРТ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с 2015 по 2017 г. были пролечены 133 пациентки с СПКЯ, что составило 14% от общего числа пациенток, вступивших в протокол ЭКО. Возраст женщин с СПКЯ — $31,2 \pm 3,7$ года. Индукция овуляции проводилась на фоне терапии ант-ГнРГ препаратами р-ФСГ, средняя доза составила 1025 МЕ. Количество преовуляторных фолликулов в среднем было 26,3 (14; 88), что отражало поликистозную морфологию яичников. Количество аспирированных во время пункции ооцитов не соответствовало количеству пропунктированных фолликулов. По процентному соотношению фолликулы/ооциты пациентки были разделены на три группы: 1-я — соотношение было менее 30%, 2-я — от 30 до 50%, 3-я — более 50%.

Результаты. В 1-ю группу вошли 14 (10,5%) женщин. Доля пациенток с фенотипом ожирение + гиперандрогения составила 85,7%, соотношение фолликул/ооцит в среднем 22,3/6,7, из них МП — 68%, частота оплодотворения — 62%, частота наступления беременности — 21,4%, криоконсервация эмбрионов на 5-е сутки развития проведена у 4 (28,6%), в среднем 1,2 эмбриона. Во 2-й группе — 26 (19,5%) женщин, фенотип ожирение + гиперандрогения 50%, соотношение фолликул/ооцит в среднем 28,8/11,2, из них МП — 71%, частота оплодотворения — 70%, частота наступления беременности — 33,4%, криоконсервация эмбрионов на 5-е сутки развития проведена у 12 (46,1%), в среднем 1,6 эмбриона. В 3-й группе — 93 (69,9%) женщины фенотип ожирение + гиперандрогения 25,1%, соотношение фолликул/ооцит в среднем 33,4/18,6, из них МП — 68,5%, частота оплодотворения — 66,8%, частота наступления беременности — 36,8%, криоконсервация эмбрионов на 5-е сутки развития проведена у 45 (41,1%) — в среднем 2,3 эмбриона.

Выводы. Фенотип СПКЯ ожирение + гиперандрогения значимо влияет на эффективность индукции овуляции — соотношение фолликул/ооцит, число зрелых ооцитов, частоту оплодотворения, наступления беременности и количество замороженных эмбрионов высокого качества на 5-е сутки развития.

КОГДА ФСГ 30 И АМГ 40, ЕДИНСТВЕННЫЙ СПОСОБ ПРИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЯИЧНИКОВ — IVM БЕЗ ПРИМЕНЕНИЯ КАКИХ-ЛИБО ПРЕПАРАТОВ

Н.В. Корнилов, М.Н. Павлова, Е.А. Петрова, Е.С. Колода, Г.В. Мурза, Д.А. Валеева, С.В. Вяткина

ООО «ВКР», Россия

Отсутствие роста фолликулов при взаимодействии собственного или экзогенного ФСГ (фолликулостимулирующий гормон), как правило, является показанием для донорства ооцитов. Резистентность яичников может быть преодолена только получением незрелых ооцитов и дозреванием методом IVM (*in vitro maturation*).

Цель исследования — определить возможность использования методики IVM для пациентов с резистентностью яичников к стимуляции.

Материал и методы. Пациентка 25 лет, первичная аменорея, с тремя неудачными различных типов интенсивности предыдущими попытками стимуляции, ФСГ (25 мЕД/мл) и АМГ (антимюллеров гормон) (38 нг/мл). Без предварительной стимуляции и триггера проведена пункция антральных фолликулов диаметром 2—3 мм иглой G19, давление 200 мм рт.ст. Получено 15 ооцитов. Дозревание ооцитов на стадии GV до МII в среде IVM (Medicult Origio) с добавлением гормонов, через 24—32 ч ИКСИ зрелых 6 клеток МII. Процент оплодотворения 77%. На 5-й день получено 3 бластоцисты, из которых 2 отправлены на генетическую диагностику на анеуплоидии методом NGS (next generation sequencing). Обе бластоцисты эуплоидные XY.

Результаты. Перенос одного эмбриона был осуществлен в цикле заместительной гормональной терапии и закончился наступлением клинической беременности, которая близка к завершению.

Выводы. Из доступной литературы мы нашли два описания положительных случаев подобной практики. Успех применения метода IVM открывает возможности избежать донорских программ при резистентности яичников и рекомендовать этот метод для подобных случаев.

* * *

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА И СПКЯ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКО

А.С. Калугина¹, М.В. Чежина¹, С.Л. Воробьев²

¹«АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Россия; ²«НЦКМД», Санкт-Петербург, Россия

Эндометриоз (Э), являясь хроническим рецидивирующим заболеванием, приводящим к бесплодию и акушерским потерям, может сочетаться с другой нозологией.

Цель исследования — изучение особенностей проведения лечения методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) сочетания Э и синдрома поликистозных яичников (СПКЯ).

Материал и методы. В исследование была включена 131 пациентка с бесплодием (168 «свежих» циклов ВРТ и 85 циклов переноса размороженных эмбрионов), проходившие лечение в клинике «АВА-Петер» с 2013 по 2017 г. Диагноз эндометриоза установили во время проведения лапаро-гистероскопии в соответствии с классификацией ASRM. Диагноз СПКЯ установили по критериям Роттердамского консенсуса ESHRE-ASRM 2003 г. Диагноз подтверждался также гистологически. После установления диагноза пациенткам проводилось лечение методами ВРТ.

Все пациентки были разделены на три группы: группа А — с эндометриозом (69 пациенток, 83 цикла ВРТ); группа Б — пациентки с СПКЯ (55 пациенток, 70 циклов ВРТ); группа В — пациентки с сочетанием Э и СПКЯ (34 пациентки, 48 циклов ВРТ). Группа А была разделена в соответствии с классификацией ASRM: подгруппа А1 с I/II стадией эндометриоза (50 случаев) и подгруппа А2 с III/IV стадией эндометриоза (33 случая). Группа В дополнительно была разделена по типу протокола контролируемой овариальной стимуляции (КОС): подгруппа с протоколами с ант-ГнРГ: Б1 — 47 и В1 — 29; подгруппа с длинными протоколами с а-ГнРГ: Б2 — 23 и В2 — 19.

Были проанализированы исходы лечения методами ВРТ во всех группах.

Результаты. При проведении КОС максимальная доза препаратов ФСГ требовалась у пациенток с Э: А2 — $2245,09 \pm 114,67$ МЕ; А1 — $1902,60 \pm 86,05$ МЕ; против Б — $1639,82 \pm 52,22$ МЕ и В — $1743,56 \pm 84,2$ МЕ. Количество полученных ооцитов МП максимальным было в группе В — $10,84 \pm 1,13$. Частота наступления беременности в расчете на перенос эмбрионов (ЧНБ) в группе А2 оказалась минимальной — 30,3%, схожая ЧНБ в группе В — 35,42%. В группах А1 и Б: 46,0 и 42,86% соответственно.

ЧНБ при проведении стимуляции с а-ГнРГ в группах Б и В достоверно не различалась: $47,83 \pm 1,44\%$ против $47,37 \pm 1,58\%$ ($p = 0,1$). Однако ЧНБ при проведении стимуляции с ант-ГнРГ достоверно различалась и была выше в группе Б: $40,43 \pm 0,93\%$ против $29,59 \pm 0,97\%$ ($p = 0,001$).

При переносе размороженных эмбрионов установлена ЧНБ FR в группе Б — $51,85 \pm 1,38\%$; в группе В — $40,00 \pm 1,26\%$ ($p = 0,001$).

И как результат, кумулятивная ЧНБ в группах Б и В составила $45,36 \pm 0,68$ и $36,99 \pm 0,71\%$ ($p = 0,001$).

Выводы. Требуется дальнейшее изучение сочетания Э и СПКЯ. При проведении лечения бесплодия методами ВРТ следует индивидуализировать протоколы КОС: у пациенток с сочетанием Э и СПКЯ предпочтительны прото-

колы с аГнРГ и проведением затем отсроченного переноса размороженных эмбрионов. Проведение гормонотерапии эндометриоза в период подготовки к переносу размороженных эмбрионов может улучшить акушерские исходы в этой группе.

* * *

СТИМУЛЯЦИЯ СУПЕРОВУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОК СО СНИЖЕНИЕМ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА

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

ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», Москва, Россия

Снижение овариального резерва является одной из наиболее сложных проблем современной репродуктивной медицины, поскольку приводит к значительному снижению эффективности программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Для повышения эффективности программ ВРТ большинство пациенток подвергается овариальной стимуляции с целью получения достаточного числа ооцитов. Для улучшения качества помощи женщинам со сниженным овариальным резервом необходимо найти наиболее эффективные способы овариальной стимуляции в данной группе пациенток.

Цель исследования — оценка исходов программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у пациенток со сниженным овариальным резервом в зависимости от выбранного протокола стимуляции.

Материал и методы. В проспективное когортное исследование были включены 84 пациентки со снижением овариального резерва (уровень антимюллерова гормона 1,2 нг/мл и менее, снижение числа антральных фолликулов). В зависимости от выбранного протокола стимуляции пациентки были разделены на три группы. В 1-ю группу вошли 33 пациентки, применявшие протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ант-ГнРГ). Во 2-ю группу вошли 16 пациенток с «длинным» протоколом с а-ГнРГ, в 3-ю группу — 35 пациенток в «модифицированном» естественном цикле.

Результаты. Выбранный способ овариальной стимуляции значимо влиял на исходы программы ЭКО у пациенток со сниженным овариальным резервом. Частота наступления клинической беременности была сравнима в 1-й и 2-й группах и значительно отличалась от 3-й группы. В 1-й группе беременность наступила у 13 (39,2%) пациенток, во 2-й — у 7 (43,8%), при этом в 3-й группе беременность не наступила ни у одной пациентки ($p=0,0001$). Частота живорождения значимо не различалась у пациенток 1-й

и 2-й групп. В 1-й группе частота живорождения составила 30,8%, во 2-й — 25,0%.

Выводы. Согласно результатам нашего исследования, у пациенток со сниженным овариальным резервом необходимо использовать стимуляцию функции яичников. У данной категории пациенток в равной степени целесообразно применение как «длинного» протокола с агонистами ГнРГ, так и протокола с антагонистами ГнРГ. Применение ЭКО в естественном цикле в данной когорте пациенток приводит к значимому снижению эффективности программ ЭКО.



ПСИХОЛОГИЯ И ЭТИКА В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

ФЕМИННОСТЬ И МАСКУЛИННОСТЬ МУЖЧИН В БЕСПЛОДНОМ БРАКЕ

А.В. Астахова¹, С.В. Боголюбов², А.А. Артамонов³,
К.А. Зиньковский³

¹ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет», Клиника Доктора Фомина, Тверь, Россия; ²ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», Клиника NGC, Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет», Тверь, Россия

В настоящее время одной из основных проблем в психосоматике является задача идентификации психологических переменных, предположительно участвующих в развитии патологических соматических процессов. Бесплодие существенно влияет на мужчину и вызывает депрессию, тревогу, снижает самооценку, вызывает вину и стыд, негативно влияет на супружеские отношения, в особенности на их сексуальный аспект (С.А. Векилова, 2005).

Цель исследования — выявить особенности феминности и маскулинности, а также удовлетворенность браком мужчин в бесплодной паре.

Материал и методы. На базе урологического отделения Тверского ГМУ были обследованы 20 мужчин, страдающих бесплодием, в возрасте 23—42 года. Средний возраст мужчин составил $28,9 \pm 2,6$ года. Контрольную группу составили 20 мужчин идентичного возраста, имеющие одного и более ребенка.

Применялись методы психологического тестирования. Методика Сандры Бем «Исследование маскулинности-феминности личности» (Sandra L. Bem, 1974). «Тест на удовлетворенность браком» (В.В. Столин, Т.Л. Романова, Г.П. Бутенко, 2001). Методика самооценки личности Будасси (Е.М. Никиреева, 2007).

Статистическая обработка проводилась с помощью статистической программы Statistica 6.0, использовались непараметрические методы обработки полученных данных.

Результаты. У мужчин с бесплодием выявлен достоверно высокий уровень феминности по сравнению с отсутствием такового в контрольной группе: $10,4 \pm 1,4$ и 0 балла соответственно ($p < 0,05$). Уровень яркой маскулинности в контрольной группе фертильных мужчин достоверно высок по сравнению с группой бесплодных мужчин: $30,7 \pm 1,9$ и $14,3 \pm 1,5$ соответственно ($p < 0,05$).

Выявлен достоверно высокий уровень полной неудовлетворенности браком у мужчин, страдающих бесплодием, по сравнению с отсутствием такового в контрольной группе: $(10,2 \pm 2,1$ и 0 балла соответственно ($p < 0,05$)). Пол-

ная удовлетворенность браком в контрольной группе мужчин достоверно выше по сравнению с результатами в группе бесплодных мужчин: $15,2 \pm 2,1$ и $10,8 \pm 1,9$ соответственно ($p < 0,05$).

Выявлен достоверно высокий уровень заниженной самооценки в группе мужчин с бесплодием, превышающий в 3 раза результаты контрольной группы: $30 \pm 2,5$ и $10 \pm 2,2$ соответственно. Уровень нормальной самооценки в группе фертильных мужчин выше уровня таковой в группе мужчин, страдающих бесплодием, $64,5 \pm 1,5$ и $49,6 \pm 1,7$ ($p < 0,05$).

Выводы. Полученные данные демонстрируют наличие социально-психологической дезадаптации, имеющейся у мужчин, столкнувшихся с бесплодием в браке. Возникает необходимость, наряду с оказанием специализированной (androлогическая) помощи, создания психологических и психотерапевтических условий для устранения возникновения психологических факторов риска, сопутствующих бесплодному браку.

* * *

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ РАБОТЫ С ЖЕНЩИНАМИ ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ЭКО ПОСЛЕ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПОТЕРИ

М.Н. Голяева, К.С. Троицкая

Благотворительный фонд «Свет в руках», Москва, Россия

Актуальность темы подготовки к ЭКО после перинатальной потери подтверждена многочисленными исследованиями особенностей эмоционального состояния пациенток в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а также сложностями психологической адаптации и интеграции опыта после перинатальной потери (Г.Г. Филиппова, И.В. Добряков, М.Г. Рябова).

Цель исследования — выявление особенностей психологической работы в случаях подготовки к ЭКО после перинатальной потери.

Материал и методы. В данный обзор были включены 4 случая. Бездетные женщины старше 30 лет с перинатальной потерей в анамнезе (на сроке беременности от 20 до 30 нед), получившие направление на ЭКО. С каждой пациенткой были проведены следующие диагностические методики: метод цветных выборов в модификации Л.Н. Собчик (МЦВ), проективная методика «Путь героя», проективная методика эмоционального восприятия тела «Силуэт человека», проективная методика «Я и мой ребенок».

Результаты. По результатам анализа методики «Силуэт человека» во всех случаях выявлено напряжение в области малого таза при отсутствии объяснения клиентками причины дискомфортных ощущений, что может говорить

о большом количестве вытесненной в тело тревоги. Отмечены выраженная тревога и напряжение при обсуждении предстоящих инвазивных процедур в рамках ЭКО.

Методика «Я и мой ребенок» предлагалась в формулировке: «я и мой будущий ребенок». Несмотря на это, во всех случаях выявлено объединение образа утраченного и планируемого ребенка. Фигура ребенка изображается очень маленькой, в рассказах о рисунках отмечаются путаница линий повествования во времени «был/будет» и признаки высокого уровня тревоги. На рисунках прослеживается дистанцированность матери от фигуры ребенка (отсутствует контакт матери и ребенка — он расположен в кроватке/коляске, лицо отвернуто или закрыто другими деталями рисунка). Отмечается высокий уровень тревожности, который проявляется в большом количестве штриховки, нечеткости линий. По методике МЦВ выявлены состояния напряженности/стресса, а также общей для всех явилась актуальная пессимистическая оценка ситуации. По методике «Путь героя» — доминирующее ощущение непреодолимости препятствия с преобладанием рационализации в объяснениях возврата героя в начальную точку путешествия, что может трактоваться как свидетельство непрожитой перинатальной потери, препятствие к новому опыту материнства. Выявлены общие тенденции: фактор наличия перинатальной утраты в анамнезе формирует так называемую актуальную «воронку травмы» (П. Левин), сопровождающуюся высоким уровнем тревоги, телесным напряжением, локализованным в области таза, что предъясняется в виде недифференцированного страха предстоящих инвазивных процедур, трудности разделения образа потерянной и предстоящей беременности и высокого уровня тревожности.

Выводы. Представляется необходимой до процедуры ЭКО проработка психологических последствий перинатальной потери с одновременной расфокусировкой «воронки травмы», что приведет к снижению напряжения в области малого таза и будет способствовать нормализации эмоционального состояния пациенток перед процедурой ЭКО.

* * *

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОГРАММ ДОНАЦИИ ООЦИТОВ В КАЗАХСТАНЕ

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

Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA»,
Алматы, Республика Казахстан

Результативность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у женщин старше 40 лет и у женщин с «бедным» резервом яичников — одна

из основных проблем современной репродуктологии, решить которую можно при помощи донорских ооцитов (ДО). Первый ребенок, родившийся при помощи ДО, появился на свет в Австралии в 1984 г., в Казахстане — в 1998 г. На сегодняшний день программы с донацией ооцитов в одних странах легальны, в других — запрещены. Частота применения ДО колеблется от 6,5% в Австралии до 27% в Африке. В Казахстане около 9,2% программ ЭКО проходят с ДО.

Цель исследования — определить особенности психологического состояния доноров ооцитов и реципиентов в программах ЭКО.

Дизайн исследования: проспективное когортное исследование проведено в Международном клиническом центре репродуктологии «PERSONA» с мая 2016 г. по декабрь 2017 г.

Материал и методы. 158 пациенток и 158 доноров ооцитов были включены в исследование. Все респонденты были интервьюированы, опросник содержал вопросы относительно психологического состояния в ходе программы с использованием ДО, определялся уровень тревоги, связанный с применением ДО.

Результаты. Средний возраст пациенток составил $40 \pm 5,5$ года, продолжительность бесплодия — $7 \pm 3,9$ года. 35% пациенток имели первичное бесплодие, вторичное бесплодие отмечалось у 65% пациенток. У 29% пациенток был собственный ребенок. Циклы стимуляции суперовуляции были у 43% женщин в анамнезе. 83% пациенток воспользовались услугами профессионального донора ооцитов, 17% пациенток — услугами собственного донора. В 74% случаев донор ооцитов был анонимным.

Средний возраст доноров ооцитов составил $28 \pm 4,2$ года. 33% доноров имели высшее образование, 55% были замужем.

Анкетирование выявило, что 87% женщин не хотели, чтобы их родственники узнали о прохождении программы ЭКО; 18% сожалели, что их муж проинформирован об использовании ДО; 35% пациенток были обеспокоены вопросами интербридинга; 64% респондентов не знали, что делать с оставшимися замороженными эмбрионами; 95% считали родившегося ребенка собственным.

Выводы. Без сомнения, программы с ДО — эффективный и безопасный инструмент преодоления бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста и женщин с низким овариальным резервом. Но на самом деле здесь больше вопросов, чем ответов: этических, психологических, медицинских. Сколько программ безопасно для донора? Какие могут быть отсроченные исходы для донора? Как взять чужие яйцеклетки? Каковы будут отношения в семье реципиента? Каково отношение общества к донации ооцитов? Как насчет возможной встречи сибсов? Надо ли держать это в секрете от мужа, от родственников? И много других...

ДИНАМИКА СПЕРМАТОГЕНЕЗА ПРИ МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Е.Ю. Печникова

ООО «Медико-психологическая клиника «Семья с плюсом», Москва, Россия

Бесплодие у мужчин возникает в результате многочисленных патологических процессов. Нервно-психический фактор выделяется как самостоятельная причина нарушения нормального хода сперматогенеза. Известно, что психические травмы, воздействуя через центры гипоталамуса, приводят к олиго- и даже азооспермии.

В психологической диагностике мужчин с бесплодием, помимо личностных особенностей, выявляются нарушенные отношения с отцом, матерью, нарушения привязанности, недоверие к женщинам, чувство одиночества, страх несостоятельности как мужчины, отца, неудовлетворенность партнерскими отношениями, что усугубляется еще и ситуацией бесплодия, особенно если бесплодие связано с мужским фактором, что нередко вызывает комплекс определенного отношения супруги к мужской infertility.

Мы представляем анализ 2 случаев лечения бесплодных пар в медико-психологическом подходе. Акцент сделан на изменениях в спермограммах, ассоциированных с динамикой психологического состояния мужчин (исначально имевших актуализацию проявления перинатального стресса, нарушения детско-родительских отношений) в зависимости от состояния и динамики партнерских отношений и актуальной жизненной ситуации.

Первый случай — иммунный фактор нарушений. MAR-тест до начала терапии IgG >90%, в конце терапии IgG — 11% при положительной динамике терапии обоих супругов.

Второй случай — в 2016 г. мужчина признан фертильным по заключению андролога (спермограмма 11.05.16 (ДНКом). Концентрация 86 млн, категории: А+В — 50%, С — 23%, D — 27%. Морф норм формы — 4% (по Крюгеру), агглютинация — отр., лейкоциты — 1 млн. MAP-тест — отр.). До начала лечения в клинике «Семья плюс» в спермограмме фертильных в эякуляте — 0, 311 млн; после первого этапа лечения — фертильных в эякуляте — 2895 млн. При положительной динамике терапии у супруги и перспективе наступления беременности через 3 мес стала очевидной крайне тяжелая финансовая ситуация в семье: в эякуляте фертильных — 0, 548 млн.

Нормальный ход сперматогенеза зависит от психологического состояния мужчины, его уверенности в своей социальной состоятельности, роли отца, комфортности партнерских отношений. При бесплодии в паре необходима

психологическая помощь не только женщинам, но и мужчинам, особенно при наличии мужского фактора бесплодия.

* * *

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ УСПЕШНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МЕТОДАМИ ВРТ

Г.Г. Филиппова

ЧУ ДПО «Институт перинатальный и репродуктивной медицины», Москва, Россия

При лечении бесплодия методами ВРТ возникает проблема ведения пациентов с «неблагоприятным прогнозом успешности». В общей медицине, репродуктивной медицине и в репродуктивной психологии существуют различные критерии оценки прогноза успешности лечения и представлений о неблагоприятном прогнозе лечения. Соответственно есть отличия и в особенностях взаимодействия врача с пациентами и в самой позиции врача и пациентов в этих случаях. В репродуктивной медицине помимо бесплодных пациентов участником процесса является будущий ребенок. Используемые методы лечения направлены не на излечение болезни — бесплодия, а на рождение ребенка. При этом само бесплодие как нарушение здоровья пациентов не является основной целью лечения и в ряде случаев не изменяется в результате лечения. С другой стороны, неуспешность лечения ведет к нерождению ребенка, но не ведет к ухудшению здоровья пациентов. Такое положение не позволяет применять в репродуктивной медицине те же критерии оценки успешности лечения и выбор средств лечения, как это принято в общей медицине. Помимо этого, в ряде случаев возникает проблема несоответствия целей лечения у врача и пациента. Основной целью врача является рождение здорового ребенка. В соответствии с этим формулируется прогноз успешности лечения и выбираются средства, позволяющие наиболее эффективно достичь этого результата. Однако, как показывает психологическая практика, у пациентов может быть другая цель. При длительном бесплодии и множественных неуспешных попытках лечения возможен феномен «сдвига мотива на цель»: основным мотивом становится достижение зачатия или беременности, что на самом деле является промежуточной целью достижения основного результата — рождения здорового ребенка. В этом случае формируется неадекватная функциональная система, акцептором действия которой становится не рождение и дальнейшее выращивание ребенка, а только зачатие или наступление беременности (А.П. Анохин, В.В. Васильева).

Другим вариантом несовпадения представлений о результате лечения является условное принятие ребенка будущими родителями, когда они ориентированы на рождение ребенка только с определенными параметрами или на использование только определенных методов ВРТ. Чаще всего это относится к использованию донорских гамет и суррогатного материнства. Особенно остро эта проблема выражена у пациентов старшего репродуктивного возраста, которые предпочитают длительное время бороться за получение генетически своего ребенка в ущерб прогнозам врачей об эффективности рождения такого ребенка в принципе и тем более физически и, главное — репродуктивно здорового ребенка. Проблема рождения здорового ребенка также возникает при использовании гамет и возможности вынашивания беременности у родителей, имеющих системные соматические заболевания. В таких случаях возникает этическая проблема: что является результатом лечения — обеспечить бесплодным пациентам счастье материнства и отцовства или обеспечить рождение здорового ребенка, который сам сможет впоследствии эффективно реализовать свою репродуктивную функцию?

При возникновении проблем такого характера следует рекомендовать пациентам консультацию с психологом для осознания своих целей лечения, принятия реальной ситуации, помощи в переживании утраты имеющихся у них представлений о целях лечения, формировании новых целей и построению новой программы лечения. Врачу также необходима помощь психолога для осознания мотивации пациентов и налаживания эффективного взаимодействия с ними для достижения успешного результата лечения.

* * *

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ РИСКИ ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ, ГОТОВЯЩИХСЯ К ЭКО

С.В. Фролова¹, А.А. Чураков²

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского», ООО «Медицинский центр «Врачебная практика», Саратов, Россия; ²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ООО «Медицинский центр «Врачебная практика», Саратов, Россия

Бесплодие является актуальной для современного транзитивного общества медико-социальной проблемой и имеет ряд психологических аспектов. Во-первых, для супружеской пары диагноз «бесплодие» сам по себе уже является своеобразной психологической травмой. Во-вторых, медицинский анамнез всегда сопровождается психологическими изменениями в эмоциональных проявлениях, самоотношении и саморегуляции человека.

Цель исследования — изучение психологических особенностей пациенток с бесплодием, находящихся на этапе подготовки к ЭКО.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 53 женщины, наблюдаемые в отделении ВРТ ООО «МЦ «Врачебная практика», в возрасте от 24 до 42 лет (средний возраст 32 года) с диагнозом «бесплодие» на этапе подготовки к ЭКО. У 56% пациенток диагностировано первичное (из них у 11% — эндокринный фактор) и у 44% — вторичное бесплодие. Контрольную группу составили 57 здоровых женщин. В качестве психодиагностического инструментария в исследовании использовали метод цветowych выборов (МЦВ) М. Люшера, цветовой тест отношений (ЦТО) А.М. Эткинды, Фрейбургский личностный опросник (FPI), образно-ассоциативный тест Г. Роршаха, психодиагностическую беседу. В качестве статистически-математического метода проверки достоверности различий между изучаемыми группами и подгруппами испытуемых применялся ϕ^* -критерий углового преобразования Фишера.

Результаты. Проведенное исследование позволило выявить у женщин с диагнозом «бесплодие», готовящихся к ЭКО, следующие психологические риски возникновения психосоматической патологии и репродуктивных потерь: неосознаваемая психологическая тревога (97%), склонность к дистрессовому типу реагирования (97%), эмоциональная неустойчивость (65%), слабо развитая способность управления эмоциональной сферой при выраженной тенденции к подавлению и вытеснению эмоций (70%), фрустрация потребности в активной и деятельной самореализации и достижении жизненных целей (76%), предрасположенность к психосоматическим нарушениям (70%), когнитивно-эмоциональный след от травматических переживаний интимно-личностного характера (85%), трудности социально-психологической адаптации (79%), отрицание существующих психологических трудностей (89%) и самой ситуации болезни. Для пациенток с первичным бесплодием эндокринного генеза характерно неосознаваемое эмоционально-напряженное отношение к супругу (100%) и к рождению будущего ребенка (33%). Участницам исследования с диагнозом «вторичное бесплодие» чаще, чем в других группах, присуще переживание функционального депрессивного состояния (45%), утраты прежних смыслов жизни и чувства беспомощности.

Выводы. Таким образом, у пациенток с бесплодием существуют выраженные психологические риски, способные препятствовать успешному ЭКО. Учитывая преимущественно неосознаваемый характер психоэмоциональных трудностей, пациенткам на этапе подготовки к ЭКО показана специализированная психологическая помощь, направленная на снижение тревожности, формирование позиции активного участия в лечении, развитие навыков саморегуляции.



ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ВРТ

СУДЕБНАЯ ПРАКТИКА РЕГИСТРАЦИИ РОЖДЕНИЯ ДЕТЕЙ, НЕ ИМЕЮЩИХ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СВЯЗИ С РОДИТЕЛЯМИ: КАК ДЕЙСТВОВАТЬ КЛИНИКЕ ВРТ?

О.В. Зиновьева

Адвокатское бюро (специализированное по медицинской деятельности)
«Адвокатская группа ОНЕГИН», Санкт-Петербург, Россия

Внутренние противоречия российского семейного законодательства, законодательства о регистрации актов гражданского состояния и законодательства об охране здоровья граждан привели к созданию критической правовой ситуации, при которой суды по результатам рассмотрения заявлений потенциальных родителей об оспаривании отказов органов ЗАГС в осуществлении актовой записи рождения, отказывают в признании родителями лиц, использовавших донорский материал в программе суррогатного материнства.

Судебная практика усугубилась с принятием Постановления Пленума Верховного Суда №16 от 16.05.17 «О применении судами законодательства при рассмотрении дел, связанных с установлением происхождения детей» — единственным основанием для установления юридического факта родства между родителями и ребенком является установление происхождения ребенка; при этом в некоторых субъектах РФ сложилась практика подтверждения происхождения детей исключительно результатами медико-генетической экспертизы. При установлении отсутствия генетической связи потенциальные родители, прошедшие долгий и дорогостоящий путь лечения бесплодия, не имеют юридической возможности считаться родителями ребенка, а ребенок признается с рождения ребенком, оставшимся без попечения родителей, и сведения о нем формально могут быть помещены в федеральную базу данных для усыновления.

При этом проблема заложена в формулировках законодательства, допускающих их неоднозначное толкование, вследствие чего пациенты, клиники, суды, органы государственного надзора и контроля и правоохранительные органы вынуждены решать: имеют ли право пациенты, не имеющие возможности не только самостоятельно выносить и родить ребенка, но и использовать для лечения собственный биологический материал, получать лечение бесплодия с использованием программы суррогатного материнства?

В соответствии с п. 9 ст. 55 Федерального закона №323-ФЗ от 21.11.11 «Об основах охраны здоровья граждан», п. 77 Порядка использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению, утвержденных Приказом Минздрава России №107н от 30.08.12, суррогатное материнство представляет собой вынашивание и рождение ребенка

(в том числе преждевременные роды) по договору, заключаемому между суррогатной матерью (женщиной, вынашивающей плод после переноса донорского эмбриона) и потенциальными родителями, чьи половые клетки использовались для оплодотворения, либо одинокой женщиной, для которых вынашивание и рождение ребенка невозможно по медицинским показаниям.

При этом ограничения, создаваемые указанными нормами, а именно упоминание о генетическом родстве, создают неоправданные препятствия для лечения бесплодия методом суррогатного материнства пар или одиноких женщин, не имеющих возможности использования собственного генетического материала для получения эмбрионов. С другой стороны, такая ситуация создает повышенные риски для клиник ВРТ, применяющих такие программы, поскольку формально является нарушением Порядка, утвержденного Приказом №107н, что автоматически квалифицирует такую практику как осуществление клиникой ВРТ медицинской деятельности с нарушением лицензионных требований.

Норма закона, носящая дискриминирующий характер и ставящая граждан в неравные условия по признаку особенностей состояния здоровья, является предметом рассмотрения в Конституционном суде Российской Федерации и, как нарушающая Конвенцию о защите прав человека и основных свобод, в Европейском суде по правам человека.

Однако дальнейшая оценка, которую дадут этим нормам Высшие суды России и Европы, не уменьшает сегодняшних рисков клиник ВРТ по выполнению таких программ и их правильному документарному оформлению. Используемая клиниками правовая концепция при использовании донорского материала в суррогатных программах, правильное оформление документов, содержащих имеющую юридическое значение документацию, являются гарантией дальнейшей правовой оценки действий клиники как правомерных и добросовестных.

* * *

СПРАВКА О РЕЗУЛЬТАТАХ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОГРАММЫ ВРТ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОГРАММЫ СУРРОГАТНОГО МАТЕРИНСТВА: ПРАВОВОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ЮРИДИЧЕСКИЕ РИСКИ КЛИНИКИ И ЕЕ ДОЛЖНОСТНЫХ ЛИЦ

О.В. Зиновьева

Адвокатское бюро (специализированное по медицинской деятельности)
«Адвокатская группа ОНЕГИН», Санкт-Петербург, Россия

Рождение ребенка в результате программы суррогатного материнства требует от всех участников медицинского и юридического процесса безупреч-

ного правового поведения с целью устранения препятствий для регистрации рождения ребенка.

Однако отсутствие нормативно определенной формы документов, составляемых клиникой ВРТ, в совокупности с готовностью клиники ВРТ идти навстречу пациентам для максимального упрощения процесса регистрации ребенка может создать повышенные юридические риски для клиники и ее должностных лиц, неоправданно превышающие стандартные правовые риски в условиях нормального делового оборота.

Разработка унифицированной формы справки-подтверждения, которая могла бы выдаваться клиниками ВРТ, и внедрение требований к ее содержанию в массив законодательства требуют проявления законодательной инициативы и длительного процесса изменения законодательства. Между тем такие справки ежедневно выдаются клиниками ВРТ по всей России, поэтому юридически грамотное содержание справки, а также алгоритмизация процесса ее выдачи являются первоочередной задачей при формализации юридически значимого документооборота, оформляющего суррогатные программы.

К обязательным с юридической точки зрения реквизитам справки относятся наименование организации, выдавшей справку, в которой осуществлялось лечение бесплодия методом ВРТ с использованием программы суррогатного материнства, корректное указание данных об участниках программы, достоверные сведения об использованном биологическом материале (с точным указанием, был ли использован собственный материал пациентов или донорский с указанием индификационных данных донора — фамилии, имени, отчества неанонимного донора, номера анонимного донора в базе), дате переноса эмбриона в полость матки суррогатной матери, количестве перенесенных эмбрионов, факте подтверждения наступления беременности. Обязательным является указание в справке наличия согласия суррогатной матери на перенос эмбриона в полость матки. При составлении справок категорически рекомендуется избегать внесения недостоверных сведений, а также формулировок о том, что в случае рождения ребенка потенциальные родители будут являться родителями, поскольку включением подобных формулировок клиника превышает собственную компетенцию, давая юридическую оценку факту, который компетентными органами может быть оценен иначе.

Принимая во внимание особое значение такого документа, а также известные в практике случаи недобросовестного его использования, клиникам ВРТ рекомендуется использовать защитные механизмы при составлении справок — печать справки на бумаге, обеспеченной комбинированной защитой от подделок, включающей определенное сочетание элементов разных видов (водяные знаки и филигранные, защитные волокна, нити, защитные элементы, припрессованные на поверхность бумаги, с применением трафаретной печати в широком спектре защищенных красок, специально разработанные голограммы), а также сложную сквозную маркировку и нумерацию.

Настоятельно рекомендуется воздерживаться от повторной выдачи справок, а также внесения изменений в ранее выданные справки: иными словами, юридическое значение данного документа требует соблюдения правила «Одна программа ВРТ — одна справка». Строгий учет выданных документов и скрупулезное отношение к их содержанию требуют от клиники назначения ответственного должностного лица, на которое возлагается функция контроля за содержанием справок и процессом их выдачи.

Выдача повторных справок, внесение в них неполных или недостоверных сведений, в том числе по просьбам пациентов или представителей суррогатных агентств, нарушение нумерации и датировки справок могут быть квалифицированы как предусмотренный Уголовным кодексом РФ служебный подлог при составлении юридически значимых документов.

* * *

УГОЛОВНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ УЧАСТНИКОВ СУРРОГАТНЫХ ПРОГРАММ

О.В. Зиновьева

Адвокатское бюро (специализированное по медицинской деятельности)
«Адвокатская группа ОНЕГИН», Санкт-Петербург, Россия

Российская Федерация является одной из немногих стран мира, в которой разрешено использование суррогатного материнства. Между тем лечение бесплодия методами ВРТ с применением суррогатных программ является болезненной этической проблемой, которая периодически обостряется вследствие недобросовестного поведения участников рынка.

Помощь суррогатных агентств, оказываемая потенциальным родителям в поиске и подборе суррогатной матери и дальнейшей коммуникации с ней, является легальным бизнесом, требующим от агентства знания особенностей медицинской составляющей процесса и углубленной правовой грамотности. Тем не менее в массе своей правовая составляющая в работе суррогатных агентств либо вовсе отсутствует, либо находится на недопустимо низком уровне, что нередко приводит участников процесса к работе по «серым», полузаконным схемам.

Кроме того, практике известны ситуации умышленного нарушения суррогатными агентствами действующего законодательства, которые являются основанием для привлечения всех участников к ответственности, в том числе к уголовной.

Наиболее угрожающей с точки зрения юридических, репутационных и финансовых рисков для клиник ВРТ, для их должностных лиц и сотрудников является применение метода искусственной инсеминации суррогатной матери спермой мужа (партнера) пары, проходящей лечение бесплодия. Та-

кая процедура значительно удешевляет лечение, однако при этом завершается рождением суррогатной матерью генетически собственного ребенка и последующей передачей его другим лицам за вознаграждение. Такие действия квалифицируются как тяжкое преступление, предусмотренное ст. 127.1 Уголовного кодекса РФ («Торговля людьми») как купля-продажа человека, при этом, учитывая последовательные согласованные действия нескольких участников (родителей, суррогатной матери, сотрудников суррогатного агентства, врачей-репродуктологов), действия обоснованно квалифицируются по третьей части статьи как действия, совершенные организованной группой, что влечет ответственность в виде лишения свободы на срок от 8 до 15 лет с ограничением свободы на срок до 2 лет либо без такового.

При этом, как видно из практики, в применении подобного метода лечения бесплодия суррогатные агентства зачастую не видят ничего противоправного, предлагая потенциальным родителям использование такой схемы.

В данной ситуации клиникам ВРТ остается только самостоятельно восполнять правовые пробелы агентств суррогатного материнства, для того чтобы своевременно распознавать подобные правовые ситуации и предотвращать вовлечение своего персонала в преступный механизм. Для достижения этого, помимо повышения общей правовой грамотности персонала клиник ВРТ, рекомендуются разработка и внедрение в практику клиники специального алгоритма для выявления незаконных способов применения ВРТ, включающего специальное анкетирование участников программ, юридическую оценку правовых рисков и контроль за решениями, принимаемыми врачами-репродуктологами в отношении возможности использования того или иного метода ВРТ у конкретных пациентов.

При этом при выявлении признаков использования незаконных способов ВРТ клиникам рекомендуется воздерживаться от выполнения лечения бесплодия в подобных случаях и не руководствоваться ни коммерческими интересами медицинского бизнеса, ни ложно понимаемым в данном случае врачебным долгом.

* * *

ПРАВОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВРТ ОДИНОКИМ МУЖЧИНАМ

А.Е. Медведская

Адвокатское бюро (специализированное по медицинской деятельности)
«Адвокатская группа ОНЕГИН», Санкт-Петербург, Россия

Согласно официальным статистическим данным, в 2017 г. в Санкт-Петербурге родились 67 137 детей, 167 из которых были рождены суррогат-

ными матерями. При этом 9 из 167 таких детей, то есть 0,0134 % от общего количества детей, рождены с использованием программы суррогатного материнства, в которых пациентом выступает одинокий мужчина. При незначительном процентном значении выделение такой категории детей свидетельствует о фактическом применении вспомогательных репродуктивных технологий у одиноких мужчин, несмотря на неоднозначное толкование действующего законодательства относительно возможности оказания клиниками медицинских услуг с области ВРТ данной категории пациентов.

Неоднозначность толкования законодательства прежде всего связана с многолетней дискуссией юридического сообщества, часть которого ошибочно полагает, что в действующем профильном законодательстве отсутствует прямой запрет на применение ВРТ с использованием программы суррогатного материнства одиноким мужчиной, что, по их мнению, подтверждается судебной практикой, сформировавшейся с 2010 г.

Вместе с тем действующий массив законодательства, регулирующего вопросы применения вспомогательных репродуктивных технологий, на сегодняшний день дает совершенно однозначный ответ об отсутствии легальной возможности оказания клиниками ВРТ указанных медицинских услуг одиноким мужчинам.

Так, часть 3 ст. 55 Федерального закона №323-ФЗ от 21.11.11 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» содержит исчерпывающий перечень субъектов, имеющих право на применение вспомогательных репродуктивных технологий: это мужчина и женщина, как состоящие, так и не состоящие в браке, а также одинокая женщина. Аналогичный перечень субъектов указан в п. 3 Приказа Минздрава России №107н от 30.08.12 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Таким образом, в действующем законодательстве выделяется ровно три категории субъектов, имеющих право на применение услуг с использованием вспомогательных репродуктивных технологий; указанный перечень является закрытым и расширительному толкованию не подлежит, что, безусловно, подтверждается однозначностью в использовании законодателем формулировки (отсутствие таких словосочетаний, как «и в иных случаях», «и иным субъектам»), а также отсутствием ссылок на иные нормативно-правовые акты.

Более того, ссылки на судебную практику, в частности на решения Бабушкинского районного суда Москвы от 04.08.10, Смольнинского районного суда Санкт-Петербурга от 04.03.11 и многочисленные иные, в соответствии с которыми одинокие мужчины, ставшие отцами при помощи суррогатной матери, были признаны единственными родителями ребенка, не подтверждают обоснованность оказания медицинских услуг с применением ВРТ одиноким мужчинам, поскольку указанные решения никак не свидетельствуют о правомерности оказания медицинской организацией самой медицинской услуги, так как вынесение такого решения производится судом после рожде-

ния ребенка и фактически направлено на соблюдение его интересов. Так, например, в абсурдном случае оказания медицинских услуг по родовспоможению стоматологической клиникой, не имеющей соответствующей лицензии, при рождении ребенка, безусловно, будет осуществлена государственная регистрация его рождения, а в свидетельстве будут записаны его родители, однако само по себе это не свидетельствует о законности оказания стоматологической организацией комплекса акушерско-гинекологических услуг.

Исходя из вышеуказанного, на сегодняшний день, следуя четкому указанию нормы закона, несмотря на ее очевидный дискриминационный характер по гендерному признаку, образующий нарушение норм российского и международного права (положений ст. 19 Конституции РФ и ст. 14 Европейской конвенции о защите прав человека и основных свобод), оказание клиниками ВРТ медицинских услуг с применением ВРТ одиноким мужчинам не предусмотрено.

Согласно положениям ст. 37, п. 2 ч. 1 ст. 79 Федерального закона №323-ФЗ от 21.11.11 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» медицинская организация обязана организовывать и осуществлять медицинскую деятельность в соответствии с законодательными и иными нормативными правовыми актами РФ, в том числе порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории РФ всеми медицинскими организациями, и на основе стандартов медицинской помощи.

Учитывая наличие исчерпывающего перечня субъектов, имеющих право на получение ВРТ, как в основном отраслевом законе, так и в действующем Порядке №107н, оказание медицинской организацией услуг с применением ВРТ одиноким мужчинам обоснованно признается нарушением действующего законодательства, несоблюдением порядка оказания медицинской помощи, нарушением ограничений к применению вспомогательных репродуктивных технологий, образует правонарушение в виде нарушения организацией лицензионных требований и влечет наступление ответственности.

Таким образом, при принятии решения об оказании медицинских услуг с применением ВРТ одиноким мужчине медицинской организации следует соотнести вероятную экономическую выгоду от принятия такого решения и последующие возможные юридические риски, включая потенциальные затраты на правовую помощь, и в частности штрафы за несоблюдение предусмотренной законом обязанности. До тех пор пока действующая норма, однозначно определяющая и ограничивающая круг лиц, имеющих право на применение услуг с использованием вспомогательных репродуктивных технологий, не будет оспорена и признана неконституционной и носящей дискриминационный характер, ситуация останется неизменной.

* * *

ПРАВОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ КРИОКОНСЕРВАЦИИ И УТИЛИЗАЦИИ ЭМБРИОНОВ

О.В. Зиновьева

Адвокатское бюро (специализированное по медицинской деятельности)
«Адвокатская группа ОНЕГИН», Санкт-Петербург, Россия

Эмбрион представляет собой уникальный юридический феномен, правовой статус которого рождает интересные судебные кейсы, знание которых поможет клиникам ВРТ правильно определиться с юридически значимым поведением в спорной ситуации.

Волеизъявление пациентов при подписании ими заявления на криоконсервацию и криохранение имеет существенное правовое значение, поэтому для обеспечения юридической чистоты необходима четкая алгоритмизация действий клиники, включающая составление и поддержание в актуальном состоянии форм документов, назначение лица, ответственного за документооборот; кроме того, необходимо уделять внимание идентификации пациентов, составивших документ, указанному пациентами периоду криохранения, периодичности оплаты, указанному в заявлении порядку изменения волеизъявления.

Наиболее болезненным вопросом для пары и вовлеченной в эти взаимоотношения клиники ВРТ является юридически верное поведение участников процесса при изменении волеизъявления пары в случае, когда волеизъявление партнеров не совпадает: при наличии первоначального совместного заявления о криохранении, включающего указание на единоличное или совместное принятие решения о дальнейшей судьбе эмбрионов, клиника ВРТ получает заявление от одного из партнеров о прекращении криохранения и утилизации эмбрионов; при этом второй партнер категорически возражает против утилизации эмбрионов, а оплаченный срок хранения не истек.

В данном случае клиникам необходимо действовать в соответствии с решением Большой палаты Европейского суда по правам человека по делу «Эванс против Соединенного Королевства», подкрепленным прецедентной и крайне редкой в России судебной практикой Черкесского городского суда Карачаево-Черкесской Республики, рассмотревшего иск пациентки, оспаривавшей решение клиники об утилизации эмбрионов на основании заявления бывшего супруга пациентки. В подобных случаях суды обоснованно исходят из равенства репродуктивных прав мужчины и женщины, делая вывод о невозможности «принудительного родительства». Таким образом, вне зависимости от первоначального волеизъявления и распределения ролей при продлении криохранения и определении судьбы эмбрионов, при получении заявления любого из супругов (партнеров) о прекращении криохранения вне зависимости от причин такого решения и от того, оплачено ли криохранение на момент получения клиникой такого заявления, клиника ВРТ обязана при-

нять меры для утилизации эмбрионов, выполнив ряд юридически значимых действий по надлежащему информированию второго супруга (партнера) и оформлению соответствующей документации.

Аналогичная правовая проблема возникает у клиники ВРТ в случае непоступления дальнейшей оплаты криохранения и фактической невостребованности эмбрионов. В данном случае клиника вправе самостоятельно решить, продолжать ли хранение эмбрионов без оплаты либо утилизировать их (за исключением ситуации, когда в первоначальном заявлении о криохранении был урегулирован вопрос о возможности передачи эмбрионов в донацию).

В случае принятия клиникой решения об утилизации эмбрионов необходимым условием является соблюдение алгоритмов, позволяющих клинике на каждом этапе принять юридически правильное решение, не несущее финансовых и репутационных рисков. Клиникам, которые периодически сталкиваются с данной проблемой, целесообразно разработать и внедрить стандартные операционные процедуры (СОП), согласованные с юридической службой и конкретизирующие действия клиники на каждом этапе.

* * *

ИЗБЫТОЧНЫЕ ЭМБРИОНЫ В ЭКО: БИОЭТИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И УТИЛИЗАЦИИ

Е.Е. Петровская, А.Б. Жабинская

ЦВР «Эмбрио», Минск, Республика Беларусь

Большинство пациенток клиник ЭКО в результате стимуляции овуляции имеют избыточные эмбрионы, судьба которых может быть следующей: утилизация, хранение, донация, усыновление, использование для науки. Большое количество эмбрионов пациентами не востребуется и утилизируется, что вызывает ряд психологических и этических вопросов. В докладе представлены результаты исследования использования избыточных эмбрионов в клинике «Эмбрио», Минск, Беларусь, в 2012—2015 гг. Проанализированы основные мотивирующие факторы, которыми руководствуются пациенты при принятии решений в отношении собственных избыточных эмбрионов. Проведен сравнительный анализ нормативно-правовой базы Беларуси и зарубежных стран в данном контексте.

Цель исследования — изучить варианты использования избыточных эмбрионов в клинике «Эмбрио», Минск, Беларусь; выяснить мотивы, которыми руководствуются пациенты при принятии решения об использовании эмбрионов.

Материал и методы. В исследование включены 4298 пациентов в возрасте от 26 до 45 лет, проходивших лечение бесплодия методом ЭКО в 2012—2015 гг. в ЦВР «Эмбрио». Включены только полные циклы, исключены циклы с преимплантационным генетическим тестированием, сурrogатным материнством и донорскими ооцитами. Выделены группы пациентов с избыточными эмбрионами, с криоконсервированными эмбрионами, с крио-программами, пациентов, отказавшихся от криоконсервации по окончании цикла и после длительного хранения. Проанализированы следующие показатели: число полученных эмбрионов, эмбрионов для переноса в матку (ПЭ), криоконсервированных эмбрионов, число утилизированных эмбрионов. Рассчитаны соотношения эмбрионов, использованных для ПЭ, криоконсервации, утилизированных и др. Изучены варианты выбора пациентов методом анкетирования.

Результаты. В исследованной выборке пациентов 65,6% имели избыточные эмбрионы. Изначально отказались от криоконсервации 0,5% пациентов, в результате клинике пришлось утилизировать 0,7% эмбрионов высокого качества. У 54,8% пациенток избыточные эмбрионы не соответствовали критериям для криоконсервации (42,8% от избыточных эмбрионов). Для 44,6% пациентов с избыточными эмбрионами была осуществлена криоконсервация эмбрионов, из них 6,73% пациентов отказались от хранения после наступления беременности в свежем цикле. У 40% пациенток провели крио-программы и использовали все хранившиеся у них эмбрионы. 3,8% пациенток провели криопрограммы и продолжают хранить эмбрионы. 49,56% пациенток родили детей в свежем цикле и продолжают хранить эмбрионы. На данный момент 2142 не востребуемых эмбриона, полученных в 2012—2015 гг., хранятся в клинике. Очевидно, что часть из них в дальнейшем не будет использована. Некоторые пациенты легко принимают решение об утилизации эмбрионов. Тем не менее значительная часть пациентов (28,3%) не берут на себя ответственность по утилизации собственных эмбрионов и продолжают хранить их. Донация эмбрионов является одним из наиболее сложных выборов для пациентов. Несмотря на то что в Беларуси донация эмбрионов запрещена, часть пациентов (34,4%) предпочли бы донировать свой эмбрион бесплодной паре или на научно-исследовательские цели, чем его утилизировать. Анализ анкет показал, что большинство пациентов не могут принять решение об утилизации собственных эмбрионов и опираются исключительно на действующее законодательство. Учитывая большое количество эмбрионов, хранящихся в клинике, и то, что пациенты часто нерешительны в принятии решения об их судьбе, актуальной представляется разработка мер по снижению психологической нагрузки на пациентов.

Выводы. Результаты исследования показали, что судьба избыточных эмбрионов является реальной проблемой в сфере ВРТ. Необходимы пути снижения получения избыточных эмбрионов в ЭКО (мягкие стимуляции, ПГТ

и т.д.). Необходимы конкретные правовые механизмы использования избыточных эмбрионов. В клинике предложено проводить совместные консультации психолога и эмбриолога пациентам в программах ЭКО. Разработано информированное согласие для пациентов по последующему использованию избыточных эмбрионов. Разработан цикл статей биоэтического содержания, в том числе по использованию избыточных эмбрионов, для представления на сайте клиники.

Оригинал-макет изготовлен издательством «Медиа Сфера».
Компьютерный набор и верстка: М.Л. Калужнин
Корректоры: В.Ю. Глазунова, И.В. Корягина, Е.А. Папоян
Формат 60×90 1/16; Усл. печ. л. 10