



XXIX

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

4-7 СЕНТЯБРЯ, РОСТОВ-НА-ДОНУ

XXIX

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

4-7 SEPTEMBER 2019, ROSTOV-ON-DON

СБОРНИК ТЕЗИСОВ

ABSTRACTS



conf.rahr.ru



СБОРНИК ТЕЗИСОВ

**XXIX Ежегодной Международной
конференции РАРЧ**

«Репродуктивные технологии сегодня и завтра»

ABSTRACTS

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

04–07 сентября 2019, Ростов-на-Дону

Репродуктивные технологии сегодня и завтра

Материалы XXIX Ежегодной Международной конференции
Российской Ассоциации Репродукции Человека
(4—7 сентября 2019 г., Ростов-на-Дону) — 177 с.

В сборник включены тезисы выступлений участников
XXIX Ежегодной Международной конференции
Российской Ассоциации Репродукции Человека,
проходившей в Ростове-на-Дону 4—7 сентября 2019 г.

Составители сборника материалов:

Анна Анатольевна Смирнова, вице-президент РАРЧ, руководитель отделения ВРТ Центра репродукции и генетики «ФертиМед», доцент кафедры репродуктивного здоровья и женских болезней Института усовершенствования 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

Н.В. Башмакова, О.А. Мелкозерова

РОЛЬ ФЕДЕРАЛЬНОЙ КЛИНИКИ ВРТ В ПОВЫШЕНИИ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ 16

В.Н. Локшин

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ. НОВЫЕ
ГОРИЗОНТЫ 17

О.А. Мелкозерова

РОЛЬ ФЕДЕРАЛЬНОЙ КЛИНИКИ ВРТ В ПОВЫШЕНИИ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ 19

А.И. Никитин

ЭКО КАК ЗЕРКАЛО ЭВОЛЮЦИИ 20

Е.Е. Петровская, А.Б. Жабинская

БИОЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ТУРИЗМА
В СФЕРЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ
ТЕХНОЛОГИЙ 21

О.С. Чурсина, А.О. Корчагин, О.Н. Булдина, М.Т. Тугушев

ОПЫТ АКТИВНОГО АССИСТИРОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ
СЕСТРЫ В РАБОТЕ С ДОНОРАМИ ООЦИТОВ 22

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕПРОДУКЦИИ: ОТ ЭКСПЕРИМЕНТА К ПРАКТИКЕ

*А.А. Бабаян, М.А. Николаева, Е.О. Степанова, А.С. Арефьева,
В.Ю. Смольникова, Л.В. Кречетова, Е.А. Калинина*

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПОВЫШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКО:
ВКЛАД СЕМЕННОЙ ПЛАЗМЫ 24

*С.Н. Гукасян, А.Г. Заруднева, О.В. Краснова, Т.В. Быкова, О.Н. Булдина,
М.Т. Тугушев*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ «ДВОЙНЫХ» КРИОПЕРЕНОСОВ 25

<i>А.Н. Панина, И.Л. Трофимова, А.Ф. Сайфитдинова</i> РОЛЬ МИКРОРНК В ГАМЕТОГЕНЕЗЕ И РАННЕМ ЭМБРИОГЕНЕЗЕ МЛЕКОПИТАЮЩИХ	27
--	----

<i>О.В. Сергеев, А.И. Никитин</i> КОНЦЕПЦИИ ПЕРВОПРИЧИН ЗДОРОВЬЯ И БОЛЕЗНЕЙ НА РАННИХ ПЕРИОДАХ РАЗВИТИЯ (DONAD) И ОТЦОВСКИХ ПЕРВОПРИЧИН, ПЕРЕДАВАЕМЫХ СЛЕДУЮЩИМ ПОКОЛЕНИЯМ (RONAD)	29
--	----

ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

<i>И.И. Витязева, Р.Л. Красовская</i> ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА СОВРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН	31
---	----

<i>И.В. Горелова, Ю.А. Галкина, М.В. Рулёв, Е.В. Богатырева</i> ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЧАСТОТУ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С МАЛЫМ КОЛИЧЕСТВОМ ООЦИТОВ	32
--	----

<i>Л.К. Кебурия, В.В. Мурзьева, В.Ю. Смольникова, Т.В. Припутневич</i> ВЛИЯЕТ ЛИ МИКРОБИОТА МАТКИ НА НЕУДАЧИ ВРТ?	33
--	----

<i>Е.П. Кузнецова, К.Г. Серебренникова, А.Н. Бакшаева, А.С. Талабадзе</i> ПОДДЕРЖКА ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ ЦИКЛА У ПАЦИЕНТОК СО СНИЖЕННЫМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ В ПРОГРАММАХ ВРТ	35
---	----

<i>О.В. Лысенко, Е.А. Лукьянова</i> ДИСМОРФИЧЕСКАЯ Т-ОБРАЗНАЯ МАТКА — МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ? ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ, РЕПРОДУКТИВНЫЙ АНАМНЕЗ И ИСХОДЫ В ПРОГРАММАХ ВРТ	36
--	----

<i>О.В. Тюмина, И.В. Моисеева, С.А. Рябова, Д.Н. Власов, Н.В. Кучукова</i> ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НАКОПИТЕЛЬНОГО ПРОТОКОЛА У ЖЕНЩИН СО СНИЖЕННЫМ И НИЗКИМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ	38
---	----

<i>К.Ю. Сагамонова, О.С. Золотых, И.Б. Крутящая, С.В. Ломтева, Е.С. Бугримова, М.В. Левченко, В.А. Кожевникова, А.С. Андрющенко, Н.П. Никишина, Л.Ю. Шабанова</i> ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВРТ У ПАЦИЕНТОК РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП СО СНИЖЕННЫМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ ..	40
--	----

*К.Ю. Сагамонова, О.С. Золотых, С.В. Ломтева, Е.С. Бугримова,
А.А. Клепикова, Т.А. Казанцева, И.Б. Крутящая, М.В. Левченко,
И.Б. Кучеренко, В.А. Кожевникова*

АНТИМЮЛЛЕРОВ ГОРМОН. КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ В ОЦЕНКЕ
ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА И ПРОГНОЗИРОВАНИИ
ИСХОДОВ ПРОГРАММ ВРТ 43

СТИМУЛЯЦИЯ ЯИЧНИКОВ

Т.Л. Бушуева, О.В. Шестакова

ОСОБЕННОСТИ ПОДДЕРЖКИ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ
ОТ ТРИГГЕРА ОВУЛЯЦИИ В ПРОГРАММАХ ЭКО У ПАЦИЕНТОК
С НОРМАЛЬНЫМ ОТВЕТОМ ЯИЧНИКОВ 46

*А.А. Смирнова, Д.О. Жорданидзе, А.Р. Торчинов, С.А. Сергеев, И.И. Калинина,
Э.О. Матвеева, М.Б. Аншина, Е.Ф. Кира*

СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ И АНЭУПЛОИДИЯ ЭМБРИОНОВ. 47

М.Т. Тугушев, О.Н. Булдина, Е.Н. Овсянникова, А.А. Пестрякова

КАК СПРОГНОЗИРОВАТЬ ПОЛУЧЕНИЕ ООЦИТОВ ПОСЛЕ
ТРИГГЕРА АГОНИСТА ГНРГ? 48

КУЛЬТИВИРОВАНИЕ И СЕЛЕКЦИЯ ГАМЕТ И ЭМБРИОНОВ

И.И. Витязева, Т.В. Мун, Р.Л. Красовская, Н.А. Саватеева

ОГРАНИЧИТЕЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКЦИИ
И ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЖЕНЩИН
СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ 51

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

ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ ОБРАЗОВАНИЯ СХОЖИЕ, С NUAGE,
В ПРЕОВУЛЯТОРНЫХ ООЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА 52

Н.В. Долгушина, А.Ю. Романов, Н.П. Макарова

ПОКАЗАНИЯ К ВСПОМОГАТЕЛЬНОМУ ХЕТЧИНГУ
В ПРОГРАММАХ ВРТ 53

*С.В. Ломтева, Е.С. Бугримова, О.С. Золотых, К.Г. Савикина, А.А. Клепикова,
Т.А. Казанцева, М.В. Левченко, А.С. Андрющенко, Н.П. Никишина,
К.Ю. Сагамонова*

СОВРЕМЕННЫЕ ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕНДЕНЦИИ.
РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ОПЫТ 10 ЛЕТ 55

<hr/>	
<i>Д.Ю. Русаков, О.В. Шурыгина, А.А. Петрова</i>	
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА С ЦЕЛЬЮ АКТИВАЦИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ	56
<i>Н.В. Сараева, Н.В. Спиридонова, О.В. Шурыгина, М.Т. Тугушев</i>	
ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ TIME-LAPSE-МИКРОСКОПИИ В ПРОГРАММЕ ЭКО У ПАЦИЕНТОК С ХОРОШИМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ	58
<i>О.С. Скотти, И.В. Горелова, Т.В. Кибардина, И.А. Игнатович, М.В. Рулёв</i>	
СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНИНТНОЙ И БЫЧЬЕЙ ГИАЛУРОНИДАЗЫ В ПРОТОКОЛАХ ЭКО/ИКСИ	59
<i>А.Г. Сыркашева, Н.П. Макарова, Е.А. Калинина, Н.В. Долгушина</i>	
АНОМАЛЬНЫЕ АГРЕГАТЫ ГЛАДКОГО ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА В ЦИТОПЛАЗМЕ ООЦИТОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ	60
<i>О.В. Шурыгина, Е.В. Белова, Т.В. Быкова</i>	
ВКЛАД ЭМБРИОЛОГА В ИСХОДЫ ПРОГРАММЫ ИКСИ	62
<i>О.В. Шурыгина, М.Т. Тугушев, Н.А. Шипулин</i>	
КАЧЕСТВО ООЦИТОВ И РАЗВИТИЕ ЭМБРИОНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВРЕМЕНИ ВВЕДЕНИЯ ТРИГГЕРА В ПРОГРАММАХ ВРТ	63

ЭНДОМЕТРИЙ И ИМПЛАНТАЦИЯ ЭМБРИОНА

<i>К.Ю. Боярский, Т.В. Хан, А. Салуметс</i>	
ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ В РУТИННОЙ ПРАКТИКЕ КЛИНИКИ ВРТ	65
<i>И.Д. Гюльмамедова, О.А. Трунова, О.Н. Долгошапко, В.К. Чайка</i>	
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ИММУНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНОЙ НЕЭФФЕКТИВНОЙ ИМПЛАНТАЦИЕЙ	66
<i>И.В. Зорина</i>	
МНОЖЕСТВЕННЫЕ НЕУДАЧИ ВРТ: ОПЫТ ПРЕОДОЛЕНИЯ	67
<i>О.А. Мелкозерова, Г.Н. Чистякова, Е.Е. Брагина, А.А. Гришкина, И.Д. Шедрина</i>	
УЛЬТРАСТРУКТУРА ЭНДОМЕТРИЯ В ПЕРИОД «ОКНА ИМПЛАНТАЦИИ» У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И ПАЦИЕНТОК С РЕПРОДУКТИВНЫМИ НЕУДАЧАМИ	68

<i>Е.Б. Рудакова, Т.В. Стрижова, Е.А. Федорова, И.В. Сергеева</i> ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ: НЕУДАЧИ И ДЕФЕКТЫ ИМПЛАНТАЦИИ.....	69
--	----

<i>К.Г. Серебрянникова, И.И. Бабиченко, А.И. Алехин, Н.А. Арутюнян, В.Ф. Хмелевская</i> ВОССТАНОВЛЕНИЕ РЕЦЕПТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ	70
---	----

<i>А.И. Сеницына, Н.В. Сараева, М.Т. Тугушев, В.Д. Аксенова</i> ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НА НАЛИЧИЕ РЕЦЕПТОРОВ К ЭСТРОГЕНАМ И ПРОГЕСТЕРОНУ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ПЕРЕНОСА У ПАЦИЕНТОВ В ПРОГРАММЕ ЭКО	72
--	----

<i>И.В. Станоевич, Л.С. Селиванова, С.Ю. Воротникова</i> РЕЦЕПТИВНОСТЬ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ АКРОМЕГАЛИИ	73
--	----

КРИОКОНСЕРВАЦИЯ И ХРАНЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО МАТЕРИАЛА

<i>В.Р. Александрова, К.В. Краснопольская</i> ВИТРИФИКАЦИЯ В ПРОГРАММАХ ВРТ	75
--	----

<i>А.Г. Сыркашева, Н.П. Макарова, Я.А. Петросян, Т.Р. Мамедова, А.М. Фролова, Е.А. Калинина</i> ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДИК ПРИ ПЕРЕНОСЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЭМБРИОНОВ	76
--	----

<i>О.В. Шурыгина, Т.В. Быкова, О.В. Иванова, А.А. Петрова</i> КЛЮЧЕВЫЕ ПАРАМЕТРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ КРИОПРОГРАММ И ИХ КОРРЕЛЯЦИЯ С КАЧЕСТВОМ ЭМБРИОНОВ (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ)	77
---	----

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВРТ, ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

<i>С.А. Авдейчик, С.В. Попов, В.В. Заварин, С.С. Ладыгин</i> К ВОПРОСУ О КАЧЕСТВЕ РАБОТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ НА АНЕУПЛОИДИИ	79
--	----

*Р.В. Васильев, С.В. Вяткина, М.В. Кречмар, А.Е. Павлов, Т.С. Симакова,
М.А. Глушкова, Н.В. Корнилов*

СОЗДАНИЕ БАЗЫ ДОНОРОВ ГАМЕТ С ИЗВЕСТНЫМ
ГЕНЕТИЧЕСКИМ СТАТУСОМ ПО ТЯЖЕЛЫМ НАСЛЕДСТВЕННЫМ
ЗАБОЛЕВАНИЯМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА MPS 80

Ж.И. Глинкина

РОЛЬ ПГТ-СП В ПРОФИЛАКТИКЕ ХРОМОСОМНЫХ ПЕРЕСТРОЕК
В ПРОГРАММЕ ВРТ 81

*М.В. Гусева, Е.В. Мусатова, Н.О. Либман, Р.А. Биканов, Т.Г. Хряпенкова,
Н.С. Шмитова, Н.В. Бурдина, Е.А. Померанцева, А.А. Гусарева*

МОЛЕКУЛЯРНОЕ КАРИОТИПИРОВАНИЕ КЛЕТОК,
НЕ УЧАСТВУЮЩИХ В ФОРМИРОВАНИИ БЛАСТОЦИСТЫ 82

И.Д. Гюльмамедова, Е.А. Трофимова, Е.А. Овчинникова, Е.А. Гюльмамедова

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА Р-ФСГ НА ФУНКЦИЮ
ЯИЧНИКОВ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) 83

Н.В. Долгушина

ПОКАЗАНИЯ К ПГТ-А В ПРОГРАММАХ ВРТ 84

К.В. Краснопольская, Е.Ю. Воскобоева, Н.И. Сесина

ПГТ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ЦЕНТРА ВРТ 86

М.В. Кречмар

РЕПРОДУКТИВНОЕ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ
КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И АЛГОРИТМЫ ВЕДЕНИЯ СЕМЕЙ
ВЫСОКОГО РИСКА МОНОГЕННОЙ ПАТОЛОГИИ 88

*А. Малик, Р.К. Валиев, Ш.К. Карибаева, А.Н. Рыбина, К.Т. Нигметова,
Ф.Д. Акимжан, А.А. Бегимбаева*

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПГС МЕТОДОМ ACGH В КАЗАХСТАНЕ 89

*Е.С. Младова, А.А. Лапшихин, Е.В. Гвоздюкова, М.И. Калиниченко,
А.И. Кутасова, А.А. Поварова*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ЭКО/ИКСИ С ПГТ-А
ЭМБРИОНОВ У ПАЦИЕНТОК ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО
ВОЗРАСТА И ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ
БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ 90

Е.В. Мусатова, В.С. Каймонов, И.В. Миронова, К.А. Ильин, Е.А. Померанцева

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ПГТ МЕТОДОМ NGS: ПРОБЛЕМА
МОЗАИЦИЗМА И ЕГО ИНТЕРПРЕТАЦИИ 91

<i>А.И. Петрова, Н.А. Вытнова, А.И. Коровко, Е.А. Померанцева, Н.В. Ветрова, М.А. Балашова, Т.А. Рослова</i>	
ПРЕЖДЕ ВСЕГО — НЕ НАВРЕДИ. ОСНОВЫ ВЫБОРА НЕИНВАЗИВНОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО ТЕСТА.....	92
<i>Е.А. Петрова, М.Н. Павлова, Д.А. Валеева, Е.И. Колода, К.В. Черноштан, Е.А. Волкоморова, А.В. Трофимова, Н.В. Корнилов</i>	
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ ВРТ ПОСЛЕ РЕБИОПСИИ ТРОФЭКТОДЕРМЫ.....	94
<i>С.В. Попов, С.А. Авдейчик, В.В. Заварин</i>	
СТАНДАРТИЗАЦИЯ РАБОЧИХ ПРОТОКОЛОВ И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ НА АНЕУПЛОИДИИ.....	95
<i>А.Ф. Сайфитдинова, О.С. Глотов, О.Г. Чиряева, А.А. Кинунен, И.Л. Трофимова, О.А. Павлова, И.В. Полякова, А.Е. Шиков, А.Ю. Лобенская, Н.К. Бичева</i>	
РАЗВИТИЕ ТЕХНОЛОГИЙ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И НОВЫЕ ВЫЗОВЫ.....	96
<i>Т.Е. Серебrenикова, Е.Ю. Воскобоева, Е.А. Глазырина</i>	
ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ МОНОГЕННЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПРОГРАММАХ ВРТ НА ПРИМЕРЕ СЛОЖНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ.....	97
<i>Е.М. Федорова, Ю.К. Каменецкая, Т.В. Янчук, Д.М. Обидняк, А.С. Калугина</i>	
КАКИМ ПАЦИЕНТАМ ПОКАЗАНО ПРОВЕДЕНИЕ ПГТ-А?.....	99
<i>Н.И. Сесина, Е.Ю. Воскобоева, К.В. Краснопольская</i>	
СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ПГТ-А (24 ХРОМОСОМЫ), ПРОВЕДЕННОЙ МЕТОДОМ КФ-ПЦР, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ АСПИРАЦИИ ПОЛОСТИ БЛАСТОЦИСТЫ И БИОПСИИ ТРОФЭКТОДЕРМЫ.....	100
<i>И.Н. Фетисова, А.И. Малышкина, С.С. Семененко, Е.Л. Бойко, Н.С. Фетисов, Е.В. Полумискова</i>	
СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПГТ У ПАЦИЕНТОК С ТРУБНЫМ И ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННЫМ БЕСПЛОДИЕМ.....	101
 БЕРЕМЕННОСТЬ И ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ВРТ	
<i>И.Ю. Барков, Е. Шубина, Н.А. Каретникова, А.Ю. Гольцов, И.С. Мукосей, Н.К. Тетрашвили, Л.В. Ким, Д.Ю. Трофимов</i>	
ДНК-СКРИНИНГ (НИПС) ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ...	103

Л.О. Бузын, И.В. Зорина

РАЗЛИЧНОЕ ВЛИЯНИЕ АНЕМИИ НА ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ФАКТОРОВ ТРОМБОТИЧЕСКОГО
РИСКА..... 104

*Т.А. Заманская, К.Ю. Сагамонова, О.С. Золотых, М.В. Левченко,
Л.Ю. Шабанова, А.С. Андрющенко, Э.Ю. Мелконов*

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК
ПРОГРАММ ВРТ..... 106

М.В. Кречмар

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РЕЗУС-КОНФЛИКТА – СНИЖЕНИЕ
РИСКОВ НА ОСНОВЕ ДНК-ТЕСТИРОВАНИЯ РОДИТЕЛЕЙ,
ЭМБРИОНОВ И ПЛОДОВ..... 107

Е.Е. Петровская, А.Б. Жабинская

ПРЕДИКТОРЫ МОНОЗИГОТНЫХ БЕРЕМЕННОСТЕЙ В ПРОГРАММАХ
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ 109

А.В. Силаева

СОМАТИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ, ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ
И КАЧЕСТВО СНА ДЕТЕЙ ОТ ИНДУЦИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ
В ПЕРИОД НОВОРОЖДЕННОСТИ И ДВЕНАДЦАТИ МЕСЯЦЕВ 110

РИСКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ ВРТ

А.А. Пестрякова, О.Н. Булдина, Е.Н. Овсянникова, М.Т. Тугушев

КУМУЛЯТИВНАЯ ЧАСТОТА НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ
КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАКТИКИ СЕГМЕНТАЦИИ
ЦИКЛОВ ЭКО 112

О.В. Тюмина, И.В. Моисеева, Д.Н. Власов

СРАВНИТЕЛЬНАЯ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ПЕРЕНОСОВ
В СВЕЖЕМ ЦИКЛЕ И ПРИ ПЕРВОМ ПЕРЕНОСЕ РАЗМОРОЖЕННЫХ
ЭМБРИОНОВ В СЕГМЕНТИРОВАННОМ ЦИКЛЕ ПРИ РИСКЕ СГЯ..... 113

АНЕСТЕЗИЯ ДЛЯ ВРТ

*С.М. Арабаджан, К.Ю. Сагамонова, С.Н. Пивоварчик, А.Н. Шестель,
А.А. Пога*

НАШ ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ СПИНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ
ПРИ ОПЕРАЦИИ ОТКРЫТОЙ БИОПСИИ ЯИЧЕК 115

<i>С.М. Арабаджан, К.Ю. Сагамонова, А.Н. Шестель, С.Н. Пивоварчик</i> ОБЕЗБОЛИВАНИЕ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ ЯИЧЕК	116
<i>С.М. Арабаджан, К.Ю. Сагамонова, С.Н. Пивоварчик, Т.Н. Казанцева, А.А. Пога</i> ОСОБЕННОСТИ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ ПУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ.....	117
<i>С.М. Арабаджан, К.Ю. Сагамонова, С.Н. Пивоварчик</i> ПОВЫШЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ГИСТЕРОРЕЗЕКТОСКОПИИ	118
<i>И.Л. Ушаков, В.М. Литвиненко, Д.А. Кочурина, Е.В. Проскурнина</i> АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА Фолликулярной жидкости НА ЭТАПЕ ПОЛУЧЕНИЯ ООЦИТОВ В УСЛОВИЯХ АНЕСТЕЗИИ	119

МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

<i>А.А. Артамонов, С.В. Боголюбов, А.В. Астахова, В.А. Дмитриев, Я. Бошар, И.И. Витязева, Т.В. Мун</i> УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СПЕРМАТОЗОИДАХ У МУЖЧИН С ОЖИРЕНИЕМ.....	121
<i>С.В. Боголюбов, И.И. Витязева, Т.В. Мун, Р.Ю. Лютый, В.А. Дмитриев, Якуб Бошар</i> НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ПРОГРАММ ВРТ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ТЕСТОВ СПЕРМАТОЗОИДОВ.....	122
<i>Е.С. Бугримова, С.В. Ломтева, К.Г. Савикина, А.Н. Шестель, А.С. Зейнулабидова, М.А. Максимова, И.Б. Крутящая, Г.А. Чурюмова, А.С. Чегодарь, К.Ю. Сагамонова</i> ДНК-ФРАГМЕНТАЦИЯ У МУЖЧИН С ПАТОСПЕРМИЕЙ	123
<i>Н.Г. Гасанов, С.И. Гамидов, А.Ю. Попова, Р.И. Овчинников, Т.В. Шатылко</i> РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПОЛУЧЕНИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ ПРИ АЗОСПЕРМИИ.....	124
<i>И.А. Корнеев, Р.Д. Зассеев, О.Б. Пашина</i> СУТОЧНАЯ И СЕЗОННАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭЯКУЛЯТА У ДОНОРОВ СПЕРМЫ	125

<i>Р.И. Овчинников, С.Х. Ижбаев, А.Ю. Попова, С.И. Гамидов</i> ЭФФЕКТИВНОСТЬ МИКРО-ТЕСЕ У БОЛЬНЫХ С АЗОСПЕРМИЕЙ ПОСЛЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИО-ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ	126
<i>Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова, С.И. Гамидов</i> СТИМУЛЯЦИЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗА ГОНАДОТРОПИНАМИ: ШАНСЫ НА БЕРЕМЕННОСТЬ ДО И ПОСЛЕ ПРОГРАММ ВРТ (UPDATE 2019)	127
<i>Р.И. Овчинников, С.И. Гамидов, А.Ю. Попова</i> ВОЗМОЖНОСТИ АДЪЮВАНТНОЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С МУЖСКИМ БЕСПЛОДИЕМ ПРИ ВАРИКОЦЕЛЕ	129
<i>М.В. Плосконос, Д.Ф. Зульбалаева, Н.Р. Курбангалиева, Н.А. Новоженова, С.В. Рипп</i> ОЦЕНКА АПОПТОЗА СПЕРМАТОЗОИДОВ ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ <i>IN VITRO</i>	130
<i>Д.Ю. Русаков, О.В. Шурыгина</i> ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ (ИКСИ, ПИКСИ) В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ МУЖСКОМ ФАКТОРЕ БЕСПЛОДИЯ	131

ПОДГОТОВКА К ВРТ

<i>М.А. Ползиков, Д.В. Блинов, Т.И. Ушакова, З.Б. Барахоева, Л.А. Вовк, М.М. Овчинникова, Е.В. Николаева, А.А. Николаев, О.В. Сергеев</i> ВЛИЯЕТ ЛИ ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ В КРОВИ ЖЕНЩИН НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ЭКО? РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	133
<i>Е.Г. Чухнина, Е.Е. Воропаева, Э.А. Казачкова, Л.Р. Пыхова</i> РОЛЬ ВИТАМИНА D В ИСХОДАХ ВРТ У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ТРУБНЫМ ФАКТОРОМ БЕСПЛОДИЯ	134

ВРТ: СЛОЖНЫЕ СЛУЧАИ

<i>Ш.К. Карибаева, Р.К. Валиев, К.Д. Карибаева, А.Н. Рыбина, В.Н. Локшин, А.Т. Абшекенова, А. Малик</i> КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИНЫ В ВОЗРАСТЕ 47 ЛЕТ С АУТОЛОГИЧНЫМИ КЛЕТКАМИ И ТРЕМЯ РУБЦАМИ НА МАТКЕ	136
--	-----

<i>К.В. Краснопольская, И.Ю. Ершова, Т.В. Бочарова</i> РЕПРОДУКТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ. ЧТО РЕАЛЬНО?.....	138
<i>А.Г. Сыркашева, Е.А. Калинина, Т.А. Назаренко</i> ПОГРАНИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ.....	139
<i>Ю.А. Татищева, Н.А. Сломинская, Н.А. Кузьминых, Ю.Е. Гладышева, М.В. Чежина, А.С. Калугина</i> РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ЦИКЛОВ ВРТ У ПАЦИЕНТОК С РАЗЛИЧНЫМ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА	140

ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ВРТ

<i>Д.В. Бурцев, Е.А. Дженкова, Т.А. Димитриади</i> ВПЧ-СТАТУС ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ	142
<i>Т.А. Димитриади, Д.В. Бурцев, Е.А. Дженкова, А.Ф. Михельсон, Е.Ю. Лебеденко</i> ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ ДИАГНОЗА ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА	143
<i>Т.А. Назаренко, К.В. Краснопольская, К.М. Исакова</i> ПРИОРИТЕТЫ ДОСТИЖЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ МЕТОДОМ ЭКО У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК.....	144
<i>В.В. Медведева</i> ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ: ОПЫТ РАБОТЫ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ	145
<i>Е.В. Митюрин, С.Г. Перминова, Ф.Н. Селимова, О.В. Бурменская, А.Н. Абубакиров, Т.А. Назаренко</i> ООЦИТАРНЫЙ ФАКТОР КАК ПРИЧИНА НИЗКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ЖЕНЩИН, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА	147
<i>Т.В. Старикова, Ю.В. Первова</i> БИОХИМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ СПЕРМОПЛАЗМЫ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ МУЖЧИН	148

<i>М.Т. Тугушев, О.Н. Булдина, А.О. Корчагин, А.М. Щелочков, А.А. Пестрякова</i> СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОВЕДЕНИЯ ВРТ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ СТАТУСОМ С НЕИНФИЦИРОВАННЫМИ ПАРАМИ	150
---	-----

ЭНДОМЕТРИОЗ И БЕСПЛОДИЕ

<i>Е.В. Кавтеладзе, Т.А. Дьяченко, В.Б. Шустова</i> ВЛИЯНИЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ КИСТЭКТОМИИ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ НА СОСТОЯНИЕ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА	152
--	-----

<i>М.Р. Оразов, Е.В. Кавтеладзе, В.Б. Шустова, Д.И. Марапов</i> ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННЫМ БЕСПЛОДИЕМ	153
--	-----

РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

<i>И.И. Витязева, А.С. Дружинина</i> ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЕЙ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА, АНТИТЕЛ К ТИРЕОПЕРоксиДАЗЕ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ МЕТОДОМ ЭКО	156
---	-----

<i>С.Ю. Воротникова, Л.К. Дзеранова, Е.А. Пигарова, И.В. Станоевич</i> НЕЙРОКИНИН В И КИССПЕПТИН В РЕГУЛЯЦИИ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С БОЛЕЗНЬЮ ИЦЕНКО—КУШИНГА	157
--	-----

<i>И.В. Горелова, К.А. Приходько, М.В. Рулёв, Е.В. Богатырёва</i> АУТОИММУННАЯ ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ	158
---	-----

ПСИХОЛОГИЯ И ЭТИКА В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

<i>О.Д. Кавер</i> ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОДГОТОВКА К ЭКО: АКТУАЛЬНОСТЬ, ОПЫТ, НАПРАВЛЕНИЕ РАЗВИТИЯ	160
--	-----

<i>О.Д. Кавер</i> ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВРАЧА И ПАЦИЕНТА В ПРОЦЕССАХ ВРТ	162
---	-----

О.Г. Любичкая

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ
«ЭНДОМЕТРИОЗ» ПРИ ТРУДНОСТЯХ В ПЛАНИРОВАНИИ
БЕРЕМЕННОСТИ 164

О.Г. Любичкая

РАННЯЯ МЕНОПАУЗА: ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СНИЖЕННОГО
АМГ И КОРРЕКЦИЯ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
ЖЕНЩИНЫ..... 166

Е.Ю. Печникова

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ «ВРАЧ—ПАЦИЕНТ» ПРИ РАБОТЕ
С БЕСПЛОДИЕМ В СТАРШЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ 168

Г.Г. Филиппова

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОК С НИЗКИМ АМГ
(КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ) 169

М.А. Чижова

ТИПЫ РЕАГИРОВАНИЯ НА СТРЕСС У ПАЦИЕНТОВ ВРТ..... 170

ЭКОЛОГИЯ И РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ

*Ю.С. Корниенко, В.Ю. Штратникова, М.Д. Логачева,
Л.В. Смигулина, Т.А. Денисова, Ю.Ю. Диков, А.Н. Суворов, Р. Хаузер,
Д.Р. Пилзнер, О.В. Сергеев*

ФАКТОРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И МЕТИЛОМ
СПЕРМАТОЗОИДОВ..... 172

Л.В. Осадчук, А.В. Попова, М.А. Клещев, А.В. Осадчук

ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ
МУЖСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ 173

А.В. Осадчук, М.А. Клещев, А.В. Попова, Л.В. Осадчук

РЕГИОНАЛЬНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ МУЖСКОГО РЕПРОДУКТИВНОГО
ПОТЕНЦИАЛА 175

С.В. Чигринец

ВЛИЯНИЕ ТРИКЛОЗАНА НА ФРАГМЕНТАЦИЮ ДНК
СПЕРМАТОЗОИДОВ..... 176

СОЦИАЛЬНЫЕ И ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ

РОЛЬ ФЕДЕРАЛЬНОЙ КЛИНИКИ ВРТ В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ

Н.В. Башмакова, О.А. Мелкозерова

ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Введение. Значительные успехи репродуктивной медицины, достигнутые за последние десятилетия, не решили проблему снижения демографических ресурсов нашей страны. По данным ВОЗ, частота бесплодных браков в России превышает 15%, что считается критическим уровнем для воспроизводства населения нации (The European health report 2015. Targets and beyond — reaching new frontiers in evidence. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2015; Регистр ВРТ РАРЧ. Отчет за 2016 г. СПб. 2017).

В последние годы Федеральное правительство в возрастающих объемах выделяет средства на лечение бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в рамках базовой программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи по программе обязательного медицинского страхования (ОМС). Параллельно работа центров ВРТ осуществляется в режиме добровольного медицинского страхования граждан. Представители учреждений, работающих по программе ОМС, неоднократно выступали с сообщениями об относительно низкой результативности лечения. Частота наступления беременности (30—35%) среди пациентов, лечившихся по программам ОМС, существенно ниже среднероссийских показателей, которые последние 5 лет превышают уровень 45%. С целью качественного повышения эффективности программ ВРТ необходимо внедрение в Российской Федерации новых наукоемких методов диагностики, лечения и профилактики. Осуществление данной концепции в условиях государственного финансирования стало возможным в Федеральных научно-исследовательских Центрах благодаря реализации Федерального закона от 21.11.11 №323-ФЗ (ред. от 29.05.19), регламентирующего в ст. 36.1. Особенности медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации.

Реализация оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации инновационных методов профилактики, диагностики, лечения и ре-

абилитации представляет собой новый вид оказания медицинской помощи, позволяющий осуществить внедрение самых современных инновационных технологий в практическую медицину в условиях государственного финансирования и значительно повысить эффективность программ ВРТ.

ФГБУ «Уральский Научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России оказывает медицинскую помощь по трем протоколам клинической апробации новых методов преодоления бесплодия:

1. Лазерная оптимизация процедуры интрацитоплазматической инъекции в ооцит в рамках лечения бесплодия в программах ВРТ в условиях низкого качества ооцитов, полученных при стимуляции суперовуляции.

2. Повышение эффективности программ экстракорпорального оплодотворения у женщин с наружным генитальным эндометриозом на основании преимплантационного генетического скрининга методом сравнительной геномной гибридизации.

3. Улучшение исходов экстракорпорального оплодотворения у пациенток с множественными неудачными попытками ЭКО с помощью аутологического сокультивирования эмбрионов с клетками кумулюса и новой технологии переноса САТ+.

Параллельно в Институте проводятся прикладные научные исследования в рамках государственного задания Минздрава России по науке, направленные на разработку новых технологий подготовки пациенток с повторяющимися неудачами имплантации при переносе эмбрионов хорошего качества. Разработанная программа терапии, включающая хирургическую коррекцию органической патологии матки, персонифицированный подход к выбору гормональной терапии, элиминацию патогенной микрофлоры и внутриматочные орошения кавитированными растворами, с клинически обоснованным выбором лекарственного препарата, позволяет добиться функциональной полноценности эндометрия в 85,9% при снижении ранних репродуктивных потерь после ВРТ в 3,3 раза и реализации репродуктивной функции у 47,34% женщин.

* * *

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ. НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ

В.Н. Локшин

Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины. Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», Алматы, Казахстан

Введение. Современное развитие, перспективы на будущее репродуктивной медицины сложно оценить без анализа прошлого. Пионеры ВРТ более

чем 40 лет назад заложили прочные основы ВРТ, продемонстрировав человечеству правильный путь в развитии новых технологий, способных успешно преодолевать бесплодие и другие нарушения репродуктивной системы. Наиболее важными открытиями первых четырех десятилетий развития ВРТ можно считать развитие методов криобиологии, позволивших осуществлять криоконсервацию половых клеток и эмбрионов, в дальнейшем проводить генетические исследования эмбриона перед его переносом в полость матки, а также технологию ИКСИ, ставшей революционным методом в терапии мужского бесплодия.

Анализ почти 6 млн циклов ВРТ, проведенных в странах Европы за 15 лет, продемонстрировал высокую доступность ВРТ в большинстве стран, где на 1 млн населения проводят более 1500 циклов в год и низкую в ряде стран (Казахстан, Украина), где на 1 млн населения выполняется немногим более 500 программ ВРТ. За последнее 20 лет эффективность программ ВРТ выросла в среднем с 25 до 40%, при этом в последние годы увеличение показателя Take home baby почти не происходит. Основными проблемами в развитии ВРТ в мире остаются проблемы возраста в репродуктивной медицине, коррекции патологической наследственности, сохранения репродуктивных клеток, проблемы невынашивания беременности. И конечно, «вечной мечтой» остается желание получить беременность в 100% случаев начатого лечения.

Цель исследования — анализ современных возможностей фундаментальной науки и клинической практики для определения вариантов развития ВРТ в современном мире.

Будущее современных методов лечения бесплодия можно представить, во-первых, как переосмысление известного с целью максимальной персонализации современных подходов к выбору диагностики и лечения на основе накопленного многолетнего опыта, а во-вторых, за счет развития совершенно новых инновационных технологий, появившихся в третьем тысячелетии. В персонализации нуждаются показания к ИКСИ, сроки эмбриотрансферов, показания к преимплантационному генетическому скринингу и т.д.

Среди принципиально новых технологий, развитие которых, вероятно, приведет в следующем десятилетии XXI века к появлению искусственных гамет, 3D-печати половых желез, искусственной матки, внедрению искусственного интеллекта, коррекции наследственности. Инновации, вероятно, изменят профессиональную парадигму в репродуктивной медицине, потребуют от специалистов новых знаний и навыков.

Завтра репродуктивной медицины невозможно без сегодняшних достижений, опыта, большей доступности ВРТ в мире.

* * *

РОЛЬ ФЕДЕРАЛЬНОЙ КЛИНИКИ ВРТ В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ

О.А. Мелкозерова

Введение. Значительные успехи репродуктивной медицины, достигнутые за последние десятилетия, не решили проблему снижения демографических ресурсов нашей страны. По данным Всемирной организации здравоохранения, частота бесплодных браков в России превышает 15%, что считается критическим уровнем для воспроизводства населения нации [The European health report 2015. Targets and beyond — reaching new frontiers in evidence. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 201; Регистр ВРТ РАРЧ. Отчет за 2016 г. СПб. 2017].

В последние годы Федеральное правительство в возрастающих объемах выделяет средства на лечение бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в рамках базовой программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи по программе обязательного медицинского страхования (ОМС). Параллельно работа центров ВРТ осуществляется в режиме добровольного медицинского страхования граждан. Представители учреждений, работающих по программе ОМС, неоднократно выступали с сообщениями об относительно низкой результативности лечения. Частота наступления беременности (30—35%) среди пациенток, лечившихся по программам ОМС, существенно ниже среднероссийских показателей, которые последние 5 лет превышают уровень 45%. С целью качественного повышения эффективности программ ВРТ необходимо внедрение в Российской Федерации новых наукоемких методов диагностики, лечения и профилактики. Осуществление данной концепции в условиях государственного финансирования стало возможным в Федеральных научно-исследовательских Центрах благодаря реализации Федерального закона от 21.11.11 №323-ФЗ (ред. от 29.05.19), регламентирующего в ст. 36.1. «Особенности медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации».

Реализация оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации инновационных методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации представляет собой новый вид оказания медицинской помощи, позволяющий осуществить внедрение самых современных инновационных технологий в практическую медицину в условиях государственного финансирования и значительно повысить эффективность программ ВРТ.

ФГБУ «Уральский Научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России оказывает медицинскую помощь по трем протоколам клинической апробации новых методов преодоления бесплодия:

1. Лазерная оптимизация процедуры интрацитоплазматической инъекции в ооцит в рамках лечения бесплодия в программах ВРТ в условиях низкого качества ооцитов, полученных при стимуляции суперовуляции.

2. Повышение эффективности программ экстракорпорального оплодотворения у женщин с наружным генитальным эндометриозом на основании преимплантационного генетического скрининга методом сравнительной геномной гибридизации.

3. Улучшение исходов экстракорпорального оплодотворения у пациенток с множественными неудачными попытками ЭКО с помощью аутологического сокультивирования эмбрионов с клетками кумулюса и новой технологии переноса САТ+.

Параллельно в Институте проводятся прикладные научные исследования в рамках государственного задания Минздрава РФ по науке, направленные на разработку новых технологий подготовки пациенток с повторяющимися неудачами имплантации при переносе эмбрионов хорошего качества. Разработанная программа терапии, включающая хирургическую коррекцию органической патологии матки, персонифицированный подход к выбору гормональной терапии, элиминацию патогенной микрофлоры и внутриматочные орошения кавитированными растворами, с клинически обоснованным выбором лекарственного препарата, позволяет добиться функциональной полноценности эндометрия в 85,9% при снижении ранних репродуктивных потерь после ВРТ в 3,3 раза и реализации репродуктивной функции у 47,34% женщин.

* * *

ЭКО КАК ЗЕРКАЛО ЭВОЛЮЦИИ

А.И. Никитин

Балтийский институт репродуктологии человека, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Согласно биогенетическому закону, онтогенез повторяет филогенез. В процессе последнего организмы закономерно усложнялись от простых форм к более сложным: от прокариот к одноклеточным, от последних — к многоклеточным и т.д. Процесс развития постоянно сопровождался «ошибками», поэтому природа выработала механизмы, с помощью которых для дальнейшего развития она отбирала наиболее перспективные для «эволюционного марша» формы. Как показывают специальные наблюдения, значительную роль играли процессы самокоррекции ошибок раннего развития. В определенном смысле аналогичную задачу по выбору наиболее перспективных для дальнейшего развития организмов выполняют и современные репродуктологи в циклах ЭКО при выборе эмбрионов для переноса в матку. При этом используются морфологические, генетические, биохимические методы оценки ранних эмбрионов. Учитывая постоянно возникающие дискуссии по вопросам предимплантационной оценки состояния эмбрионов человека, будут обсуждены вопросы, касающиеся показаний к проведению преимплантационной оценки эмбрионов, эффективности генетических и других

методов преимплантационного тестирования, роли методов преимплантационного тестирования и пренатальной диагностики в предупреждении рождения детей с дефектами, ошибок методов преимплантационной диагностики и «ошибок природы», этических вопросов преимплантационных исследований, влияния религиозных воззрений на развитие методов преимплантационной диагностики в разных странах, необходимости законодательного регулирования этой области исследований.

* * *

БИОЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ТУРИЗМА В СФЕРЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Е.Е. Петровская, А.Б. Жабинская

ЦРП «Эмбрио», Минск, Республика Беларусь

Введение. В современном мире вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) являются достаточно молодой и быстро развивающейся технологией. Появление ВРТ сразу же повлекло за собой множество этических вопросов, которые требовали разрешения и на законодательном уровне. В зависимости от взглядов и традиций разные страны по-разному интерпретируют одни и те же понятия, поэтому и законодательство различно. Это является одной из причин широко развитого в современном мире медицинского туризма: граждане одного государства пользуются медицинскими услугами другого. Применительно к ВРТ это вызывает ряд конфликтов в этической сфере и может вызвать негативные последствия для пациентов. Так, в некоторых странах услугами центров ВРТ не могут пользоваться одинокие женщины, женщины постклимактерического периода, однополые пары, запрещено проведение посмертной инсеминации, селекции пола ребенка и др. Граждане этих стран, проведя процедуру ЭКО в государстве, где этому не препятствует законодательство, возвращаются домой и сталкиваются с этическими, юридическими и медицинскими проблемами. Одной из сложнейших в биоэтическом отношении технологий ВРТ является суррогатное материнство. Так, в последнее время с юридическими проблемами регистрации детей от суррогатных матерей сталкиваются супружеские пары Франции, Италии, Испании, где подобная технология запрещена. Негативную реакцию вызывают примеры, когда матери в постклимактерическом периоде, воспользовавшись в другой стране услугами ВРТ, после беременности и родов испытывают серьезные проблемы со здоровьем и не могут полноценно выполнять свои родительские обязанности, что ложится на плечи родственников или государства.

Законодательство страны отражает традиции и этические ценности населения, и нарушение их ведет к негативному отношению со стороны, и автоматиче-

чески проецируется на ребенка, что может впоследствии быть причиной психологических травм. С другой стороны, персонал клиник оказывается в ситуациях, где вынужден и помогает пациентам, нарушая законодательство (пусть и не своей страны), что также влечет за собой сложные биоэтические дилеммы. Признание странами, запрещающими определенные технологии, правомерности действий таких пациентов в результате судебных исков может привести со временем к изменению и самого законодательства, что опосредованно может повлечь за собой изменение традиций конкретной страны. Подобная практика вызывает опасения тем, что постепенно будет изменять простые, принятые в данном обществе, этические ценности, а частая смена ориентиров приведет к их обесцениванию. А суть традиций состоит именно в их устойчивости. В этой связи видится необходимость выработки рекомендаций персоналу клиник по работе с зарубежными пациентами в случае наличия подобных разногласий в законодательствах.

* * *

ОПЫТ АКТИВНОГО АССИСТИРОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ В РАБОТЕ С ДОНОРАМИ ООЦИТОВ

О.С.Чурсина¹, А.О.Корчагин¹, О.Н.Булдина², М.Т.Тугушев²

¹ЗАО «Медицинская компания ИДК», Самара, Россия;

²ЗАО «Медицинская компания ИДК», кафедра «Репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики», Самара, Россия

Введение. Количество циклов с использованием донорских ооцитов растет с каждым годом. Это связано с увеличением репродуктивного возраста женщин, которые, откладывая беременность на более поздние сроки, впоследствии сталкиваются с такой проблемой, как снижение овариального резерва и низкое качество получаемых яйцеклеток, также после различных операций на яичниках — снижение овариального резерва в молодом возрасте и носительство мутаций.

За год в среднем проводится более 150 циклов с использованием донорских яйцеклеток. Подробный каталог доноров ооцитов, составленный сотрудниками компании, позволяет пациентам выбрать наиболее подходящий вариант донорского материала для проведения программ ВРТ.

Но несмотря на широкое использование донорских программ и на их высокий спрос среди пациентов, существует определенная проблема, касающаяся дефицита доноров ооцитов.

Материал и методы. Обследование наших кандидатов в доноры ооцитов превышает объем, предусмотренный приказом Минздрава России от 30.08.12. №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». В генетический скрининг помимо кариотипирования и генетического консультирования включено обследование на носительство муковисцидоза, фенилкетону-

рии, аденогенитального синдрома, спинальной мышечной амиотрофии 1-го типа Верднига—Гоффмана, несиндромальной нейросенсорной тугоухости.

Так как доноры не всегда добросовестно соблюдают все сроки прохождения обследований, подвергая программы угрозе срыва, то мы установили определенный срок прохождения всех исследований — 2,5 мес, на протяжении которых медсестра контролирует все этапы обследования.

На I этапе обследования кандидаты проходят инфекционный скрининг. Готовность всех результатов занимает 7 дней. По результатам 2018 г. из 50 кандидатов данный скрининг прошли 40 человек, у 9 из которых была обнаружена инфекция, и они прошли лечение. На данном этапе медсестра проводила контроль за сроками лечения и приглашала доноров для проведения повторных исследований.

На II этапе обследования все кандидаты проходили генетический скрининг, результаты которого были готовы в течение 40 рабочих дней. На данном этапе из 30 человек, прошедших анализ, у 4 кандидатов были обнаружены мутации, и в донорстве им было отказано. Остальные кандидаты были направлены к генетику, онкологу-маммологу и терапевту, и после их заключений внесены в каталог.

На этапе подготовки к программе, в связи со сложностью синхронизации циклов и риском срыва программы, медсестра созванивается с донором за 1 мес до предполагаемого ввода, контролирует менструальный цикл, сроки и прохождение всех необходимых исследований.

Результаты. Благодаря постоянному контакту медсестры и кандидата в доноры ооцитов сроки от момента первичного приема до ввода в каталог составляют 2,5 мес, идет постоянное расширение каталога доноров. В 2017 г. в каталоге находились 35 доноров ооцитов. В 2018 г. в каталоге находился 41 донор ооцитов.

Выводы. Таким образом, роль медицинской сестры по планированию приема и организации своевременных визитов доноров в клинику дает хорошие результаты. Благодаря установленным срокам обследования кандидатов в компании пополняется и расширяется криобанк донорских яйцеклеток, что дает пациентам больше шансов найти подходящий именно для них биоматериал. А постоянный контакт донора с медицинской сестрой способствует уменьшению отказов и срывов программ. Всего 10% программ с использованием донорского материала имели срыв по уважительным причинам. Учитывая это, увеличивается количество циклов с применением донорских яйцеклеток. Сокращается количество очереди реципиентов на одного и того же донора.



НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕПРОДУКЦИИ: ОТ ЭКСПЕРИМЕНТА К ПРАКТИКЕ

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПОВЫШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКО: ВКЛАД СЕМЕННОЙ ПЛАЗМЫ

А.А. Бабаян¹, М.А. Николаева¹, Е.О. Степанова¹,
А.С. Арэфьева¹, В.Ю. Смольникова¹, Л.В. Кречетова¹,
Е.А. Калинина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Введение. На сегодняшний день накоплено большое количество данных, свидетельствующих о ключевой роли регуляторных Т-клеток (Трег) в иммунорегуляции беременности. Семенная плазма (СП) партнеров пациенток содержит широкий спектр иммуномодулирующих молекул, что свидетельствует о потенциальной роли СП в регуляции репродуктивной функции женщин.

Цель исследования — изучение влияния иммунорегуляторного потенциала СП партнера на клеточное звено иммунитета женщин и на эффективность программ ЭКО/ИКСИ.

Материал и методы. Был проведен ретроспективный анализ проспективно полученных данных у 29 пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, которым проводилась программа ЭКО с применением интравагинальной аппликации СП в день ТВП. Содержание цитокина IL-18 в образцах СП оценивали с помощью проточной цитофлуометрии. Процентное содержание CD4+ CD25+ CD127low +/-Т регуляторных клеток (Трег) среди циркулирующих CD4+ лимфоцитов анализировали методом проточной цитофлуометрией. Статистический анализ был выполнен с помощью пакета прикладных программ MedCalc 12.3.0. с использованием методов непараметрического анализа.

Результаты. В результате лечения бесплодия беременность наступила у 48,3% пациенток. При анализе клинико-анамнестических данных в исследуемых группах статистически значимых различий выявлено не было. У пациенток 1-й группы ($n=14$) с успешным исходом лечения в день ТВП было выявлено сниженное содержание Трег среди CD4+ лимфоцитов по сравнению с аналогичным показателем у женщин, у которых беременность не наступила ($n=15$), медиана составила 5,0 (3,0—7,6) и 6,7% (3,8—14,2%) соответственно ($p=0,016$). Прогностическая значимость процентного содержания Трег была достаточно высокой: площадь под кривой составила 0,781, чувствительность

теста — 86,7%, специфичность — 66,7% при значении показателей $\leq 6,3\%$. Частота наступления беременности в группе женщин с долей Трег среди CD4+ лимфоцитов, не превышающей 6,3%, составила 65,0%; при больших значениях этого показателя частота наступления беременности была существенно ниже, составляя 22,5% ($p=0,005$). При анализе зависимости содержания Трег клеток периферической крови от уровня цитокинов в СП была установлена положительная и значимая корреляционная зависимость между содержанием Трег в день ТВП как от концентрации ИЛ-18 ($r=0,47$; $p=0,01$), так и от общего содержания ИЛ-18 в эякуляте ($r=0,42$; $p=0,02$). При оценке корреляционной связи между содержанием Трег в периферической крови пациенток в день ТВП и соотношением TGF- β 1/IL-18 в СП половых партнеров отмечалась статистически значимая обратная корреляционная зависимость ($r=-0,52$; $p=0,008$).

Выводы. Содержание Трег в периферической крови женщин в день ТВП является значимым фактором для прогноза имплантации эмбриона и наступления беременности в программах ЭКО. Процент Трег в периферической крови пациенток, которым проводилась программа ЭКО с применением интравагинальной аппликации СП в день ТВП, зависит от цитокинового статуса СП. Таким образом, эффективность реализации репродуктивной функции женщин в программе ЭКО зависит от индивидуальных иммуномодулирующих свойств семенной плазмы полового партнера.

* * *

ЭФФЕКТИВНОСТЬ «ДВОЙНЫХ» КРИОПЕРЕНОСОВ

С.Н. Гукасян¹, А.Г. Заруднева¹, О.В. Краснова¹, Т.В. Быкова²,
О.Н. Булдина¹, М.Т. Тугушев²

¹Медицинская компания ИДК, Самара, Россия;

²Клинический госпиталь «Мать и Дитя», Самара, Россия

Введение. В настоящее время в мировой практике большое внимание уделяется повышению эффективности криопротоколов (данные ASRM и ESHRE). Так как количество криопереносов ежегодно занимает все большую долю среди общих переносов эмбрионов (по данным ESHRE от 2018 г. — до 51%), то все большее значение приобретает результативность данной программы. На данный момент ни один из протоколов подготовки эндометрия к криопереносу не может быть назван с полной уверенностью «универсальным» с точки зрения оценки «окна имплантации» в полном объеме, в том числе и потому, что «окно имплантации» может существенно меняться в разных менструальных циклах. Часто в практике репродуктолога встречаются клинические случаи с отрицательным исходом криопротоколов при переносе одного или двух эмбрионов на 5-е сутки подготовки эндометрия препаратами прогестерона. С 2015 г. по настоящее время в клинике ЗАО «Медицинская

компания ИДК» у пациенток со множественными неудачами после криопереносов проводятся «двойные» криопереносы на 4-е и 6-е сутки от момента начала подготовки эндометрия препаратами гормона прогестерона.

Цель исследования — ввиду актуальности данного вопроса возникла идея оценки эффективности данных программ в клинической практике с 2015 г., причем наибольший интерес представляла та группа пациенток, которым проводились переносы эмбрионов (4 и более) после множественных предшествующих неудач как переносов в свежих циклах, так и криопереносов

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 42 амбулаторных карт пациенток, прошедших криопрокол в 2015—2018 г. с «двойным» переносом на 4-е и 6-е сутки от момента начала подготовки эндометрия препаратами гормона прогестерона. Группой сравнения выступали пациенты с одновременным переносом 2 эмбрионов на 5-е сутки подготовки эндометрия препаратами прогестерона в количестве 50 клинических случаев за аналогичный период 2015—2018 гг. Все криопрограммы в двух группах исследования проводились с соответствующей подготовкой эндометрия, и криоперенос проводился только при уровне гормона прогестерона менее 4,5 нмоль/л перед назначением препаратов прогестерона. Из обеих групп были исключены пациентки с сопутствующими факторами, влияющими на результативность криопротоколов с генетическими болезнями, с тяжелым мужским фактором, с врожденными пороками матки и «тонким» эндометрием. При исследовании протоколов подготовки эндометрия в двух группах в подавляющем большинстве клинических случаев это протокол с использованием ЗГТ. В группе с «двойным» переносом на 4-е и 6-е сутки: 31 случай — 73%, и в группе с переносом 2 эмбрионов на 5-е сутки: 38 случаев — 76%. В 1-й группе соответственно в 27% случаев — 11 программ, подготовка эндометрия проводилась или в натуральном цикле, или с применением аГнРГ-Депо, а во 2-й группе: 24% случаев — 12 программ, криоперенос проводился в натуральном цикле и с применением аГнРГ-Депо. Средний возраст пациенток в группе с «двойным» переносом на 4-е и 6-е сутки составил 32,4 года, а длительность бесплодия — 5,4 года, средний возраст пациенток в группе с переносом 2 эмбрионов на 5-е сутки составил 33,5 года, а длительность бесплодия — 5,9 года. Количество предшествующих переносов в группе как с «двойным» переносом на 4-е и 6-е сутки, так и в группе с переносом 2 эмбрионов на 5-е сутки подготовки эндометрия было в среднем.

Результаты. Частота наступления беременности на перенос в группе у пациенток с «двойным» криопереносом была высокой и составила 54,7%, а в группе пациенток с единовременным переносом 2 эмбрионов на 5-е сутки подготовки эндометрия частота наступления беременности составила 42%. В группе с «двойным» переносом на 4-е и 6-е сутки подготовки эндометрия частота двоен составила 2,3% (1 несостоявшаяся двойня), а в группе с одновременным переносом 2 эмбрионов частота двоен составила 15% — 3 клинических случая. Также, учитывая, что исследование криопрограмм прово-

дилось на протяжении более 3 лет, проведен анализ живорождения в группе с «двойным» криопереносом и отмечается частота потерь беременности до 30% в I триместре. В группе с одновременным переносом 2 эмбрионов на 5-е сутки частота потерь беременности составила 14%.

Выводы. Применение «двойного» криопереноса показывает высокую частоту наступления беременности в криопротоколах — 54,76%. Частота живорождения в данном протоколе достигает 70%. Частота двоен в протоколе с «двойным» переносом гораздо ниже — 2,3% против 15%, что позволяет более широко применять программы с «двойным» переносом. Частота потерь беременности в данном протоколе составляет до 30% в I триместре, что связано со сложной с клинической точки зрения группой пациенток на «двойной» криоперенос и требует дальнейшего изучения. Все вышеперечисленное позволяет нам рекомендовать «двойной» криоперенос пациенткам с неудачами переносов в анамнезе. Полученные нами данные позволяют и дальше анализировать работу в данном направлении с целью накопления опыта и дальнейшего улучшения качества нашей работы.

* * *

РОЛЬ МИКРОРНК В ГАМЕТОГЕНЕЗЕ И РАННЕМ ЭМБРИОГЕНЕЗЕ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

А.Н. Панина¹, И.А. Трофимова², А.Ф. Сайфитдинова³

¹Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «НМИЦ им. акад. В.А. Алмазова» Минздрава России, Международный центр репродуктивной медицины, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

³Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Введение. С момента открытия микроРНК в конце XX века представления ученых о регуляции экспрессии генов кардинально изменились. Классическая схема «ДНК—РНК—белок» дополнилась новыми участниками — регуляторными РНК, способными оказывать критическое влияние на функционирование генетического аппарата клетки (McGinnis, Luense, Christenson, 2015).

МикроРНК представляют собой короткие некодирующие молекулы РНК длиной 19—25 нуклеотидов и осуществляют тонкую регуляцию экспрессии генов на посттранскрипционном уровне. По принципу комплементарности микроРНК связываются с целевыми матричными РНК и препятствуют синтезу соответствующих белков (Kittelman, McGregor, 2019).

В настоящее время микроРНК приписывают важную роль в регуляции развития млекопитающих, начиная с процессов детерминации половых клеток и заканчивая пре- и постимплантационным развитием эмбрионов (Bartel, 2018). Так, было показано, что в предшественниках половых клеток (ППК) мыши накапливается белок LIN-28, ответственный за их пролиферацию и ингибирующий их дифференцировку. Матричная РНК, кодирующая LIN-28, является мишенью микроРНК let-7 (Childs и соавт., 2012). Дифференцировка ППК в направлении женских половых клеток становится возможной благодаря активности let-7 и соответственно снижению количества белка LIN-28. Недостаточное содержание микроРНК let-7 в ППК может приводить к гиперпродукции LIN-28, бесконтрольным делениям и развитию дисгерминомы яичника (Virant-Klun и соавт., 2016).

Функционирование регуляторной системы микроРНК необходимо также и для дифференцировки мужских половых клеток. Нокауты генов, кодирующих факторы, ответственные за биогенез микроРНК, приводили к стерильности самцов мышей (Wu и соавт., 2012). Зрелые сперматозоиды содержат определенный набор микроРНК, необходимый для развития будущего эмбриона. В частности, микроРНК отцовского происхождения miR-34c, передающаяся будущему эмбриону в момент оплодотворения, считается инициатором первых делений дробления зиготы (Liu и соавт., 2012).

Исследования последних лет показали, что микроРНК, помимо контроля экспрессии генов в отдельной клетке, могут участвовать и в регуляции межклеточных взаимодействий, таких как «ооцит—клетка кумулюса», «клетки трофобласта—эндометрий». Внеклеточные микроРНК, транспортируемые в комплексах с липопротеинами, белками, а также в мембранных везикулах, отличаются своей стабильностью, что позволяет считать их перспективными биомаркерами различных заболеваний репродуктивной системы (Gross, Kropp, Khatib, 2017). Так, многочисленные микроРНК, обнаруженные в фолликулярной и семенной жидкости, тестируются с точки зрения возможности их использования для диагностики идиопатического бесплодия (Belleannée, 2017).

В докладе будут подробно рассмотрены механизмы биогенеза микроРНК и опосредованной ими регуляции экспрессии генов. Будет дан обзор исследований, направленных на идентификацию различных микроРНК в гаметтах и эмбрионах, а также на изучение их функций в развитии. Особое внимание будет уделено работам, анализирующим влияние факторов окружающей среды (диета, гормоны) на профиль экспрессии микроРНК в гаметтах, а также потенциальную возможность наследственной передачи измененного паттерна экспрессии микроРНК.

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

* * *

КОНЦЕПЦИИ ПЕРВОПРИЧИН ЗДОРОВЬЯ И БОЛЕЗНЕЙ НА РАННИХ ПЕРИОДАХ РАЗВИТИЯ (ДОНАД) И ОТЦОВСКИХ ПЕРВОПРИЧИН, ПЕРЕДАВАЕМЫХ СЛЕДУЮЩИМ ПОКОЛЕНИЯМ (РОНАД)

О.В. Сергеев¹, А.И. Никитин²

¹Группа эпигенетической эпидемиологии, НИИ ФХБ им. А.Н. Белозерского МГУ», Москва, Россия;

²Балтийский институт репродуктологии человека, Санкт-Петербург, Россия

Введение. ДОНАД, концепция «первопричин здоровья и болезней на ранних периодах развития» основывается на научных данных о том, что причины многих заболеваний, возникающих в течение жизни, развиваются на очень ранних периодах развития — эмбрион, плод, младенец, в так называемые «чувствительные окна», «окна уязвимости» (Barker, 2007). В рамках данной концепции хорошо изучены факторы, влияющие на материнский организм до зачатия и во время беременности, которые впоследствии могут изменять траектории жизненного развития и здоровье будущих поколений (Preston и соавт., 2018).

Однако роль отцов и факторов, влияющих на организм и гаметы отцов до оплодотворения, а затем оказывающих воздействие на здоровье детей, в эпидемиологических исследованиях изучена крайне недостаточно (Soubry, 2018). И это при том, что экспериментальные животные модели убедительно показывают возможность передачи эффектов воздействия окружающей среды следующему поколению и даже через поколения — посредством эпигенетических изменений в сперматозоидах (Donkin и Barres, 2018; Но и соавт., 2017).

В 2017 г. представлена новая концепция РОНАД — концепция «отцовских первопричин здоровья и болезней» (Soubry, 2018). Вводятся в литературу и рассматриваются в докладе такие термины, как «Epigenetic Inheritance (эпигенетическое наследование)» — передача последующему поколению эпигенетической (не связанной с последовательностью ДНК) информации, индуцированной окружающей средой через половые клетки; «Paternal Factors (отцовские факторы)» — факторы, передаваемые следующему поколению через отца; «Paternal Inheritance (наследование от отца)» — наследование информации через сперматозоиды отца.

Эпигенетическая эпидемиология как наука занимается изучением эффектов окружающей среды (питание, образ жизни, травмы, экстремальные состояния, химические вещества) на индуцированные эпигенетические изменения в соматических клетках и гаметах. Проспективный дизайн эпидемиологических исследований с вовлечением пар, планирующих беременность, позволяет оценивать воздействие факторов, действующих до зачатия, оцени-

вать эпигенетические изменения в гаметах и оценивать исходы на эмбриональном, раннем развитии плода и в течение последующей жизни.

Особое место занимают исследования пар, обращающихся за помощью в клиники ЭКО (Messerlian и Gaskins, 2017). Используя стандартные визиты мужчины и женщины для обследования и проведения мероприятий ЭКО и ИКСИ, производится забор проб крови, мочи, семени, ооцитов, с последующей дополнительной обработкой с целью изучения химических (фталаты, пестициды, металлы и др.), гормональных и эпигенетических (метилирование ДНК, профиль малых РНК) биомаркеров. Оцениваются такие исходы, как качество эмбрионов, биохимические и клинические беременности, роды живым плодом, различные показатели развития и здоровья на первом и последующем году жизни.

В докладе рассматриваются современные эпигенетические эпидемиологические исследования в области репродуктологии, оцениваются их достоинства и недостатки. Эти исследования могут служить основой для получения новых знаний о причинах эпигенетических вариаций в половых клетках, возникающих в норме и при воздействии факторов окружающей среды, и их фенотипических последствиях, передаваемых по наследству.

Финансовая поддержка: грант РНФ #18-15-00202.



ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА СОВРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

И.И. Витязева, Р.Л. Красовская

¹ФГБУ НМИЦ Эндокринологии, Отдел ВРТ, Москва, Россия

Введение. В Российской Федерации, как и в других странах Европы, происходит постепенное увеличение численности женского населения позднего репродуктивного возраста, желающего стать матерями. Прогностически, по данным Росстата, к 2030 г. количество женщин позднего репродуктивного возраста увеличится на 30% относительно 2014 г. Демографические исследования ряда стран показывают, что по различным социально-экономическим причинам все большее число женщин откладывают беременность на конец репродуктивного периода, поэтому они относятся к наиболее сложной категории пациентов, так как, с одной стороны, попадают в группу женщин со сниженным овариальным резервом и, как следствие, «бедным» ответом на индукцию суперовуляции, с другой, — с возрастом увеличивается количество анеуплоидных ооцитов, доходя до 75—80% в группе женщин 43 года и старше, что значительно снижает частоту наступления беременности, возрастает число соматических и гинекологических заболеваний.

Цель исследования — оценить особенности репродуктивного потенциала и эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин старшего репродуктивного возраста.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ эффективности 2256 программ ВРТ пациентов в возрасте от 24 до 44 лет, обратившихся в отделение ВРТ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» с 2012 по 2018 г. с жалобами на отсутствие наступления беременности в браке при регулярной половой жизни без использования методов контрацепции. Критериями исключения из исследования явились протоколы ЭКО с использованием донорских ооцитов.

Результаты. В зависимости от возраста пациентки были разделены на четыре группы. 1-я группа (до 35 лет) составила 1402 (62,1%) женщины, 2-я группа (≥ 35 — ≤ 39 лет) — 666 (29,5%), 3-я группа (≥ 40 — ≤ 43 лет) — 164 (7,3%), 4-я группа (старше 43 лет) — 24 (1,1%). Всем пациенткам был выполнен анализ крови на определение уровня АМГ, проведена оценка овариального резерва — когорты антральных фолликулов (КАФ). УЗ-исследования выполнены на аппарате VOLUSON 730 expert. Средние значения уровня АМГ для 1-й

группы женщин составили 5,6 нг/мл (2,8—13,6); для 2-й группы — 3,7 нг/мл (2,1—7,7); для 3-й группы — 1,2 нг/мл (0,5—2,3); для 4-й группы — 0,1 нг/мл (0,01—0,53). КАФ по данным УЗИ по группам составила 16 (10—32); 10 (8—15); 4 (1—5); 1 (0—3) соответственно. Частота наступления клинической беременности у женщин в 1-й группе составила 42,8%, во 2-й — 32,8%, в 3-й — 20,7%, в 4-й группе не было ни одной клинической беременности. Репродуктивные потери (эктопические, замершие беременности, самопроизвольные аборты) составили 17,8, 24,6 и 31,4% соответственно.

Выводы. Частота наступления беременности после лечения бесплодия методом ЭКО определяется возрастом женщины, состоянием овариального резерва — уровнем АМГ и КАФ. Пациенткам, у которых ооциты не получены в нескольких протоколах ЭКО или были низкого качества, рекомендовано использование донорских ооцитов. Женщинам старшего репродуктивного периода с достаточным количеством эмбрионов хорошего и высокого качества рекомендована преимплантационная генетическая технология определения анеуплоидий для выбора и переноса в матку матери генетически нормального эмбриона.

* * *

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЧАСТОТУ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С МАЛЫМ КОЛИЧЕСТВОМ ООЦИТОВ

И.В. Горелова, Ю.А. Галкина, М.В. Рулёв, Е.В. Богатырева

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

Введение. Распространенность «бедного» овариального ответа на стимуляцию суперовуляции составляет от 9 до 24%. Выявление женщин, которые имеют шансы на наступление беременности, несмотря на малое количество клеток, важно для составления адекватного плана лечения бесплодия в такой ситуации.

Цель исследования — оценить частоту наступления беременности в зависимости от количества полученных ооцитов в циклах ВРТ, закончившихся переносом «свежих» эмбрионов и определить характеристику пациенток со сниженным ответом на стимуляцию суперовуляции, у которых беременность наступила.

Материал и методы. В исследование были включены 526 женщин, которые проходили лечение бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО и ЭКО/ИКСИ) в отделении ВРТ НМИЦ им. В.А. Алмазова в 2017 г. Критерии исключения из исследования: использование донорских ооцитов, толщина эндометрия до 6 мм в день введения триггера

овуляции, отсутствие ооцитов при трансвагинальной пункции яичника, отсутствие эмбрионов хорошего качества для переноса, необходимость отмены переноса с криоконсервацией всех эмбрионов. Пациентки были разделены на три группы в зависимости от количества полученных ооцитов: менее 5, 5—9 и 10 и более. В 1-ю группу (количество ооцитов менее 5) вошли 126 женщин, во 2-ю группу (от 5 до 9) — 223 женщины и в 3-ю группу (количество ооцитов 10 и более) — 177 пациенток. Средний возраст пациенток составил $33,37 \pm 4,48$ года (от 22 до 48 лет).

Результаты. Возраст женщины оказывал сильное влияние на шансы благоприятного исхода лечения. Так, в 1-й группе женщин до 36 лет частота наступления беременности составила 28,57% против 7,94% в группе 36 лет и старше. Частота наступления как биохимической (от 41,27 до 52,0%), так и клинической беременности (от 34,13 до 47,50%) повышалась с увеличением количества полученных ооцитов от 1-й группы до двух остальных групп. При распределении пациенток по группам уровень АМГ достоверно повышался от 1-й группы ($2,20 \pm 2,27$) к 3-й группе ($4,36 \pm 5,10$). Выявлена корреляция частоты наступления беременности от уровня АМГ: у женщин с АМГ > 1 нг/л беременность наступала достоверно чаще ($p < 0,02$). Число антральных фолликулов более 5 в обоих яичниках также было положительным прогностическим фактором благополучного исхода лечения ($p < 0,04$).

Выводы. Количество полученных ооцитов является важным предиктором частоты наступления беременности как у женщин с нормальным ответом на стимуляцию суперовуляции, так и у пациенток с «бедным» ответом. Однако группа пациенток с малым количеством ооцитов не является однородной. Шансы на наступление беременности в этой когорте женщин зависят от возраста, уровня АМГ и количества полученных ооцитов.

* * *

ВЛИЯЕТ ЛИ МИКРОБИОТА МАТКИ НА НЕУДАЧИ ВРТ?

А.К. Кебурия, В.В. Мурьева, В.Ю. Смольникова,
Т.В. Припутневич

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

Введение. В организме человека такие биотопы, как полость матки и плацента, ранее считавшиеся стерильными, колонизированы своей уникальной микрофлорой. Нарушение микрофлоры полости матки может являться одной из причин снижения эффективности программ ВРТ.

Цель исследования — оценить влияние микробиоты матки на успешность имплантации эмбриона у женщин в программах ВРТ.

Материал и методы. В исследование включены 80 пациенток с бесплодием, проходивших программу ЭКО: 1-я группа — 50 пациенток с переносом

эмбриона в цикле стимуляции, 2-я группа — 30 женщин с переносом в криоцикле. Средний возраст женщин составил $31,4 \pm 1,5$ года. Проведено культуральное исследование с расширенным набором питательных сред микрофлоры наружных стенок эмбриокатетера, извлеченного из полости матки после переноса эмбриона.

Результаты. У пациенток 1-й группы выделено 28 видов микроорганизмов. Беременность в 1-й группе наступила у 20 (40%) женщин. Доминировавшая микрофлора — лактобациллы (у 90% женщин): *L. jensenii* (40%), *L. crispatus* (35%). Среди УПМ (50%) наиболее часто встречавшиеся виды: *Gardnerella vaginalis* (*G. vaginalis*) и *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) (по 20%) и *Streptococcus anginosus* (*S. anginosus*) (15%). У женщин с отсутствием беременности (60%) частота выделения лактобацилл ниже, чем у женщин с наступившей беременностью (73,3%), но превалировали также *L. jensinii* (53,3%) и *L. crispatus* (26,6%). В составе УПМ (46,6%) наиболее часто встречались *G. vaginalis* (10%) и факультативно-анаэробные микроорганизмы: *S. anginosus* (10%), *Staphylococcus haemolyticus* (6,6%). Обращает на себя внимание обнаружение редко выделяемого из половых органов вида *Haemophilus influenzae* (3,3%) и *Actinomyces spp.* (6,6%).

У женщин 2-й группы обнаружено 20 видов микроорганизмов. Беременность во 2-й группе наступила у 13 (43,3%) пациенток. Доминировавшая микрофлора — лактобациллы (у 69,2% женщин): *L. jensenii* (46,2%), *L. crispatus* (23%). Среди УПМ (38,5%) наиболее часто встречались факультативные анаэробы: *Escherichia coli* (15,4%) и *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) (15,4%). У женщин с отсутствием беременности (56,7%) частота выделения лактобацилл ниже, чем у женщин с наступившей беременностью (64,7%) с преобладанием также *L. jensinii* (41,2%) и *L. crispatus* (23,5%). В составе УПМ (41,2%) также наиболее часто встречались факультативные анаэробы: *S. epidermidis* (17,6%) и *E. faecalis* (11,8%). Однако у 35,3% женщин обнаружены бифидобактерии и у 5,9% — *Actinomyces neuii*.

Выводы. Проведенное исследование показало, что из 33 забеременевших женщин наилучшие результаты имплантации отмечены при колонизации матки только лактобациллами как в стимулированном, так и в криоцикле (42,4%). При обсеменении матки УПМ в ассоциации с лактобациллами суммарная частота наступления беременности составила 36,4%, а при колонизации только УПМ — 9,1% из расчета на перенос эмбриона в полость матки. Таким образом, присутствие лактобацилл в полости матки, по-видимому, увеличивает вероятность наступления беременности. В то же время высокая частота выделения бифидобактерий у женщин с отсутствием беременности требует уточнения возможного отрицательного влияния этих микроорганизмов на имплантацию на большей популяции женщин.

* * *

ПОДДЕРЖКА ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ ЦИКЛА У ПАЦИЕНТОК СО СНИЖЕННЫМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ В ПРОГРАММАХ ВРТ

Е.П. Кузнецова¹, К.Г. Серебренникова², А.Н. Бакшаева¹,
А.С. Талабадзе¹

¹БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР», Ижевск, Россия;

²ФГБУЗ ЦКБ РАН, Москва, Россия

Введение. Снижение овариального резерва является одной из наиболее сложных проблем современной репродуктивной медицины, поскольку приводит к значительному снижению эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Результаты программ ВРТ во многом зависят от применяемых препаратов и схем лечения. Препараты, являющиеся аналогами прогестерона, широко применяются при ВРТ. Частота невынашивания беременности в популяции колеблется от 10 до 20—25%, а в группе беременных после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) достигает 30% (E. Vaisbuch и соавт., 2014).

Цель исследования — оценка исходов программ экстракорпорального оплодотворения у пациенток со сниженным овариальным резервом в зависимости от тактики ведения посттрансферного периода.

Материал и методы. В клиническое исследование были включены 135 больных после оперативного лечения кист яичников с бесплодием, а также 88 больных с бесплодием с интактными яичниками. Средний возраст больных составил $34,33 \pm 5,73$ года ($m=0,31$). После предварительного обследования больные были разделены на следующие группы: 1-я группа ($n=68$) — больные со сниженным овариальным резервом и нарушенной рецептивностью эндометрия, которым в посттрансферном периоде использовался дидрогестерон. 2-я группа ($n=67$) — больные со сниженным овариальным резервом и нарушенной рецептивностью эндометрия, которым для посттрансферной поддержки использовался микронизированный вагинальный прогестерон. Группа сравнения ($n=88$) — больные с интактными яичниками и не нарушенной рецептивностью эндометрия, которым для посттрансферной поддержки использовался дидрогестерон. Препараты использовались в среднетерапевтических дозах.

Результаты. Достоверные отличия были получены при сравнении всех маркеров овариального резерва у больных с оперированными яичниками и группой сравнения ($p<0,001$). В группе с оперированными яичниками среднее количество ооцитов было достоверно меньше, чем в группе сравнения ($p=0,003$). Среднее количество эмбрионов было больше в группе сравнения в 1,4 раза ($p<0,001$). Частота наступления беременности, определяемая в срок 8 нед гестации, достоверно отличалась между группой с оперирован-

ными яичниками и с сохраненным фолликулярным аппаратом, получающих в качестве поддержки дидрогестерон ($p=0,05$), достоверных отличий между 1-й и 2-й группами не выявлено ($p=0,05$). Частота наступления беременности, определяемая в срок 12 нед гестации достоверно не отличалась между 1-й и 2-й группами ($p=0,05$), а также между группой с оперированными яичниками и с сохраненным фолликулярным аппаратом ($p=0,05$). Таким образом, применение аналогов прогестерона как дидрогестерона, так и микронизированного вагинального прогестерона в лютеиновую фазу цикла на срок не менее 12 нед беременности повышает показатель успеха лечения бесплодия методами ВРТ (CDC, ART national summary report, 2012).

* * *

ДИСМОРФИЧЕСКАЯ Т-ОБРАЗНАЯ МАТКА — МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ? ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ, РЕПРОДУКТИВНЫЙ АНАМНЕЗ И ИСХОДЫ В ПРОГРАММАХ ВРТ

О.В. Лысенко¹, Е.А. Лукьянова²

¹УО «ВГМУ», ЦСЗ БИНА, Витебск, Республика Беларусь;

²МЦ Новый Лекарь, Минск, Республика Беларусь

Введение. Дисморфическая матка, в частности Т-образная матка, относится к классу U1a классификации врожденных аномалий женских половых органов ESHRE/ESGE, 2013. Данная классификация применима в связи с внедрением в клиническую практику трехмерной эхографии, а истинную распространенность патологии можно выяснить только при применении трехмерной эхографии в скрининговом режиме.

Ранее данная аномалия была известна как «Т-образная матка» — VII класс классификации Американского общества фертильности — аномалии, связанные с использованием диэтилстильбэстрола. Также были описаны случаи приобретенных форм данной аномалии, например в случаях синдрома Ашермана.

Несмотря на то что диэтилстильбэстрола не применяется с 1977 г., Т-образная матка диагностируется у ряда пациентов с плохим репродуктивным анамнезом, а причины возникновения и истинная распространенность данной аномалии не известна. Кроме того, отношение медицинского сообщества к этой нозологической единице весьма неоднозначно.

Публикации по этой теме немногочисленны, однако все авторы обращают особое внимание на плохой репродуктивный прогноз без проведения гистероскопической метропластики. Но методика гистероскопической метропластики окончательно не отработана, плохо задокументирована, а опубликованные исследования носят пилотный характер и апробированы на небольших группах пациентов.

Цель исследования — изучить репродуктивный анамнез пациенток с Т-образной маткой (класс U1a классификации ESHRE/ESGE, 2013), определить распространенность данной патологии среди пациенток с бесплодием и обосновать необходимость проведения трехмерной эхографии у пациенток с бесплодием в скрининговом режиме.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 10 пациенток репродуктивного возраста с первичным бесплодием неясного генеза с диагностированной с помощью трехмерной эхографии Т-образной маткой (класс U1a классификации ESHRE/ESGE, 2013). Немногочисленный состав группы обусловлен редкой встречаемостью данной аномалии и исключением из анализа для однородности группы пациентов с другими факторами бесплодия (мужской, эндокринный, трубно-перитонеальный и т.д.). Всем женщинам произведено 2- и 3-мерное ультразвуковое исследование в середину второй фазы цикла, учитывая возможность получения качественного 3-мерного изображения в эти дни менструального цикла.

Данные представлены в абсолютных числах из-за количественного состава исследуемой группы.

Результаты. Возраст женщин, включенных в исследование, от 28 до 40 лет. Во всех случаях отсутствовали данные о внутриутробном воздействии диэтилstilbэстрола. Длительность бесплодия составила от 5 до 14 лет. У 8 из 10 женщин в анамнезе от 3 до 6 попыток контролируемой индукции овуляции без эффекта. Четырем женщинам проводились 1—2 цикла внутриматочной инсеминации без эффекта. У 8 пациенток из 10 в анамнезе от 1 до 3 неудачных попыток ЭКО. При ретроспективном анализе протоколов индукции суперовуляции и эмбриопротоколов обращает на себя внимание, что во всех случаях ответ на стимуляцию был оптимальным и получено не менее 2 эмбрионов хорошего качества, пригодных для переноса. До обращения в центр ни одной пациентке не производилось трехмерное ультразвуковое исследование. При проведении эхографии в 2D-режиме у всех женщин размеры матки были в пределах нормальных референтных значений согласно возрасту. Отмечено, что у 2 из 10 женщин толщина эндометрия была не более 6,5 мм в 1-й и 2-й фазах менструального цикла. При проведении 3-мерной эхографии у всех 10 женщин диагностирована Т-образная матка (класс U1a классификации ESHRE/ESGE, 2013).

Нами также проведен ретроспективный анализ объемных изображений, полученных при проведении 3D-УЗИ пациенткам, обратившимся на консультативный прием по бесплодию в клинику ВГМУ за 2013 г. Этот период времени был выбран в связи с тем, что в 2013 г. всем пациенткам 3-мерная эхография производилась в скрининговом режиме и полностью сохранен архив 2D- и 3D-изображений. За 2013 г. в клинику ВГМУ обратились 659 пациенток с бесплодием, среди них при применении 3-мерной эхографии Т-образная матка была выявлена у 14 (2,1%) женщин.

Выводы. Отсутствуют доказательства того, что именно дефицит полости и особенности формы полости матки являются единственной и основной причиной репродуктивных неудач, но обращает на себя внимание плохой репродуктивный анамнез пациенток с Т-образной маткой.

1. Среди женщин с бесплодием Т-образная матка выявляется в небольшом проценте (2,1%) случаев, а причины ее возникновения неизвестны.

2. Всем женщинам с бесплодием, обращающимся на прием, необходимо проводить 3-мерную эхографию, учитывая, что УЗИ в 2D-режиме не позволяет диагностировать особенности коронарной плоскости полости матки и применить классификацию аномалий женских половых органов ESHRE/ESGE, 2013.

3. Ввиду редкой встречаемости патологии необходимо продолжить исследование, особенно в аспекте поиска путей хирургической коррекции данной аномалии.

* * *

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НАКОПИТЕЛЬНОГО ПРОТОКОЛА У ЖЕНЩИН СО СНИЖЕННЫМ И НИЗКИМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ

О.В. Тюмина, И.В. Моисеева, С.А. Рябова, Д.Н. Власов, Н.В. Кучукова

ГБУЗ «МЦ Династия», Самара, Россия

Введение. При современном темпе социальной жизни все больше женщин обращаются к вопросу деторождения в старшем репродуктивном возрасте, когда на первый план выходит фактор снижения овариального резерва, который во многом определяет эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В современной репродуктивной медицине большая часть женщин со сниженным и низким овариальным резервом для получения максимально возможного количества яйцеклеток подвергаются контролируемой овариальной стимуляции (КОС) большими дозами лекарственных гормональных препаратов. При этом вопрос поиска наиболее эффективных протоколов лечения данной категории пациенток остается открытым.

Цель исследования — анализ результативности применения накопительного протокола у пациенток со сниженным и низким овариальным резервом в старшем репродуктивном возрасте.

Материал и методы. Исследование проводилось в период с января 2017 г. по декабрь 2018 г. на базе ГБУЗ «Самарский областной медицинский центр Династия». В 1-ю группу были включены 94 пациентки со сниженным и низким овариальным резервом, проходившие лечение с применением накопи-

тельного протокола КОС. Предложенный протокол заключается в проведении нескольких (двух и более) последовательных циклов с минимальной гормональной стимуляцией (кломифен цитрат с добавлением минимальных дозировок человеческого менопаузального гонадотропина), получении небольшого количества эмбрионов, их витрификация для последующего размораживания и селекции лучших эмбрионов для переноса в полость матки. 2-ю группу составили 183 пациентки, проходившие лечение с применением базового протокола экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Всем пациентам был предложен альтернативный вариант лечения с применением ВРТ — программа с донорскими ооцитами, предусматривающая высокую результативность. Однако все пациентки отказались от использования донорского материала и предпочли проводить КОС с использованием собственных ооцитов. Критерий включения в исследование: пациентки со сниженным и низким овариальным резервом (количество антральных фолликулов менее 5, уровень антимюллера гормона менее 1,1 нг/мл). Группы сравнения были сопоставимы между собой по возрасту, клинко-амнестическим данным (видам, длительности и факторам бесплодия). У пациенток двух сравниваемых групп было использовано оплодотворение методом ИКСИ и продленное культивирование. Обработка результатов исследования осуществлялась с использованием современных компьютерных технологий. В работе использованы методы дескриптивной статистики. Критическое значение уровня статистической значимости (p) принимали менее 0,05.

Результаты. Проведенный анализ показал, что средний возраст женщин в 1-й группе составил $38,7 \pm 2,1$ года, во 2-й группе — $38,4 \pm 1,8$ года ($p > 0,05$). Длительность бесплодия составила $6,4 \pm 1,8$ и $6,5 \pm 1,9$ года в 1-й и 2-й группах соответственно ($p > 0,05$). Первичное бесплодие выявлялось у 40,2 и 38,3% пациенток, вторичное — у 59,8 и 61,7% пациенток в 1-й и 2-й группах соответственно ($p > 0,05$). Ретроспективный анализ результатов позволил выявить ряд различий у пациенток двух сравниваемых групп. Среднее количество полученных ооцитов на пункцию в 1-й группе составило $1,6 \pm 1,2$, во 2-й группе — $1,9 \pm 0,8$ ($p > 0,05$). При этом кумулятивное количество ооцитов на одну пациентку было статистически значимо выше в 1-й группе сравнения и составило $3,4 \pm 1,8$ ($p < 0,05$). Процент оплодотворения яйцеклеток у пациенток из 1-й группы был статистически значимо выше и составил 88,5% в сравнении со 2-й группой — 65,0% ($p < 0,05$). Процент дорастания до бластоцисты составил 47,6 и 34,2% соответственно в 1-й и 2-й группах ($\chi^2 = 16,736$; $p < 0,001$). Анализ количества отмены переноса выявил статистически значимые отличия в 1-й и 2-й группах — 29,6 и 43,2% соответственно ($\chi^2 = 4,419$; $p = 0,036$). Частота наступления беременности у пациенток, проходивших лечение с применением накопительного протокола КОС, составила 23,9% на перенос эмбрионов, а в группе пациенток, проходивших лечение с применением базового протокола ЭКО, составила 11,8% ($\chi^2 = 4,635$; $p = 0,032$). Частота вынашивания бере-

менности в 1-й группе также была выше, чем во 2-й группе и составила 19,5 и 9,8% соответственно ($\chi^2=4,261$; $p=0,039$).

Выводы. Таким образом, по данным проведенного исследования можно сделать вывод о целесообразности применения накопительного протокола у женщин со сниженным и низким овариальным резервом при их категорическом отказе от циклов ЭКО с использованием донорских ооцитов. Данное обстоятельство обусловлено возможностью селекции эмбрионов и переноса лучшего/лучших из имеющихся, минимизацией гормональной нагрузки на организм женщины, более низкой стоимостью (в сравнении с базовой программой ЭКО) и возможностью накопления эмбрионов для будущего эмбриотрансфера при отсроченном материнстве.

* * *

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВРТ У ПАЦИЕНТОК РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП СО СНИЖЕННЫМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ

**К.Ю. Сагамонова¹, О.С. Золотых¹, И.Б. Крутящая²,
С.В. Ломтева¹, Е.С. Бугримова¹, М.В. Левченко¹,
В.А. Кожевникова¹, А.С. Андриюшенко¹, Н.П. Никишина¹,
Л.Ю. Шабанова¹**

¹ООО «Центр репродукции человека и ЭКО», Ростов-на-Дону, Россия;

²ООО «Лабораторные технологии», Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Современная демографическая ситуация характеризуется низким репродуктивным потенциалом и «старением» группы женщин молодого и среднего фертильного возраста, что не позволяет прогнозировать повышение рождаемости (М.М. Падруль и соавт., 2014; Т.А. Назаренко, Н.Г. Мишинева, 2014). Помимо этого доля пациенток позднего репродуктивного возраста с нереализованной детородной функцией прогрессивно возрастает во всем мире (Отчет Российской и Европейской ассоциаций репродукции человека 2010—2016 гг.).

Многочисленные публикации последних лет продемонстрировали убедительные доказательства участия антимюллера гормона (АМГ) в регуляции роста антральных фолликулов и его воздействии на порог ФСГ, что позволило обосновать возможность использования АМГ в качестве показателя овариального резерва и ответа на контролируруемую овариальную стимуляцию, проводимую при проведении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) (Т.А. Назаренко, 2016; Н.С. Сокоян, 2017; Н. Нипп, 2015; R. Nomburg, 2017).

При исследовании различных маркеров снижения овариального резерва, таких как уровень АМГ, количество антральных фолликулов, базальные

уровни ФСГ, ингибина В и эстрадиола было выявлено, что снижение уровня АМГ является наиболее ранним и достоверным показателем, определяющим овариальный резерв (Г.Н. Аллахбадии, Р. Мерчант, 2019).

Известно, что чем ниже уровень АМГ, меньше количество антральных фолликулов и старше возраст женщины, тем более выражено снижение овариального резерва. В соответствии с Болонскими критериями ESHRE признаками снижения овариального резерва являются: базальное число антральных фолликулов ($<5-7$), концентрация в крови АМГ менее $1,1$ нг/мл (2011). В более поздних исследованиях (Т.А. Назаренко, К.В. Краснопольская, 2013) представлен более детальный перечень показателей низкого овариального резерва (предикторы «бедного» ответа яичников на гонадотропины): возраст (>35 лет), длительность менструального цикла ($24-26$ дней), уровень ФСГ (>10 МЕ/л), объем яичников (<8 см³), количество антральных фолликулов.

В связи с клиническим использованием АМГ, как важнейшего маркера снижения овариального резерва, наши исследования были направлены на изучение эффективности программ ВРТ у пациенток различных возрастных групп со сниженным уровнем АМГ.

Цель исследования — провести сравнительную оценку исходов программ ВРТ у женщин молодого, среднего и позднего репродуктивного возраста со сниженным уровнем АМГ (менее 1 нг/мл), обратившихся для лечения бесплодия.

Материал и методы. В исследование были включены 310 пациенток со сниженным овариальным резервом и показателем АМГ менее 1 нг/мл ($0,11-0,99$ нг/мл), обратившихся в Ростовский Центр репродукции человека и ЭКО с 2013 по 2018 г. по поводу бесплодия для проведения программ ВРТ. На этапе обследования у всех пациенток на 2—5-й день менструального цикла было проведено определение сывороточного уровня АМГ методом хемилюминесцентного анализа на автоматическом иммунохимическом анализаторе ACCESS 2 («Beckman Coulter Inc.», США).

Результаты. На основании проведенных исследований все женщины были условно разделены на три клинические группы: в 1-ю группу были включены 148 пациенток в возрасте до 34 лет ($26-34$ года), во 2-ю — 111 женщин в возрасте от 35 до 39 лет, в 3-ю — 51 пациентка.

Сравнительный анализ исходов программ ВРТ оценивался по количеству фолликулов, ооцитов, зрелых ооцитов (M2), зигот (2 PN), эмбрионов класса А и В, эмбрионов класса А, частоте наступления клинических беременностей, подтвержденных УЗИ, количеству развивающихся беременностей.

Результаты собственных исследований позволили установить, что среднее количество фолликулов в 1-й группе составило $5,9 \pm 0,4$, во 2-й группе — $5,1 \pm 0,3$, в 3-й группе — $4,5 \pm 0,3$. Среднее количество ооцитов в 1-й группе было равно $5,0 \pm 0,2$, во 2-й группе — $4,7 \pm 0,3$, в 3-й группе — $4,0 \pm 0,3$. Количество зрелых ооцитов (M2) в 1-й группе обследуемых составило $4,2 \pm 0,4$,

во 2-й группе — $3,5 \pm 0,3$, в 3-й группе — $3,3 \pm 0,2$. Количество эмбрионов класса А и В в 1-й клинической группе было $1,84 \pm 0,6$ (55% от общего количества эмбрионов), во 2-й группе — $1,49 \pm 0,3$ (51% от общего количества эмбрионов), в 3-й группе — $1,35 \pm 0,2$ (48% от общего количества эмбрионов). По количеству фолликулов, ооцитов, зрелых ооцитов (M2), зигот (2 PN), эмбрионов класса А и В статистически значимых отличий выявлено не было. При этом сравнительный анализ количества полученных эмбрионов класса А выявил достоверные отличия в исследуемых группах. В 1-й группе количество эмбрионов класса А составило $1,09 \pm 0,2$ (33% от общего числа эмбрионов), во 2-й группе — $0,85 \pm 0,1$ (29%), в 3-й группе — $0,39 \pm 0,1$ (14%), что в 2,4 и 2,1 раза было меньше, чем соответственно в группе женщин молодого и среднего репродуктивного возраста ($p < 0,05$). Достоверные отличия были выявлены и при сравнительном анализе частоты наступления беременности. В группе женщин молодого репродуктивного возраста (до 34 лет — 1-я группа) из 148 обследуемых беременность наступила у 52, что составило 35%, в группе женщин среднего репродуктивного возраста (35—39 лет — 2-я группа) из 111 пациенток клиническая беременность была подтверждена у 36 (32%), в то же время в группе женщин позднего репродуктивного возраста (старше 40 лет — 3-я группа) из 51 пациентки беременность установлена лишь у 6 (12%) обследуемых, что в 2,9 и 2,7 раза соответственно ниже, чем в 1-й и 2-й группах ($p < 0,01$). Аналогичная ситуация выявлена при анализе сравнительной частоты прогрессирующих беременностей. Доля таких пациенток в 1-й группе составила 29% ($n=43$), во 2-й группе — 26% ($n=29$), в 3-й группе — 8% ($n=4$). Таким образом, развивающиеся беременности достоверно чаще встречались в 1-й и 2-й клинических группах (в 3,6 и 3,3 раза соответственно по сравнению с 3-й группой) ($p < 0,01$).

Выводы. Снижение овариального резерва значительно ухудшает исходы программ ВРТ во всех возрастных группах женщин. В отличие от пациенток с нормальным овариальным резервом (уровень АМГ более 1 нг/мл и количество антральных фолликулов 6 и более в каждом яичнике), у которых имеется высокая вероятность получения в ответ на адекватную гормональную стимуляцию 8—14 ооцитов и беременности в 35—40% случаев, у женщин со сниженным овариальным резервом (уровень АМГ менее 1 нг/мл и количество антральных фолликулов менее 5 в каждом яичнике) в ответ на максимальную суточную дозировку гонадотропных препаратов (300 МЕ) удается достичь 4—5 ооцитов и беременности в 30% случаев, продолжают развиваться в среднем 24,5% беременностей. Важным является тот факт, что в более позднем репродуктивном возрасте возможность получения качественных эмбрионов (класса А) снижается в 3 раза даже по сравнению с женщинами со сниженным овариальным резервом, но более молодым возрастом. Соответственно закономерным и объяснимым является факт 3-кратного снижения частоты наступления беременности у женщин старшего репродуктивно-

го возраста по сравнению с более молодыми пациентками (до 8—12%). Это согласуется с данными клиники Bourn Hall (Англия), которые установили, что среди пациенток, у которых беременность наступила в результате ЭКО, до 90% беременностей были получены при переносе эмбрионов, из которых хотя бы один имел класс А.

* * *

АНТИМЮЛЛЕРОВ ГОРМОН. КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ В ОЦЕНКЕ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ ПРОГРАММ ВРТ

**К.Ю. Сагамонова¹, О.С. Золотых¹, С.В. Ломтева¹,
Е.С. Бугримова¹, А.А. Клепикова¹, Т.А. Казанцева¹,
И.Б. Крутящая², М.В. Левченко¹, И.Б. Кучеренко²,
В.А. Кожевникова¹**

¹ООО «Центр репродукции человека и ЭКО», Ростов-на-Дону, Россия;

²ООО «Лабораторные технологии», Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Овариальный резерв представляет собой функциональный резерв яичников, определяющий возможность формирования зрелого фолликула с полноценной яйцеклеткой (К.Ю. Боярский, 2005; Т.А. Назаренко и соавт., 2005). Овариальный резерв отражает количество находящихся в яичниках «покоящихся», т.е. примордиальных, фолликулов и зависит от многих факторов, влияющих как на количественные параметры фолликулярного аппарата, так и на регуляцию фолликулогенеза (Т.А. Назаренко, К.В. Краснопольская, 2013; S. Nelson, D. Lawlov, 2011). Многочисленные публикации последних лет продемонстрировали убедительные доказательства участия антимюллера гормона (АМГ) в регуляции роста антральных фолликулов и его воздействия на порог ФСГ, что позволило обосновать возможность использования АМГ в качестве показателя овариального резерва и ответа на контролируруемую овариальную стимуляцию, проводимую при проведении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) (Т.А. Назаренко, Н.Г. Мишиева, 2014; Н.С. Согоян, 2017; Н. Hipp, 2015; R. Homburg, 2017). По мнению N. Parven (2016), выявленная корреляция между уровнем АМГ и количеством ооцитов, полученных после стимуляции суперооуляции, позволяет использовать базовые измерения АМГ в определении стратегии лечения пациенток с бесплодием.

Цель исследования — определение сывороточного уровня антимюллера гормона, оценить овариальный резерв пациенток различных возрастных групп, обратившихся для лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

Материал и методы. В исследование была включена 2991 пациентка, обратившаяся в Ростовский Центр репродукции человека и ЭКО с 2013 по 2018 г. по поводу бесплодия различного генеза. В рамках клинико-лабораторного обследования у всех пациенток на 2–5-й день менструального цикла было проведено определение сывороточного уровня АМГ методом хемилюминесцентного анализа на автоматическом иммунохимическом анализаторе ACCESS 2 («Beckman Coulter Inc.», США).

Результаты. На основании проведенных исследований было установлено, что из 2991 пациентки у 581 (19,4%) женщин был выявлен уровень АМГ менее 1 нг/мл, у 1686 (56,4%) обследуемых концентрация изучаемого показателя составила от 1 до 5 нг/мл, у 584 (19,5%) пациенток содержание изучаемого гликопротеина находилось в пределах 5,1–10 нг/мл, а у 140 (4,7%) женщин превышало 10 нг/мл. Эти данные позволили установить, что у каждой пятой женщины, обратившейся на прием по поводу бесплодия, исходно выявлялся сниженный овариальный резерв, при этом у подавляющего большинства женщин регистрировался сохраненный и высокий уровень овариального резерва. Дальнейшие наши исследования были направлены на изучение уровня АМГ в различных возрастных группах (20–25 лет, 1-я группа, $n=144$), 26–30 лет (2-я группа, $n=853$), от 31 года до 35 лет (3-я группа, $n=1079$), 36–40 лет (4-я группа, $n=695$), от 41 года до 45 лет (5-я группа, $n=196$), старше 46 лет (6-я группа, $n=24$). Было установлено, что из 144 обследуемых в возрасте 20–25 лет у 5 (3,4%) женщин регистрировался уровень АМГ менее 1 нг/мл, у 78 (54,2%) — 1–5 нг/мл, у 43 (29,8%) — 5,1–10 нг/мл, у 18 (12,5%) — более 10 нг/мл. Во 2-й группе (26–30 лет) из 853 пациенток у 71 (8,3%) сывороточная концентрация АМГ была ниже 1 нг/мл, у 458 (53,7%) — 1–5 нг/мл, у 252 (29,5%) — 5–10 нг/мл, у 72 (8,5%) — более 10 нг/мл. В группе пациенток в возрасте от 31 года до 35 лет (3-я группа) значительно чаще, чем в 1-й и 2-й группах (в 5 и 2,1 раза соответственно), регистрировались значения АМГ менее 1 нг/мл — у 189 (17,5%) обследуемых. При этом высокий уровень АМГ отмечен у меньшего количества пациенток (у 204 (18,9%) — 5–10 нг/мл и у 43 (4,0%) — более 10 нг/мл). В этой группе более половины обследуемых (643 (59,6%) из 1079) имели уровень АМГ от 1 до 5 нг/мл. Отмеченные тенденции увеличения доли пациенток со сниженным овариальным резервом и уменьшения количества женщин с АМГ более 5 нг/мл сохранялись и в группе женщин в возрасте от 36 до 40 лет (4-я группа). Так, из 695 обследуемых этой группы сниженный овариальный резерв регистрировался у 197 (28,3%), а высокий показатель АМГ свыше 5 и 10 нг/мл соответственно у 77 (11,1%) и 7 (1%) женщин. Доля женщин с уровнем АМГ от 1 до 5 нг/мл была сопоставима с предыдущей группой и составила 414 (59,6%) женщин. Наименьшие значения АМГ выявлялись у пациенток 5-й и 6-й групп. Так, из 196 женщин в возрасте от 41 года до 45 лет сниженный овариальный резерв установлен у 96 (49%), а из 24 пациенток старше 46 лет — у 23 (95,8%). В последних двух

группах ни у одной из пациенток не регистрировались значения АМГ более 10 нг/мл. В то же время у 92 (46,9%) женщин 5-й группы и у 1 (4,2%) 6-й выявлялись значения АМГ от 1 до 5 нг/мл. У 8 (4,1%) пациенток от 41 года до 45 лет регистрировались значения АМГ более 5 нг/мл. У женщин старше 46 лет концентрация АМГ более 5 нг/мл не выявлялась.

Выводы. Представленные данные позволяют убедиться в том, что овариальный резерв имеет значительные колебания у женщин во всех возрастных группах, что определяет необходимость выбора репродуктологом дифференцированных схем гонадотропной стимуляции в программах ВРТ. Пациентки с высоким уровнем АМГ могут чрезмерно реагировать на экзогенные гонадотропины, что повлечет изменение тактики лечения с целью минимизации рисков, связанных с возможным развитием синдрома гиперстимуляции яичников. В то же время у женщин с низким уровнем АМГ можно ожидать синдром «бедного» ответа яичников с малым количеством и плохим качеством ооцитов, что для части пациенток потребует пересмотра методов лечения и использования донорских ооцитов. Женщины любой возрастной группы с повышенным уровнем АМГ имеют достаточно высокий потенциал для получения большого количества ооцитов и эмбрионов, а, следовательно, более высокие шансы на наступление беременности в программах ЭКО.



СТИМУЛЯЦИЯ ЯИЧНИКОВ

ОСОБЕННОСТИ ПОДДЕРЖКИ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ ОТ ТРИГГЕРА ОВУЛЯЦИИ В ПРОГРАММАХ ЭКО У ПАЦИЕНТОК С НОРМАЛЬНЫМ ОТВЕТОМ ЯИЧНИКОВ

Т.А. Бушуева, О.В. Шестакова

ООО «Центр репродуктивного здоровья», Ижевск, Россия

Введение. Успех процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) зависит от многих факторов, в том числе от финального созревания ооцитов и поддержки лютеиновой фазы. По мере роста фолликулов и увеличения концентрации эстрадиола создаются предпосылки выбора триггера овуляции с целью профилактики синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). По мнению Р. Humaidan и С. Benadiva (2012), улучшение качества лютеиновой фазы в программах ЭКО с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов (аГнРГ) в качестве триггера овуляции удается получить частоту наступления беременности, сравнимую с использованием классического триггера овуляции и без СГЯ.

Цель исследования — оценить поддержку лютеиновой фазы от выбора триггера овуляции в программах ЭКО у пациенток с нормальным ответом яичников.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 207 циклов ЭКО. Все пациентки ($n=207$) были разделены на две группы в зависимости от триггера овуляции: 1-я группа ($n=69$) — аГнРГ в дозе 0,2 мкг подкожно, 2-я группа ($n=138$) — хорионический гонадотропин человека 10 000 МЕ внутримышечно. Критерии включения: пациентки с нормальным овариальным ответом при трубно-перитонеальном, мужском, не требующим хирургического вмешательства, факторах бесплодия. Критерии исключения: высокий и низкий овариальный ответ при синдроме поликистозных яичников, эндометриозе, преждевременной недостаточности яичников.

Средний возраст женщин составил $33,7 \pm 3,7$ года ($p > 0,05$). Исследуемые группы сопоставимы по возрасту, социальному фактору, по уровню ФСГ (1-я группа $7,3 \pm 0,9$ мМЕ/мл, 2-я группа $8,3 \pm 0,7$ мМЕ/мл), АМГ (1-я группа $4,4 \pm 0,7$ нг/мл, 2-я группа $2,2 \pm 0,5$ нг/мл) и числу антральных фолликулов на два яичника (1-я группа $16,0 \pm 2,8$, 2-я группа $10,0 \pm 1,9$). Пациенткам проведена контролируемая стимуляция овуляции в протоколе с антГнРГ с применением менопаузальных гонадотропинов в стартовой дозе 150 МЕ/сут с коррекцией дозы с учетом ответа на стимуляцию.

Результаты. В день трансвагинальной пункции были изучены концентрации прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови. Важно отметить, что уро-

вень прогестерона в обеих группах не превышал порогового уровня 1,5 нг/мл. Тогда как концентрация эстрадиола в 1-й группе $2500,0 \pm 480,0$ пг/мл в 2 раза выше, чем во 2-й — $1190,0 \pm 230,0$ пг/мл. Пациенткам 1-й группы проводилась поддержка лютеиновой фазы трансдермальными эстрогенами в дозе 6 мг/сут и микронизированным прогестероном в дозе 600 мг/сут интравагинально, а также однократной инъекции 1500 МЕ чХГ в день пункции фолликулов. Пациенткам 2-й группы — трансдермальные эстрогены в дозе 3 мг/сут и интравагинальный прогестерон в дозе 600 мг. Следует отметить, что у пациенток 1-й группы получено на 10% ооцитов больше, чем во 2-й группе. Однако на 8% больше качественных эмбрионов во 2-й группе, чем в 1-й. Всем пациенткам проведен перенос 1 эмбриона в полость матки. Анализ уровня эстрадиола и прогестерона на 5-е сутки после переноса не выявил различий между группами. Частота наступления клинической беременности в 1-й группе — 37,46%, во 2-й — 39,73%, число родов 28,45 и 28,20% соответственно.

Выводы. Применение в качестве триггера овуляции аГнРГ у женщин с нормальным ответом яичников не оказывает негативного влияния на параметры оогенеза и раннего эмбриогенеза, а также на эффективность программы ЭКО в сравнении с триггером овуляции чХГ.

СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ И АНЭУПЛОИДИЯ ЭМБРИОНОВ

**А.А. Смирнова, Д.О. Жорданидзе, А.Р. Торчинов,
С.А. Сергеев, И.И. Калинина, Э.О. Матвеева, М.Б. Аншина,
Е.Ф. Кира**

Центр репродукции и генетики «ФертиМед», кафедра женских болезней и репродуктивного здоровья, ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Введение. В 2017 г. S. Munne и соавт. обнаружили, что частота анеуплоидии blastocист, полученных из донорских ооцитов, существенно отличается в разных клиниках. Авторы предположили, что хромосомные аномалии могут зависеть от особенностей выполнения различных этапов ВРТ, в том числе протоколов стимуляции яичников.

Цель исследования — оценить влияние различных протоколов и препаратов для стимуляции яичников на частоту анеуплоидии эмбрионов у женщин старшего репродуктивного возраста.

Материал и методы. В ретроспективное когортное исследование были включены 39 женщин в возрасте от 35 до 45 лет, прошедших 112 программ ЭКО/ИКСИ/ПГТ в стимулированном цикле и 8 программ ЭКО/ИКСИ/

ПГТ в естественном цикле в период с мая 2014 г. по февраль 2019 г. Материал для ПГТ получали на 5-е или 6-е сутки развития эмбрионов путем лазерной биопсии трофэктодермы. Тестирование проводили только blastocyst хорошего и отличного качества (Grade AA, AB, BB). Из полученных биоптатов методом полногеномной амплификации выделяли ДНК, которую затем анализировали с помощью методов aCGH или NGS.

Результаты. В общей сложности протестировано 150 blastocyst. Средняя частота анеуплоидии составила 79%. Частота анеуплоидии составила 61% после длинного протокола стимуляции мочевыми гонадотропинами, 73% после комбинированного протокола стимуляции кломифена цитратом и рекомбинантным ФСГ, 77% после длинного протокола стимуляции рФСГ+рЛГ и 79% после короткого протокола стимуляции мочевыми гонадотропинами. Еще более высокая частота анеуплоидии была получена в протоколах стимуляции корифоллитропином (85%), в коротком протоколе стимуляции рФСГ+рЛГ (87%) и после стимуляции в лютеиновую фазу цикла (91%). Все эмбрионы, полученные в программах ЭКО/ИКСИ в естественном цикле, были анеуплоидными (100%). Все blastocyst оказались анеуплоидными в разных протоколах стимуляции у 22 (56%) пациенток.

Выводы. Частота анеуплоидии коррелирует с протоколом стимуляции яичников, минимальна при использовании длинного протокола стимуляции мочевыми гонадотропинами и максимальна после стимуляции в лютеиновую фазу цикла. Особый интерес представляет группа женщин со 100% анеуплоидией эмбрионов во всех протоколах стимуляции, что, по-видимому, позволяет сделать для них неблагоприятный прогноз и рекомендовать ЭКО/ИКСИ с донорскими ооцитами. Представляется оправданным менять протоколы стимуляции яичников, если в предыдущих попытках ЭКО/ИКСИ все эмбрионы оказывались анеуплоидными.

* * *

КАК СПРОГНОЗИРОВАТЬ ПОЛУЧЕНИЕ ООЦИТОВ ПОСЛЕ ТРИГГЕРА АГОНИСТА ГНРГ?

М.Т. Тугушев, О.Н. Булдина, Е.Н. Овсянникова, А.А. Пестрякова

ЗАО «Медицинская компания ИДК», Самара, Россия

Введение. Введение чХГ обычно используется для индукции созревания ооцитов во время циклов ЭКО. К сожалению, использование чХГ способствует развитию синдрома гиперстимуляции яичников вследствие увеличенного периода полураспада по сравнению с ЛГ. Агонист ГнРГ (аГнРГ) альтернативно используется в качестве триггера овуляции. За счет выброса эндогенного ЛГ запускается финальное созревание ооцитов. Из-за быстрого лютеоли-

за после его использования значительно снижается и устраняется риск СГЯ. Однако триггер аГнРГ не всегда охотно используется врачами, так как в некоторых исследованиях сообщалось о снижении частоты наступления беременности после его использовании, были опасения относительно получения большего количества зрелых ооцитов и синдроме пустого фолликула. Поэтому важно определить факторы, которые могут предсказать получение большего количества зрелых ооцитов. Вводя триггер аГнРГ при повышении уровня прогестерона, не происходит выброс эндогенного ЛГ, так как прогестерон по механизму обратной связи блокирует его выброс в гипофизе, на этом основана стимуляция во вторую фазу, когда за счет функционирующего желтого тела не требуется введение антагонистов, высокая концентрация прогестерона блокирует выброс ЛГ в гипофиз. Необходимо понимать, при каких значениях прогестерона на этапе назначения и выбора триггера мы можем спрогнозировать получение ожидаемого количества зрелых ооцитов. В своей работе мы контролируем гормоны на этапе стимуляции: прогестерон, ЛГ, эстрадиол, и столкнулись с ситуацией, когда назначался триггер аГнРГ в протоколах с антагонистами по риску гиперстимуляции на фоне повышения прогестерона 8—22 нмоль/л, мы не получили ооцитов вовсе, либо получили меньше ожидаемого количества.

Цель исследования — определить уровень прогестерона сыворотки крови, при котором триггер аГнРГ не запустит выброс эндогенного ЛГ и, как следствие, финальное созревание ооцитов.

Материал и методы. Нами проведен ретроспективный анализ группы пациенток из 5 человек, у которых проводилась программа ЭКО/ИКСИ по протоколу с антагонистами, и триггером был аГнРГ в связи с риском СГЯ, у этих же пациенток на этапе стимуляции выполнялся гормональный мониторинг, контролировались следующие показатели: ЛГ, прогестерон, эстрадиол. Назначение триггера выполнялось при уровне прогестерона 8—22 нмоль/л, мы не получили ооцитов вовсе, либо получили меньше ожидаемого количества. В 3 случаях мы проконтролировали уровень ЛГ и он оказался небольшим (менее 15 МЕ/л, согласно Predicting successful induction of oocyte maturation after gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) trigger (HR, Volume 28, Issue 1, January 2013, Pages 152-159), данная концентрация не запускает финальное созревание ооцитов), тогда мы ввели триггер чХГ и через 35—36 ч получили ожидаемое количество зрелых ооцитов. Среди наших пациенток был и донор ооцитов, триггер назначался у донора при уровне прогестерона 13, были получены ооциты, но меньше чем ожидалось.

Результаты. Таким образом, максимальное значение уровня прогестерона, при котором получение ооцитов сомнительно, составляет более 9 нмоль/л.

Выводы. Триггер аГнРГ при повышении прогестерона более 9 нмоль/л на момент назначения, возможно, не запускает выброс достаточной концентрации эндогенного ЛГ, что приводит к отсутствию ооцитов либо к по-

лучению меньшего количества ооцитов при пункции фолликулов, что требует дальнейшего изучения и наблюдения, так как группа очень маленькая.

Для себя мы приняли решение проводить контроль ЛГ через 12 ч после введения триггера аГнРГ, если он составляет менее 15 нмоль/л, получение ооцитов сомнительно и вводим повторно триггер — чХГ.

★ ★ ★

КУЛЬТИВИРОВАНИЕ И СЕЛЕКЦИЯ ГАМЕТ И ЭМБРИОНОВ

ОГРАНИЧИТЕЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКЦИИ И ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЖЕНЩИН СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ

И.И. Витязева¹, Т.В. Мун¹, Р.А. Красовская¹, Н.А. Саватеева¹

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Продолжительность жизни во всем мире неуклонно увеличивается, тогда как диапазон женской фертильности остается неизменным и составляет около 30 лет.

Материал и методы. Был проведен анализ данных литературы по молекулярным, субклеточным и клеточно-органным ограничителям женской репродукции.

Результаты. Молекулярным ограничителем женской фертильности является анеуплоидия. К классическим ошибкам мейоза, ведущим к анеуплоидии ооцитов, относятся: нерасхождение гомологичных хромосом, преждевременное расхождение сестринских хроматид, обратная сегрегация хроматид. Перечисленные нарушения могут возникать при прикреплении микротрубочек разных полюсов веретена деления к сестринским хроматидам одной хромосомы. Неправильное расхождение связано и с нарушением архитектуры хромосом из-за утраты когезинов. На сегодняшний день установлена группа факторов, которая повреждает когезины.

Отмечаются серьезные изменения ооплазматического и ядерного качества ооцитов женщин старшей возрастной группы. Прозрачная оболочка незначительно утолщается и приобретает выраженную зональность. Количество микроворсинок оолеммы и кортикальных гранул сокращается почти в 2 раза. В ооцитах женщин после 35 лет конфокальная микроскопия выявляет дезорганизованное центрально расположенное веретено деления и включения ооплазматического тубулина. Увеличение возраста женщины приводит к росту в ооците количества митохондрий на единицу площади и объема, а содержание агрегатов митохондрий с вакуолями увеличивается в 5 раз и больше.

Ооциты женщин после 35 лет часто демонстрируют внеооцитарный и ооцитарный дисморфизм: появляются клетки с увеличенным перивителлиновым пространством, с крупными фрагментами дебриса на поверхности ооцита, с рефрактерными телами и вакуолями. Яичник — это главный выключатель репродуктивной функции. После 40 лет в кортикальной строме

становится очевидным снижение количества фолликулов, а сосуды становятся заметнее из-за утолщения стенки и увеличения просвета.

К ожидаемым эмбриологическим результатам относится количество получаемых ооцитов. Почти в 2 раза снижается число аспирированных яйцеклеток к 40-летнему возрасту, в то время как ядерная зрелость ооцитов, процент оплодотворенных яйцеклеток и показатели дробления в разных возрастных группах сходны. Количество аномально оплодотворенных ооцитов у женщин старших возрастных групп увеличивается в 1,5 раза, а раннее начало дробления отмечается только у $1/4$ эмбрионов, тогда как у молодых женщин — у половины. Самые наглядные изменения отмечаются по клиническим исходам. Количество клинических беременностей снижается с 32—33% до 25% у женщин после 35 лет и не превышает 14% в возрасте ≥ 40 лет. Обратная зависимость отмечается по проценту прерывания беременностей, она возрастает с 13 до 36%.

Выводы. Женщины в возрасте 40 лет и старше составляют неблагоприятную группу пациенток в отношении ответа в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и исходов беременности. Рекомендуется своевременное направление женщин группы риска: до 35 лет по снижению овариального резерву, в возрасте старше 35 лет, откладывающих материнство, в центры ВРТ на проведение криоконсервации собственных клеток.

* * *

ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ ОБРАЗОВАНИЯ, СХОЖИЕ С NUAGE, В ПРЕОВУЛЯТОРНЫХ ООЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА

М.А. Добрынин¹, А.С. Калугина², Н.М. Корчагина¹,
О.И. Подгорная³, Н.И. Енукашвили³

¹Клиника репродукции человека АВА-ПЕТЕР, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

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

³Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Nuage (хроматоидные тельца) это безмембранные, электронноплотные органеллы-коацерваты для пространственной и химической изоляции биомолекул. Эти образования находятся в зародышевой плазме у многих животных. Nuage содержат РНК-хеликазы MVH (DDX4), один из главных регуляторов дифференцировки и созревания половых клеток, РНК-хеликазы DDX1/DDX3, DDX5, а также некодирующие РНК (нкРНК). Считается, что nuage участвуют в механизмах miRNA и piRNA, но исчезают к моменту наступления стадии преовуляторного ооцита. Nuage у человека описана только в одной работе, выполненной на оогониях, в которой показано при-

сутствие в пуаге РНК-хеликазы DDX4. Наличие пуаге на более поздних этапах оогенеза у человека не исследовалось.

Цель исследования — проверить наличие в цитоплазме преовуляторного ооцита образований, содержащих РНК-хеликазы и нкРНК, на разных стадиях созревания.

Материал и методы. Присутствие РНК-хеликазы DDX5 в преовуляторных ооцитах человека на стадиях GV (*germinal vesicle*) и MI (метафаза I мейоза) исследовали с помощью методов иммуноокрашивания. Присутствие длинных нкРНК, транскрибированных с перичентромерного сателлита 3 человек (HS3), проверяли с помощью ДНК-РНК FISH. Преовуляторные ооциты человека получали от доноров. Клетки на данных стадиях не хранятся в банке донорских ооцитов и были переданы для исследований. Информированное согласие доноров, а также разрешение этического комитета клиники получено. Данные FISH о присутствии транскриптов нкРНК проверяли с помощью методов биоинформатического анализа опубликованного транскриптома преовуляторных ооцитов человека.

Результаты. На стадиях GV, MI в ооцитах выявлены крупные безмембранные образования (0,5—4 мкм), окрашиваемые антителами к DDX5. Большинство гранул не контактировало ни с мембраной ооцита, ни с оболочкой ядра (GV), или метафазными хромосомами (MI). На стадии MI, но не GV, данные образования содержали также транскрипт HS3. В транскриптом преовуляторных ооцитов обнаружены полиаденилированные транскрипты, содержащие участки гомологии с использованным для FISH зондом.

Выводы. Таким образом, впервые в преовуляторных ооцитах человека показано наличие образований, сходных с пуаге. У человека данные образования содержат длинные нкРНК HS3. В дальнейшем планируется исследовать роль этих образований в завершении оогенеза. Работа поддержана грантами РФФИ мола (18-34-00279) и РФФ (19-74-20102).

* * *

ПОКАЗАНИЯ К ВСПОМОГАТЕЛЬНОМУ ХЕТЧИНГУ В ПРОГРАММАХ ВРТ

Н.В. Долгушина, А.Ю. Романов, Н.П. Макарова

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

Введение. Процесс выхода из блестящей оболочки (ЗР) (хетчинг) — один из важнейших этапов преимплантационного развития эмбриона человека, а невозможность самостоятельного хетчинга является одной из причин неудачи имплантации в циклах ВРТ. Стратифицированное применение механического нарушения целостности или полного разрушения ЗР (вспомога-

тельный хетчинг, ВХ) может быть эффективным способом повышения эффективности программ лечения бесплодия методами ВРТ.

Цель исследования — оценка результатов программ ВРТ в зависимости от проведения и вида вспомогательного хетчинга в различных группах пациентов.

Материал и методы. В исследование были включены пациенты, проходящие лечение бесплодия в программах ВРТ, которые были стратифицированы на группу А — 228 пациентов с наличием показаний к ВХ (из них — группа А1 ($n=175$) с ВХ и группа А2 ($n=53$) без ВХ) и группу Б — 81 пациент без показаний к ВХ (из них — группа Б1 ($n=34$) с ВХ и группа Б2 ($n=47$) без ВХ). У эмбрионов 106 пациентов было выполнено частичное удаление ZP (лазерный хетчинг), у эмбрионов 103 пациентов было проведено полное удаление ZP (ферментативный хетчинг). Оценку степени зрелости, качества ооцитов и эмбрионов и мониторинг хетчинга проводили с применением световой микроскопии (общее увеличение $\times 400$). Лазерный хетчинг бластоцист проводили с помощью системы лазерной диссекции (инфракрасный лазер). Ферментативный хетчинг проводили при помощи фермента проназа Е (40 МЕ/мл), растворение ZP наблюдали под микроскопом, после чего отмывали эмбрион в культуральной среде с последующим переносом в полость матки.

Результаты. На основании проведенного многофакторного анализа при сравнении клинико-лабораторных данных пациентов, которым потребовался или не был проведен ВХ, выявленными показаниями к ВХ были уровень АМГ < 2 нг/мл и число полученных бластоцист < 4 . При уровне АМГ < 2 нг/мл вероятность проведения ВХ возрастала в 2,1 раза (95% ДИ=1,2—3,7), а при числе бластоцист < 4 — в 2,5 раза (95% ДИ=1,5—4,3). Изменение морфологии ZP не влияло на эффективность спонтанного хетчинга, а эффективность спонтанного хетчинга эмбрионов после размораживания была даже выше, чем у эмбрионов, не подвергнутых витрификации.

В целом проведение ВХ не увеличивало шансы наступления беременности. В группе пациенток с проведением ферментативного хетчинга частота наступления клинической беременности была выше в 1,9 раза (95% ДИ=1,01—3,6) по сравнению с частичным удалением зоны пеллюцида или его отсутствием, а риск монозиготной многоплодной беременности снижался в 2 раза по сравнению с отсутствием хетчинга и в 5,7 раза по сравнению с частичным удалением зоны пеллюцида. При этом непроведение ВХ при наличии к нему показаний снижало частоту живорождения в 1,9 раза (95% ДИ=1,05—3,6), а проведение ВХ при отсутствии к нему показаний увеличивало риск монозиготной многоплодной беременности в 6 раз.

Выводы. Согласно клиническим рекомендациям, показаниями к проведению ВХ в программах ВРТ являются изменение морфологии ZP, перенос размороженных эмбрионов, необходимость проведения биопсии эмбрионов и получение эмбрионов плохого качества. Согласно полученным данным, морфология ZP и криоконсервация эмбрионов не влияет негативно на эф-

фективность спонтанного хетчинга и, таким образом, не является показателем для проведения ВХ. Показаниями к проведению ВХ являются уровень АМГ и число полученных эмбрионов, что связано с их качеством. При наличии показаний к ВХ рекомендовано полное удаление зоны пеллюцида вследствие позитивного влияния данного вида хетчинга на эффективность программ ВРТ и снижения риска монозиготной многоплодной беременности.

* * *

СОВРЕМЕННЫЕ ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕНДЕНЦИИ. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ОПЫТ 10 ЛЕТ

**С.В. Ломтева, Е.С. Бугримова, О.С. Золотых, К.Г. Савикина,
А.А. Клепикова, Т.А. Казанцева, М.В. Левченко,
А.С. Андрюшенко, Н.П. Никишина, К.Ю. Сагамонова**

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

Введение. Первое успешное лечение бесплодия методом ЭКО в Ростове-на-Дону, закончившееся рождением живого ребенка, осуществили сотрудники ООО «Центр репродукции человека и ЭКО» в 1997 г. В течение последующих 23 лет произошли изменения в области ЭКО, значительный вклад отмечается в последнее десятилетие в связи с увеличением количества выполняемых программ.

Цель исследования — ретроспективно проанализировать изменения в работе эмбриолога за последние 10 лет, связанные с расширением спектра обследования мужчин и модификацией методов оплодотворения и криоконсервации.

Материал и методы. Проанализированы 7413 программ ВРТ с 2009 по 2018 г., выполненных в ООО «Центр репродукции человека и ЭКО». Сравнивали возраст пациенток, количество полученных ооцитов, частоту оплодотворения, количество дней культивирования, процент криоконсерваций за истекший период.

Результаты. Проведенный анализ показал, что средний возраст пациенток не изменился и находился в пределах от 32,7 до 33,4 года, при этом возраст пациенток старше 40 лет составил в среднем 10,4% от общего числа женщин. С 2015 г. отмечается увеличение количества получаемых ооцитов в среднем на 25% во всех возрастных группах. Процент оплодотворения на протяжении 10 лет составлял в среднем 81% и не имел достоверных различий. До 2014 г. на 3—4-е сутки переносили 87% полученных эмбрионов, с 2015 г. отмечено резкое увеличение частоты продленного культивирования до 5—6 сут (54%), а к 2018 г. — 84%. С введением витрификации возросло число циклов с криоконсервацией с 10,4% в 2009 г. до 59,5% в 2018 г.

С 2016 г. в программах ВРТ внедрено исследование ДНК фрагментации сперматозоидов (средняя и высокая степень фрагментации составила 55 и 25% соответственно) и изучение морфологии по Крюгеру (0—1% морфологически нормальных сперматозоидов — 32, 2—3 — 57%), что привело к применению дополнительных методик отбора сперматозоидов: ПИКСИ и очистки с аннексином.

Частота наступления беременности в связи с совершенствованием диагностики, обследования и внедрением новых методов эмбриологического этапа возросла с 33% (2009) до 42% (2018).

Выводы. За последнее десятилетие продолжается активное развитие эмбриологического этапа программ ВРТ, позволившее повысить эффективность лечения супружеских пар с различными формами бесплодия (женское, мужское, сочетанное) с использованием методов экстракорпорального оплодотворения в 1,3 раза.

* * *

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА С ЦЕЛЬЮ АКТИВАЦИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ

Д.Ю. Русаков, О.В. Шурыгина, А.А. Петрова

ЗАО «Медицинская компания ИДК» ГК «Мать и дитя», Самара, Россия;
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Самара, Россия

Введение. Подвижность сперматозоидов является ключевым фактором, влияющим на доставку отцовского генетического материала к яйцеклетке, кроме того известно, что одними из характеристик, определяющих качество, жизнеспособность сперматозоидов и их криотолерантность, являются именно кинетические характеристики. Согласно данным о фармакокинетике, пентоксифиллин блокирует фосфодиэстеразу и способствует накоплению цАМФ в клетках. По данным литературы, активация подвижности сперматозоидов и частоты вращения их жгутиков зависит, в частности, от цАМФ. Эта молекула образуется при участии аденилатциклазы sAC, которая в свою очередь стимулируется Ca^{2+} и HCO_3^- . По сравнению с жидкостью просвета канальца придатка яичка в семенной жидкости наблюдается более высокий уровень HCO_3^- , что приводит к ускорению движения сперматозоидов. цАМФ может способствовать повышению подвижности сперматозоидов через несколько регуляторных механизмов, в частности с помощью активации цАМФ-зависимой протеинкиназы А или при обмене белков, активированных с цАМФ.

Цель исследования — ретроспективная оценка результатов использования препарата пентоксифиллин для активации сперматозоидов в программах ВРТ.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 10 случаев применения 2% раствора пентоксифиллина для активации свежеполученных, размороженных тестикулярных и придатковых сперматозоидов в период с 2018 по 2019 г. в программах ВРТ в отделении ВРТ ЗАО «Медицинская компания ИДК» ГК «Мать и дитя», Самара.

Результаты. В 5 случаях пентоксифиллин использовался при отсутствии подвижных сперматозоидов в полученном «свежем» обработанном эякуляте. Во всех 5 случаях после добавления препарата удалось обнаружить подвижные сперматозоиды и использовать их для выполнения ИКСИ.

В 4 случаях методика использовалась для обнаружения жизнеспособных сперматозоидов в размороженном материале — пунктат из придатка яичка, биоптат яичка, в которых после стандартной процедуры размораживания подвижные гаметы не были выявлены. В 3 случаях из 4 удалось обнаружить подвижные сперматозоиды и использовать их для выполнения ИКСИ. В 1 случае из последних 4 активации сперматозоидов после применения пентоксифиллина не произошло — возникла необходимость выполнить fresh-биопсию яичка, были получены сперматозоиды, пригодные для выполнения ИКСИ.

В 1 случае методика использована для принятия решения о целесообразности выполнения криоконсервации полученного в результате пункции придатков и тестикулярной биопсии материала, в котором отсутствовали подвижные сперматозоиды. Учитывая тяжелый репродуктивный анамнез пары, низкую вероятность получения сперматозоидов в будущем, принято решение о применении пентоксифиллина, что позволило обнаружить единичные подвижные сперматозоиды — выполнена криоконсервация биоматериала. После размораживания данного материала мы столкнулись с отсутствием в нем подвижных клеток, повторное применение пентоксифиллина позволило обнаружить гаметы, пригодные к выполнению ИКСИ.

В 4 случаях из 10 результатом программы стало рождение живого ребенка, в 4 случаях на данный момент ведется наблюдение за прогрессирующей беременностью (в том числе в последнем описанном случае), в 1 случае выполнена криоконсервация эмбрионов (бластоцисты) в связи с риском развития синдрома гиперстимуляции яичников, в 1 случае наблюдали замершую беременность на сроке 5—6 нед.

Выводы. Полученные в результате анализа данные позволяют рекомендовать применение методики активации сперматозоидов пентоксифиллином у ряда пациентов при мужском факторе бесплодия. Кроме того, метод помогает в отдельных случаях принять решение о целесообразности выполнения криоконсервации биоматериала. Эти возможности, несомненно, вносят свой вклад в накопление опций, позволяющих осуществлять оказание высокотехнологичной помощи бесплодным парам в программах ВРТ, с позиций персонифицированного подхода.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ TIME-LAPSE-МИКРОСКОПИИ В ПРОГРАММЕ ЭКО У ПАЦИЕНТОК С ХОРОШИМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ

Н.В. Сараева¹, Н.В. Спиридонова², О.В. Шурыгина¹,
М.Т. Тугушев¹

¹Кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики Самарского государственного медицинского университета Минздрава России, ЗАО «Медицинская компания ИДК», ГК «Мать и дитя», Самара, Россия;

²Кафедра акушерства и гинекологии ИПО Самарского государственного медицинского университета Минздрава России, Самара, Россия

Введение. С самого начала ЭКО морфологическая оценка эмбрионов человека была основным методом, используемым эмбриологами для оценки развития и выбора эмбриона для переноса. Использование непрерывного мониторинга эмбрионов с использованием time-lapse-микроскопии является современным методом выбора эмбриона для переноса.

Цель исследования — оценить результаты переноса одного эмбриона у пациенток с хорошим резервом яичников в программе ЭКО с использованием интервальной микроскопии.

Материал и методы. В исследование вошли 208 женщин с бесплодием, с хорошим овариальным резервом (получение ≥ 8 ооцитов), с переносом одного эмбриона на 5-е сутки культивирования в программе ЭКО в 2013—2015 г. Основная группа — 95 пациенток с использованием time-lapse-микроскопии. Контрольная группа — 113 пациенток с использованием стандартной морфологической оценки выбора эмбриона для переноса.

Эмбриологический этап программы ЭКО в основной группе проводился с использованием видеосистемы для оценки развития эмбрионов PrimoVision («Vitrolife», Швеция). Перенос эмбрионов проводился на основании их соответствия основным морфодинамическим параметрам и референсным значениям системы. В группе контроля для оценки качества эмбрионов использовалась система оценки по Гарднеру. Внутри каждой группы были выделены две подгруппы: с селективным переносом одного эмбриона (подгруппа 5SET) и с селективным переносом одного эмбриона (подгруппа 5eSET).

Оцениваемые параметры — частота клинической беременности, частота родов и частота ранних потерь беременности.

Результаты. Частота клинической беременности в программе ЭКО не различалась между двумя группами и составила 64,2% в основной группе и 60,2% в контрольной группе ($p=0,65$). Среди всех исходов переноса эмбрионов доля родов составила 52,6% в основной группе и 42,5% в контрольной группе ($p>0,05$).

В основной группе частота клинической беременности составила 68% в подгруппе 5eSET и 60% в подгруппе 5SET ($p=0,550$), в контрольной группе — 71,7 и 52,2% соответственно ($p=0,059$; точным методом Фишера $p=0,050$).

В основной группе доля родов на перенос эмбриона составил 54% в подгруппе 5eSET и 51,1% в подгруппе 5SET ($p=0,94$). В контрольной группе тип переноса эмбрионов существенно влиял на вероятность родов: в подгруппе 5eSET доля родов составила 54,4%, а в подгруппе 5SET — 34,3% ($p=0,055$; точным методом Фишера ($p=0,052$)).

Выводы. В нашем исследовании использование time-lapse-микроскопии показало более высокую частоту клинической беременности и частоту родов в подгруппе elective переноса эмбриона на 5-е сутки культивирования. Отсутствие статистической значимости связано с недостаточной мощностью выборки. Тем не менее разница в частоте родов 20% (95% ДИ 1,5—37) при OR=2,28 (95% ДИ 1,06—4,91) в зависимости от типа переноса эмбрионов, несомненно, заслуживает внимания и клинического осмысления.

* * *

СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОЙ И БЫЧЬЕЙ ГИАЛУРОНИДАЗЫ В ПРОТОКОЛАХ ЭКО/ИКСИ

О.С. Скотти, И.В. Горелова, Т.В. Кибардина, И.А. Игнатович, М.В. Рулёв

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

Введение. Бережная денудация ооцитов перед процедурой интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ) является залогом успеха дальнейшего оплодотворения. В большинстве случаев для ферментного расщепления матрикса используется бычья гиалуронидаза, однако ее безопасность остается предметом дискуссий. Альтернативой является применение рекомбинантной гиалуронидазы человека, которая обладает рядом преимуществ, имеет человеческое происхождение и является химически чистым продуктом.

Цель исследования — оценка влияния рекомбинантной гиалуронидазы на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материал и методы. В исследование были включены 252 цикла экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с применением ИКСИ и 351 цикл ЭКО (контрольная группа), проведенных в 2015—2017 гг. Методом рандомизации пациентки были разделены на две опытные группы в зависимости от способа денудации ооцит-кумулюсных комплексов: в 1-й группе использовалась бычья гиалуронидаза ($n=112$), во 2-й группе — применялась человеческая рекомби-

нантная гиалуронидаза ($n=140$). В качестве контрольной группы выступили циклы ЭКО, в которых оплодотворение проводили методом IVF — 0-я группа ($n=351$). Перенос эмбрионов проводился на 5-е сутки культивирования. Частота наступления беременности оценивалась по данным анализа крови на хорионический гонадотропин через 14 дней после переноса эмбрионов.

Результаты. Во 2-й группе (рекомбинантная гиалуронидаза) частота бластуляции была выше на 12,5% по сравнению с 1-й группой, однако разница не достигла статистической значимости. Частота наступления биохимической беременности была одинаковой во всех исследуемых группах (51,80, 49,35 и 53,08% соответственно). Для более детального анализа пациентки были разделены на возрастные подгруппы. Среди пациенток в возрасте 36—38 лет было выявлено статистически значимое повышение частоты наступления биохимической беременности при применении рекомбинантной человеческой гиалуронидазы (Cumulase) по сравнению с группой, где применялась бычья гиалуронидаза (64,0% против 48,6%; $p<0,05$). В группе женщин старше 39 лет отмечено увеличение уровня образования blastocyst хорошего качества при денудации ооцит-кумулясных комплексов с помощью рекомбинантной гиалуронидазы на 19% ($0,12\pm 0,22$ против $0,31\pm 0,35$; $p<0,05$). При этом частота наступления беременности после проведения ИКСИ была достоверно выше контрольной группы, в которой проводилось ЭКО.

Выводы. Результаты работы показывают целесообразность использования рекомбинантной человеческой гиалуронидазы для денудации ооцит-кумулясных комплексов пациенток старше 36 лет перед процедурой ИКСИ, с целью увеличения уровня образования blastocyst отличного качества и, в свою очередь, увеличения числа криоконсерваций эмбрионов хорошего качества.

* * *

АНОМАЛЬНЫЕ АГРЕГАТЫ ГЛАДКОГО ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА В ЦИТОПЛАЗМЕ ООЦИТОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ

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

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

Введение. Качество ооцита влияет на вероятность оплодотворения, имплантации, наступления клинической беременности, а также рождения здорового ребенка. В рутинной клинической практике для оценки качества ооцитов используют морфологическую оценку при помощи световой микроскопии. Часть ооцитов имеют внешние аномалии, или дисморфизмы. Наибольшее влияние на исходы программ ВРТ оказывают цитоплазматические дисморфизмы, к которым относятся аномальные крупные агрегаты

гладкого эндоплазматического ретикулама (аГЭР). Влияние аГЭР на эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) четко не определено.

Цель исследования — оценить влияние аГЭР на исходы программ ВРТ, выявить предикторы развития данной патологии.

Материал и методы. В проспективное когортное исследование были включены 162 пациентки, которые были разделены на две группы: 1-я группа — женщины с наличием 100% ооцитов с аГЭР и 2-я группа — женщины с наличием 100% морфологически нормальных ооцитов. Стимуляцию суперовуляции проводили по протоколу с анТГнРГ. Эмбриологический этап осуществляли по стандартным методикам. Оплодотворение ооцитов осуществляли методом ИКСИ, во время проведения ИКСИ оценивали морфологию ооцитов.

Результаты. У пациенток с рецидивирующим генитальным герпесом (РГГ) и хламидийной инфекцией в анамнезе риск появления агрегатов ГЭР в цитоплазме ооцитов в программах ВРТ увеличивался в 3,7 раза. При получении у пациентки более 10 зрелых ооцитов шансы появления ооцитов с агрегатами ГЭР были в 3,3 раза выше. Другие клинико-анамнестические параметры, а также особенности стимуляции суперовуляции не влияли на частоту появления данной аномалии цитоплазмы ооцитов. Частота оплодотворения ооцитов и качество полученных эмбрионов были значительно ниже в группе с агрегатами ГЭР. Клиническая беременность наступила у 7 (12,7%) пациенток 1-й группы и 43 (40,2%) пациенток 2-й группы ($p=0,0003$). Частота самопроизвольных прерываний беременностей была выше у пациенток при наличии дисморфизма. Было диагностировано 16 потерь беременности в сроке до 12 нед гестации: 3 — в 1-й группе (42,9% от общего числа беременностей в этой группе) и 7 — во 2-й группе (16,3% от общего числа беременностей в этой группе) ($p<0,0001$). Таким образом, частота наступления клинической беременности у женщин с агрегатами ГЭР была в 4,1 раза ниже, а частота ранних репродуктивных потерь была в 3,86 раза выше по сравнению с пациентками с морфологически нормальными ооцитами.

Выводы. В результате проведенного исследования было доказано существенное негативное влияние агрегатов ГЭР на исходы программ ВРТ, а также выявлены факторы риска возникновения данной патологии. Данная проблема требует дальнейшего изучения, поиска причин и механизмов возникновения данного дисморфизма ооцитов и определения оптимальной тактики ведения пациенток с патологией ооцитов.

* * *

ВКЛАД ЭМБРИОЛОГА В ИСХОДЫ ПРОГРАММЫ ИКСИ

О.В. Шурыгина¹, Е.В. Белова², Т.В. Быкова²

¹Кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики, кафедра гистологии и эмбриологии Самарского государственного медицинского университета Минздрава России, Медицинская компания ИДК, Самара, Россия;

²Медицинская компания ИДК, Самара, Россия

Введение. Целью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) является рождение одного здорового ребенка. Вклад эмбриологического этапа в успех программы сегодня еще более актуален. Многочисленные эмбриологические технологии позволяют улучшить отбор гамет, провести качественное культивирование и сделать осознанный выбор эмбриона с наиболее высокими шансами на имплантацию. ИКСИ является доказанной методикой лечения бесплодия для пациентов с мужским фактором. Поскольку морфологический отбор основывается на личных знаниях и опыте оператора, то очевиден его вклад в показатели эффективности работы данной программы. Кроме того, сравнимые результаты выполнения процедуры разными специалистами являются индикатором системы контроля качества в лаборатории ВРТ. Соотношение рождаемости мальчиков и девочек является также весьма интересным аспектом работы данной программы.

Цель исследования — оценить влияние человеческого фактора в результате процедуры ИКСИ (ключевые показатели качества), а также оценить исходы программ.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ циклов 295 ИКСИ в рамках ЗАО «Медицинская компания ИДК», ЦСР между специалистами лаборатории ВРТ. Проведена оценка деятельности эмбриологов по программе ИКСИ. В группу исследования вошли пациенты, средний возраст которых составил 33,4 года, которым была проведена процедура ИКСИ, за исключением случаев использования сперматозоидов, полученных при тестикулярной биопсии. Ключевые показатели качества программы ИКСИ определялись в соответствии с рекомендациями The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART Laboratory performance indicators (2017). Культивирование эмбрионов осуществлялось в одинаковых условиях.

Результаты. Проведенный анализ 295 циклов ИКСИ между тремя операторами (109 циклов — 69 циклов — 117 циклов), имеющими опыт работы от 1 года работы и более 3 лет, показал, что % оплодотворения составляет 86,0—80,1—86,9%, дробления 99,8—95,0—99,3%, показатель дорастания эмбрионов до бластоцисты 50,7—31,9—42,8%. Среднее количество эмбрионов на перенос составило 1,2—1,1—1,3 эмбриона/перенос. Количество беременностей составило — 51 случай — 25 случаев — 40 случаев, двоен — 6—3—6 (соответственно), из них закончились родами 45 случаев — 13 случаев — 22 случая.

В соответствии с рекомендуемыми показателями The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART Laboratory performance indicators (2017) показатели нормального оплодотворения и дробления соответствуют целевым параметрам. Уровень дорастания до бластоцисты имеет более существенный диапазон вариаций между операторами, что связано скорее всего с имеющимся опытом проведения процедуры. Соотношение по рождению мальчиков и девочек между специалистами составило 1/1,1, 1,2/1, 1,2/1.

Выводы. Анализ эффективности программ внутри лаборатории ВРТ является одним из инструментов контроля качества эмбриологического этапа, позволяющим проводить процедуру на одном уровне. Опыт и постоянный тренинг всех специалистов необходим для поддержания практических навыков на высоком уровне. Исходы программы ИКСИ (соотношение рожденных мальчиков и девочек) показывает отсутствие существенной разницы между эмбриологами.

* * *

КАЧЕСТВО ООЦИТОВ И РАЗВИТИЕ ЭМБРИОНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВРЕМЕНИ ВВЕДЕНИЯ ТРИГГЕРА В ПРОГРАММАХ ВРТ

О.В. Шурыгина¹, М.Т. Тугушев², Н.А. Шипулин¹

¹Кафедра гистологии и эмбриологии, кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики Самарского государственного медицинского университета Минздрава России, Медицинская компания ИДК, Самара, Россия;

²Кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики Самарского государственного медицинского университета Минздрава России, Медицинская компания ИДК, Самара, Россия

Введение. Вспомогательная репродукция представляет собой комплекс технологий, усилия которых направлены на рождение здорового ребенка. Каждый из этапов представляется критически важным для определения исхода цикла. Вместе с тем имеющиеся в настоящее время многочисленные клинические варианты стартового этапа — стимуляции яичников и как логичное его завершение введение триггера — имеют определяющее значение для качества полученных ооцитов.

Цель исследования — провести сравнительный анализ качества полученных ооцитов и ключевых показателей эмбриологического этапа в зависимости от времени введения триггера.

Материал и методы. В ретроспективное когортное одноцентровое исследование были включены 593 пациентов (ЭКО/ИКСИ), у которых в период с 2016 по 2018 г. в качестве триггера применяли препарат рХГЧ (Овитрель

6500 МЕ 250 мкг/0,5 мл, МЕРК «Сероно», Италия). В исследование вошли пациенты в возрасте от 19 до 43 лет. Тип протокола стимуляции 425 — антагонисты ГнРГ, 168 — агонисты ГнРГ; для овариальной стимуляции применяли препараты рФСГ, чМГ, рЛГ и их сочетания.

Результативность была оценена по временным интервалам экспозиции препарата рХГЧ — 35 (n=151) — 1-я группа, 36 (n=415) — 2-я группа, и 37 ч — 3-я группа (n=27).

Первичной конечной точкой исследования было оценить количество пунктированных фолликулов, количество полученных ооцит-кумулюсных комплексов, % зрелых ооцитов в указанных временных интервалах. Вторичными конечными точками явились следующие эмбриологические показатели: % оплодотворения, % дробления, % дорастания до бластоцисты. Культивирование эмбрионов проводилось в условиях пониженной концентрации кислорода в инкубаторах СООК с применением последовательных сред Vitrolife (Швеция). Показатели качества рассчитывали с учетом рекомендаций The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART Laboratory performance indicators (2017).

Результаты. По первичной конечной точке — показателю % зрелых ооцитов — средние значения групп «36 ч» и «37 ч» были сопоставимы (78,08 и 77,95% соответственно). В группе «36 ч» наблюдались лучшие средние значения по показателям % оплодотворения и % дробления.

По количеству пунктированных фолликулов, полученных ооцит-кумулюсных комплексов, количеству зрелых клеток и уровню дорастания до бластоцисты наиболее высокие показатели были в 3-й группе (время введение триггера за 37 ч до пункции).

Выводы. Таким образом, в данном исследовании наиболее высокий процент зрелых ооцитов получали при 36 и 37 ч экспозиции триггера от момента введения до пункции. Временной интервал в 37 ч продемонстрировал лучшие результаты по уровню дорастания до бластоцисты. Именно этот показатель определяет более высокий уровень утилизации (расход эмбрионов на перенос и замораживание), кумулятивную частоту наступления беременности и успех программы ВРТ на стимуляцию (рождение не только одного ребенка в свежем переносе, но и в последующих криопотоколах).



ЭНДОМЕТРИЙ И ИМПЛАНТАЦИЯ ЭМБРИОНА

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ В РУТИННОЙ ПРАКТИКЕ КЛИНИКИ ВРТ

К.Ю. Боярский¹, Т.В. Хан¹, А. Салуметс²

¹Центр репродукции «Генезис», кафедра акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

²Центр Медицинских Технологий, университет Тарту, Эстония

Введение. В современном лечении бесплодия успех имплантации определяется двумя основными факторами: это генетическое здоровья эмбриона, которое можно определить путем биопсии трофэктодермы с последующим анализом методом NGS, и изучение профиля экспрессии генов, которые определяют рецептивность эндометрия.

Материал и методы. С целью определения окна имплантации у 28 пациенток, у которых в анамнезе было от 2 до 10 предшествующих попыток переноса эмбрионов в полость матки. Возраст пациенток колебался от 26 до 46 лет. Для изучения рецептивности эндометрия в цикле гормон-заместительной терапии, которая состояла в назначении препаратов перорального эстрадиола валериората в дозе 6 мг в течение 10—14 дней от начала менструального цикла и последующим добавлением вагинального прогестерона в дозе 600 мг. Через 120 ч после назначения прогестерона проводилась биопсия эндометрия. Полученный материал направлялся в лабораторию Центра Медицинских Технологий университета Тарту, Эстония, где был проведен BeReady тест.

Результаты. У 24 пациенток был выявлен пререцептивный эндометрий, причем у 7 пациенток сдвиг окна имплантации наблюдался на 24—36 ч, у 10 пациенток на 12—24 ч, и у 7 пациенток на 12 ч. У 1 пациентки был выявлен полностью рецептивный эндометрий и у 3 пациенток был выявлен пострецептивный эндометрий, смещался 12—24 ч. У 6 пациенток были проведен перенос эмбрионов с учетом полученных данных теста рецептивности и получено 4 беременности.

Выводы. Тест рецептивности эндометрия BeReady является эффективным и доступным методом, позволяющим определить индивидуальное окно имплантации у пациенток с многочисленными неудачами в процедурах ВРТ.

* * *

ПЕРСониФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ИММУНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНОЙ НЕЭФФЕКТИВНОЙ ИМПЛАНТАЦИЕЙ

**И.Д. Гюльмамедова, О.А. Трунова, О.Н. Долгошапка,
В.К. Чайка**

Донецкий национальный медицинский университет, Донецк, Украина

Введение. Диалог эмбрион—эндометрий — предмет многочисленных исследований. Эмбрион должен быть признан эндометрием как компетентный, что обеспечивается процессом децидуализации и определяется согласованным взаимодействием эндокринной и иммунологической систем. Гиперэстрогения при контролируемой овариальной стимуляции (КОС) влияет на функцию иммунокомпетентных клеток. Роль иммунологического фактора в привычной неэффективной имплантации (ПНИ) — предмет многочисленных дискуссий. Рандомизированным контролируемым клиническим испытаниям в этой области недостает персонифицированного подхода.

Цель исследования — оценка влияния персонифицированной иммунотерапии на частоту наступления и вынашивания беременности у женщин с привычной неэффективной имплантацией.

Материал и методы. Рандомизированное контролируемое исследование 143 пациентки с ПНИ, программы ЭКО/ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку). За 3 мес до проведения ИКСИ исследовали общий и местный иммунитет. Женщины с органической патологией эндометрия, аномалиями развития матки были исключены из исследования. Использовали методы дескриптивной статистики.

Результаты. Угнетение фагоцитоза и/или Т-клеточного иммунитета выявлено у 74 (51,75%) пациенток. Повышенная активность NK и/или CD8 — у 70 (48,95%). Наличие различных аутоантител — у 21 (14,61%) женщины. Дисбаланс местного иммунитета — у 65 (45,48%) женщин. В зависимости от ведущего звена нарушения иммунологического гомеостаза предложен алгоритм иммунотропной терапии. Применение предложенной схемы иммунокоррекции привело к наступлению прогрессирующей беременности у 64,4% пациенток с неэффективными циклами ВРТ в анамнезе при наличии эмбрионов хорошего качества.

Выводы. У пациенток с ПНИ выявлены 3 основных типа отклонений иммунного статуса. Персонифицированный подход к выбору препарата для данной пациентки оптимизирует частоту имплантации, наступления и исход беременности.

* * *

МНОЖЕСТВЕННЫЕ НЕУДАЧИ ВРТ: ОПЫТ ПРЕОДОЛЕНИЯ

И.В. Зорина

НОВА КЛИНИК, Москва, Россия

Введение. Определение понятия повторных неудачных попыток переноса эмбрионов в клинических рекомендациях по использованию ВРТ позволяет воздержаться от дополнительного обследования после первой неудачной попытки. При возникновении подобной ситуации проводятся диагностические мероприятия для установления причин неудач. Рядом авторов подчеркивается, что неудача имплантации не патология, а неспособность синхронизировать развивающийся эмбрион с рецептивным эндометрием.

Цель исследования — проведение комплексного исследования эндометрия для оценки персонального окна имплантации.

Материал и методы. С 01.09.18 по 01.05.19 проспективно обследованы биоптаты эндометрия 52 пациенток в возрасте 28—37 лет с повторными неудачными попытками ВРТ. Забор биоптатов производился в овуляторном цикле путем пайпель-биопсии через 120 ч от момента назначения микронизированного прогестерона 400 мг/сут. Прогестерон назначался через 24 ч после регистрации собственного пика ЛГ. Обследование включало гистологическое и иммуногистохимическое исследование (ИГХ) биоптатов с оценкой экспрессии и соотношения эстрогеновых (ЭР) и прогестероновых рецепторов (ПР) по шкале H-Score, экспрессии лейкемии ингибирующего фактора (ЛИФ) как маркера пиноподий, иммунокомпетентных клеток CD138 (плазматические клетки) и CD56 (натуральные киллеры) как маркеров воспаления и иммунокомпетентности эндометрия. В последующем перенос размороженного зуплоидного эмбриона проведен с учетом данных обследования. Группой контроля явились эти же пациентки, у которых перенос ранее проводился в естественных овуляторных циклах.

Результаты. Из 52 пациенток выявлены: средняя стадия фазы секреции — 13 (25%), ранняя стадия фазы секреции — 36 (69,2%), очаговая гиперплазия эндометрия — 3 (5,8%). Нормальное соотношение ЭР и ПР (норма 2—4) — 13 (25%), менее 2 — 39 (75%). Снижение экспрессии ЛИФ на 50% и более — 45 (86,5%). Клон CD138 не выявлен — у 47 (90,3%), выявлен — у 5 (9,7%), клон CD56 не выявлен у 45 (86,5%), выявлен — у 7 (13,6%). Исключены из исследования 15 пациенток с выявленной патологией эндометрия. Оставшимся 37 пациенткам проведен перенос размороженного эмбриона со сдвигом переноса на 1—2 дня позднее стандартного времени, т.е. более 120 ч прогестеронового влияния. Беременность наступила у 15 (40,5%) пациенток.

Выводы. ИГХ является дополнительным методом выявления патологии эндометрия, а также позволяет персонализировать сроки переноса размороженных эмбрионов у пациенток с повторными неудачными попытками ВРТ.

УЛЬТРАСТРУКТУРА ЭНДОМЕТРИЯ В ПЕРИОД «ОКНА ИМПЛАНТАЦИИ» У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И ПАЦИЕНТОК С РЕПРОДУКТИВНЫМИ НЕУДАЧАМИ

О.А. Мелкозерова,¹ Г.Н. Чистякова,¹ Е.Е. Брагина,²
А.А. Гришкина,¹ И.Д. Шедрина¹

¹Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия;

²НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ, Москва, Россия

Введение. Нарушение имплантации человеческого эмбриона в связи с нерцептивным эндометрием является наиболее значимой причиной репродуктивных неудач ВРТ. Морфологическим маркером «окна имплантации» являются выросты на апикальной поверхности секреторных клеток эндометрия — пиноподии. Нарушение формирования пиноподий (сдвиг по времени формирования, асинхронность развития пиноподий, уменьшение количества пиноподий) определяет репродуктивные неудачи, аномалии имплантации, невынашивание беременности, нарушение плацентации и может вызывать поздние осложнения гестации.

Цель исследования — изучение ультраструктуры эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами и установленной гипоплазией эндометрия в период «окна имплантации».

Материал и методы. Выполнена сканирующая электронная микроскопия поверхностного эпителия эндометрия у 119 пациенток с маточным фактором бесплодия и невынашиванием беременности, обусловленным гипоплазией эндометрия.

Результаты. Ультраструктура эпителия эндометрия у пациенток с бесплодием характеризуется аплазией и гипоплазией пиноподий (67,39%), плотными межклеточными контактами (69,53%), гетероморфностью секреторных клеток (15,22%) в сочетании с атипией клеток микроокружения (50%). У пациенток с невынашиванием беременности отмечалось асинхронное развитие пиноподий (46,67%) и отсутствие разобщения межклеточных контактов в период «окна имплантации» (84,44%).

Выводы. Выявленные нарушения определяют механизмы нарушения адгезии бластоцисты и инвазии трофобласта на разных стадиях имплантации у пациенток с маточным фактором бесплодия и невынашиванием беременности.

* * *

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ: НЕУДАЧИ И ДЕФЕКТЫ ИМПЛАНТАЦИИ

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

ГБУЗ МО МОПЦ, Балашиха, Московская область, Россия

Введение. По данным Г.Г. Сухих, А.В. Шуршалиной (2013), у женщин с бесплодием хронический эндометрит (ХЭ) встречается в 12—68% случаев, достигая своего максимума при наличии трубно-перитонеального фактора бесплодия. У пациенток с неудачными попытками ЭКО частота ХЭ возрастает до 60% и более. По данным В.Е. Радзинского и соавт. (2009, 2014), ХЭ повинен в 63% привычных выкидышей и формируется в 100% неразвивающейся беременности.

Цель исследования — выявление значимости ХЭ в структуре репродуктивных потерь у пациенток с несостоявшейся беременностью в программах ЭКО, а также потерями беременностей после ЭКО. Определение эффективности прегравидарной подготовки.

Материал и методы. Исследование проведено в четыре этапа: 1-й и 2-й этапы — ретроспективное сравнительное исследование. Оценена частота встречаемости факторов риска в структуре неудач ЭКО и потерь беременности после ЭКО, место ХЭ в структуре этих причин. 3-й и 4-й этапы — проспективное сравнительное исследование с целью определения дифференцированной подготовки к программам ЭКО при ХЭ и ее результатов. Обследованы 143 пациентки в возрасте до 35 лет включительно, которым были проведены программы ЭКО в ОВРТ ГБУЗ МО МОПЦ. Проведены исследования микрофлоры влагалища и цервикального канала (ПЦР и бактериальный посев с определением чувствительности к антибиотикам); гистероскопия и/или аспирационная биопсия эндометрия с последующим гистологическим, иммуноцитохимическим исследованием, оценкой рецепторного статуса, маркеров ХЭ, оценка микробного пейзажа полости матки.

Результаты. 1—2-й этапы: у пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе в полости матки были обнаружены следующие микроорганизмы: *E. fecalis* — 20%, *S. epidermalis* — 28%, *Staphylococcus* spp. — 16%, *U. urealiticum* — 24%, ВПГ — 12%, ЦМВ — 8%. В единичных случаях встречались хламидии, трихомонады, вирус Эпштейна—Барр. На 3 и 4 этапе исследования были проведены дифференцированные программы подготовки у пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе и выявленным ХЭ. Подготовка включала базовую терапию, направленную на элиминацию выявленного возбудителя с учетом чувствительности к антибиотикам, противовирусную, физиотерапию, метаболическую и гормонотерапию, внутриматочное введение колониестимулирующего фактора роста.

Выводы. Частота ХЭ в группе пациенток с несостоявшейся беременностью в программе ЭКО составляет 51,8%. Микробный пейзаж полости матки у пациенток с ХЭ преимущественно представлен ассоциациями условно-па-

тогенных микроорганизмов и вирусов. Допрограммная подготовка пациенток позволяет на 10—35% (в среднем на 20%) увеличить количество пациенток, сумевших благополучно преодолеть эмбрионический порог.

* * *

ВОССТАНОВЛЕНИЕ РЕЦЕПТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ

К.Г. Серебrenникова¹, И.И. Бабиченко², А.И. Алехин¹,
Н.А. Арутюнян¹, В.Ф. Хмелевская¹

¹Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва;

²Российский университет дружбы народов, Москва

Введение. Хронический эндометрит является одной из причин бесплодия, невынашивания беременности, неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона. Следует подчеркнуть, что при хроническом эндометрите основной проблемой является нарушение рецептивности эндометрия, поскольку воспалительный процесс служит кофактором и приводит к снижению количества рецепторов за счет нарушения кровообращения ткани и фиброза в строме эндометрия.

Цель исследования — изучение рецептивности эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом при бесплодии. Одним из современных, перспективных и высокотехнологичных методов лечения хронического эндометрита является внутриполостная фотодинамическая терапия (ФДТ), которая позволяет восстановить морфофункциональное состояние и рецептивность эндометрия.

Материалы и методы. Проведено обследование и лечение 125 пациенток 25—43 лет ($34 \pm 0,24$ года) с хроническим эндометритом репродуктивного возраста, получавших лечение методом внутриполостной ФДТ (изобретение «Способ фотодинамической репаративной регенерации эндометрия при хроническом эндометрите у пациенток с бесплодием» №2017129530 от 18.08.17) с гормональной терапией низкими дозами 17 β -эстрадиола трансдермально (Дивигель 0,1%). Всем пациенткам было проведено тщательное клинико-лабораторное обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза с проведением доплерометрии, аспирационная биопсия эндометрия с последующим патоморфологическим и иммуногистохимическим исследованием. При проведении иммуногистохимической диагностики с оценкой рецептивности эндометрия использовали мышинные моноклональные антитела к эстрогеновым (ER) и прогестероновым (PR) рецепторам (клоны 1D5 и 1A6 фирмы DAKO, Дания, ready-to-use). С целью изучения местного иммунитета использовали моноклональные мышинные антитела на плазматические клетки: к CD138 (клон В-А38, «CellMarque») и кроличьи моноклональные анти-

тела к CD56 (EP 2567Y, EPITOMICS). В качестве системы для визуализации результатов иммуногистохимической реакции использовали систему Histofine (Япония). Оценка экспрессии ER, PR проводилась методом гистологического счета HISTOSCORE с использованием формулы.

Результаты. Проведенные иммуногистохимические исследования эндометрия выявили определенные корреляционные взаимосвязи между стадиями фаз менструального цикла и экспрессией рецепторов к стероидным гормонам как в ядрах эпителия желез, так и стромальных клеток. Статистический анализ показал, что при хроническом эндометрите наблюдаются отклонения от нормальных значений в экспрессии рецепторов к стероидным гормонам как в железах, так и в строме. Для ER в железах средние показатели HISTOSCORE составляли: $-35 (-133; 17)$ ед., PR в железах: $-5 (-94; 67)$ ед., ER в строме: $-150 (-187; -48)$ ед., PR в строме: $-25 (-181; 2)$ ед. После проведения ФДТ значительно снизились отклонения от нормальных значений в экспрессии рецепторов к стероидным гормонам как в железах, так и в строме. Для ER в железах средние показатели HISTOSCORE составляли: $-5 (-10; 21)$ ед., PR в железах: $67 (-19; 100)$ ед., ER в строме: $-90 (-162; -42)$ ед., PR в строме: $-54 (-77; -39)$ ед. При этом по сравнению с показателями при хроническом эндометрите на 30 ед. увеличилась экспрессия ER в железах, на 62 ед. увеличилась экспрессия PR в железах, на 59 ед. увеличилась экспрессия ER в строме и на 29 ед. уменьшилась экспрессия PR в строме. При иммуногистохимическом исследовании с антителами CD56 и CD138 были выявлены плазмоцитарные инфильтраты, преимущественно вокруг маточных желез и кровеносных сосудов. CD138+ были обнаружены у 96,9% пациенток с ХЭ и имели высокую численную плотность в строме эндометрия, распределялись диффузно. Клетки стромы проявляют чувствительность к действию стероидных гормонов более длительный период по сравнению с эпителием желез, к эстрогенам, начиная с ранней стадии пролиферации до ранней секреции, и к прогестерону со средней стадии пролиферации до поздней стадии секреции.

Выводы. Проведенное исследование свидетельствует о том, что эндометрий у пациенток с хроническим эндометритом характеризуется полиморфными изменениями. ФДТ способна восстановить морфофункциональное состояние и рецептивность эндометрия. Включение в комплексное лечение ФДТ и низких доз эстрогенов (трансдермально 17 β -эстрадиол) у пациенток с хроническим эндометритом позволяет увеличить процент наступления беременности, улучшить результаты экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона и снизить риск осложнений беременности.

* * *

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НА НАЛИЧИЕ РЕЦЕПТОРОВ К ЭСТРОГЕНАМ И ПРОГЕСТЕРОНУ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ПЕРЕНОСА У ПАЦИЕНТОВ В ПРОГРАММЕ ЭКО

А.И. Сеницына¹, Н.В. Сараева¹, М.Т. Тугушев¹, В.Д. Аксенова²

¹Кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики Самарского государственного медицинского университета Минздрава России, ЗАО «Медицинская компания ИДК», ГК «Мать и дитя», Самара, Россия;

²Кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики Самарского государственного медицинского университета Минздрава России, Самара, Россия

Введение. Актуальной проблемой репродуктивной медицины остается группа пациентов с неудачами имплантации в программах ВРТ. Последнее время активно изучается роль особенностей «окна имплантации» у данной группы пациентов. Исследования показали, что до 15% женщин имеют сдвиг «окна имплантации» на более ранний или поздний период по сравнению со стандартными 5-ми сутками применения прогестерона.

Разработан метод оценки «окна имплантации» с помощью молекулярно-генетического исследования экспрессии генов в эндометрии ERA (Испания), однако в России его проведение затруднено в связи с высокой стоимостью и необходимостью транспортировки биоматериала за границу. Менее точным, но более доступным является метод оценки рецептивности эндометрия с помощью иммуногистохимического исследования на наличие рецепторов к прогестерону и эстрадиолу.

Цель исследования — оценить распространенность сдвига «окна имплантации» по результатам иммуногистохимического исследования на наличие рецепторов к эстрадиолу и прогестерону у пациентов с неудачами имплантации в анамнезе.

Задачи исследования — провести оценку результатов иммуногистохимического исследования эндометрия на наличие рецепторов к эстрадиолу и прогестерону; оценить особенности анамнеза у данной группы пациентов.

Материал и методы. В исследование вошли 60 женщин с неудачами имплантации в анамнезе. Средний возраст женщин составил 36 лет, средняя длительность бесплодия — 4,5 года. Среди причин бесплодия лидировал трубно-перитонеальный фактор — 65%, 43% составил мужской фактор. В 59% у женщин в анамнезе присутствовал хронический эндометрит, в 35% случаев также диагностирован полип эндометрия, который также может быть след-

ствием воспалительного процесса в полости матки. В анализ вошло 27 проб, взятых на 5-е сутки, 17 проб на 6-е сутки и 29 проб на 7-е сутки, разное время взятия проб связано с отсутствием стандарта оценки рецептивного статуса эндометрия.

Результаты. По данным оценки «окна имплантации», сдвига «окна имплантации» на 4-е сутки и ранее получено не было, только у 11% женщин подтверждена средняя стадия фазы секреции с выраженной экспрессией рецепторов к прогестерону на 5-е сутки, в большинстве проб отмечена ранняя стадия секреции 64%, в 7% — средне-ранняя стадия секреции, в 18% случаев получен пролиферативный тип эндометрия. При анализе забора биопсии на 6-е сутки в 19% случаев выявлена средняя стадия секреции, в 19% — стадия средне-ранней секреции, ранняя секреция сохраняла преобладание — 43%. На 7-е сутки уже в 52% получена средняя стадия секреции, ранняя стадия секреции отмечена в 34% случаев. По результатам исследования было проведено 28 переносов размороженных эмбрионов с индивидуальным планированием времени переноса. Частота клинической беременности составила 64%.

Выводы. У ряда женщин неудачи имплантации могут быть связаны с особенностями «окна имплантации». Наше исследование выявило преобладание сдвига «окна имплантации» на более поздний срок, при этом процент женщин со стандартным «окном имплантации» был существенно ниже, чем по данным литературы. Это может быть связано с малым количеством женщин в исследовании. В существующих условиях иммуногистохимическое исследование позволяет подобрать индивидуальное время переноса эмбриона, что может повысить вероятность беременности в данной группе пациентов. Однако отсутствие стандартной процедуры взятия пробы для иммуногистохимического исследования, малые цифры требуют продолжения исследования данного вопроса.

* * *

РЕЦЕПТИВНОСТЬ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ АКРОМЕГАЛИИ

И.В. Станоевич, А.С. Селиванова, С.Ю. Воротникова

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Локальная продукция в эндометрии ИФР-1 рассматривается как важнейший фактор гестационного ремоделирования эндометрия и развития ворсин хориона. Низкое содержание ИФР-1 в сыворотке крови и плаценте ассоциировано с синдромом внутриутробной задержки роста плода и преэклампсией. Указанные факты позволяют рассматривать пациенток репродуктивного возраста с сохранным двухфазным менструальным ритмом, страдающих активной стадией акромегалии, в качестве уникальной модели для изучения *in vivo* рецептивности эндометрия (РЭ) в условиях длительного системного повышения ИФР-1.

Цель исследования — определить РЭ у пациенток с активной стадией акромегалии на основании иммуногистохимической (ИГХ) оценки экспрессии рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PR), лейкемия-ингибирующего фактора (LIF) в секреторном эндометрии (СЭ).

Материал и методы. 1-я группа — 12 образцов СЭ пациенток репродуктивного возраста с впервые установленной акромегалией, нормальными показателями пролактина сыворотки крови и сохранным двухфазным менструальным ритмом. Группа ПА — 16 образцов СЭ женщин без доброкачественных заболеваний внутренних гениталий и нейроэндокринной патологии. Группа ПБ — 14 образцов СЭ пациенток без нейроэндокринной патологии, страдающих миомой матки и/или аденомиозом. Оценка экспрессии ER и PR проведена по системе HISTOScore, экспрессии LIF — полуколичественным методом по 6-балльной системе.

Результаты. Отличий в экспрессии ER и PR между 1-й группой и ПА группой не выявлено. Группа ПБ характеризовалась меньшей экспрессией ER. Образцы СЭ больных с изолированными или сочетанными миомой матки и аденомиозом продемонстрировали меньшую чувствительность стромальных клеток к прогестерону. Образцы 1-й группы не отличались от группы ПА по экспрессии LIF. СЭ пациенток группы ПБ характеризовался достоверно меньшей экспрессией LIF как в эпителиальных, так и стромальных клетках.

Выводы. Несмотря на отсутствие снижения экспрессии LIF в эпителии, в том числе пиноподиях, нами впервые выявлено снижение экспрессии LIF в строме эндометрия, что может отрицательно влиять на формирование иммунологической толерантности к эмбриону и быть одним из патогенетических факторов повышенного риска акушерских осложнений при АМ.



КРИОКОНСЕРВАЦИЯ И ХРАНЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО МАТЕРИАЛА

ВИТРИФИКАЦИЯ В ПРОГРАММАХ ВРТ

В.Р. Александрова, К.В. Краснопольская

МОНИИАГ, Москва, Россия

Цель исследования — оценить эффективность и целесообразность программ ВРТ с использованием витрифицированного биологического материала (ооцитов, спермы, эмбрионов).

Материал и методы. Сопоставляли результаты программ ВРТ с 2017 по 2018 г. с использованием витрифицированных ооцитов ($n=56$) пациентов и доноров, криоконсервированных эмбрионов ($n=852$) и с криоконсервированной спермы ($n=220$). При оценке результатов уточняли процент выживаемости и оплодотворения размороженных витрифицированных ооцитов и криоконсервированной ранее спермы.

При оценке клинических исходов в сравниваемых программах ВРТ анализировали процент отмен переноса эмбрионов, частоту наступления беременности (ЧНБ) на ПЭ и процент ранних репродуктивных потерь.

Результаты. Установлена высокая частота выживаемости и оплодотворения витрифицированных ооцитов, о чем свидетельствует высокий процент ЧНБ (47%) в программах с донорскими ооцитами.

В программах ВРТ с использованием криоспермы выход бластоцист составил 39%, что отразилось на высоком показателе ЧНБ (46%).

Частота наступления беременности в программах ЭКО с криоэмбрионами коррелировала в зависимости от возраста пациенток и достигла в среднем 40%.

Выводы. Определена целесообразность использования витрифицированного материала (ооциты, сперма, эмбрионы) для увеличения эффективности программ ВРТ и снижения рисков неблагоприятных осложнений (СГЯ) и репродуктивных потерь.

* * *

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДИК ПРИ ПЕРЕНОСЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЭМБРИОНОВ

А.Г. Сыркашева, Н.П. Макарова, Я.А. Петросян,
Т.Р. Мамедова, А.М. Фролова, Е.А. Калинина

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

Введение. В последние несколько лет общие показатели успешности переноса криоконсервированных эмбрионов возросли. При этом клиническая и эмбриологическая тактика при проведении программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с криоконсервированными эмбрионами четко не определена.

Цель исследования — изучить эффективность вспомогательного хетчинга и культуральной среды, обогащенной гиалуроновой кислотой, при переносе криоконсервированных эмбрионов.

Материал и методы. В ретроспективное исследование были включены 828 супружеских пар с бесплодием и наличием криоконсервированных эмбрионов. Криоконсервацию эмбрионов в полость матки проводили на 5-е или 6-е сутки культивирования. Всем пациенткам, включенным в исследование, проводили перенос одного или двух размороженных эмбрионов в полость матки. Подготовка эндометрия для переноса криоконсервированных эмбрионов проводилась с использованием циклической гормональной терапии. УЗИ эндометрия осуществлялось на 9—10-й день менструального цикла для коррекции дозы эстрогенов и на 15—16-й день цикла для назначения гестагенов. Перенос эмбрионов осуществлялся на 20—21-й день цикла, размораживание эмбрионов осуществлялось согласно принятым в клинической практике протоколам.

Результаты. Вспомогательный хетчинг был произведен у 575 (71,7%) пациенток и в целом не оказывал влияния на частоту наступления клинической беременности (ЧНБ). ЧНБ составила 41,0% в группе с использованием хетчинга и 37,6% в группе без использования вспомогательного хетчинга ($p=0,208$). Перенос эмбрионов в среде, обогащенной гиалуроновой кислотой, был произведен у 118 (14,7%) пациенток и также не оказывал влияния на эффективность ЭКО. ЧНБ составила 44,1% в группе пациенток с использованием среды, обогащенной гиалуроновой кислотой, и 37,5% — в группе с использованием стандартной культуральной среды ($p=0,105$).

При этом в подгруппе пациенток позднего репродуктивного возраста применение дополнительных эмбриологических методик увеличивало эффективность переноса криоконсервированных эмбрионов. В исследование были включены всего 193 пациентки в возрасте 38 лет и старше. ЧНБ при проведении вспомогательного хетчинга составила 43,8%, ЧНБ без использования вспомогательного хетчинга — 32,8% ($p=0,07$). ЧНБ при переносе эмбрионов

в среде, обогащенной гиалуроновой кислотой, составила 45,9%, при переносе эмбрионов в стандартной культуральной среде — 31,5% ($p=0,04$).

Выводы. Рутинное использование эмбриологических методик не приводит к повышению эффективности переноса криоконсервированных эмбрионов. При этом использование вспомогательного хетчинга и культуральной среды, обогащенной гиалуроновой кислотой, у пациенток позднего репродуктивного возраста приводит к увеличению частоты наступления беременности. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оценку эффективности эмбриологических методик у различных категорий пациенток.

* * *

КЛЮЧЕВЫЕ ПАРАМЕТРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ КРИОПРОГРАММ И ИХ КОРРЕЛЯЦИЯ С КАЧЕСТВОМ ЭМБРИОНОВ (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ)

О.В. Шурыгина¹, Т.В. Быкова², О.В. Иванова³, А.А. Петрова²

¹Кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики, кафедра гистологии и эмбриологии Самарского государственного медицинского университета Минздрава России, Медицинская компания ИДК, Самара, Россия;

²Медицинская компания ИДК, Самара, Россия;

³Кафедра гистологии и эмбриологии Самарского государственного медицинского университета Минздрава России, Самара, Россия

Введение. В настоящее время криоконсервация гамет и эмбрионов является высокоэффективным инструментом повышения результативности программ вспомогательных репродуктивных технологий. При проведении стандартной процедуры стимуляции овуляции и оплодотворения ооцитов *in vitro* более чем в 60% случаев после выполнения переноса остаются эмбрионы, пригодные для замораживания. Кроме того, витрификация эмбрионов позволяет осуществлять профилактику таких осложнений, как синдром гиперстимуляции, и отложить перенос в нестандартных клинических ситуациях (повышение прогестерона, кровотечение, проблемы эндометрия, острые заболевания различного характера пациентки в день переноса и др.). Криоконсервированные эмбрионы могут быть разморожены и перенесены в матку пациентки в последующих циклах, не требующих использования дорогостоящих гормональных схем стимуляции суперовуляции.

Цель исследования — оценить ключевые параметры эффективности криопрограмм и их корреляцию с качеством эмбрионов.

Материал и методы. В исследование вошли данные о размораживании 1406 эмбрионов криопрограмм 2014—2017 гг. Эмбрионы были идентифицированы под контролем стереомикроскопа («Nicon», Япония). Для инкубации в ус-

ловиях 5% O₂ использованы инкубаторы СООК (Австралия). Для культивирования эмбрионов до 5–6-х суток эмбрионального развития были использованы среды Vitrolife (Швеция). Для витрификации ооцитов использованы среды и протоколы Kitozato (Япония), открытые виды носителей CryoTop (Япония). Блastoцисты 5–6-х суток культивирования оценивали по международной классификации (D. Gardner и соавт., 1999). Для витрификации отбирались эмбрионы отличного и хорошего качества. Статистическую обработку данных выполняли на компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета статистических программ Statistica 10 (США), SPSS Statistica 22 (США) и SASV8.

Результаты. Оценка качества эмбрионов является наиболее критичным этапом в лабораториях ВРТ и определяет во многом успех криоконсервации. Общеизвестным считается, что максимальную способность к имплантации имеют эмбрионы с наибольшей скоростью дробления и достигшие стадии бластоцисты на 5–6-е сутки развития. Для криоконсервации отбирались эмбрионы только отличного и хорошего качества. Проведенный статистический анализ показал, что диапазон выживаемости эмбрионов 5–6-х суток развития в зависимости от степени экспансии достаточно широкий и составляет от 75 до 100%, в наиболее многочисленные группы (более 100 случаев) выживаемость составила более 95%, что свидетельствует о высокой степени криотолерантности эмбрионов отличного и хорошего качества. Показатели частоты наступления беременности (ЧНБ) также возрастают с увеличением степени экспансии от стадии начала кавитации бластоцисты до увеличенной бластоцисты (степень экспансии 4), достигая максимума у вылупленных бластоцист, лишенных оболочки оплодотворения. Однако обращает на себя внимание снижение показателей в группе бластоцист со степенью экспансии 5. Это эмбрионы, которые находились при замораживании в состоянии хетчинга (вылупления). Различие в доле положительных УЗИ значимо различалось между стадиями ($p < 0,01$), т.е. % положительных УЗИ рос от морулы (20,0%) до вылупленных бластоцист (6-я стадия развития) (66,7%) с небольшим «провалом» на стадии 5 (на стадии хетчинга) бластоцист (37,5%).

Выводы. Эмбрионы отличного и хорошего качества в криопрограммах демонстрируют высокий уровень выживаемости и ЧНБ. Тем не менее проведенный анализ показал, что эмбрионы с хетчингом дают снижение показателей ЧНБ. По-видимому, бластоцисты данной стадии развития являются наиболее уязвимыми к воздействию процедуры замораживания.



ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВРТ, ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

К ВОПРОСУ О КАЧЕСТВЕ РАБОТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ НА АНЕУПЛОИДИИ

С.А. Авдейчик, С.В. Попов, В.В. Заварин, С.С. Ладьгин

Генетическая лаборатория «Медикал Геномикс», Тверь, Россия

Введение. Для внутреннего контроля работы методики преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А) методом NGS возможно определение соотношения эмбрионов с разным генетическим статусом и структуры выявленных аномалий, проведение периодического анализа конкордантности трофэктодермы и внутренней клеточной массы эмбрионов, проведение верификации молекулярного кариотипа при неудачных беременностях после ПГТ-А.

ПГТ-А биоптата трофэктодермы эмбриона 5—6-го дня развития был проведен методом NGS по протоколу Illumina VeriSeq PGS. Выборка для определения структуры генетических изменений составила более 3000 эмбрионов.

Проведены сравнения конкордантности результатов анализа биоптата трофэктодермы, второго биоптата и остатка эмбриона с внутренней клеточной массой 10 эмбрионов: отмечалось полное совпадение результатов анализа в случае эуплоидии, анеуплоидий и расхождение в случае делеции и мозаичной анеуплоидии. Проведен анализ молекулярного кариотипа ребенка с пороком кисти, родившегося после переноса эмбриона с мозаичной трисомией хромосомы 19, и абортного материала после переноса эуплоидного эмбриона: хромосомного дисбаланса не выявлено. При проведении ПГТ-А методом NGS более чем 3000 эмбрионов определена доля анеуплоидных и мозаичных эмбрионов, а также структура выявленных хромосомных аномалий, что позволило отследить артефакты и разницу по клиникам-партнерам.

Выводы. Важен контроль качества работы лаборатории эмбриологии и молекулярной генетики в виде периодического анализа отбракованных эмбрионов, абортусов и при рождении детей с патологией. Структура хромосомных аномалий и мозаицизма в общей выборке и в сравнении клиник-партнеров лаборатории позволяет оценить корректность получения и интерпретации

данных, а также провести работу по изменению тактики лабораторий генетики и эмбриологии. Перспективны работы по изучению факторов, влияющих на обнаружение мозаицизма в биоптате и на качество материала для анализа.

* * *

СОЗДАНИЕ БАЗЫ ДОНОРОВ ГАМЕТ С ИЗВЕСТНЫМ ГЕНЕТИЧЕСКИМ СТАТУСОМ ПО ТЯЖЕЛЫМ НАСЛЕДСТВЕННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА MPS

**Р.В. Васильев¹, С.В. Вяткина¹, М.В. Кречмар², А.Е. Павлов³,
Т.С. Симакова³, М.А. Глушкова³, Н.В. Корнилов²**

¹NGC Research lab, Санкт-Петербург, Россия;

²NGC, Санкт-Петербург, Россия;

³Parseq Lab, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Внедрение технологии высокопроизводительного секвенирования (MPS — Massive Parallel Sequencing) в повседневную практику позволяет клиникам ВРТ и банкам гамет создавать базу доноров с известным генетическим статусом. На данный момент на государственном уровне не существует установленных норм касательно генетических панелей для тестирования кандидатов: каждая лаборатория самостоятельно определяет критерии включения заболеваний в скрининг, а также форму и содержание лабораторного отчета по результатам исследования. Современные прекоцепционные тесты на моногенные заболевания варьируют от целевых панелей на мажорные патогенные варианты, ассоциированные с частыми наследственными патологиями, до полноэкзомных панелей. Разница подходов сказывается на качестве, полноте и информативности данных, стоимости проводимого исследования, временных и трудовых затратах при интерпретации результатов.

Опыт скрининга носителей наследственных заболеваний утвердил нас в мысли, что наиболее адекватным подходом является использование умеренных по объему целевых панелей, берущих за основу тяжелые наследственные заболевания с высокой популяционной частотой. Такая система позволяет получить данные высокого качества, не требующие верификации ввиду малой глубины покрытия, и наиболее подробно исследовать клинически значимые участки генов интереса. Нами обследованы 252 кандидата в доноры гамет. Среди 1853 уникальных вариантов обнаружены 38 клинически значимых варианта. Наблюдаемая частота носительства по крайней мере одного наследственного заболевания составила 1:5,3 против теоретически ожидаемой 1:6; муковисцидоза — 1:20 против 1:30; фенилкетонурии — 1:22 против 1:35. Носители X-сцепленных и аутосомно-доминантных заболеваний с поздней

манифестацией были исключены из донорских программ; пациентам, использующим генетический материал носителей аутосомно-рецессивных заболеваний, предлагается пройти тестирование второго генетического родителя.

Выводы. Использование технологии MPS позволило создать информативную базу доноров гамет с известным статусом по тяжелым наследственным заболеваниям. Аналитические характеристики теста дают возможность снизить расчетные остаточные риски рождения ребенка с наследственным заболеванием у обследованных пар с одним носителем в 20—40 раз в зависимости от рассматриваемого гена.

* * *

РОЛЬ ПГТ-СП В ПРОФИЛАКТИКЕ ХРОМОСОМНЫХ ПЕРЕСТРОЕК В ПРОГРАММЕ ВРТ

Ж.И. Глинкина

Москва, Россия

Введение. ПГТ-СП должно стать неотъемлемым звеном в профилактической цепи у пациентов с изменениями в кариотипе. Ранняя диагностика предотвратит не только рождение больного ребенка, но и возникновение беременности больным плодом.

Цель исследования — у эмбрионов программы ЭКО пациентов с хромосомными перестройками определить частоту и структуру хромосомных нарушений методом NGS на платформе «Illumina».

Материал и методы. Материалом исследования служили клетки трофэктодермы эмбрионов супружеских пар, где хотя бы один из супругов являлся носителем хромосомной перестройки.

Результаты. Супружеские пары в зависимости от вида транслокации были разделены на группы с робертсоновской и реципрокной транслокацией.

Процент эмбрионов с патологией был статистически выше у пациентов с реципрокными транслокациями в кариотипе. Анализ результатов показал, что процент эмбрионов с анеуплоидией хромосом, не вовлеченных в транслокацию, также был статистически выше у пациентов с реципрокными транслокациями в кариотипе. В группе пациентов с реципрокными транслокациями, где носителем транслокации являлся мужчина, количество эмбрионов с несбалансированным кариотипом и мозаицизмом было статистически выше, чего не отмечалось в группе с робертсоновскими транслокациями.

Выводы. Результаты исследования подтвердили, что применение секвенирования нового поколения с использованием платформы компании «Illumina» может служить хорошим профилактическим методом по рождению больного ребенка в программе ВРТ.

МОЛЕКУЛЯРНОЕ КАРИОТИПИРОВАНИЕ КЛЕТОК, НЕ УЧАСТВУЮЩИХ В ФОРМИРОВАНИИ БЛАСТОЦИСТЫ

М.В. Гусева¹, Е.В. Мусатова², Н.О. Либман¹, Р.А. Биканов²,
Т.Г. Хряпенкова³, Н.С. Шмитова⁴, Н.В. Бурдина⁵,
Е.А. Померанцева¹, А.А. Гусарева⁶

¹ООО «ЦГРМ «Генетико», Москва, Россия;

²ООО «ЦГРМ «Генетико», Москва, Россия, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия;

³Дом планирования семьи Клиника GMS ЭКО, Москва, Россия;

⁴Центр репродукции «Линия жизни», Москва, Россия;

⁵Центр репродукции и генетики «Нова Клиник», Москва, Россия;

⁶Международный центр фертильности, Санкт-Петербург, Россия

Введение. В процессе преимплантационного развития эмбрионов важным этапом является компактизация, во время которой клеточная поверхность бластомеров и внутриклеточные процессы претерпевают ряд изменений. Экстраклетками называют бластомеры, не участвующие в формировании компактной морулы, а впоследствии и бластоцисты. Причины формирования экстраклеток изучены не в полной мере, а их присутствие в материале биопсии эмбриона для преимплантационного тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А) может привести к получению некорректных результатов анализа.

Цель исследования — сравнение хромосомных наборов клеток трофэктодермы и экстраклеток.

Материал и методы. Материалом для проведения настоящего исследования явились 8 образцов трофэктодермы (ТЭ) и 8 экстраклеток (ЭК). Биопсия клеток трофэктодермы выполнялась на 5—6-е сутки развития эмбрионов, полученных в протоколах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), с целью проведения ПГТ-А. Каждый эмбрион, включенный в исследование, имел в своем составе экстраклетки. Анализ молекулярного кариотипа образцов проводился методом сравнительной геномной гибридизации на микрочипах (aCGH) (Cytochip, «Illumina»). Обработка полученных данных aCGH проводилась с использованием программного обеспечения BlueFuseMulti («Illumina»).

Результаты. Результаты анализа молекулярных кариотипов образцов приведены в **таблице**. При проведении ПГТ-А было определено, что 3 из 8 образцов трофэктодермы имели сбалансированный молекулярный кариотип, тогда как остальные образцы — анеуплоидии одной или нескольких хромосом. Экстраклетки, принадлежащие эмбрионам с анеуплоидными образцами трофэктодермы, имели аномальный, преимущественно хаотичный, хромосомный набор. Важно отметить, что в образцах от эмбриона №6 имела место реципрокная анеуплоидия 22-й хромосомы. В клетках ТЭ и ЭК этого же

эмбриона наблюдался дисбаланс материала хромосомы 5: моносомия хромосомы 5 в образце ТЭ и сегментарные нарушения хромосомы 5 в образце ЭК. Трем образцам ТЭ с нормальным молекулярным кариотипом соответствовали образцы ЭК с хаотичным хромосомным набором.

№ ТЭ	Результат aCGH: ТЭ	№ ЭК	Результат aCGH: ЭК
ТЭ1	arr(15)x3	ЭК1	arr(1-22,X,Y)cx
ТЭ2	arr(12)x3	ЭК2	arr(20)x1,(22)x2
ТЭ3	seq(1-22)x2,(X,Y)x1	ЭК3	arr(1-22,X,Y)cx
ТЭ4	arr(1-22,X)x2	ЭК4	arr(1-22,X)cx
ТЭ5	seq(1-22)x2,(X,Y)x1	ЭК5	arr(1-22,X)cx
ТЭ6	seq(5)x1,(22)x3	ЭК6	arr(cth)5,(20)x1,(22)x1
ТЭ7	seq(X)x1,(Y)x0	ЭК7	arr(1-22,X)cx
ТЭ8	seq(1-22,X)x2	ЭК8	arr(1-22,X)cx

Выводы. Образование экстраклеток может являться отражением естественного процесса элиминации клеток с аномальным хромосомным набором из состава эмбриона. Наличие экстраклеток может быть сопряжено с нормальным молекулярным кариотипом клеток трофэктодермы. Важно не допускать включения экстраклеток в образец биопсии для ПГТ на хромосомные аномалии с целью обеспечения высокой точности получаемых результатов тестирования. Изучение механизмов формирования аномального хромосомного набора экстраклеток требует дальнейших исследований с увеличением объема выборки.

* * *

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА Р-ФСГ НА ФУНКЦИЮ ЯИЧНИКОВ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

И.Д. Гюльмамедова¹, Е.А. Трофимова¹, Е.А. Овчинникова¹,
Е.А. Гюльмамедова²

¹Донецк; Киев²

Введение. ФСГ играет значительную роль в фолликулогенезе, связываясь со своими рецепторами на поверхности клеток гранулезы. Рецептор ФСГ принадлежит к семейству рецепторов, связанных с протеинами G, включает внеклеточный, трансмембранный, внутриклеточный домен. Ген *pФСГ* расположен на 2-й хромосоме, состоит из 10 экзонов, 8 интронов: 9 экзонов кодируют экстрацеллюлярные, десятый — внутриклеточный и трансмембранный домен.

Цель исследования — оценить влияние редкой формы полиморфизма гена *pФСГ* на овариальный статус.

Материал и методы. Приведен клинический случай, демонстрирующий особенности эндокринного статуса у пациентки с редкой формой полиморфизма гена *pФСГ*.

Результаты. 1. Пациентка К., 26 лет. Бесплодие первичное; отсутствие беременности в течение 2 лет. Менархе в 13 лет; менструальный цикл не установился; аменорея II с 16 лет; прием Фемостон 2/10; в анамнезе 2 цикла индукции овуляции (кlostилбегит, гонал-Ф).

Рост 168 см, масса тела 57 кг; ИМТ 20,21 кг/м². Криотип — 46,XX. Выявлена редкая мутация рФСГ: Ala189Val; АМГ <0,01 нг/мл; УЗИ: размер матки 37×24×37 мм; правый яичник 18×10 мм, фолликулярный аппарат не визуализируется; левый яичник 20×8 мм, фолликулярный аппарат не визуализируется.

Обследование мужа: нормозооспермия. Диагноз: бесплодие I (эндокринного генеза). Первичная недостаточность яичников. Рекомендовано проведение цикла с донацией ооцитов (ДО).

09.04.17: эмбриотрансфер 2 БЛ (5 АА); криоконсервация 3 эмбрионов.

20.05.17: чХГ — 950 МЕ; УЗИ: развивающаяся трубная беременность слева. Лапароскопия: удаление плодного яйца из левой маточной трубы; биопсия яичников. ПГИ 1: в материале сгустки крови и элементы плодного яйца. ПГИ 2—3: в материале небольшой фрагмент коркового слоя яичника со склерозом стромы. Послеоперационный период: ЗГТ — фемостон 2/10.

20.07.17: УЗИ: размер матки 39×31×44 мм. М-эхо 8 мм, трехслойное. Правый яичник 22×11 мм, фолликул 15 мм; левый яичник 19×12 мм, фолликул 11,5 мм. 23.07.17: трансвагинальная пункция: при размерах фолликулов 14 и 18 мм получены клетки кумулюса, ооциты не получены.

09.08.17: УЗИ: в полости матки плодное яйцо СВД — 6 мм.

08.04.18: кесарево сечение. Родился мальчик 2800 г.

Выводы. Мутация утраты функции Ala189Val характеризуется аменореей и атрофичными яичниками. Гормональный «всплеск» на фоне протокола с ДО, эктопической беременности, хирургическая стимуляция яичников при биопсии привели к эпизоду активации фолликулогенеза и наступлению беременности.

* * *

ПОКАЗАНИЯ К ПГТ-А В ПРОГРАММАХ ВРТ

Н.В. Долгушина

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

Введение. Преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) — тест, выполняемый для анализа ДНК ооцитов или эмбрионов для определения генетических аномалий. Различают ПГТ-М/ПГТ-СП — вид ПГТ, направленный на выявление моногенных заболеваний или структурных хромосомных перестроек, и ПГТ-А — вид ПГТ, направленный на выявление анеуплоидий. Если показания к проведению ПГТ-М/ПГТ-СП четко определены, то показания к проведению ПГТ-А по-прежнему остаются дискуссионным вопросом.

Цель исследования — оценка сравнительной эффективности программ ВРТ с применением ПГТ-А и ВРТ без применения ПГТ-А в различных группах пациентов.

Материал и методы. В исследование были включены пациенты, проходящие лечение бесплодия в программах ВРТ, из них 160 пациенток позднего репродуктивного возраста (>35 лет) ($n=73$ — ВРТ с ПГТ-А, $n=87$ — ВРТ без ПГТ-А), 196 пациенток с привычным выкидышем (≥ 2 выкидышей в анамнезе) ($n=96$ — ВРТ с ПГТ-А, $n=100$ — ВРТ без ПГТ-А), и 56 пациентов с выраженной патоспермией у партнера ($n=33$ — ВРТ с ПГТ-А, $n=23$ — ВРТ без ПГТ-А). ПГТ-А проводилось методом микроматричной сравнительной геномной гибридизации (aCGH) на 5-е сутки культивирования эмбрионов с исследованием трофэктодермы бластоцисты для пациенток позднего репродуктивного возраста и имеющих привычный выкидыш в анамнезе (данные 2015—2018 гг.), и методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) на 3-е сутки культивирования эмбрионов с биопсией blastomera для пациентов с патоспермией у партнера (данные 2011—2014 гг.).

Результаты. У пациенток 35 лет и старше ВРТ с применением ПГТ-А увеличили шансы наступления беременности и живорождения в 3 раза, однако наибольшая эффективность, в том числе клинико-экономическая, отмечалась в возрастной группе 36—39 лет, в которой данная стратегия позволила произвести экономию 70 209,5 руб. для достижения одного дополнительного % живорождения. Причиной низкой эффективности ВРТ с применением ПГТ-А у пациенток 40 лет и старше явилась высокая доля отмены переносов эмбрионов по причине анеуплоидии всех полученных blastocyst (47% наблюдений). Было рассчитано, что для получения одного зуплоидного эмбриона у пациенток 40—42 лет необходимо получить хотя бы 4 blastocyst, у пациенток 43 лет и старше — 6 blastocyst.

У пациенток с привычным выкидышем ВРТ с применением ПГТ-А увеличили шансы живорождения в 2,4 раза, при этом наибольшая эффективность, в том числе клинико-экономическая, отмечалась в подгруппе пациенток 30—39 лет с нормальным ИМТ (≤ 24 кг/м²), у которых ВРТ с применением ПГТ-А увеличивали шансы живорождения в 5 раз и позволили произвести экономию 63 878,5 руб. для достижения дополнительного 1% живорождения. У пациенток с привычным выкидышем позднего репродуктивного возраста, а также с избыточной массой тела/ожирением, ВРТ с применением ПГТ-А не являлось клинически и клинико-экономически выгодной стратегией, что связано с высокой долей отмен переноса эмбрионов по причине анеуплоидии всех полученных blastocyst, наличием маточного фактора бесплодия и метаболических нарушений в данной группе пациенток.

У пациенток с патоспермией у партнера ВРТ с применением ПГТ-А увеличило шансы наступления беременности в 5,7 раза, шансы живорождения — в 3,8 раза, однако не было клинико-экономически выгодной стратеги-

ей, что связано с менее эффективной методикой ПГТ-А (метод FISH) и ее высокой стоимостью.

Выводы. Согласно клиническим рекомендациям, показаниями к применению ПГТ-А в программах ВРТ являются поздний репродуктивный возраст пациентки, наличие привычного выкидыша или повторяющихся неудачных попыток переноса эмбриона и тяжелые нарушения сперматогенеза у мужчин. Согласно полученным данным, а также противоречивым данным других научных исследований, требуются дальнейшие исследования в данной области с определением более стратифицированных показаний к назначению ПГТ-А в программах ВРТ с учетом их клинической и клинико-экономической целесообразности.

* * *

ПГТ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ЦЕНТРА ВРТ

К.В. Краснопольская¹, Е.Ю. Воскобоева², Н.И. Сесина¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия;

² ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва, Россия

Введение. ПГТ (преимплантационное генетическое тестирование) является перспективным методом, позволяющим увеличить вероятность рождения детей без генетических и/или хромосомных патологий в ходе программы ЭКО. В настоящее время ПГТ занимает важное место в рутинной практике центров ВРТ. ПГТ востребовано большим числом пациентов как фертильных, так и страдающих бесплодием. Это пациенты, являются носителями моногенных генетических заболеваний (ПГТ-М) или структурных хромосомных перестроек (ПГТ-СП), обуславливающих повышенные риски невынашивания беременности и рождения детей с наследственной патологией, а проведение ПГТ-А-исследования эмбрионов на носительство анеуплоидий востребовано пациентками позднего репродуктивного возраста, имеющими высокие возрастные риски рождения детей с хромосомной патологией.

Цель исследования — оценить востребованность и эффективность разных видов ПГТ среди пациенток разных возрастных групп. Оценить влияние проведения ПГТ-А на частоту ранних репродуктивных потерь у пациенток разных возрастных групп.

Материал и методы. За период с мая 2017 г. по май 2019 г. проведено 425 циклов, сопровождавшихся ПГТ (34 ПГТ-СП, 44 ПГТ-М, 347 ПГТ-А). Средний возраст пациенток в группах составил (31,4, 31,5 и 36,6 года соответствен-

но). Количество эмбрионов на перенос составило в группах (ПГТ-СП — 1,2; ПГТ-М — 1,2; ПГТ-А — 1,4)

Биопсию трофэктодермы проводили на 5—6-е сутки развития эмбрионов с морфологической оценкой 3—6 АА-ВВ. Молекулярно-генетический анализ проводили методом КФ-ПЦР после реакции полногеномной амплификации. Эмбрионы были криоконсервированы методом витрификации в течение 1—3 ч после биопсии. После определения генетического статуса эмбрионов был проведен перенос здоровых эмбрионов в криоцикле.

Все пациенты после переноса эмбрионов (ПЭ) после ПГТ-А (24 хромосомы, всего 150 переносов) были разбиты на возрастные группы: до 30 лет — 19 ПЭ; от 31 года до 35 лет — 34 ПЭ; 36—39 лет — 58 ПЭ; 40—42 года — 28 ПЭ; более 43 лет — 11 ПЭ. В качестве контрольной группы были выбраны пациентки этих же возрастных групп после переноса криоконсервированных эмбрионов 5—6-х суток без проведения ПГТ (161; 637; 397; 123 и 50 переносов эмбрионов соответственно).

Результаты. Частота наступления клинической беременности (ЧНБ) у пациенток с разными видами ПГТ составила: ПГТ-СП =45%, ПГТ-М=39%, ПГТ-А =48%. При этом частота ранних репродуктивных потерь (ЧРРП) была ПГТ-СП=21%, ПГТ-М=22%, ПГТ-А=20%. При этом не было выявлено генетической патологии плода ни в одном случае.

При анализе результатов ПГТ-А (24 хромосомы) была показана различная эффективность проведения ПГТ-А в разных возрастных группах:

1) в группе до 30 лет ЧНБ составила 68% в группе с ПГТ-А и 40% в контрольной группе, ЧРРП составила 15 и 9% соответственно; 2) в группе от 31 года до 35 лет ЧНБ составила 47% в группе с ПГТ-А и 45% в контрольной группе, ЧРРП составила 31 и 13% соответственно; 3) в группе 36—39 лет ЧНБ составила 36% в группе с ПГТ-А и 37% в контрольной группе, ЧРРП составила 23 и 12% соответственно; 4) в группе 40—42 года ЧНБ составила 36% в группе с ПГТ-А и 31% в контрольной группе, ЧРРП составила 10 и 25% соответственно; 5) в группе 43 года и старше ЧНБ составила 54% в группе с ПГТ-А и 32% в контрольной группе, ЧРРП составила 16 и 37% соответственно.

Показано совпадение хромосомного/генетического статуса у всех рожденных детей после проведения диагностики с определенным в ПГТ.

Выводы. Эффективность переноса эмбрионов после ПГТ-А различается в разных возрастных группах. Частота ранних репродуктивных потерь после ПГТ также различается у пациенток разных возрастных групп. При проведении циклов ЭКО у пациентов с рисками хромосомных или генетических аномалий потомства целесообразно проведение ПГТ с целью предотвращения рождения детей с хромосомной или генетической патологией.

* * *

РЕПРОДУКТИВНОЕ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И АЛГОРИТМЫ ВЕДЕНИЯ СЕМЕЙ ВЫСОКОГО РИСКА МОНОГЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

М.В. Кречмар

NGC Клиника, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Развитие методов ВРТ расширило возможности репродуктивного выбора семей высокого риска моногенной патологии и дало возможность начать беременность при значительной вероятности избежать наследственно обусловленной проблемы для эмбриона—плода—ребенка.

При этом последовательность применения генетических технологий и методов ВРТ с целью диагностики эмбрионов не имеет отработанных алгоритмов и представляет сложность как для пациентов, так и для специалистов.

Цель исследования — разработка алгоритмов репродуктивной медико-генетической помощи и ведения семей в рамках применения ВРТ с диагностикой эмбрионов при высоком риске генетических аномалий геномного и хромосомного геноза.

Материал и методы. Нами проведено медико-генетическое консультирование (МГК), а также обследование семей с применением комплекса генетических технологий — кариотипирования, микроматричного анализа, секвенирования отдельных генов и полноэкзомного исследования с целью определения возможности диагностики эмбрионов.

По каждому случаю определялся риск по заявленной проблеме и учитывались спонтанные нарушения. Установленный клинический генетический диагноз в сочетании с данными о генетическом статусе разных членов семьи, в том числе планирующих деторождение, позволил произвести расчет рисков генной патологии с учетом вероятности хромосомных нарушений. В каждом случае оговорены варианты репродуктивного выбора, их градация и приоритеты с учетом возможностей диагностики и установок и нацеленности семьи.

Результаты. Из семей, обратившихся на ЭКО с целью анализа эмбрионов, 63% семей не имели точно установленного диагноза наследственного заболевания, 18% не могли предоставить подтверждающих медицинских документов, в большинстве случаев биоматериал или образцы ДНК больного были недоступны. Только в 12% случаев был уже определен молекулярный дефект как минимум у больного, менее чем в половине случаев обследованы родители.

Работа с семьей при наличии генетического заболевания и запроса на проведение анализа и отбора эмбрионов состояла из нескольких этапов:

— оценка достоверности клинического диагноза; детекция генетического дефекта в конкретном гене в конкретной семье; оценка возможности проведения ПГД; расчет вероятностей получения условно «здорового» эмбриона; подготовка тест-системы анализа семейных мутаций (лабораторный этап);

направление к репродуктологу, получение и биопсия эмбрионов; генетическое тестирование семейных мутаций и хромосомных анеуплоидий; консультация по статусу эмбрионов и определение их приоритетности; пренатальные и постнатальные дообследования.

Но не во всех случаях применение комплексного генетического обследования позволило установить молекулярный дефект, соответственно не позволило выполнять ПГД, таким семьям предложены альтернативные варианты репродуктивного выбора, в том числе — донорские клетки. В 6% случаев дообследование семьи сняло проблему назначения ЭКО и ПГД, так как семьи переведены в категорию «риск очень низкий».

Запрос семей на исследование широкого спектра мутаций других тяжелых и частых генных заболеваний должен быть переведен на преконцепционное тестирование родителей, а также неинвазивное исследование мутаций *de novo* в I триместре беременности.

Выводы. Медико-генетическое консультирование и установление генетического статуса членов семьи с целью определения вероятности получения эмбрионов без конкретной генной патологии и хромосомных анеуплоидий должны быть первым этапом в практике ВРТ.

Большая часть семей, нацеленных на ПГД эмбрионов, требует дообследования для установления генетического диагноза и статуса. Консультация генетика рекомендована каждой семье при решении о переносе эмбрионов определенного генетического статуса, а также в пренатальный и постнатальный периоды.

* * *

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПГС МЕТОДОМ аCGH В КАЗАХСТАНЕ

**А. Малик¹, Р.К. Валиев¹, Ш.К. Карибаева¹, А.Н. Рыбина¹,
К.Т. Нигметова¹, Ф.Д. Акимжан¹, А.А. Бегимбаева¹**

¹Международный клинический центр репродуктологии PERSONA Алматы, Казахстан

Введение. В литературе имеются противоречивые данные касательно связи морфологического качества эмбрионов и их компетентности, морфологии генетического качества. Большинство авторов находят, что частота имплантации и частота живорождения тем выше, чем выше морфологическое качество эмбриона, а также, что эмбрион с более высокой морфологической оценкой чаще является эуплоидным.

Цель исследования — оценить зависимость генетического качества эмбрионов методом аCGH от оценки морфологической характеристики эмбрионов на результатах частоты наступления беременности эуплоидных blastocyst в зависимости от их оценки по Гарднеру.

Материал и методы. Ретроспективное когортное исследование. Включены пациенты, прошедшие программу ЭКО+ПГС с января 2017 г. по декабрь 2018 г. Бластисты 5—7-го дня перед биопсией разделены на четыре группы в зависимости от морфологической оценки по Гарднеру: 1-я группа — 1, 2СС, 2ВС, 2СВ, 2ВВ; 2-я группа — 3, 4, 5, 6 ВС, СВ; 3-я группа — 3, 4, 5, 6 АВ, АВ, ВВ; 4-я группа — 3, 4, 5, 6 АА. ПГС методом аСГН, перенос замороженных зуплоидных бластоцист.

Результаты. 887 бластоцист 5—7-х суток были исследованы аСГН, зуплоидными были 50% бластоцист 5-го дня, 43% — 6-го дня и 41% — 7-го дня, $p > 0,05$. Также в 1-й группе бластоцист 5—7-х суток зуплоидными были 33% бластоцист, во 2-й — 38%, в 3-й — 51% и в 4-й — 77%.

Выводы. Нами не было установлено достоверной разницы в частоте имплантации при переносе зуплоидных бластоцист одинакового морфологического качества 5—7-го дня (53,52% против 63,3%). Таким образом, ПГС методом аСГН позволяет повысить вероятность наступления беременности и существенно увеличивает шансы на рождение здорового ребенка.

* * *

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ЭКО/ИКСИ С ПГТ-А ЭМБРИОНОВ У ПАЦИЕНТОК ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА И ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ

Е.С. Младова, А.А. Лапшихин, Е.В. Гвоздюкова,
М.И. Калиниченко, А.И. Кутасова, А.А. Поварова

Институт репродуктивной медицины REMEDI, Москва, Россия

Введение. В настоящее время возраст женщины является ключевым критерием прогноза эффективности программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). С возрастом снижается овариальный резерв и возрастает процент анеуплоидий, в связи с чем обоснованной тактикой является проведение ЭКО с преимплантационным генетическим тестированием на анеуплоидии (ПГТ-А). Более того, среди пациенток старшего репродуктивного возраста распространены факторы, увеличивающие риск невынашивания беременности и развития акушерских осложнений, что в свою очередь приводит к потребности к селективному переносу одного эмбрион.

Цель исследования — оценить эффективность переноса эмбрионов после ПГТ-А, в том числе с позиций частоты развивающейся беременности.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование программ ЭКО/ИКСИ с ПГТ-А, проведенных в ООО «Институт репродуктивной медицины» REMEDI в период с 2017 по 2019 г. В исследование были включены

148 циклов ЭКО/ИКСИ с ПГТ-А у 64 пациентов. Пациенты разделены на четыре группы в зависимости от возраста (1-я группа до 35 лет, 2-я группа 36—39 лет, 3-я группа 40—43 года, 4-я группа 44 года и старше). Пациентам была проведена программа ЭКО/ИКСИ по протоколу с антагонистами гонадотропин-релизинг-гормона. Для стимуляции суперовуляции применялись рекомбинантные гонадотропины, анТГНРГ, в качестве триггера овуляции применялся агонист гонадотропин-релизинг-гормона. Оплодотворение полученных ооцитов осуществлялось методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ). Культивирование эмбрионов проводилось до стадии бластоцисты на питательных средах Irvinescientific в мультигазовых инкубаторах Planeg (Origio). Биопсия трофобластической оболочки проводилась с помощью лазера Octax, витрификация/размораживание эмбрионов осуществлялась с помощью наборов Kitazato. ПГТ-А проводилось методом NGS. Перенос замороженных эмбрионов проводился по стандартным методикам в естественном цикле или с применением заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

Результаты. Основными показаниями к проведению ЭКО с ПГТ-А явились: поздний репродуктивный возраст и привычное невынашивание беременности в анамнезе. Среднее количество биопсированных эмбрионов составило: 1/2/3/4 группы 3.4/2.87/1.85/1.5. Доля эуплоидных эмбрионов по группам 1/2/3/4 составила 60/45/19/0% соответственно. Частота клинической беременности на перенос по группам 1/2/3 составила 70/67/42% соответственно, частота развивающейся беременности (более 12 нед) 70, 63 и 42% соответственно.

Выводы. Проведение ПГТ-А эмбрионов в программе ЭКО/ИКСИ позволяет получить высокую частоту наступления беременности, частота развивающейся беременности является универсальным методом для индивидуализации программ ЭКО у пациенток старшего репродуктивного возраста, а также у пациенток с сочетанием бесплодия и привычного невынашивания в анамнезе.

* * *

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ПГТ МЕТОДОМ NGS: ПРОБЛЕМА МОЗАИЦИЗМА И ЕГО ИНТЕРПРЕТАЦИИ

**Е.В. Мусатова¹, В.С. Каймонов¹, И.В. Миронова², К.А. Ильин²,
Е.А. Померанцева¹**

¹Центр генетики и репродуктивной медицины «Генетико», Москва, Россия;
ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия;

²Дом планирования семьи GMS ЭКО, Москва, Россия

Введение. Анеуплоидии в мозаичной форме — новая проблема, созданная распространением метода NGS в целях преимплантационного генетического тестирования (ПГТ). Увеличение встречаемости мозаичных эмбрионов привело к необходимости изучения факторов, влияющих на долю таких эм-

брионов, и определение рекомендаций по их возможному переносу в материнский организм. Частота обнаружения образцов с мозаичными формами анеуплоидий широко варьирует, и в зависимости от клиники, представляющей свои данные, может быть от 4 до 44%.

Цель исследования — предоставление анонимизированных данных по частоте мозаичных эмбрионов в разных клиниках ЭКО.

Материалы и методы. Материалом для исследования явились образцы трофэктодермы, полученные в протоколах ЭКО с собственными и донорскими ооцитами. Биопсия трофэктодермы выполнена на 5–6-е сутки развития с целью ПГТ на хромосомные аномалии. ПГТ на хромосомные аномалии выполнено методом NGS (Veriseq, «Illumina») и aCGH (Cytochip, «Illumina»). Обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения BlueFuse Multi («Illumina»). Проведена статистическая обработка данных с использованием критерия Фишера, уровень значимости (p) 0,01.

Результаты. Средняя доля мозаичных эмбрионов при ПГТ-А методом NGS — 16%, что значимо выше, чем при проведении анализа методом aCGH (3%). Для сравнения частоты хромосомного мозаицизма в образцах трофэктодермы эмбрионов было выбрано 4 клиники с числом образцов, полученных с использованием ооцитов доноров, не менее 150. Наблюдается статистически значимая разница между сравниваемыми клиниками ЭКО. Получены доли мозаичных эмбрионов в диапазоне от 16 до 25%. В рамках представленной работы будут продемонстрированы примеры NGS-профилей, где наблюдаемое отклонение сигнала от нормы в мозаичной форме, вероятно, имеет природу методологического артефакта.

Выводы. Хромосомный мозаицизм, наблюдаемый в процессе ПГТ, может представлять собой биологический феномен и методологический артефакт. Доля мозаичных эмбрионов может зависеть от качества интерпретации NGS-данных и особенностей эмбриологического этапа ПГТ. Изучение причин возникновения хромосомного мозаицизма является важным аспектом, позволяющим проводить оценку вероятности получения некорректных результатов ПГТ-А и повышать эффективность протоколов ЭКО.

* * *

ПРЕЖДЕ ВСЕГО — НЕ НАВРЕДИ. ОСНОВЫ ВЫБОРА НЕИНВАЗИВНОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО ТЕСТА

А.И. Петрова, Н.А. Вытнова, А.И. Коровко, Е.А. Померанцева, Н.В. Ветрова, М.А. Балашова, Т.А. Рослова

ЦГРМ «Генетико», Москва, Россия

Введение. За последние несколько лет метод неинвазивного пренатального тестирования (НИПТ) получил широкое распространение. Результаты

исследований показали высокую чувствительность и специфичность НИПТ в отношении обнаружения наиболее частых анеуплоидий плода (синдромов Дауна, Эдвардса, Патау). Многие страны уже успешно применяют этот анализ при проведении скрининга I триместра. Между тем активное развитие и расширение возможностей НИПТ привело к созданию различных платформ и вариантов подхода к проведению этого анализа, что затрудняет выбор врачей или пациентов и замедляет процесс внедрения теста в практику пренатального скрининга. В России на данный момент ни один из существующих методов не сертифицирован и по применению НИПТ нет официальных клинических рекомендаций.

Цель исследования — рассмотреть алгоритм выбора НИПТ и объема исследования со стороны врача или беременной женщины.

Материал и методы. Был проведен обзор наиболее популярных вариантов проведения НИПТ и объема исследований, который они предлагают (количество исследуемых состояний в зависимости от определенного теста). По результатам данного обзора и согласно рекомендациям, представленным в литературе и используемым при выполнении НИПТ в других странах, определен набор критериев, предлагаемых для оценки качества технологии проведения НИПТ и достоверности его результатов.

Результаты. При оценке технологии в первую очередь необходимо обратить внимание на указания относительно фетальной фракции: присутствует ли в заключении процент плодной внкДНК, каким образом производится подсчет фетальной фракции, пороговый уровень, заявленный тестом. Второй фактор, характеризующий надежность технологии проведения анализа, — это наличие публикаций, подтверждающих чувствительность и специфичность, прогностическую ценность положительного результата (ПЦПР) данного тестирования, и объем выборки, на которой исследование проводилось. Некоторые лаборатории, выполняющие НИПТ, предлагают проводить расширенное исследование, включающее микроделеции, редкие аутосомные трисомии (не 13, 18, 21-й хромосомы), моногенные заболевания. Расширение панели исследования НИПТ влечет за собой повышение количества ложноположительных результатов (ЛПР) теста и снижение ПЦПР. Большинство обнаруженных результатов будет относиться либо к ЛПР, либо иметь неясное/неизвестное клиническое значение.

Выводы. Для достижения максимальной эффективности работы с НИПТ необходимо четко представлять границы, в которых это исследование может давать преимущества. Выход за эти границы влечет за собой увеличение сложности консультирования без прироста клинически значимой информации.

* * *

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ ВРТ ПОСЛЕ РЕБИОПСИИ ТРОФЭКТОДЕРМЫ

Е.А. Петрова, М.Н. Павлова, Д.А. Валеева, Е.И. Колода,
К.В. Черноштан, Е.А. Волкоморова, А.В. Трофимова,
Н.В. Корнилов

ООО В.К.Р., Санкт-Петербург, Россия

Введение. После преимплантационного генетического тестирования (ПГТ) небольшой процент графиков в результате биопсии трофэктодермы невозможно интерпретировать. Существует несколько исследований, которые показывают, что процент наступления беременности при переносе повторно биопсированных blastocист снижен (L. Sekhon и соавт., 2018; S. Neal и соавт., 2018). Данный вопрос является актуальным, особенно в российских центрах ВРТ, где информация по этому вопросу практически отсутствует.

Цель исследования — оценка эффективности программ с ребиопсированными эмбрионами по таким критериям как: выживаемость ребиопсированных blastocист, процент зуплоидных эмбрионов, наступление беременности.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ за период март 2016 г. — март 2019 г. Была проведена биопсия 8735 blastocист. Осуществлена ребиопсия 79 blastocист у 55 пациентов. Биоптат был проанализирован методом ПГТ NGS. Статистическая обработка данных проводилась с помощью критерия χ^2

Результаты. По результатам ПГТ после диагностики получено 60% зуплоидных blastocист, 28% анеуплоидных и 12% мозаиков. Процент клинических беременностей (КБ) после переноса одного зуплоидного эмбриона 68%. Процент blastocист, пригодных для повторной биопсии после размораживания, 88,6%. По результатам диагностики blastocист после ребиопсии : 46,8% blastocист зуплоидны, 16,5% мозаики и 36,7% анеуплоидны. Произведен перенос 17 зуплоидных blastocист, в результате наступило 5 клинических беременностей (1 роды на сегодняшний день). Таким образом, результаты показывают, что проведение ребиопсии возможно в 88% случаев, поскольку не всегда морфология размороженной blastocисты позволяет произвести повторную биопсию. Процент наступления КБ при переносе зуплоидной blastocисты после ребиопсии значительно ниже, чем при переносе однократно биопсированных зуплоидных blastocист, 29 и 68% соответственно. Показатели имеют достоверные различия.

Выводы. Таким образом, результаты показывают, что проведение ребиопсии возможно не во всех случаях, что обусловлено качеством и морфологией blastocист. Однако, ребиопсия недиагностированных blastocист зачастую необходима и позволяет осуществить диагностику и получить интерпретируемые результаты, которые в свою очередь обуславливают наступление беременности (A. Neal и соавт., 2017).

СТАНДАРТИЗАЦИЯ РАБОЧИХ ПРОТОКОЛОВ И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ НА АНЕУПЛОИДИИ

С.В. Попов, С.А. Авдейчик, В.В. Заварин

Генетическая лаборатория «Медикал Геномикс», Тверь, Россия

Введение. Точность ПГТ-А методов массивного параллельного секвенирования полностью зависит от эффективности контроля качества эмбриологического и генетического этапов.

Цель исследования — разработка внутрилабораторных стандартов с целью оптимизации рабочих протоколов, а также участие в межлабораторных сравнительных испытаниях международных консорциумов (UK NEQAS и GenQA) по ПГТ.

Материал и методы. ПГТ-А более чем 2000 образцов трофэктодермы проводилось на приборе MiSeq с применением набора реагентов VeriSeq PGS («Illumina»). Количественная и качественная оценка библиотек была выполнена на приборе Fragment Analyzer («Advanced Analytical») с использованием набора реагентов High Sensitivity NGS Fragment Analysis Kit (DNF-474-1000).

Результаты. Внутрилабораторная валидация методики подготовки библиотек для секвенирования была проведена с целью получения оптимальных показателей секвенирования. Фрагментный анализ позволил точно оценить качество библиотек и сделать пересчет на их длину фрагментов для последующей нормализации и равномерного распределения прочтений в пересчете на образец. Тем не менее при оптимальных показателях качества секвенирования примерно в 10% случаев были получены сложные для интерпретации геномные профили. В частности, вызывают подозрение сегментарные анеуплоидии в мозаичном варианте, которые зачастую оцениваются экспертом как артефакты. Распознаванию артефактных ложно-мозаичных структурных перестроек помогают, в частности, отсутствие точек разрыва на хромосоме, стереотипный паттерн изменений копийности тех или иных регионов хромосом, связанных с трудностями прочтения GC-богатых участков в ДНК. По итогам участия в программе внешней оценки качества ПГТ-А консорциума UK NEQAS нами было установлено, что частичная деградация ДНК в исследуемом образце делает невозможным детекцию трисомий.

Выводы. Стандартизация внутрилабораторного контроля качества эмбриологического и генетического этапов ПГТ-А является главным критерием получения качественных геномных профилей. Низкое качество исходной геномной ДНК биоптата часто приводит к возникновению ошибок полногеномной амплификации и, в конечном итоге, к появлению сложных для интерпретации геномных профилей. Поэтому для предотвращения ложноположительных и ложноотрицательных результатов ПГТ-А необходима комплексная оценка объективных критериев качества на всех этапах анализа.

РАЗВИТИЕ ТЕХНОЛОГИЙ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И НОВЫЕ ВЫЗОВЫ

**А.Ф. Сайфитдинова¹, О.С. Глотов², О.Г. Чиряева³,
А.А. Кинунен⁴, И.Л. Трофимова⁵, О.А. Павлова⁶,
И.В. Полякова⁷, А.Е. Шиков⁸, А.Ю. Лобенская⁹, Н.К. Бичева⁶**

¹Международный центр репродуктивной медицины, РГПУ им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия;

²Городская больница №40, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;

³НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;

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

⁵Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

⁶Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

⁷Городская больница № 40, Санкт-Петербург, Россия;

⁸Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

⁹ООО «Сербалаб», Санкт-Петербург, Россия

Введение. Развитие методов преимплантационного генетического тестирования (ПГТ) с использованием полногеномного секвенирования нового поколения (NGS) позволило широко внедрить в практику вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) селекцию эуплоидных эмбрионов на основе исследования генома на наличие численных аномалий (ПГТ-А). Совершенствование технологий амплификации и анализа ДНК из единичных клеток позволило повысить чувствительность метода, однако новые возможности привели к возникновению трудных для интерпретации результатов.

Цель исследования — анализ причин возникновения неоднозначности при интерпретации результатов.

Материал и методы. Для анализа были использованы результаты ПГТ-А методом NGS, выполненного на основе индивидуального добровольного согласия. Для носителей структурных хромосомных перестроек и делеций без клинического проявления выполняли исследование кариотипа. Анализ частоты встречаемости анеуплоидии по 1-й и 19-й хромосомам у эмбрионов 3-го дня развития был выполнен методом флуоресцентной гибридизации

in situ (FISH). Анализ распределения обогащенных генами районов был выполнен методом FISH на метафазных хромосомах с использованием флюоресцентного зонда к рассеянному повторяющемуся элементу AluI. Анализ распределения фокусов с разным временем репликации был выполнен методом включения этинилированного предшественника EdU с последующим мечением флюорохромом Alexa 647 методом клик-реакции. Препараты исследовали с помощью флюоресцентной микроскопии. Для анализа данных геномного секвенирования использовали методы биоинформатики.

Результаты. Наши данные показали, что современные технологии ПГТ-А дают возможность не только анализировать численные хромосомные аномалии и сегментные анеуплоидии у доимплантационных эмбрионов человека и позволяют выявлять структурные хромосомные перестройки, делеции/инсерции, не имеющие клинического проявления у носителей, они также дают информацию об особенностях изменений динамики клеточного цикла в клетках трофэктодермы на ранних стадиях развития.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о высокой чувствительности метода и подтверждают описанные в литературе данные об интерпретации сложных результатов для носителей структурных хромосомных перестроек и вариантов. Помимо этого мы установили, что метод может давать косвенные данные об особенностях развития эуплоидных эмбрионов.

* * *

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ МОНОГЕННЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПРОГРАММАХ ВРТ НА ПРИМЕРЕ СЛОЖНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Т.Е. Серебrenикова¹, Е.Ю. Воскобоева², Е.А. Глазырина¹

¹ООО «Проген», медико-генетический центр, Москва, Россия;

²ООО «ГенЛаб», Москва, ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия

Введение. Преимплантационное генетическое тестирование моногенных заболеваний (ПГТ-М) в программе вспомогательных репродуктивных технологий — это эффективный инструмент предотвращения передачи семейной мутации в ряду поколений. Учитывая, что носительство родителями генной мутации с высокой вероятностью приводит к реализации тяжелого клинического фенотипа у потомства, ПГТ-М является единственным механизмом преимплантационной профилактики наследственного заболевания в отягощенных семьях.

Цель исследования — проведение ПГТ-М в конкретной семье. Мутация должна быть подтверждена лабораторными методами, что не всегда возможно, если семья не проходит генетическое консультирование или проходит его формально. На примере клинических случаев показана эффективность медико-генетического консультирования для своевременной выработки диагностической тактики в семьях с отягощенной наследственностью и возможностью проведения ПГТ-М в дальнейшем.

Материал и методы. Проводилось медико-генетическое консультирование 2 семей из разных этнических групп, где супруги состоят в родственных браках, имеют отягощенный анамнез и родственников с интеллектуальными нарушениями без установленного диагноза. Для выявления гетерозиготного носительства образцы супругов просеквенированы с помощью Illumina HiSeq2500 методом парного 100 нуклеотидного прочтения расширенной панели Horizon («Natera», США). В рамках подготовительного этапа ПГТ-М разработаны индивидуальные тест-системы с применением метода прямого секвенирования по Сэнгеру с использованием регион-специфичных олигонуклеотидных праймеров и косвенной молекулярно-генетической диагностики с близлежащими STR-локусами. Биопсия трофобластической оболочки проводилась на 5-е сутки развития эмбрионов. Полногеномная амплификация (ПГА) материала проведена набором реагентов Qiagen (REPLI-g SC WGA) с контролем качества продуктов ПГА с использованием флуориметра Qubit и электрофореза в агарозном геле. Образцы трофобластической оболочки исследованы с помощью подготовленных индивидуальных панелей на семейные мутации и на анеуплоидии с помощью микроматриц GenetiSure согласно протоколу компании «Agilent».

Результаты. В обеих семьях супруги оказались гетерозиготными носителями патогенных вариантов. В первом случае у супругов с прерыванием беременности в анамнезе по поводу диагностированного у плода аутосомно-рецессивного инфантильного поликистоза почек выявлено гетерозиготное носительство мутаций в абсолютно другом гене CEP20 (гене центросомального протеина, OMIM 610142). В гомозиготном состоянии мутации в этом гене приводят к развитию тяжелых синдромальных форм аутосомно-рецессивных заболеваний, проявляющихся сочетанием аномалий мозга, почек (часто поликистозом) и нарушениями зрения (таких как синдромы Меккеля, Жубера, Сеньора—Локена, Барде—Бидля). В другой, отягощенной по невынашиванию, семье супруги оказались носителями мутаций в генах сразу трех наследственных заболеваний обмена веществ (фенилкетонурия, болезнь Помпе и синдром Цельвегера). Для обеих семей было проведено ПГТ-М в сочетании с исследованием на анеуплоидии (ПГТ-А).

Выводы. Эффективное медико-генетическое консультирование и таргетный подход к диагностике носительства обеспечили информативность обследуемых семей по мутациям, что позволило провести преимплантационную диагностику вызываемых этими мутациями моногенных заболеваний.

Такую тактику с проведением консультаций врача-генетика на любом этапе ВРТ необходимо использовать для профилактики наследственной патологии во всех семьях с отягощенным анамнезом и наследственностью.

* * *

КАКИМ ПАЦИЕНТАМ ПОКАЗАНО ПРОВЕДЕНИЕ ПГТ-А?

**Е.М. Федорова¹, Ю.К. Каменецкая¹, Т.В. Янчук¹,
Д.М. Обидняк, А.С. Калугина²**

¹ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Россия;

²ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение. С 2012 г. принятыми показаниями к проведению преимплантационного генетического скрининга на анеуплоидии (ПГТ-А) являются старший женский репродуктивный возраст, привычное невынашивание, многочисленные неудачные попытки ЭКО, носительство структурных хромосомных перестроек, тяжелый мужской фактор бесплодия, носительство сцепленных с полом заболеваний. При этом накопившийся к настоящему моменту опыт разных клиник свидетельствует о том, что эффективность ПГТ-А неодинакова для этих групп пациентов. Мы провели сравнение частоты наступления клинической беременности (КБ), двоен и прерывания беременности (ПБ) в этих группах пациентов, а также у пациентов, не использовавших ПГТ-А. Кроме того, мы оценили показатели КБ и ПБ у пациенток старше 40 лет, использующих свои или донорские ооциты с ПГТ-А или без него.

Материал и методы. Были проанализированы результаты циклов ЭКО у пациентов, которым был перенесен один собственный размороженный эмбрион после ПГТ-А методом aCGH в клинике АВА-ПЕТЕР. ПГТ-А на образцах трофэктодермы эмбрионов 5–6-го дня развития было проведено в период с конца 2012 г. по 1 мая 2019 г. в соответствии с инструкциями производителя («BlueGnome», Великобритания и «Agilent», США). Были проанализированы более 5000 эмбрионов от 1300 пациентов с различными показаниями к проведению ПГТ-А. Контрольной группой послужили 1500 случайно выбранных пациентов, которым переносили один свой размороженный эмбрион без ПГТ-А.

Результаты. В контрольной группе частота наступления КБ составила 38%, двоен — 2%, прерываний беременности — 21%. Во всех группах пациентов с ПГТ-А частота КБ была выше, а частота ПБ — не выше, чем в контрольной группе. Однако наибольшая эффективность ПГТ-А была у пациентов старшего репродуктивного возраста (КБ = 64,3%, ПБ = 15%; $p < 0,05$), а также у пациентов с привычным невынашиванием (КБ=55%; $p < 0,05$; ПБ=19%). При использовании донорских ооцитов и переносе 1 размороженного эмбриона у пациенток старше 40 лет КБ и ПБ достоверно не отличаются без ПГТ-А

и с ним (45% против 37% и 27% против 22% соответственно). Однако при использовании своих ооцитов после ПГТ-А КБ достигает 54% при ПБ=16%.

Выводы. Наши данные показывают, что старший репродуктивный возраст (38 лет и старше) и носительство структурных хромосомных перестроек являются однозначными показаниями к проведению ПГТ-А. В остальных случаях целесообразность его проведения должна определяться исходя из анамнеза пары. Использование донорских ооцитов у женщин старше 40 лет дает большую частоту КБ без использования ПГТ-А по сравнению со своими, однако ПГТ-А на эмбрионах из собственных ооцитов дает еще более высокую частоту КБ.

* * *

СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ПГТ-А (24-Й ХРОМОСОМЫ), ПРОВЕДЕННОЙ МЕТОДОМ КФ-ПЦР, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ АСПИРАЦИИ ПОЛОСТИ БЛАСТОЦИСТЫ И БИОПСИИ ТРОФЭКТОДЕРМЫ

Н.И. Сесина^{1,4,5}, Е.Ю. Воскобоева^{2,3}, К.В. Краснопольская^{1,4,5}

¹Международная клиника «Семья», Москва, Россия;

²ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва, Россия;

³Клинико-диагностическая лаборатория репродукции человека «ГенЛаб» Москва, Россия;

⁴ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия;

⁵ООО «ПРИОР КЛИНИКА», Москва, Россия

Введение. В настоящее время ПГТ (преимплантационное генетическое тестирование) является перспективным методом, позволяющим увеличить вероятность рождения детей без генетических и/или хромосомных патологий в ходе программы ЭКО. Источником ДНК для ПГТ, как правило, являются клетки трофэктодермы, полученные при биопсии эмбриона 5–6-х суток развития на стадии бластоцисты. В 2013 г. было показано наличие пригодной для анализа ДНК эмбриона в аспирате содержимого полости бластоцисты. Этот источник ДНК представляет большой интерес, так как аспирация содержимого полости менее инвазивна, чем биопсия трофэктодермы. Использование для анализа метода КФ-ПЦР позволяет подтвердить эмбриональное происхождение ДНК, полученной из полости бластоцисты.

Цель исследования — оценить эффективность метода получения ДНК при аспирации полости бластоцисты. Сравнить результаты ПГТ-А (24-й хромосомы), полученные при анализе биоптата трофэктодермы, и аспирата полости бластоцисты того же эмбриона.

Материал и методы. Было проведено исследование 13 эмбрионов 2 пациенток, биопсию трофэктодермы проводили на 5-е сутки на стадии 3—4 АА-ВВ. Изъятие содержимого полости бластоцисты проводили стеклянной иглой диаметром 7—8 мкм. Затем проводили четчинг эмбриона и культивировали его 3—4 ч, после чего проводили биопсию трофэктодермы. Молекулярно-генетический анализ проводили методом мультиплексной КФ-ПЦР после реакции полногеномной амплификации.

Результаты. После проведения исследования аспирата полости бластоцисты наличие ДНК было определено в 7 пробах из 13. В 2 случаях показано полное совпадение результатов молекулярно-генетического анализа материала трофэктодермы и аспирата полости бластоцисты. Один из этих эмбрионов имел кариотип $x(1-22)x2;XY$, другой имел молекулярный кариотип $x(1-15)x2, x(16)x3, x(17-22)x2;XX$. Та же патология была определена в ДНК, выделенной из аспирата полости бластоцисты.

Еще в одном случае биоптат трофэктодермы эмбриона имел молекулярный кариотипа $x(1-18)x2, x(19)x3, x(20-22)x2;XY$. Трисомия имела отцовское происхождение. ДНК, полученная при аспирации полости бластоцисты, частично повторяла сигнал ДНК трофэктодермы по некоторым маркерам, а по некоторым — аллели одного родителя. Трисомия по 19-й хромосоме не определялась. В пробах ДНК, полученной из аспирата полости 4 эмбрионов, отмечены слабые неспецифические сигналы, свидетельствующие о деградации ДНК. В аспирате полости 6 эмбрионов не удалось обнаружить ДНК, пригодную для исследования.

Выводы. При проведении аспирации полости бластоцисты возможно получение ДНК, пригодной для ПГТ-А. Совпадение молекулярного кариотипа аспирата полости и трофэктодермы эмбриона показано лишь для небольшого числа эмбрионов. В настоящее время аспирация содержимого полости бластоцисты не может являться надежным источником получения ДНК для ПГТ-А.

* * *

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПГТ У ПАЦИЕНТОК С ТРУБНЫМ И ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННЫМ БЕСПЛОДИЕМ

И.Н. Фетисова, А.И. Малышкина, С.С. Семенов, Е.А. Бойко, Н.С. Фетисов, Е.В. Полумискова

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия

Введение. Одним из важнейших составляющих успеха программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) является отсутствие генетических аномалий эмбриона. Преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ)

методом aCGH (сравнительная геномная гибридизация на чипах) служит высокоинформативным методом диагностики, позволяющим определять численные и структурные (делеции и дупликации) аномалии хромосом эмбриона.

Цель исследования — определение частоты и спектра генетических аномалий эмбрионов, полученных в программах ЭКО у пациенток с трубным и эндометриоз-ассоциированным бесплодием.

Материал и методы. На базе ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт им. В.Н. Городкова» Минздрава России в отделении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) за первое полугодие 2019 г. методом aCGH было выполнено ПГТ 82 эмбрионов, полученных у 29 пациенток с трубным бесплодием (1-я подгруппа), и 69 эмбрионов, полученных у 20 женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием (2-я подгруппа). Биопсия трофэктодермы выполнялась на 5-е сутки культивирования эмбрионов. Все лица, включенные в данное исследование, имели нормальный кариотип.

Результаты. Средний возраст пациенток 1-й подгруппы составил 35,76 года; 2-й — 32,2 года. В целом из 151 протестированного эмбриона генетические аномалии были выявлены в 68,2% случаев: в 64,6% — в 1-й подгруппе и в 72,5% — во 2-й подгруппе. Максимальный процент аномалий приходился на так называемый хаотичный кариотип, характеризующийся множественными численными и структурными аномалиями хромосом (соответственно в 1-й и 2-й подгруппах в 35,3 и 44,9%; $p < 0,05$). Моносомия по одной паре хромосом была диагностирована соответственно в 3,7 и 8,7% случаев в 1-й и 2-й подгруппах; трисомия по одной паре хромосом — соответственно в 15,9 и 8,7% случаев в 1-й и 2-й подгруппах. В формировании хромосомного дисбаланса наиболее часто участвовали хромосомы 19-й пары (19,3%), 9-й пары (11,8%) и половые хромосомы — X-хромосома (8,4%) и Y-хромосома (6,7%).

Выводы. Процент генетически аномальных эмбрионов, получаемых в программе ЭКО у женщин с различным генезом бесплодия, превышает 60,0%. Сравнительный анализ результатов ПГТ у пациенток с трубным и эндометриоз-ассоциированным бесплодием свидетельствует о факте максимально частого выявления множественных численных и структурных аномалий кариотипа у эмбрионов, матери которых страдают эндометриозом. Этот факт приобретает особый интерес в связи с тем, что средний возраст пациенток этой подгруппы не достигает 35 лет. Таким образом, по нашему мнению, ПГТ является неотъемлемой частью вспомогательных репродуктивных технологий и должно быть рекомендовано не только женщинам старшей возрастной группы, но и молодым пациенткам, страдающим эндометриоз-ассоциированным бесплодием.



БЕРЕМЕННОСТЬ И ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ВРТ

ДНК-СКРИНИНГ (НИПС) ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

И.Ю. Барков¹, Е. Шубина¹, Н.А. Каретникова¹,
А.Ю. Гольцов¹, И.С. Мукосей¹, Н.К. Тетрашвили¹, Л.В. Ким¹,
Д.Ю. Трофимов¹

¹ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва,
Россия

Введение. При применении ВРТ многоплодная беременность наступает в 10—20 раз чаще, чем при спонтанном зачатии. Она клинически отличается от одноплодной, так как зачастую протекает более тяжело, характеризуется повышенной частотой осложнений как для плода, так и для матери, сопровождается повышенным риском анеуплоидий. При многоплодии чаще наблюдаются как угроза прерывания беременности, так и преждевременные роды. Проведение амниоцентеза при многоплодной беременности увеличивает риск ее прерывания. При этом биохимические маркеры стандартного скрининга валидированы на одноплодную беременность и могут существенно различаться — при применении ВРТ возрастает уровень β -чХГ и снижается уровень РАРР-А, что ведет к увеличению ложноположительных результатов. В связи этим применение неинвазивного пренатального ДНК-скрининга анеуплоидий по крови матери (НИПС) при многоплодной беременности представляется крайне актуальным, с его помощью можно избежать неоправданных инвазивных вмешательств. Предварительные результаты использования НИПС при многоплодной беременности оказались обнадеживающими, однако из-за недостаточного количества исследований проблемы «исчезающего близнеца», профессиональные общества призвали к увеличению усилий в этом направлении.

В нашей лаборатории выявление риска анеуплоидий при многоплодной беременности производилось с помощью полногеномного подхода, с применением высокопроизводительного секвенирования (NGS). Всего обследованы 23 беременных с многоплодной беременностью. Из них ДНК-скрининг проведен 5 пациенткам с dizиготной беременностью, у которых предварительно стандартными цитогенетическими методами (кариотипирование) установлено наличие трисомии по 21-й хромосоме у одного из двух плодов (т.е. имелась заведомо сложная для проведения ДНК-скрининга ситуация).

Во всех случаях выявлено наличие высокого риска трисомии 21, при этом доля плодовой ДНК в данных наблюдениях превышала 8%. Кроме того, обследована женщина с трихориальной триамниотической беременностью на сроке беременности 9—10 нед. При инвазивной диагностике установлены кариотипы: 1-й правый плод: 46,XY,9ph — норма (гетерохроматиновый район на 9-й хромосоме — вариант нормального полиморфизма); 2-й средний плод: 46,XY,9ph — норма; 3-й левый плод: 47,XX,+21 — трисомия по 21-й хромосоме у плода женского пола. Перед проведением инвазивной процедуры после подписания информированного согласия проведен забор крови для ДНК-скрининга, с помощью которого установлен высокий риск трисомии по 21-й хромосоме. При динамическом наблюдении за женщиной на сроке беременности 12 нед 3 дня выявлена прогрессирующая дихориальная диамниотическая двойня и спонтанная редукция аномального плода. Повторный забор крови для ДНК-скрининга снова продемонстрировал высокий риск трисомии по 21-й хромосоме. Полученные результаты свидетельствуют о наличии эффекта «замершего близнеца», так как на момент повторного забора крови по УЗИ наблюдалась беременность только двумя здоровыми плодами мужского пола (пол установлен по кариотипу с учетом расположения плодов при проведении УЗИ). Также наблюдалось изменение в соотношении половых хромосом. В остальных 17 случаях ДНК-скрининг проводился у женщин с высоким риском хромосомной патологии по результатам комбинированного скрининга I триместра при наличии акушерских противопоказаний для пренатальной инвазивной диагностики и отказе женщины от ее проведения. Во всех случаях установлен низкий риск хромосомных анеуплоидий. Это демонстрирует как принципиальную возможность использования НИПС при многоплодной беременности, так и существование биологических ограничений при его применении.

* * *

РАЗЛИЧНОЕ ВЛИЯНИЕ АНЕМИИ НА ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ФАКТОРОВ ТРОМБОТИЧЕСКОГО РИСКА

Л.О. Бузян, И.В. Зорина

ООО МедИнСервис, центр репродукции и генетики «Нова Клиник»,
Москва, Россия

Введение. Традиционно считается, что анемия является патологическим состоянием, повышающим риск осложнений беременности. Однако в ряде современных исследований, напротив, демонстрируется снижение частоты мертворождения и преэклампсии на фоне легкой анемии, и звучит мнение, что умеренная гемодилюция не оказывает негативного воздействия на тече-

ние беременности. Согласно действующему приказу №572н, все случаи снижения гемоглобина у беременных ниже 110 г/л идентифицируются как анемия беременных (МКБ-10 О99.0) и подлежат лечению препаратами железа. Однако назначение препаратов железа в отсутствие истинного железодефицита может вызвать нежелательные побочные эффекты, в том числе активацию условно-патогенной микрофлоры, в частности — инфекции мочевыводящих путей.

Цель исследования — изучить влияние на течение беременности анемии различной степени тяжести в зависимости от наличия у пациенток факторов тромботического риска.

Материал и методы. Исследование случай—контроль, включившее 454 истории беременности и родов. Изучались показатели периферической крови в каждом триместре. Конечные точки: невынашивание, плацентарная недостаточность, преэклампсия, отслойка плаценты, рождение гипотрофичного плода, инфекции мочевыводящих путей.

Деление на группы: группа низкого риска ($n=132$) — отсутствие отягощенного анамнеза и сопутствующей патологии и группа риска ($n=322$).

Результаты. Пациентки группы риска с легкой анемией во время беременности имели исходы «потеря плода» ($p=0,000$) и «плацентарная недостаточность» ($p=0,032$), чем пациентки без анемии. Легкая анемия в I триместре была ассоциирована с преждевременными родами только в группе низкого риска ($p=0,008$). Анемия средней и тяжелой степени в I триместре ассоциирована с развитием плацентарной недостаточности в группе риска ($p=0,021$) и с преждевременными родами в общей группе ($p=0,015$).

В группе низкого риска пациентки с инфекциями мочевыводящих путей во время беременности значимо чаще имели легкую анемию ($p=0,012$). Для тяжелой анемии и для группы риска такая закономерность не отмечалась.

Выводы. Безусловно, неблагоприятно для всех пациенток наличие анемии средней и тяжелой степени с I триместра. Однако легкая анемия для пациенток с отягощенным анамнезом и факторами тромботического риска (группа риска) может стать фактором, предотвращающим потерю плода и плацентарную недостаточность. Возможно, для женщин с факторами риска целесообразно установление более низкого порога нормальных значений гемоглобина во время беременности.

При лечении легкой анемии у женщин без факторов риска целесообразен дифференцированный подход в зависимости от наличия истинного дефицита железа, так как при недифференцированном лечении препаратами железа у них чаще наблюдаются инфекции мочевыводящих путей.

* * *

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК ПРОГРАММ ВРТ

Т.А. Заманская¹, К.Ю. Сагамонова¹, О.С. Золотых¹,
М.В. Левченко¹, Л.Ю. Шабанова¹, А.С. Андрущенко¹,
Э.Ю. Мелконов¹

¹ООО «Центр репродукции человека и ЭКО», Ростов-на-Дону, Россия

Введение. В настоящее время вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) признаны одним из главных инструментов в борьбе с бесплодием (В.С. Корсак, 2018). Эффективность различных методов ВРТ неуклонно растет и на современном этапе достигает более 40%. Общеизвестно, что на окончательные показатели эффективности — «take home baby» — влияют многие факторы, одним из которых является течение, а соответственно и ведение беременности (Г.М. Савельева, 2014; А.Т. Егорова, 2015; О.Ф. Серова, 2018).

Цель исследования — изучение частоты и структуры осложнений беременности, наступившей в результате использования программ ВРТ.

Материал и методы. В исследование включены 140 беременных: 1-я группа ($n=76$), беременность которых наступила в программах ВРТ; 2-я группа ($n=65$) — пациентки высокой группы риска, с беременностью, наступившей в естественном цикле. Все беременные обследованы в полном объеме, предусмотренном приказом Минздрава России от 01.11.12 №572н. Все беременные получали микронизированный прогестерон интравагинально: 1-я группа — 600 мг в день за 6 дней до переноса эмбриона в полость матки до 12 нед, далее 200—400 мг; 2-я группа — 200—400 мг с момента установления факта беременности.

Результаты. Угроза прерывания в структуре осложнений I триместра беременности в обеих клинических группах заняла лидирующее место: в 1-й группе она возникла у 19 (25,0%) пациенток, что было статистически значимо выше, чем во 2-й группе — у 8 (12,3%) ($p<0,05$). В то же время частота истмико-цервикальной недостаточности, потребовавшей наложения кругового подслизистого шва на шейку матки, в обеих группах была сопоставима: в 1-й группе — 3 (3,9%) случая, во 2-й группе — 2 (3,0%).

В то же время во II триместре беременности угроза прерывания наиболее часто возникала у пациенток 2-й клинической группы — в 14 (21,5%) случаях, тогда как в 1-й группе — в 8 (10,5%) ($p<0,03$). В III триместре беременности частота угрозы преждевременных родов в 1-й группе составила 2 (2,6%) случая, во 2-й группе — 9 (13,8%) ($p<0,05$).

Фетоплацентарная недостаточность, сопровождавшаяся задержкой роста плода, в 1-й группе развилась у 1 (1,3%) пациентки, во 2-й группе — у 3 (4,6%).

Практически с одинаковой частотой течение беременности у пациенток обеих клинических групп сопровождали: многоводие в 1-й группе — у 4

(5,2%) пациенток, во 2-й — у 3 (4,6%); а также маловодие в 1-й группе — у 2 (2,6%) обследуемых, во 2-й — у 1 (1,5%).

Беременность завершилась родами в сроке ≥ 37 нед у 69 (90,7%) пациенток 1-й группы и 56 (86%) пациенток 2-й группы. В обеих группах не было ни одного случая сверхранных преждевременных родов.

Выводы. Несмотря на то что беременность, возникшая в результате проведения программ ВРТ, ассоциирована с повышенным риском невынашивания, плацентарной недостаточности и преэклампсии, своевременное выявление и адекватная коррекция факторов риска позволяют эффективно «управлять» течением беременности, смещая акцент на профилактику возникновения осложнений.

* * *

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РЕЗУС-КОНФЛИКТА — СНИЖЕНИЕ РИСКОВ НА ОСНОВЕ ДНК-ТЕСТИРОВАНИЯ РОДИТЕЛЕЙ, ЭМБРИОНОВ И ПЛОДОВ

М.В. Кречмар

Клиника, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Профилактика пренатальной резус-изоиммунизации остается крайне актуальной, гемолитическая болезнь плода диагностируется у 0,6% новорожденных. В группу риска попадает около 9 % беременностей, в том числе после ЭКО. Также в клиники ВРТ обращаются пациенты с целью тестирования и подсадки «безконфликтных» эмбрионов. Достижения современной генетики позволяют оптимизировать программу профилактики пренатальных резус-конфликтов путем поэтапного ДНК-тестирования — генотипирования родителей, пренатальной диагностики по свободной плодной ДНК в крови матери, и тестирования и отбора эмбрионов в циклах ЭКО с ПГД.

Цель исследования — разработка алгоритмов ведения и помощи семьям для снижения риска по развитию пренатального резус-конфликта с применением технологий генетического тестирования при ВРТ.

Материал и методы. На этапе планирования беременности обследованы 82 пары, в которых супруга имела статус Rh(–) или сомнительный. Проведены расчет вероятности на основе генеалогии и генотипирование мужчин, а также и женщин, по гену *RhD*. По генетическому статусу с учетом репродуктивной истории семьи выделены группы высокого, среднего и низкого риска по развитию пренатального резус-конфликта. Определена программа преимплантационной и пренатальной диагностики. В 73 случаях проводился неинвазивный ДНК-тест для типирования гена *RhD* плодного происхождения в крови матери. Три семьи прошли этап подготовки тест-системы

для исследования эмбрионов. В одной семье проведены тестирование и подсадка эмбрионов, гомозиготных по гену *RhD*.

Результаты. Половина плодов у резус-положительных отцов при отрицательном резусе матери может быть резус-отрицательной, при таких беременностях конфликт маловероятен. При отцовском генотипе D/d и вероятности 50:50 положительного и отрицательного статуса для потомства было рекомендовано проведение ДНК-тестирования плода по свободной фрагментированной ДНК материнского и плодного происхождения из сыворотки крови матери. Типирование направлено на выявление гена *RhD* плода, отсутствующего у резус-отрицательной матери.

Для проведения тестирования и отбора эмбрионов по резус-фактору при ЭКО к нам обратились 16 семей с отягощенным акушерским анамнезом. Первым этапом проведены консультация генетика и генотипирование родителей для определения вероятности резус-отрицательных эмбрионов и соответственно возможности ПГД в конкретной семье. В результате возможность ПГД была определена для 5 семей. При исключении такой вероятности вариантом репродуктивного выбора становится применение донорской клетки с геном *RhD* от «отрицательного» мужчины. Такой вариант оказался приемлемым для одной семьи, в которой беременность протекала без осложнений. В других случаях проводится подготовка семейной тест-системы в специализированной лаборатории по ПГД-образцам родителей и членов семьи. Эмбрионы проходили генотипирование — прямую детекцию делеции гена *RhD* каждого в сочетании с косвенными методами. При установленном гомозиготном статусе по наличию делеции тестируемого гена и при отсутствии анеуплоидий эмбрион получал статус «рекомендован к переносу».

Выводы. ДНК-типирование родителей на этапе подготовки к беременности позволяет определить и уменьшить группу высокого риска по пренатальному резус-конфликту. Семьям с гетерозиготным статусом отца и с осложненным анамнезом рекомендуется проводить исследование эмбриональной ДНК в программе ВРТ (ЭКО) с целью отбора и подсадки эмбрионов, гомозиготных по гену *RhD*. Современные ДНК-технологии в области ВРТ позволяют некоторым семьям определить генотип эмбрионов по гену *RhD* с целью получения беременности без риска развития резус-конфликта.

* * *

ПРЕДИКТОРЫ МОНОЗИГОТНЫХ БЕРЕМЕННОСТЕЙ В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Е.Е. Петровская, А.Б. Жабинская

ЦВР «Эмбрио», Минск, Республика Беларусь

Введение. Частота многоплодных беременностей значительно выросла за последние годы, что обусловлено широким использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Стимуляция яичников, перенос 2 эмбрионов и более в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) повышают частоту многоплодия. Селективный перенос одного эмбриона минимизирует риск многоплодия, но не исключает возникновение монозиготных беременностей (МЗБ). Повышенная по сравнению с общепопуляционной частота МЗБ после ВРТ предполагает наличие клинических и эмбриологических факторов риска их возникновения. В работе определена частота МЗБ в программах ЭКО, изучены клинические и эмбриологические особенности пациенток с МЗБ. Выделены предикторы МЗБ, позволяющие выделить группы риска для профилактики многоплодных беременностей после ЭКО.

Цель исследования — определить частоту МЗБ в программах ЭКО и выделить клинические и эмбриологические особенности пациенток с МЗБ.

Материал и методы. Проведено исследование 37 пациенток с МЗБ после ЭКО. Контрольную группу составили 1842 пациентки, беременные после ЭКО, без МЗБ. В группах сравнения проанализированы клинические (возраст, протокол стимуляции, использование донорских половых клеток) и эмбриологические (число и качество полученных ооцитов и эмбрионов, частота манипуляций на оболочке эмбриона, стадия развития эмбрионов для переноса) показатели.

Результаты. Среди 2226 беременных после ЭКО 418 (18,8%) пациенток имели многоплодную беременность. МЗБ были у 37 женщин — 1,66% от всех беременных, что превышает средние значения в белорусской популяции в 4,15 раза. Средний возраст пациенток 32,7 года с МЗБ и 31,6 года в контроле, при этом доля пациенток до 35 лет в группе с МЗБ составила 83,8% (в контроле 77,8%). Стимуляция яичников проводилась с использованием антагонистов ГнРГ в 64,1% циклов с МЗБ, в контроле — 40,1%. Дозовая нагрузка рек-ФСГ в основной группе достоверно ниже контрольных значений — 1393,1 и 1565,4 МЕ соответственно ($p < 0,05$). Число полученных ооцитов 10,3 с МЗБ против 9,1 в контроле, зрелых ооцитов — 8,1 и 7,3 соответственно, число зигот и развивающихся эмбрионов — 6,8 и 5,7, для всех сравнений $p < 0,05$. Хороший эмбриологический прогноз имели 72,2% пациенток с МЗБ и 64,2% контрольной группы. Частота манипуляций на оболочке эмбриона не отличалась в группах сравнения — 51,4% у женщин с МЗБ и 52,6% в контроле. У пациенток с МЗБ перенос эмбрионов на стадии дро-

бления осуществляли в 48,7%, в контроле — 71,9%. Значительно выше доля пациенток с МЗБ с переносом на стадии бластоцисты — 51,3% против 28,1% в контроле. Суммарно среди 1342 беременных пациенток с переносом эмбрионов 18 (1,34%) имели МЗБ, в то время как среди 537 беременных с переносом бластоцист было 19 (3,35%) МЗБ, разница статистически достоверна ($p \leq 0,05$). Отмечена высокая частота МЗБ в программах с использованием донорских половых клеток как ооцитов (5,4% против 2,1%), так и сперматозоидов (18,9 и 10,6% в контроле).

Выводы. Выделены факторы риска МЗБ: молодой возраст пациенток, использование антагонистов ГнРГ и низких доз рек-ФСГ, хороший эмбриологический прогноз, перенос эмбрионов на стадии бластоцисты, использование донорских половых клеток. Пациентки с такими характеристиками требуют особого внимания в программах ЭКО и являются претендентами для селективного переноса одного эмбриона.

* * *

СОМАТИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ, ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ И КАЧЕСТВО СНА ДЕТЕЙ ОТ ИНДУЦИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В ПЕРИОД НОВОРОЖДЕННОСТИ И ДВЕНАДЦАТИ МЕСЯЦЕВ

А.В. Силаева

Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

Введение. Современные результаты исследований о здоровье и развитии детей, рожденных с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), представленные в ряде исследований, разнообразны и противоречивы (Мельник, Иова, Шугарева, 2017). Отмечается недостаток лонгитюдных исследований об особенностях развития детей указанной группы и характеристик психического благополучия в период новорожденности и раннего детства, к которым следует отнести пищевое поведение и качество сна (Rumbold, 2017).

Цель исследования — изучение особенностей соматического здоровья и психического развития детей, зачатых посредством ЭКО и естественно.

Материал и методы. Выборка включала 200 женщин с естественной беременностью (1-я группа) и 140 женщин с индуцированной беременностью методом ЭКО (2-я группа), их новорожденные дети. Информация о протекании родов и состоянии здоровья новорожденных (срок гестации, на котором произошли роды, рост, масса тела новорожденного) получена из медицинских карт рожениц, сведения о здоровье ребенка в период 12 мес — из медицинских карт детей. Все данные были получены с соблюдением процедуры сбора информированного согласия. Информация об особенностях кормле-

ния ребенка и качестве сна была получена с помощью опросника для родителей об особенностях кормления и сна в 1-й год жизни ребенка. Статистические методы: описательная статистика, *U*-критерий Манна—Уитни.

Результаты. Роды в 1-й группе в среднем произошли на 40 ± 1 -й неделе, во 2-й группе — на 37 ± 2 нед гестации, средняя масса тела новорожденных 1-й группы равна 3482 ± 519 г, средняя масса тела детей 2-й группы — 2973 ± 683 г. Средний рост детей в 1-й группе составляет $52,935 \pm 2,7$ см, во 2-й группе — $50,940 \pm 3,5$ см. Существуют статистически значимые различия между группами детей, рожденных от естественной и индуцированной беременности по сроку гестации, на котором произошли роды, масса тела и рост новорожденных ($p < 0,05$). Дети, рожденные от индуцированной беременности, в среднем рождены на сроке 37 нед и имеют показатели роста и массы тела ниже, чем у детей, рожденных от спонтанной беременности. Большинство детей в обеих группах не были госпитализированы за период 12 мес, однако у большинства детей (76% детей 1-й группы и 72% детей 2-й группы) наблюдались ОРВИ. Средние значения трудностей кормления и сна у детей обеих групп находились в пределах нормы, при этом значимых различий между детьми 1-й и 2-й групп обнаружено не было.

Выводы. Обнаружены значимые различия в сроке гестации, массе тела и росте новорожденных в зависимости от типа беременности. Большинство детей обеих групп в возрасте 12 мес не имели значительных проблем со здоровьем, приводящим к госпитализации, однако у большинства детей в 1-й и 2-й группе отмечались ОРВИ. Средние значения трудностей кормления и сна у детей обеих групп находились в пределах нормы, при этом значимых различий между детьми обеих групп не обнаружено.



РИСКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ ВРТ

КУМУЛЯТИВНАЯ ЧАСТОТА НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАКТИКИ СЕГМЕНТАЦИИ ЦИКЛОВ ЭКО

А.А. Пестрякова¹, О.Н. Булдина², Е.Н. Овсянникова¹,
М.Т. Тугушев²

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

²Кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии
и генетики Самарского государственного медицинского университета,
Самара, Россия

Введение. С каждым годом увеличивается доля сегментированных циклов. Перенос эмбрионов в криоцикле, при условии стабильно работающей программы витрификации эмбрионов, позволяет избежать нежелательных последствий развития синдрома гиперстимуляции яичников, снизить процент неудач имплантации по причине повышения уровня прогестерона и низкого качества эндометрия, а также обеспечить возможность отсроченного деторождения по ряду других, в том числе немедицинских проблем. Однако мы теряем результаты этих циклов при ежегодном подсчете частоты наступления беременности, так как традиционно этот показатель рассчитывается в циклах ЭКО/ИКСИ на проведенные переносы. В связи с этим актуально рассчитывать совокупный показатель — кумулятивную частоту наступления беременности (КЧНБ), выбрав из множества способов расчета наиболее удобный. В настоящий момент не существует единого взгляда на то, каким именно образом следует рассчитывать КЧНБ: на количество переносов, на количество начатых циклов (все введенные в программу пациентки, вне зависимости от того, была ли по итогу стимуляции проведена трансвагинальная пункция), на количество проведенных трансвагинальных пункций или же на количество клинических беременностей, полученных с одной стимуляции по каждой участвующей в анализе пациентке.

Цель исследования — рассчитать кумулятивную частоту наступления беременности в период с 2014 по 2018 г. включительно в лаборатории ВРТ Медицинской компании ИДК ГК «Мать и Дитя», а также проиллюстрировать изменение частоты многоплодия за тот же период.

Материал и методы. Для расчета КЧНБ использовали отношение всех беременностей, полученных в анализируемом периоде, к числу проведенных трансвагинальных пункций, выраженное в процентах. Прежде всего было необходимо посчитать число всех проведенных пункций в каждом из годов,

их исходы (имеются в виду переносы в свежем цикле, сегментации, снятия), число всех полученных беременностей. Используя упомянутую выше формулу, рассчитывалась КЧНБ.

Доля многоплодных беременностей рассчитывалась как отношение числа беременностей более чем одним плодом к общему числу клинических беременностей, полученных в исследуемом периоде, выраженное в процентах.

Результаты. За последние 5 лет количество переносов, проводимых в свежем цикле, снизилось на 33%, в то время как доля сегментаций увеличилась в 5 раз. По нашим данным, итогом проведения 883 ТВП в 2014 г. стало получение 461 клинической беременности (КЧНБ=52,21%), 869 ТВП за 2015 г. — 452 беременности (КЧНБ=52,01%), 884 ТВП в 2016 г. — 506 беременностей (КЧНБ=57,24%), 1121 ТВП в 2017 г. — 607 беременностей (КЧНБ=54,15%), 651 ТВП за 2018 г. — 363 беременности (КЧНБ=55,76%).

Частота многоплодных беременностей в 2014 г. составила 13,9%, в 2015 г. — 10,9%, в 2016 г. — 6,7%, в 2017 г. — 6,6%, в 2018 г. — 6,3%.

Выводы. КЧНБ за исследуемый период остается примерно постоянной (прирост в 2018 г. относительно 2014 г. составил 8%). Кроме того, значительно снизился процент многоплодных беременностей за счет тенденции к переносу одного эмбриона. Все вышеупомянутое свидетельствует о том, что сегментация позволяет добиться хорошей кумулятивной частоты наступления беременности без увеличения риска многоплодия.

* * *

СРАВНИТЕЛЬНАЯ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ПЕРЕНОСОВ В СВЕЖЕМ ЦИКЛЕ И ПРИ ПЕРВОМ ПЕРЕНОСЕ РАЗМОРОЖЕННЫХ ЭМБРИОНОВ В СЕГМЕНТИРОВАННОМ ЦИКЛЕ ПРИ РИСКЕ СГЯ

О.В. Тюмина, И.В. Моисеева, Д.Н. Власов

ГБУЗ МЦ «Династия», Самара, Россия

Введение. Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) — наиболее частое осложнение программ ВРТ. С внедрением витрификации эмбрионов одной из стратегий предотвращения СГЯ стала отмена переноса с криоконсервацией всех эмбрионов («freeze all»). Показана сходная (Z. Li и соавт., 2019) и даже более высокая (Z. Peng и соавт., 2019) кумулятивная частота живорождения при использовании «freeze all» по сравнению со «свежим» переносом у женщин с числом ооцитов более 15. В метаанализе M. Roque и соавт. (2019) более высокая частота живорождения показана при селективных переносах криоконсервированных эмбрионов по сравнению со свежими у женщин с избыточным ответом на стимуляцию. Наконец, J. Bosdou и соавт. (2019) в своем метаанализе показали более высокую частоту живорождения у женщин с ри-

ском СГЯ при «freeze all» уже при первом криопереносе по сравнению только со свежим переносом эмбрионов.

Цель исследования — выяснить эффективность первого криопереноса в случае «freeze all» сравнительно с переносом эмбрионов в свежем цикле ЭКО при получении у пациенток больше 15 ооцитов в нашем центре.

Материал и методы. В анализ вошли результаты циклов ЭКО и ИКСИ, прошедшие в ГБУЗ МЦ «Династия» в 2016—2018 гг., в которых было получено более 15 ооцитов. Общее число циклов составило 753, из них в 378 случаях перенос эмбрионов был проведен в свежем цикле, в 375 случаях была применена стратегия «freeze all» с последующим переносом размороженных эмбрионов (FET). Оценивались параметры частоты наступления клинической беременности на перенос и частота родов. В сравнительный анализ вошли результаты только свежих переносов и только первого FET после «freeze all». Для статистической обработки использовались критерии χ^2 и Манна—Уитни.

Результаты. Средний возраст, продолжительность бесплодия, доля первичного бесплодия не отличались и составили $31,7 \pm 4,4$ и $31,2 \pm 3,9$, $5,2 \pm 3,5$ и $5,0 \pm 3,4$ года, 49 и 49% для свежего и сегментированного циклов. В группе FET количество полученных ооцитов и переносимых эмбрионов было достоверно выше: $24,0 \pm 6,2$ и $18,3 \pm 2,4$; $1,8 \pm 0,5$ и $1,5 \pm 0,5$; $p \leq 0,001$. Частота клинической беременности и частота родов в группах свежего ПЭ и FET составила 44,2% против 48,5%; $p=0,469$ и 34,4% против 35,2%; $p=0,666$ (167 и 182 клинические беременности, 130 и 132 родов соответственно).

Выводы. По нашим данным, стратегия «freeze all» и сегментированный цикл позволяют существенно снизить риск развития СГЯ при числе полученных ооцитов более 15, а также несколько улучшить показатели частоты клинической беременности и родов уже при первом ПРЭ, в том числе за счет возможности переноса большего числа эмбрионов.



АНЕСТЕЗИЯ ДЛЯ ВРТ

НАШ ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ СПИНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ОПЕРАЦИИ ОТКРЫТОЙ БИОПСИИ ЯИЧЕК

С.М. Арабаджан, К.Ю. Сагамонова, С.Н. Пивоварчик,
А.Н. Шестель, А.А. Пога

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

Введение. С развитием вспомогательных репродуктивных технологий возможности лечения мужчин с азооспермией значительно расширились. Вероятность успешного оплодотворения яйцеклетки оказалась одинаковой при использовании сперматозоидов эякулята и сперматозоидов, полученных хирургическим путем из яичек. Получение сперматозоидов при азооспермии в большинстве случаев производится при помощи биопсии придатка яичка или яичка. Для обезболивания этих операций используются различные виды анестезиологического пособия, однако преимущества регионарных методов обезболивания, по нашему мнению, уже давно не вызывают сомнения.

Цель исследования — сравнительное изучение двух видов анестезии, а именно, тотальной внутривенной анестезии и спинальной анестезии, при проведении открытой биопсии яичек у мужчин с бесплодием.

Материал и методы. Обследованы 125 мужчин с бесплодием, которым была выполнена операция открытой биопсии яичек. Пациентам 1-й группы (38 мужчин) проводилась тотальная внутривенная анестезия (ТВА) по общепринятой методике с использованием фентанила, сибазона, пропофола и кетамина. Во 2-й группе (87 мужчин) проводилась спинальная анестезия без предварительной премедикации, с использованием бупивакаина в дозе 0,5% 10—15 мг, уровень пункции L2—L4. Степень анестезиологического риска в обеих группах не превышала 1—2 по ASA. Возраст пациентов 24—57 лет в обеих группах. Длительность операции 57—147 мин. Независимо от проводимого обезболивания всем пациентам проводились лечебно-диагностические мероприятия: 1) мониторинг АД, ЧСС и пульсоксиметрия каждые 3—5 мин; 2) преинфузия кристаллоидов в объеме 500 мл и во время операции 500 мл; 3) постоянная ингаляция увлажненного кислорода во время операции.

Результаты. До операции состояние пациентов в обеих группах оценивали как удовлетворительное, отмечались стабильные показатели гемодинамики без нарушений функции жизненно важных органов и систем. При проведении ТВА у всех пациентов обеих групп наблюдались стабильные гемодинамические показатели, однако у 7 мужчин 1-й группы во время анестезии и в раннем послеоперационном периоде отмечались подъемы АД в пределах

137—145 мм рт.ст. и тахикардия до 97 уд/мин, время пробуждения у пациентов 1-й группы составило 47—58 мин. Во 2-й группе пациентов спинальная анестезия вызывала достаточный моторный и сенсорный блок, не требовала дополнительного введения опиоидов и стабильные гемодинамические показатели как во время, так и в послеоперационном периоде. Кроме того, пациенты 2-й группы отмечали хорошее самочувствие и отсутствие каких-либо жалоб во время и после операции.

Выводы. Результаты исследований позволяют сделать вывод о том, что оба метода анестезии показали достаточный уровень защиты от хирургической агрессии и могут быть использованы при операции открытой биопсии яичек, однако проведение спинальной анестезии обеспечивает более стабильные показатели гемодинамики, хорошее самочувствие и отсутствие жалоб, в условиях ТВА удлиняются сроки пробуждения.

* * *

ОБЕЗБОЛИВАНИЕ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ ЯИЧЕК

**С.М. Арабаджан, К.Ю. Сагамонова, А.Н. Шестель,
С.Н. Пивоварчик**

Центр репродукции человека и ЭКО, Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Современный алгоритм обследования мужского бесплодия включает исследование сперматозоидов, в связи с чем для выполнения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) проводится аспирационная биопсия яичка. Вероятность успешного оплодотворения яйцеклетки оказалась одинаковой при использовании сперматозоидов эякулята и сперматозоидов, полученных хирургическим путем из ткани яичек. Для обезболивания данной операции преимущественно используется тотальная внутривенная анестезия. В отечественной и зарубежной литературе имеются данные об использовании кетофола (кетамин и пропофол), с преимуществами каждого из препаратов — минимальное угнетение дыхания, стабильность гемодинамических показателей и достаточно быстрое восстановление сознания без каких-либо психотических реакций (В. Fridtberg, 2003; М.Н. Мустафаева, В.М. Мизиков, 2009).

Материал и методы. Проведен анализ анестезиологического обеспечения 127 мужчин с бесплодием, которым проведена аспирационная биопсия яичек. Всем пациентам обеих групп использовали тотальную внутривенную анестезию (фентанил, сибазон, атропин). В 1-й группе ($n=94$) для обезболивания использовали пропофол в дозе 120—140 мг, а затем болюсно по 20—30 мг, при этом общая доза составила 150—570 мг. Во 2-й группе использовали

пропофол в дозе 120—140 мг, а затем болюсно вводился кетамин по 30—50 мг. Доза кетамина подбиралась индивидуально в зависимости от длительности манипуляции. Возраст пациентов 24—57 лет в обеих группах. Степень анестезиологического риска не превышала 1—2 по АСА. Длительность операции составила 3—15 мин. Всем пациентам проводились мониторинг АД, ЧСС, частоты дыхания и пульсоксиметрия.

Результаты. У всех обследованных отмечались лабораторные и гемодинамические показатели в пределах возрастной нормы. Результаты исследований показали, что у всех пациентов независимо от метода обезболивания отмечались стабильные гемодинамические показатели во время и после операции. Все пациенты в обеих группах отмечали хорошее самочувствие и отсутствие жалоб.

Выводы. Анализ полученных данных свидетельствуют о том, что оба метода обезболивания при аспирационной биопсии яичек позволяют обеспечить адекватную седацию и аналгезию, причем все пациенты отмечают хорошее самочувствие и отсутствие жалоб во время и после операции.

* * *

ОСОБЕННОСТИ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ ПУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ

**С.М. Арабаджан, К.Ю. Сагамонова, С.Н. Пивоварчик,
Т.Н. Казанцева, А.А. Пога**

Центр репродукции человека и ЭКО, Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Основной задачей анестезиологического обеспечения малоинвазивных процедур является достижение уровня седации, аналгезии, комфортного выхода из наркоза при минимальном риске побочных эффектов от используемых анестетиков. Для проведения анестезии при операции трансвагинальной пункции яичников (ТВПЯ) нами используется тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола и кетамина. Мы считаем, что обезболивание с помощью севорана нежелательно, так как забор клеток производится в непосредственной близости от маски наркозного аппарата и газообразный анестетик может неблагоприятно воздействовать на состояние яйцеклеток.

Цель исследования — оценить эффективность метода обезболивания операции ТВПЯ с помощью пропофола и кетамина.

Материал и методы. В исследование включены 577 пациенток, которым проводилась ТВПЯ. Для премедикации вводится сибазон и фентанил, для обезболивания использовали пропофол в дозе 200 мг (1-я группа, $n=332$), если отмечаются технические сложности — болюсно вводится кетамин (кетопол) по 20—30 мг (2-я группа, $n=255$). Общая доза кетамина подбиралась индивидуально и в зависимости от длительности манипуляции. Всем паци-

енткам проводился кардиомониторинг (АД, ЧСС, пульсоксиметрия). Возраст пациенток в обеих группах от 20 до 47 лет, риск анестезии соответствовал 1—2 классу по ASA, длительность процедуры ЭКО составила 3—25 мин.

Результаты. У обследуемых 1-й группы наблюдались кратковременные периоды дозозависимой гипотензии и угнетения дыхания со снижением SO_2 до 90—92% (в пределах 10—20 с). У пациенток 2-й группы с использованием кетофола гемодинамические и газообменные функции были стабильные (SO_2 находилась в пределах 97—99%). Время восстановления сознания у пациенток составило 3—7 мин, а во 2-й — 5—9 мин. У всех обследуемых 2-й группы отмечались стабильные показатели гемодинамики, газообменные функции легких (SO_2 находилась в пределах 97—99%).

Выводы. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что использование обоих методов обезболивания, с использованием пропофола и кетамина, при трансвагинальной пункции яичников позволяет обеспечить адекватную седацию и аналгезию. При технически сложных и длительных манипуляциях более предпочтительно использование кетофола.

* * *

ПОВЫШЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ГИСТЕРОРЕЗЕКТОСКОПИИ

С.М. Арабаджан, К.Ю. Сагамонова, С.Н. Пивоварчик¹

¹Центр репродукции человека и ЭКО, Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Успехи развития эндоскопических технологий в хирургии дали возможность проведения диагностики и коррекции различной патологии, уменьшив частоту радикальных хирургических вмешательств. Это диктует необходимость разработки стратегии безопасности анестезии при операции гистерорезектоскопии, которая может сопровождаться рядом потенциально возможных осложнений (травматические повреждения, отек легких, отек мозга, гипергидратация и гипергликемия). Принцип метода заключается в необходимости адекватного расширения полости матки раствором, что позволяет с высокой степенью точности диагностировать патологический процесс и провести коррекцию перед проведением программы ЭКО.

Материал и методы. Проведено 178 анестезий при гистерорезектоскопии у пациенток с бесплодием. Всем пациенткам применялась тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола, кетамина, фентанила и сибазона. Длительность операции составила 25—78 мин, общая кровопотеря 15—87 мл. Во время операции каждые 3—5 мин исследовали уровень гликемии (с помощью портативного глюкометра) и каждые 5—7 мин определяли водный баланс (объем глюкозы, вводимой внутриматочно через гистероскоп и выводимой из полости матки).

Результаты. Проведенные исследования позволили выработать алгоритм при проведении гистерорезектоскопии. 1. При проведении гистерорезектоскопии необходим тщательный контроль за расходом объема вводимого внутриматочно раствора глюкозы и выводимого из полости матки. При положительном водном балансе более 700 мл проводится коррекция, а нередко, прекращение операции. 2. При высокой гипергликемии — использование инсулина. 3. Обеспечить качественный состав инфузионной терапии, и особенно темп инфузий (в зависимости от регулярно подсчитываемого водного баланса). Использование данного алгоритма позволило избежать описанных в литературе осложнений.

Выводы. Анализ наблюдений показал, что использование данного алгоритма действий при проведении гистерорезектоскопии способствует благоприятному течению анестезиологического пособия и своевременной коррекции возможных осложнений периоперационного периода.

* * *

АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ НА ЭТАПЕ ПОЛУЧЕНИЯ ООЦИТОВ В УСЛОВИЯХ АНЕСТЕЗИИ

И.А. Ушаков¹, В.М. Литвиненко¹, Д.А. Кочурина²,
Е.В. Проскурнина²

¹Клиника «Москворечье», Москва, Россия;

²Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Введение. Важным условием при использовании любых методов анестезии является снижение лекарственной нагрузки, связанной с применением анестетиков и анальгетиков, чтобы свести к минимуму токсическое действие на яйцеклетку. Трансвагинальную пункцию яичников (ТВП) проводят, используя пропофол, — внутривенный короткодействующий анестетик, или севофлуран, — средство для ингаляционного наркоза. При малом числе фолликулов возможно проведение процедуры без анестезии. Для севофлурана описаны кардиопротективные и нейропротективные эффекты за счет клеточного феномена — прекондиционирования, однако механизм этого прекондиционирования остается неясным.

Цель исследования — выявить изменения антиоксидантного профиля фолликулярной жидкости в зависимости от применяемого при ТВП препарата для анестезии — пропофола и севофлурана.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 30 пациенток, которым проводилась трансвагинальная пункция яичников в отделении экстракорпорального оплодотворения клиники «Москворечье». В зависи-

мости от проводимого вида анестезии пациентки были разделены на три группы, из них: без анестезии — 10 пациенток, с использованием пропофола — 10, с использованием севофлурана — 10. Все пациентки были со сниженным овариальным резервом и сопоставимы по основным физиологическим параметрам. Исследования проводили на приборе Lum-5773 («ДИСофт», Россия). Антиоксидантный профиль регистрировали при помощи люминол-активированной хемилюминесценции с использованием 2,2'-азобис(2-амидинопропан)дигидрохлорида в качестве источника радикалов по оригинальной методике.

Результаты. Из хемилюминограмм рассчитывали площадь подавления свечения (S), характеризующую емкость сильных антиоксидантов фолликулярной жидкости. По этой методике также исследовали собственную антиоксидантную емкость пропофола и севофлурана, которые, как оказалось, характеризуются выраженными антиоксидантными свойствами. Пациентки без анестезии составили контрольную группу. Показатель площади подавления свечения (S) контрольной группы и групп пропофола и севофлурана сравнивали между собой и с референтным интервалом, определенным ранее для плазмы крови, 195—405 усл. ед. В каждой из групп были случаи нормальной, сниженной или повышенной антиоксидантной емкости, но в среднем по группам антиоксидантная емкость группы севофлурана превышала показатели для группы контроля и пропофола (**таблица**) и показатели референтного интервала. Значимые различия были получены между контрольной группой и группой севофлурана ($p < 0,1$)

	S _{среднее} (среднеквадратичное отклонение)
Группа контроля (без анестезии)	341 (81)
Группа пропофола	285 (67)
Группа севофлурана	470 (95)

Выводы. Согласно полученным данным, пропофол оказывает на антиоксидантный профиль фолликулярной жидкости менее выраженное влияние, чем севофлуран. Поскольку применение севофлурана приводит к повышению антиоксидантной емкости фолликулярной жидкости, возможно, это является звеном механизма прекондиционирования.



МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СПЕРМАТОЗОИДАХ У МУЖЧИН С ОЖИРЕНИЕМ

А.А. Артамонов¹, С.В. Боголюбов², А.В. Астахова¹,
В.А. Дмитриев¹, Я. Бошар¹, И.И. Витязева², Т.В. Мун²

¹ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет»
Минздрава России, Тверь, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Введение. В 2016 г. около 11% взрослых мужчин планеты имели ожирение и 39% избыточную массу тела (информационный бюллетень ВОЗ, октябрь 2017). По данным R. Mushtaq (2018), ожирение у мужчин ухудшает исходы программ ЭКО. Взаимосвязь между ожирением и показателями спермы, по данным имеющихся исследований, крайне противоречива: по мнению одних авторов, ожирение влияет на параметры спермы, другие исследователи таких изменений не находят (A. MacDonald, 2010; J. Chavarro, 2010).

Цель исследования — изучить ультраструктурные изменения в сперматозоидах по данным электронной микроскопии сперматозоидов у мужчин с ожирением.

Материал и методы. В исследование были включены 50 мужчин, обратившихся в клинику по причине мужского бесплодия. Мужчины были разделены на две группы в зависимости от значений ИМТ. Основную группу составили 16 (32%) мужчин с ожирением (ИМТ >30 кг/м²) в возрасте 34,48±5,68 года, длительность бесплодия составила 3,72±2,94 года. Контрольную группу составили 34 мужчины с нормальной массой тела (ИМТ: 18,5—24,99 кг/м²), средний возраст 34,33±6,49 года, длительность бесплодия — 4,16±3,36 года. Статистической разницы значений возраста и длительности бесплодия в исследуемых группах не выявлено.

Критериями исключения являлись азооспермия, наличие генетических факторов мужского бесплодия, варикоцеле, инфекции половой системы. Всем мужчинам было проведено физическое обследование, которое включало измерение роста и массы тела с расчетом ИМТ, УЗИ органов мошонки и предстательной железы. Спермограмма выполнялась в соответствии с критериями 5-го издания ВОЗ. Электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов выполнялось НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ (д.м.н. Е.Е. Брагина).

Данные, полученные в результате исследования, были обработаны с использованием стандартных статистических программ Microsoft Excel, SPSS. Данные в тексте представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое, σ — среднеквадратическое отклонение. Сравнение двух независимых групп по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием критерия Манна—Уитни и критерия χ^2 . Различия считаются статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. При оценке электронной микроскопии было выявлено, что у мужчин с ожирением акросома уменьшенных размеров встречается достоверно чаще, чем у мужчин с нормальной массой тела ($66,89 \pm 12,68$ и $57,62 \pm 15,39$ кг/м², $p = 0,046$). Кроме того, мужчины с ИМТ > 30 кг/м² имели интактных головок у сперматозоидов меньше, чем в контрольной группе ($4,86 \pm 4,87$ и $7,76 \pm 6,1$), но данный результат недостоверный $p = 0,061$. Другие ультраструктурные параметры (количество сперматозоидов с прореагировавшей акросомой, неконденсированным хроматином, строение аксонемы) статистически значимых различий между исследуемыми группами не имеют.

Выводы. Патология акросомы и головок сперматозоидов, выявленная при электронно-микроскопическом исследовании, ассоциирована с ожирением у мужчин. Выявленные изменения могут быть причиной снижения оплодотворяющей способности сперматозоидов и фертильности мужчин с ожирением.

* * *

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ПРОГРАММ ВРТ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ТЕСТОВ СПЕРМАТОЗОИДОВ

С.В. Боголюбов¹, И.И. Витязева², Т.В. Мун², Р.Ю. Лютый³,
В.А. Дмитриев⁴, Якуб Бошар⁴

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России, Тверь, Россия;

²ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГК «Мать и дитя», Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России, Тверь, Россия

Введение. В докладе представлены современные данные применения теста на связывание сперматозоидов с гиалуроновой кислотой (НВА-тест), направленные на повышение результативности программ ВРТ в парах с бесплодием, обусловленным мужским фактором.

Цель исследования — представлена оценка результатов НВА-теста у пациентов с нормозооспермией и с патозооспермией, продемонстрированы данные о наличии или отсутствии связи между показателями НВА-теста и основными данными семиологического анализа: концентрацией, подвижностью и морфологией сперматозоидов, а также таких важных для исходов циклов ЭКО параметров генетического материала сперматозоидов, как фрагментация ДНК, конденсация хроматина и анеуплоидии.

Выводы. На основании собственных данных обсуждены возможные предикторные критерии спермограммы для проведения НВА-теста, а также подходы к терапии мужского фактора бесплодия, которые помимо других параметров спермы улучшают и показатели НВА-теста.

* * *

ДНК-ФРАГМЕНТАЦИЯ У МУЖЧИН С ПАТОСПЕРМИЕЙ

Е.С. Бугримова¹, С.В. Ломтева¹, К.Г. Савикина¹, А.Н.Шестель¹,
А.С. Зейнулабидова², М.А. Максимова², И.Б. Крутяшая²,
Г.А.Чурюмова², А.С. Чегодарь², К.Ю. Сагамонова¹

¹ООО «Центр репродукции человека и ЭКО», Ростов-на-Дону, Россия;

²ООО «Лабораторные технологии», Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Аномалии в структуре хроматина и целостности ДНК могут приводить к нарушениям оплодотворения, развития эмбриона, отсутствию имплантации, привычному невынашиванию. Поэтому для оценки нормальной репродуктивной функции мужчины необходим анализ ДНК-фрагментации сперматозоидов.

Цель исследования — определить взаимосвязь показателей фрагментации ДНК и характеристик стандартной спермограммы: концентрации, подвижности, морфология.

Материал и методы. В исследование включены 923 мужчины, проходившие обследование в ООО «Центр репродукции человека и ЭКО» и ООО «Лабораторные технологии» в Ростове-на-Дону с 2016 по 2019 г. Проведен стандартный анализ эякулята-спермограммы с морфологией по Крюгеру, согласно ВОЗ 5, с дополнительным исследованием ДНК-фрагментации сперматозоидов методом TUNEL. По результатам анализа пациенты были включены в следующие группы: уровень фрагментации ДНК менее 15% (низкий, 1-я группа) был выявлен — у 254 (27,5%) мужчин, 15—30% (средний, 2-я группа) — у 472 (51,1%) обследуемых, более 30% (высокий, 3-я группа) соответственно у 197 (21,4%).

Результаты. При анализе эякулята мужчин с нарушением морфологии по Крюгеру установлено: из 292 образцов с количеством нормальных сперматозоидов от 0 до 1%, у 116 (40%) выявлена высокая степень ДНК-фраг-

ментации сперматозоидов, средняя степень установлена у 132 (45%) обследуемых. При этом низкая степень фрагментации (норма) была установлена лишь у 44 (15%) пациентов.

В группе обследуемых с показателями нормальных сперматозоидов по критериям Крюгера от 2 до 3 ($n=432$) у 61 (26%) мужчины выявлена высокая степень ДНК-фрагментации сперматозоидов, у 231 (53%) — средняя, у 140 (32%) — низкая.

В наиболее благоприятной по критериям Крюгера группе пациентов (с долей нормальных сперматозоидов от 4% и более) из 199 обследуемых всего у 17 (8%) мужчин регистрировалась высокая степень ДНК-фрагментации, что в 5 и 3,3 раза было соответственно ниже, чем в 1-й и 2-й группах. Средняя степень ДНК-фрагментации сперматозоидов у обследуемых этой группы регистрировалась у 101 (51%) пациента, низкая — у 81 (41%).

При установленной астенозооспермии (PR сперматозоидов менее 32%), показатели высокой степени ДНК-фрагментации были в 3,8 раза, а при олигозооспермии (менее 15 млн сперматозоидов в 1 мл) в 4 раза выше по сравнению нормозооспермией. Максимальное количество обследуемых с высокой степенью ДНК-фрагментации сперматозоидов регистрировалось в группе мужчин с олигоастенотератозооспермией — 70 (61%) пациентов из 115, включенных в исследование.

Выводы. Установлено, что в группах пациентов с различными формами патоспермии наблюдается значительное повышение уровня фрагментации ДНК сперматозоидов по сравнению с нормой, что является неблагоприятным фактором реализации репродуктивной функции.

* * *

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПОЛУЧЕНИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ ПРИ АЗООСПЕРМИИ

Н.Г. Гасанов, С.И. Гамидов, А.Ю. Попова, Р.И. Овчинников, Т.В. Шатылко

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

Введение. Биопсия яичка и/или придатка яичка — метод получения сперматозоидов, пригодных для интрацитоплазматической инъекции (ICSI), который в большинстве случаев показан мужчинам с азооспермией, стремящимся к биологическому отцовству.

Цель исследования — оценка результатов использования хирургических методов получения сперматозоидов у пациентов с разными видами азооспермии.

Материал и методы. Проведена оценка частоты получения сперматозоидов при биопсии яичка у 754 пациентов, а также частоты рождения детей после ICSI с использованием сперматозоидов, полученных с помощью методов хирургической экстракции и аспирации.

Результаты. В нашу базу данных вошли 813 попыток хирургического получения сперматозоидов. Пятидесяти пяти мужчинам была выполнена повторная биопсия, еще 4 пациентам было произведено две повторных попытки. У 538 (71,3%) пациентов на основании дооперационных клинических данных была предварительно диагностирована необструктивная азооспермия, у других — обструктивная азооспермия. Тип азооспермии устанавливали окончательно лишь после получения результатов гистологического исследования: доля необструктивной азооспермии в нашей выборке оказалась выше и составляла 87,4%. У 131 пациента исходные клинические данные не позволили верно установить форму азооспермии. Общая частота получения сперматозоидов составила 40,9%, при необструктивной азооспермии — 31,1%, при обструктивной азооспермии — 100%. Частота рождения детей составила 17,5%. При необструктивной азооспермии этот показатель составил 12,9%, а при обструктивной азооспермии — 45,8%. У 18,9% пациентов удалось добиться положительного репродуктивного результата: в паре родился ребенок. Нежелательные явления II степени по Клавьену—Диндо (гематома, орхоэпидидимит) встречались только в 12 (1,5%) случаях. Отмечено 1 осложнение III степени: одному пациенту в хирургическом отделении по месту жительства была выполнена орхэктомия в связи с гематомой.

Выводы. Методы хирургического получения сперматозоидов безопасны и позволяют обрести биологическое потомство мужчинам, которые ранее считались безусловно стерильными.

* * *

СУТОЧНАЯ И СЕЗОННАЯ ВАРИАбельНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭЯКУЛЯТА У ДОНОРОВ СПЕРМЫ

И.А. Корнеев, Р.Д. Зассеев, О.Б. Пашина

Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург,
Россия

Введение. Закономерности изменения показателей эякулята у мужчин изучены недостаточно полно. Мнения специалистов о наличии сезонной и суточной вариабельности показателей эякулята противоречивы. В программах ВРТ часто используется донорская сперма, оптимальный режим работы доноров для получения спермы наивысшего качества не определен.

Цель исследования — изучить суточную и сезонную вариабельность показателей эякулята в когорте мужчин—доноров спермы.

Материал и методы. Ретроспективно изучено 1252 порции спермы 39 доноров в Международном центре репродуктивной медицины в Санкт-Петербурге. Произведена сравнительная оценка показателей объема эякулята, концентрации и общего числа сперматозоидов, а также доли и количества прогрессивно подвижных сперматозоидов в зависимости от времени суток, месяца и времени года, в которые были получены порции спермы.

Результаты. Выявлена высокая вариабельность всех параметров эякулята у каждого из доноров. Порции эякулята, полученные после 15.00 по сравнению с порциями, сданными в первой половине дня, имели больший объем ($p < 0,0001$), общее число сперматозоидов ($p = 0,0003$) и количество прогрессивно подвижных сперматозоидов ($p = 0,078$). В зимние месяцы средние значения объема эякулята были выше, чем весной и осенью ($p = 0,012$ и $p = 0,082$ соответственно). Наиболее высокую концентрацию сперматозоидов в сперме доноров наблюдали в январе, а наименьшую — в июле.

Выводы. Выявлена суточная и сезонная вариабельность показателей эякулята доноров спермы. Полученные данные следует учитывать при отборе кандидатов в доноры спермы и планировании режима их работы, а также принимать во внимание при интерпретации спермограмм при обследовании мужчин по поводу бесплодия.

* * *

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МИКРО-ТЕСЕ У БОЛЬНЫХ С АЗООСПЕРМИЕЙ ПОСЛЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИО-ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

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

Отделение андрологии и урологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Сегодня в мире ежегодно выявляют более 18 млн новых случаев онкологических заболеваний. По данным 2017 г., в России на онкологическом учете состоят 3 млн 630 тыс. человек. Криоконсервация сперматозоидов является стандартным вариантом сохранения фертильности у мужчин перед онкологической химио-лучевой терапией. В большинстве случаев последняя приводит к тяжелой олигоастенотератозооспермии или азооспермии.

Цель исследования — оценка эффективности выполнения открытой микрохирургической биопсии яичек (микро-ТЕСЕ) у пациентов с азооспермией после онкологической химио-лучевой терапии.

Материал и методы. Двадцать восемь мужчин в возрасте от 29 до 47 лет (в среднем $36,3 \pm 5,1$ года) обратились в отделение андрологии с азооспермией после химио-лучевой терапии по поводу рака яичка — 12 (42,9%) пациентов,

онкологического заболевания крови — 9 (32,1%) и другой локализации — 7 (25%). Ранее 4 (14,3%) больным была выполнена биопсия яичек, при которой сперматозоидов не обнаружено. После комплексного андрологического обследования, включавшего анализ жалоб, сбор анамнеза, физикального обследования, исследования уровня гормонов крови и ингибина В, УЗИ органов мошонки, всем пациентам была выполнена микро-ТЕСЕ с оценкой эмбриологом содержимого семенных канальцев, криоконсервацией пригодных для программ ВРТ сперматозоидов и последующим гистологическим исследованием ткани яичка. Статистический анализ выполнялся с применением пакета программ Statistica 10,0 ($p < 0,05$).

Результаты. Средний уровень ФСГ составил от 6,38 до 24,8 мМЕ/л (в среднем $19,34 \pm 2,8$ мМЕ/л), уровень ЛГ составил от 3 до 17 мМЕ/л (средний уровень $11,43 \pm 4,3$ мМЕ/л), уровень тестостерона от 5,9 до 16,4 нмоль/л (средний уровень $11,05 \pm 6,2$ нмоль/л). У 8 (28,5%) больных были обнаружены и криоконсервированы подвижные, морфологически нормальные сперматозоиды, пригодные для программ ВРТ, у 1 (3,6%) больного — морфологически измененные, непригодные для оплодотворения и криоконсервации, у 19 (67,9%) больных сперматозоидов не обнаружено. Осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде не наблюдалось. Две супружеские пары (7,1%) вступили в программу ВРТ, у одной пары программа закончилась рождением здорового ребенка.

Выводы. Влияние химио-лучевой терапии на фертильность зависит от возраста пациента, дозы и используемых препаратов, продолжительности, интенсивности лечения. Микро-ТЕСЕ является методом восстановления фертильности у больных с азооспермией после химио-лучевой терапии, эффективность которого составляет 28,5%. Это позволяет рассчитывать на проведение программ ВРТ и рождение ребенка у пациентов с азооспермией после перенесенного лечения по поводу онкологического заболевания. Требуется дальнейшие исследования в данной области.

* * *

СТИМУЛЯЦИЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗА ГОНАДОТРОПИНАМИ: ШАНСЫ НА БЕРЕМЕННОСТЬ ДО И ПОСЛЕ ПРОГРАММ ВРТ (UPDATE 2019)

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

Отделение андрологии и урологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Бесплодием в браке страдают около 15% супружеских пар. Примерно в половине случаев встречается так называемый мужской фактор бес-

плодия. На первом месте среди причин мужского бесплодия (до 30%) стоит идиопатическое бесплодие. Одним 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 205 мужчин с бесплодием, в возрасте 22—65 лет (в среднем $32,1 \pm 14,7$ года), которые были обследованы путем анализа жалоб, сбора анамнеза, осмотра, исследований спермограммы, MAR-теста, гормонов крови, ультразвукового исследования и доплерографии органов мошонки, а также генетических исследований (кариотип, AZF, CFTR). Женский фактор бесплодия был исключен. Пациенты 1-й группы ($n=162$) получали парентерально комбинированный препарат ФСГ и ЛГ в дозе 75—150 МЕ 3 раза в неделю. Пациенты 2-й группы ($n=43$) 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. 10.0. Пороговым уровнем значимости был выбран $p=0,05$.

Результаты. В 1-й группе улучшение основных показателей спермограммы отмечено у 107 (66,1%) пациентов, во 2-й группе — у 19 (44,2%) соответственно ($p<0,05$). При этом в 1-й группе наблюдалось наступление естественной беременности у супруги в 24 (14,8%) случаях, во 2-й — в 4 (9,3%) соответственно ($p<0,05$). Эффективность программ ВРТ была достоверно выше в 1-й группе — 34 (42%) из 81 случая, чем во 2-й группе — 12 (34,3%) из 35 ($p>0,05$). Нежелательные явления у некоторых больных из обеих групп в виде акне, гиперэстрогемии, супрафизиологического повышения уровня тестостерона, олигозооспермии носили преходящий характер, самостоятельно регрессировали после отмены терапии и не требовали дополнительного лечения.

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.

* * *

ВОЗМОЖНОСТИ АДЬЮВАНТНОЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С МУЖСКИМ БЕСПЛОДИЕМ ПРИ ВАРИКОЦЕЛЕ

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

Отделение андрологии и урологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Распространенность бесплодия в паре составляет около 15%. Мужской фактор имеет место примерно в половине случаев. Около 40% мужчин с бесплодием имеют варикоцеле.

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность адьювантной антиоксидантной терапии после микрохирургической варикоцелэктомии (МВЭ) антиоксидантным комплексом ацетил-L-карнитина, L-карнитина фумарата и α -липоевой кислоты (АОК), оценить его влияние на уровень фрагментации ДНК сперматозоидов.

Материал и методы. В открытом проспективном рандомизированном исследовании участвовали 114 мужчин после МВЭ в возрасте 25—45 лет (средний возраст $34,1 \pm 12,1$ года). Тридцать восемь мужчин адьювантно получали АОК; 38 — АОК в комбинации с витаминным комплексом (ВК); 38 пациентов никакой адьювантной терапии не получали. Критериями оценки эффективности через 3 мес являлись показатели спермограммы, уровень фрагментации ДНК сперматозоидов. Статистическую значимость динамики показателей оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Для всех критериев установлен критический уровень $p=0,05$.

Результаты. Прогрессивная подвижность сперматозоидов возрастала после МВЭ на 21,7% от исходного уровня, причем на фоне приема АОК это происходило за счет активной подвижности сперматозоидов (категории А) — на 76,7% к 3-му месяцу лечения. Назначение АОК после МВЭ способствовало снижению уровня фрагментации ДНК сперматозоидов уже через 3 мес лечения на 22,3%. При применении в послеоперационном периоде после МВЭ АОК и ВК концентрация сперматозоидов через 3 мес возрастала на 27%. Побочных эффектов фармакотерапии зафиксировано не было.

Выводы. Назначение АОК после МВЭ является эффективным и безопасным методом адьювантной антиоксидантной терапии мужского бесплодия у больных варикоцеле, что приводит к улучшению основных показателей спермограммы (концентрации, подвижности сперматозоидов) и снижению уровня фрагментации ДНК сперматозоидов в ранние сроки. Адьювантная антиоксидантная терапия мужского бесплодия при варикоцеле потенцирует эффекты монотерапии (как консервативной, так и хирургической) и приводит к увеличению ее результативности и сокращению сроков наступления бере-

менности, улучшению эффективности программ ВРТ. Требуется продолжение исследований в этой области для оценки отдаленных результатов лечения.

* * *

ОЦЕНКА АПОПТОЗА СПЕРМАТОЗОИДОВ ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ *IN VITRO*

М.В. Плосконос¹, Д.Ф. Зульбалаева², Н.Р. Курбангалиева²,
Н.А. Новоженова², С.В. Рипп²

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Астрахань, Россия;

²ГБУЗ Астраханской области «Центр охраны здоровья семьи
и репродукции», Астрахань, Россия

Введение. Одним из важных и наиболее актуальных аспектов современной репродуктивной медицины, особенно с началом активного внедрения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), остается вопрос о жизнеспособности и полноценности мужской гаметы. Активация в сперматозоиде суицидной программы — апоптоза может являться возможной причиной неудовлетворительных исходов ВРТ. Для зрелых нормальных экуляторных сперматозоидов важна длительная жизнеспособность, поэтому апоптоз не должен затрагивать такие сперматозоиды. Однако у зрелых гамет удается обнаружить маркеры апоптоза. Возникает вопрос, являются ли эти маркеры результатом «абортивного» апоптоза, начавшегося до эякуляции, но не законченного, либо отложенного по каким-то причинам на время, или они служат маркерами апоптоза, активированного в период после эякуляции.

Цель исследования — оценка способности экуляторных сперматозоидов человека к спонтанному апоптозу в условиях *in vitro*.

Материал и методы. Исследовали сперматозоиды, выделенные из экулятов здоровых доноров ($n=40$) в возрасте от 22 до 38 лет. Все образцы были отнесены к нормозооспермии, согласно критериям ВОЗ (2010). Часть отмытых от семенной плазмы свежевыделенных гамет отбирали для оценки жизнеспособности (окраска эозином (ЭО) по Bloom) и апоптоза, а остальную часть клеток инкубировали в среде Menezo B-2 («BioMerieux», Франция) с 5% CO₂ при 37 °C в течение 24 ч для оценки спонтанного апоптоза. Апоптоз определяли флюоресцентной микроскопией по экстернализации фосфатидилсерина, окрашивая гаметы конъюгированным с флюорохромом Аннексином-V (AnV), и йодистым пропидидем (PI) («Vecton Dickinson»). Сперматозоиды, окрашенные только AnV, оценивали как вступившие в ранний апоптоз; окрашенные и AnV и PI, или окрашенные только PI, рассматривались как мертвые (некротические) сперматозоиды.

Результаты. После 24 ч инкубации при 37 °С отмытых от семенной плазмы гамет процентное содержание неподвижных и нежизнеспособных клеток (окрашенных и ЭО, и PI) увеличилось по сравнению со свежесыведенными гаметами. Однако процентное содержание сперматозоидов, окрашенных AnV, статистически значимо не изменялось в течение 24 ч инкубации *in vitro* (спонтанный апоптоз).

Выводы. Результаты эксперимента демонстрируют, что гибель сперматозоидов в течение инкубации *in vitro* при 37 °С происходит преимущественно путем некроза, а не апоптоза. Наличие маркеров апоптоза у эякуляторных сперматозоидов человека являются следствием процессов, начатых еще до эякуляции. Поскольку погибая, сперматозоид теряет подвижность, то нет особого риска принять его за жизнеспособный после продления периода инкубации. Следовательно, инкубация спермы *in vitro* до 24 ч вряд ли будет ставить под угрозу результаты ВРТ, по крайней мере, при использовании образцов спермы доноров с нормозооспермией.

* * *

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ (ИКСИ, ПИКСИ) В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ МУЖСКОМ ФАКТОРЕ БЕСПЛОДИЯ

Д.Ю. Русаков, О.В. Шурыгина

ЗАО «Медицинская компания ИДК» ГК «Мать и дитя»; ФГБОУ
ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава
России, Самара, Россия

Введение. Согласно европейской статистике, в 40% случаев причиной бесплодия является мужской фактор. В последние годы лечение мужского бесплодия характеризуется значительным прогрессом, связанным главным образом с внедрением в широкую медицинскую практику метода интрацитоплазматической инъекции единичного сперматозоида в ооцит (ИКСИ). Физиологическим методом отбора наиболее жизнеспособных сперматозоидов является метод ПИКСИ, основанный на способности зрелых сперматозоидов связываться с гиалуроновой кислотой. Использование гиалуроната для исследования мужских половых клеток позволяет выбрать сперматозоиды без повреждений ДНК и нарушений в хромосомном наборе, тем самым увеличивая шансы на успешное оплодотворение. Однако, по данным Российской академии репродукции человека, после переноса эмбрионов, полученных методом ИКСИ, беременность наступает в 36,2% случаев, а перинатальные потери достигают 78,1%, и в подавляющем большинстве случа-

ев это потери в I триместре — самопроизвольные аборт, неразвивающиеся беременности.

Цель исследования — оценка эффективности ИКСИ и ПИКСИ в программах вспомогательных репродуктивных технологий при мужском факторе бесплодия.

Материал и методы. Проведен ретроспективный сравнительный анализ 284 случаев ИКСИ и 200 случаев ПИКСИ, проведенных с 2014 по 2018 г. в отделении ВРТ ЗАО «Медицинская компания ИДК» ГК «Мать и дитя», Самара. Оценивались следующие показатели эффективности: частота наступления беременности (ЧНБ), частота рождения живых детей (ЧЖ), процент дорастания до blastocyst (ДБЦ), коэффициент замораживания (КЗ); коэффициент утилизации эмбрионов рассчитывался на количество МП и 2PN (КУ МП и 2PN).

Результаты. ЧНБ и ЧЖ после ИКСИ составили 47 и 33% соответственно, ЧНБ и ЧЖ после ПИКСИ составили 48,5 и 35% соответственно. Различия в показателях являются статистически незначимыми. В ИКСИ КЗ и ДБЦ составили 28 и 47% соответственно, в ПИКСИ — 33 и 51%. Различия между двумя методами также статистически незначимы. КУ МП в ИКСИ оказался на уровне 39%, в ПИКСИ — 48%, КУ 2PN в ИКСИ — 48%, в ПИКСИ — 58%. Различия по данным показателям являются статистически значимыми.

Выводы. Таким образом, согласно полученным результатам, отсутствуют статистически значимые различия по основным показателям эффективности программ ВРТ при мужском факторе бесплодия между группой, где оплодотворение осуществлялось методом ИКСИ, и группой, в которой оплодотворение проводилось методом ПИКСИ. В то же время имеются статистически значимые различия между двумя группами при оценке эмбриологических показателей — КУ МП/2PN, т.е. ПИКСИ повышает вероятность оплодотворения в программах ВРТ и снижает количество потерь эмбрионов на лабораторном этапе, хотя это и не влияет на ЧНБ/ЧЖ. Не вызывает сомнений, что ПИКСИ является методом выбора при сочетанных нарушениях в показателях спермограммы, включающих тератозооспермию (в том числе при уровне показателя «морфология» 0%).



ПОДГОТОВКА К ВРТ

ВЛИЯЕТ ЛИ ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ В КРОВИ ЖЕНЩИН НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ЭКО? РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

М.А. Ползиков¹, Д.В. Блинов², Т.И. Ушакова¹, З.Б. Барахоева³,
Л.А. Вовк⁴, М.М. Овчинникова⁵, Е.В. Николаева⁴,
А.А. Николаев⁵, О.В. Сергеев⁶

¹ООО «АйВиФарма», Москва, Россия;

²Институт Превентивной и Социальной Медицины, Москва; Московский Медико-Социальный Институт им. Ф.П. Гааза; Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя», Московская область, Россия;

³Клиника репродукции человека «АльтраВита», Москва, Россия;

⁴Перинатальный медицинский центр, ГК «Мать и Дитя», Москва, Россия;

⁵Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя», Московская область, Россия;

⁶Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского Московского государственного университета, Москва, Россия

Введение. Не вызывает сомнения значимость микроэлементов как во время прегравидарной подготовки женщины, так и во время беременности и периода лактации. Программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) не являются исключением, и обоснованная микронутриентная поддержка также необходима. ВОЗ, Минздрав России и профессиональные медицинские сообщества рекомендуют восполнять недостаток фолиевой кислоты (ФК) у женщин репродуктивного возраста до или сразу после зачатия в дозировке 400 мкг/день, с обязательным учетом других источников фолатов. Однако рекомендации по приему ФК для женщин, участвующих в программах ЭКО, не разработаны. Это может быть следствием дефицита накопленных научных данных о влиянии уровня ФК на исходы и эффективность программ ЭКО.

Цель исследования — изучение связи уровня ФК в крови женщин до начала программы ЭКО с эффективностью проведенного цикла.

Материал и методы. Дополнительный анализ данных многоцентрового, рандомизированного, сравнительного исследования терапевтической эквивалентности биоаналогового и оригинального фоллитропина альфа (РКИ754/НСТ03088137). Исследуемая популяция: 98 женщин в возрасте 20—35 лет с переносом эмбриона в свежем цикле. Причины бесплодия: трубный фактор и/или мужской фактор. Забор крови на определение ФК осуществлял-

ся однократно до вступления в программу ЭКО. В зависимости от исходного уровня ФК в крови женщины были распределены по квартилям (Q), в которых анализировались такие исходы, как количество аспирированных ооцитов, наступление биохимической, клинической беременности и роды живым плодом. Достоверность различий исходов между Q4 и Q1 определялась с помощью критерия χ^2 Пирсона, дисперсионного и рангового корреляционно-го анализом. Уровень значимости составлял 0,05.

Результаты. Установлена достоверная обратная связь между количеством аспирированных ооцитов и содержанием ФК в крови ($r=-0,209$; $p=0,039$). Выявлены статистически значимые различия частоты наступления клинической беременности (32,0%) и (8,7%); $p=0,047$; родов живым плодом (32,0%) и (8,7%); $p=0,047$, в группах Q1 (2,9–10,7 нг/мл) и Q4 (33,0 нг/мл и более) уровня ФК в крови женщин до начала программы ЭКО соответственно. Не было обнаружено статистически значимых различий для частоты наступления биохимических беременностей в зависимости от уровней ФК ($p=0,424$).

Выводы. Повышенный уровень ФК в крови женщин с предполагаемым нормальным ответом на стимуляцию гонадотропинами может быть связан в программе ЭКО с меньшим количеством аспирированных ооцитов, а также снижением частоты клинических беременностей и родов живым плодом. Требуется дополнительные исследования для установления возможной связи между уровнем ФК в крови женщин до и во время программы ЭКО и эффективностью проведенного цикла стимуляции.

* * *

РОЛЬ ВИТАМИНА D В ИСХОДАХ ВРТ У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ТРУБНЫМ ФАКТОРОМ БЕСПЛОДИЯ

Е.Г. Чухнина, Е.Е. Воропаева, Э.А. Казачкова, Л.Р. Пыхова

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»,
ООО «Центр акушерства и гинекологии №1», Челябинск, Россия

Введение. Важная роль витамин D в функционировании женской репродуктивной системы известна с 70-х годов XX века. Однако по настоящее время результаты исследований и метаанализов, оценивающих влияние витамина D на исходы программ ЭКО противоречивы, что побуждает к дальнейшему поиску механизмов его протективного эффекта, наличия корреляционных связей с исходами ВРТ, возрастом, состоянием овариального резерва, рецептивностью эндометрия.

Цель исследования — провести анализ влияния 25(OH)D в сыворотке крови и фолликулярной жидкости (ФЖ) на исходы программ ВРТ у женщин старшего репродуктивного возраста с трубным фактором бесплодия.

Материал и методы. В проведенное исследование были включены 74 пациентки старшего репродуктивного возраста, проходившие процедуру ЭКО в ООО «Центр акушерства и гинекологии №1» в возрасте 36—44 года, с использованием собственных ооцитов, нормозооспермии супруга, в «свежих» циклах и криопротоколах (при отсроченном переносе эмбрионов), стратифицированные по группам: 1-я — с наступлением беременности ($n=10$), 2-я — с отрицательными исходами в программах ВРТ ($n=64$).

Забор материала (крови и фолликулярной жидкости) производился в день пункции яичников. Определение уровня 25(ОН)D выполнено на базе ЦНИЛ ЮУГМУ (Центральной научно-исследовательской лаборатории Южно-Уральского государственного медицинского университета) на автоматическом иммуноферментном анализаторе Personal Lab методом ИФА, с использованием реактивов vitamin D ОН, Elisa («Euroimmun AG», Германия). Статистическая обработка была проведена на персональном компьютере при помощи программного пакета SPSS Statistica 17 для Windows.

Результаты. Средний возраст женщин обеих групп не отличался, составив 39,7 и 38,8 года соответственно. Содержание 25(ОН)D в сыворотке крови значимо не отличалось ($63,6 \pm 6,9$ и $56,4 \pm 4,4$ соответственно). У пациенток 1-й группы значений, соответствующих дефициту и недостаточности витамина D в сыворотке крови и ФЖ, не выявлено. Уровень 25(ОН)D в ФЖ оказался в целом выше — в 1,3 раза и на 20,2%, но коррелировал с уровнем в сыворотке крови. Наступление клинической беременности констатировано чаще в присутствии большего уровня 25(ОН)D в ФЖ ($83,8 \pm 7,2$ в среднем) (диапазон 70—100 нг/мл) против ($67,8 \pm 5,1$ в среднем) (50—70 нг/мл). Точка отсечения (cut-off) для концентрации 25(ОН)D в ФЖ составила 65 нг/мл, в сыворотке крови 50 нг/мл.

Концентрация витамина D в сыворотке крови и ФЖ у женщин с низким и крайне низким овариальным резервом оказалась сопоставима с показателями женщин с нормальным овариальным резервом ($58,8 \pm 4,2$ и $61,2 \pm 3,8$ соответственно). Количество полученных фолликулов, ооцитов и эмбрионов ожидаемо статистически было связано с возрастом, уровнем АМГ, но не коррелировало с уровнями 25(ОН)D в сыворотке крови и ФЖ.

Определена слабая корреляция уровня 25(ОН)D с возрастом в ФЖ ($r=0,35$, $p<0,05$), сильная — в сыворотке крови ($r=0,78$; $p<0,05$).

Выводы. Уровень витамина D в сыворотке крови может выступать дополнительным вспомогательным биомаркером предикции исходов программ ВРТ у женщин позднего репродуктивного возраста. Полагаем нецелесообразным определять концентрацию витамина D в фолликулярной жидкости в программах ВРТ ввиду сильной корреляции данного показателя с аналогичным в сыворотке крови.

ВРТ: СЛОЖНЫЕ СЛУЧАИ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИНЫ В ВОЗРАСТЕ 47 ЛЕТ С АУТОЛОГИЧНЫМИ КЛЕТКАМИ И ТРЕМЯ РУБЦАМИ НА МАТКЕ

**Ш.К. Карибаева, Р.К. Валиев, К.Д. Карибаева, А.Н. Рыбина,
В.Н. Локшин, А.Т. Абшекенова, А. Малик**

Международный клинический центр репродуктологии “PERSONA”,
Алматы, Казахстан

Женщины с бесплодием старше 43 лет имеют три варианта решения проблемы: использование собственных ооцитов, использование яйцеклеток донора или усыновление. Шансы на успешную беременность и рождение здорового малыша в этой возрастной группе после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ЭТ) с аутологичными ооцитами крайне малы. Кроме того, пожилой материнский возраст связан с повышенным риском развития анеуплоидии и самопроизвольного выкидыша, а также экстрагенитальных осложнений, связанных с беременностью. Тем не менее многие женщины очень хотят иметь биологического ребенка и на это решение не влияют ни годы бесплодия, ни крайне низкие перспективы лечения.

Материал и методы. Изложен клинический случай успешной программы ЭКО с собственными ооцитами у пациентки 47 лет.

Пациентка А., 1970 г.р., обратилась в МКЦР «PERSONA» по поводу планирования беременности после перевязки маточных труб с обеих сторон.

Из анамнеза: менархе с 14 лет, цикл установился сразу, регулярный, умеренный, безболезненный, по 3—4 дня через 30 дней, половая жизнь с 30 лет. Брак первый, зарегистрированный. Беременностей — 4, Роды — 4: 1-е (2003 г.). Срочные роды XX 3300,0 г, б/о; 2-е (2009 г) — кесарево сечение (по поводу миопии высокой степени) XX, 2800,0 г, б/о; 3-и (2010 г). — кесарево сечение плановое XX 3000,0 г, б/о; 4-е (2012 г.) — кесарево сечение плановое XX 3000,0 г, б/о, перевязка маточных труб.

Данные лабораторных и инструментальных исследований в МКЦР «PERSONA»: гормоны: АМГ — 1,7 нг/мл, ФСГ — 3,35 МЕ/мл, пролактин — 531,4 мМЕ/л, тестостерон — 0,78 нмоль/л, ТТГ — 1,34 мМЕ/л.

УЗИ органов малого таза: данных за патологию ОМТ нет. Рубец на матке.

Спермограмма супруга: нормозооспермия (количество сперматозоидов в 1 мл — 36 м/мл, А+В — 50%, сперматозоиды с нормальной морфологией — 16%).

Гистероскопия: рубец на матке. Патологии полости матки нет. Результат гистологии: фрагменты эндометрия в стадии фазы пролиферации.

Учитывая данные обследования (пациентка взята на программу ЭКО) и желание женщины иметь ребенка, рекомендована программа ЭКО. Протокол стимуляции — короткий, со 2-го дня цикла (суммарная доза пурегона 1700 МЕ + менопур 526 МЕ). Триггер Хорагон 10 000 МЕ за 36 ч.

ТВП фолликулов на 12-й день цикла. Получено 10 ооцитов, из них 9 — зрелых. Оплодотворилось методом ИКСИ 5 ооцитов, на 5-е сутки 1 бластоциста криоконсервирована.

КриопЕ в следующем естественном цикле. На 10-й день цикла доминантный фолликул справа диаметром 21 мм, ТФС — 10,5 мм, триггер овуляции — хорионический гонадотропин 5000 МЕ. С 11-го дня цикла поддержка лютеиновой фазы препаратом прогестерона вагинально 90 мг 1 раз в день. На 5-й день приема прогестерона ПЕ 1 размороженной бластоцисты. Через 12 дней β -чХГ в крови — 532,5 мЕД/мл, поддержка ранних сроков беременности. Через 21 день после КриопЕ проведено УЗИ — выявлено 1 плодное яйцо в полости матки. Поддержка беременности продолжена. Через 2 нед на УЗИ ОМТ выявлено плодное яйцо без эмбриона. Выставлен диагноз: неразвивающаяся беременность в сроке 5 нед. Анэмбриония. Учитывая данные УЗИ, было проведено медикаментозное прерывание беременности по медицинским показаниям.

Пациентка в течение 4 мес была под наблюдением репродуктолога, получала лечение контрацептивами, антибактериальную терапию и психоэмоциональную подготовку к следующей программе.

Через 4 мес пациентка взята на протокол с антогонистами (суммарная доза пурегона — 1400 МЕ, менопура — 675 МЕ, цетротид — 4 амп). Триггер — хорионический гонадотропин 10 000 ЕД в/м за 37 ч до забора ооцитов. На 12-й день цикла была проведена ТВП фолликулов. Было получено 5 ооцитов. После метода классического ЭКО оплодотворилось 4 ооцита, на 5-е сутки был проведен перенос 1 бластоцисты качества 5АВ (система классификации по Гарднеру). Поддержка лютеиновой фазы проводилась препаратом прогестерона в дозировке 200 * 3 раза в день вагинально. Через 12 дней β -чХГ в крови составил 597,6 МЕ/л, поддержка раннего срока беременности продолжена. Через 3 нед после подсадки эмбриона на УЗИ выявлено 1 плодное яйцо в полости матки.

Беременность протекала без осложнений. Биохимический скрининг в 12 нед не выявил отклонений сывороточных маркеров для хромосомной патологии плода. Ультразвуковой скрининг в 12 нед не обнаружил патологии со стороны плода. В 39—40 нед в плановом порядке проведено оперативное родоразрешение без осложнений, родился мальчик массой 2900 г, 52 см, с оценкой по шкале Апгар 7—8 баллов. Послеродовый период протекал без осложнений, на 5-е сутки пациентка с ребенком была выписана домой под наблюдение врачей по месту жительства.

Выводы. Этот случай следует рассматривать с осторожностью, чтобы не давать ложную надежду женщинам в возрасте 45 лет и старше. Проведение данной программы ЭКО у пациентки с собственными ооцитами — это ко-

лоссальная ответственность врача и осознанное решение супружеской пары с полным информированием всех рисков и перспектив лечения. Лишь немногие женщины могут быть генетически привилегированы, имея качественные ооциты и рецептивный эндометрий, которые позволяют им забеременеть и родить здорового ребенка даже в таком позднем репродуктивном возрасте.

* * *

РЕПРОДУКТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ. ЧТО РЕАЛЬНО?

К.В. Краснопольская, И.Ю. Ершова, Т.В. Бочарова

ГБУЗ МЗ МО «Московский научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия

Введение. В связи с ростом онкологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста, направление «онкофертильность» приобретает высокую актуальность.

Цель исследования — оценить современные возможности сохранения генетического материала у женщин с онкозаболеваниями.

Материал и методы. Проведен разбор понятия «онкофертильность». Рассмотрены все современные методы сохранения генетического материала, их эффективность и целесообразность применения у разной категории больных.

Результаты. В настоящее время отсутствуют российские рекомендации по сохранению фертильности у пациенток с онкологическими заболеваниями. Основным методом сохранения генетического материала являются криотехнологии, которые, по данным британских и американских рекомендаций, целесообразно проводить до начала лечения основного заболевания. Получение ооцитов и эмбрионов рекомендуется проводить с применением стимуляции суперовуляции в conventional или random-start протоколах. Сохранение генетического материала в естественном цикле не рекомендуется ни одним современным гадлайном. Криоконсервация ткани яичников, безусловно, является современным, перспективным и развивающимся методом сохранения генетического материала, однако до настоящего времени наравне с *in vitro maturation* является экспериментальной техникой.

Выводы. Необходимо проведение совместной работы врачей репродуктологов, акушеров-гинекологов, хирургов, эмбриологов и онкологов для создания клинических рекомендаций по сохранению фертильности у пациенток с онкологическими заболеваниями.

* * *

ПОГРАНИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

А.Г. Сыркашева, Е.А. Калинина, Т.А. Назаренко

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

Введение. Пограничные (или атипически пролиферативные) опухоли яичников (ПОЯ) составляют 15—20% всех эпителиальных новообразований яичников. Основное отличие ПОЯ от рака яичников — отсутствие стромальной инвазии, что определяет благоприятный прогноз заболевания. Морфологическая картина ПОЯ сходна с аденокарциномой яичников. По данным литературы, за последние 10 лет распространенность ПОЯ увеличилась в 5 раз. Пациентки ПОЯ моложе пациенток с раком яичников примерно на 10—20 лет. Как правило, пациентки ПОЯ младше 45 лет (т.е. пациентки репродуктивного возраста). Кроме того, среди пациенток с ПОЯ часто встречается бесплодие еще до постановки диагноза (что, возможно, связано с негативным влиянием заболевания на качество ооцитов). Для пограничных опухолей принято двойное обозначение «пограничная/атипичная пролиферативная». Основными гистологическими вариантами являются серозная пограничная опухоль, серозная пограничная опухоль — микропапиллярный вариант и муцинозная пограничная опухоль.

Материал и методы. Основной метод лечения ПОЯ — хирургический. У пациенток репродуктивного возраста, не реализовавших репродуктивную функции, чаще всего проводится органосохраняющее лечение (так называемое «консервативное» или «ультраконсервативное»). Химиотерапия пациенткам ПОЯ не рекомендована. Рецидив опухоли, как правило, возникает в том же яичнике, который был ранее подвержен хирургическому лечению. Клинические предикторы развития рецидива ПОЯ не определены. При этом известно, что рецидив ПОЯ не влияет на выживаемость пациенток с данным заболеванием. Учитывая риск рецидива заболевания, а также снижение овариального резерва после хирургического лечения, пациенткам после хирургического лечения ПОЯ рекомендована реализация репродуктивной функции в короткие сроки.

Результаты. Основным методом достижения беременности является применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Однако показания и противопоказания для тех или иных методик остаются предметом дискуссии. Эффективность программ ВРТ у пациенток после хирургического лечения ПОЯ ниже по сравнению с пациентками после хирургического лечения доброкачественных образований яичников.

При этом возможности использования гонадотропинов для овариальной стимуляции ограничены, так как отсутствуют данные о влиянии гонадотропных препаратов на риск рецидива.

Выводы. Перспективой оптимизации лечения пациенток после хирургического лечения ПОЯ является создание регистра женщин с данной патологией в программах ВРТ, что в дальнейшем позволит проводить исследования достаточной мощности.

* * *

РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ЦИКЛОВ ВРТ У ПАЦИЕНТОК С РАЗЛИЧНЫМ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА

**Ю.А. Татишева, Н.А. Сломинская, Н.А. Кузьминых,
Ю.Е. Гладышева, М.В. Чежина, А.С. Калугина**

«Ава-Петер», Санкт-Петербург, Россия

Введение. Распространенность избыточной массы тела и ожирения, определяемая ВОЗ индексами массы тела (ИМТ) $25\text{—}30\text{ кг/м}^2$ и $\geq 30\text{ кг/м}^2$ соответственно (WHO, 2004) широко распространена во всем мире и является серьезной проблемой. По некоторым данным, для наступления спонтанной беременности у женщин с избытком массы тела требуется больше времени, чем у женщин с нормальной массой тела (L. Gesink и соавт., 2007). Вероятность наступления беременности снижается на 5% на единицу ИМТ, превышающую 29 кг/м^2 (Van Der Steeg и соавт., 2008). Предполагается, что ожирение у женщин увеличивает риск бесплодия из-за нарушения овуляции, низкого качества ооцитов, снижения частоты оплодотворения, и, как следствие, плохого качества эмбрионов и снижения имплантации (Jungheim и Moley, 2010). В результате многие женщины с избыточной массой тела и ожирением вынуждены проходить лечение с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Имеющиеся данные о влиянии ИМТ на исходы циклов ВРТ противоречивы. Существуют данные, что пациенты с ожирением нуждаются в более высоких дозах гонадотропинов и дают более слабый ответ на стимуляцию яичников (Pandey и соавт., 2010), также показали, что женщины с ИМТ $\geq 35\text{ кг/м}^2$ имеют более низкую частоту имплантации, наступления беременности и живорождения, чем у женщины с ИМТ.

Цель исследования — выявление корреляции между ИМТ пациенток и результативностью различных этапов цикла ВРТ.

Материал и методы. В исследование включены более 9079 пациенток клиники «Ава-Петер», проходившие лечение методами ЭКО и ИКСИ со своими яйцеклетками в возрасте до 38 лет в период с 01.01.15 по 31.12.18. Пациентки с избыточной массой тела и ожирением составляли 18,5 и 7,5% соответственно. В группах с различным ИМТ оценивали частоту имплантации (ЧИ), наступления клинической беременности (ЧКБ), многоплодия и ранних прерываний.

Результаты. Не выявлено различий в ЧИ и ЧКБ в группах пациенток с различным ИМТ. У пациенток с высоким ИМТ достоверно чаще наступает

многоплодная беременность (37,5% в группе с ИМТ ≥ 35 кг/м² против 27,6% у пациенток с нормальным ИМТ), что связано с редким использованием SET в этой группе пациенток. В группе с ИМТ ≥ 30 кг/м² частота прерываний также достоверно выше 25,3% против 15%. При этом высокая частота прерываний сохраняется и в группе с одноплодной беременностью после SET.

Выводы. Пациентки с избыточной массой тела и ожирением не демонстрируют различий в ЧИ и ЧКБ с пациентками, имеющими нормальный ИМТ. Поэтому при проведении лечения методами ВРТ таких пациенток необходимо проводить перенос одного эмбриона (SET) для предотвращения многоплодной беременности.



ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ВРТ

ВПЧ-СТАТУС ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ

Д.В. Бурцев¹, Е.А. Дженкова², Т.А. Димитриади¹

¹ГАУ Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр», Ростов-на-Дону, Россия;

²ФГБОУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одной из наиболее распространенных инфекций в мире и относится к инфекционным агентам с достоверно доказанной ролью в возникновении специфических злокачественных новообразований рака шейки матки (РШМ), полового члена, вульвы, влагалища, анального канала, полости рта, глотки, гортани и других злокачественных опухолей. В России РШМ занимает 2-е место в структуре онкологических заболеваний среди женщин в возрасте до 45 лет и 1-е место в структуре смертности от рака среди женщин в возрасте 30—35 лет. У 70% девушек в возрасте до 25 лет РШМ диагностируется только на поздних стадиях (III и IV).

Цель исследования — оценить ВПЧ-статус пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями низкого риска (L-SIL) и плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями высокого риска H-SIL в цитологических мазках.

Материал и методы. 2162 ВПЧ-позитивные пациентки в возрасте от 19—39 лет, обследованные в рамках региональной программы скрининга РШМ в Ростовской области (РО) в течение 2014—2017 гг.

Материал и методы. Жидкостная цитология, ВПЧ-тест, полимеразная цепная реакция в реальном времени, кольпоскопия с видеорегистрацией, биопсия шейки матки методом петлевой лэктрорадиохирургической эксцизии.

Результаты. С 2014 по 2017 г. было выполнено 188 641 цитологическое исследование, РШМ был выявлен у 0,1% женщин — H—SIL у 0,3%, атипичские клетки неясного значения (ASCUS) у 0,2%, плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкого риска (L-SIL) у 12,2%, отсутствие внутриклеточного поражения или злокачественности (NILM) у 87,2%; mso-ansi-language:EN-US; mso-fareast-language:RU'>L-SIL) и плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями высокого риска H—SIL в цитологических мазках.

У 1162 пациенток с гистологически подтвержденным H—SIL (средний возраст $40,3 \pm 11,7$ года) средняя вирусная нагрузка составила $4,8 \pm 1,08$ lg, кли-

нически значимая вирусная нагрузка от 2 до 5 Lg наблюдалась в 74% случаев, очень высокая вирусная нагрузка более 5 Lg — у 26% женщин. ВПЧ 16 наблюдался в 39%, ВПЧ 33 — 15%, ВПЧ 31 — 11%, ВПЧ 51 — 8%, ВПЧ 56 — 7%, ВПЧ 52 — 6%, ВПЧ 45 — 4%, ВПЧ 59, 58, 35 по 2%, ВПЧ 39 — 1%. Моноинфекция ВПЧ у 68%, сочетание двух типов ВПЧ у 27%, 5% имели 3 типа и более ВПЧ.

У 290 обследованных с L—SIL в биоптатах (средний возраст $41,8 \pm 10,2$ года) средний показатель количественной вирусной нагрузки составил $4,6 \pm 1,7$ lg, клинически значимая вирусная нагрузка от 2 до 5 Lg наблюдалась в 73% случаев, очень высокая вирусная нагрузка более 5 Lg у 27% женщин. Абсолютно преобладал ВПЧ 16 тип 73%, ВПЧ 52 и 33 по 6%, ВПЧ 56 и 58 по 4%, ВПЧ 18 — 2%, ВПЧ 31 — 3%, ВПЧ 45, 35 по 1%. Моноинфекция ВПЧ у 57%, сочетание 2 типов ВПЧ у 38%, 5% имели 3 типа и более ВПЧ.

Выводы. Тяжесть интраэпителиальных повреждений шейки матки не играет ключевой роли в величине количественной вирусной нагрузки и частоте встречаемости более агрессивных типов ВПЧ, необходим анализ таких данных, как возраст начала половой жизни, количество половых партнеров, время последней смены партнера у пациентки к моменту обследования.

ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ ДИАГНОЗА ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Т.А. Димитриади¹, Д.В. Бурцев³, Е.А. Дженкова²,
А.Ф. Михельсон¹, Е.Ю. Лебеденко¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

²ФГБОУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

³ГАУ Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр», Ростов-на-Дону, Россия

Введение. По данным Международного агентства по исследованию рака в 2017 г. в мире 570 000 случаев рака у женщин и 60 000 у мужчин связаны с вирусами папилломы человека (ВПЧ), что соответствует 8,6 и 0,8% от всех случаев рака во всем мире. Ежегодно в мире регистрируется порядка 530 000 случаев рака шейки матки (РШМ) в 2017 г. Во многих странах Европы, США, Австралии и Новой Зеландии заболеваемость РШМ снизилась, что связано с повышением уровня жизни населения, а в некоторых странах — с внедрением эффективной системы вторичной профилактики в течение последних 30 лет.

Цель исследования — оценить эффективность применения методов жидкостной цитологии и ВПЧ-тестирования в диагностике РШМ у жительниц Ростовской области (РО) за период 2015—2018 гг.

Материал и методы. В региональную программу ранней диагностики РШМ, согласно приказу Минздрава Ростовской области, включены 54 медицинские организации РО. Пациенткам по месту жительства производится забор мазков с шейки матки, биоматериал централизованно курьерской службой доставляется в лабораторию Областного консультативно-диагностического центра, где выполняется цитологическое исследование. Второй этап диагностики — определение в клеточном материале вирусов папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска. ВПЧ-позитивные пациентки с патологическими цитологическими мазками приглашаются в Областной центр патологии шейки матки (ОЦПШМ) для диагностики и лечения.

Результаты. Методом жидкостной цитологии с 2015 по 2018 г. были обследованы более 150 000 пациенток репродуктивного возраста от 19 до 39 лет, РШМ был выявлен в 0,1%, плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокого риска (H-SIL) у 0,3%, атипические клетки неясного значения (ASCUS) — у 0,2%, плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкого риска (L-SIL) — у 12,2%, отсутствие внутриклеточного поражения или злокачественности (NILM) — у 87,2%. Несоответствие степени повреждений, определяемых цитологически и гистологически, было выявлено: при CIN1 гипердиагностика до H-SIL наблюдалась у 32%, гиподиагностика CIN 2 до L-SIL была зафиксирована у 18% больных. Соответствие цитологической и гистологической оценки повреждений выявлено при CIN1 — у 62%, при CIN2 — у 75%, при CIN3 — у 89%, при CIS — у 88% случаев.

Выводы. Совместное использование диагностических методов у пациенток репродуктивного возраста — жидкостной цитологии и ВПЧ-тестирования позволяет выявлять предраковые поражения эпителия шейки матки и РШМ с высокой гистологической воспроизводимостью диагноза. Чувствительность цитологического метода растет по мере увеличения степени неоплазии.

* * *

ПРИОРИТЕТЫ ДОСТИЖЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ МЕТОДОМ ЭКО У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК

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

ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва, Россия

Введение. Методы вспомогательной репродукции, по консолидированному мнению специалистов, способны обеспечить реализацию репродуктивной функции ВИЧ-инфицированным пациентам, предотвратив заражение партнера (у дискордантных пар), контаминацию инфекции (у конкор-

дантных пар) и снизить вплоть до полного нивелирования риск заражения ребенка. Остается дискуссионным вопрос выбора оптимального протокола ЭКО для данной группы пациенток.

Цель исследования — выбор оптимального протокола ЭКО (с аГнРГ/антГнРГ) для ВИЧ-инфицированных пациенток методом сравнительного анализа.

Материал и методы. Проведен сравнительный анализ циклов лечения ЭКО в зависимости от протокола стимуляции (147 программ с аГнРГ, 66 циклов с антГнРГ), анализ результатов программ ЭКО в зависимости от количества получаемых ооцитов и оценена эффективность проводимого лечения.

Результаты. Выбор протокола стимуляции зависит не от наличия ВИЧ-инфекции, а от состояния овариального резерва и сопутствующей патологии. Главным является не протокол стимуляции, а правильно подобранная доза ГТ, предотвращающая «бедный» и избыточный ответ яичников. Пациенткам с ВИЧ-инфекцией целесообразно проводить отсроченный перенос эмбрионов в программе ЭКО-КРИО. Не было выявлено различий в частоте наступления беременности при переносе размороженных эмбрионов как на ЗГТ, так и в естественном цикле. Поэтому у ВИЧ-инфицированных женщин с сохраненной овуляцией в приоритете перенос эмбрионов в естественном цикле.

Выводы. Для повышения эффективности программ ЭКО у ВИЧ-инфицированных пациенток необходима замена препаратов АРТ на менее токсичные, культивирование эмбрионов до стадии бластоцисты (с целью отбора лучших из них), использование программ с переносом криоконсервированных эмбрионов.

* * *

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ: ОПЫТ РАБОТЫ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

В.В. Мелведева

АО «Центр семейной медицины», Екатеринбург, Россия

Введение. По официальным данным в России на сегодняшний день насчитывается более 1 млн ВИЧ-инфицированных, при этом максимальная пораженность ВИЧ зарегистрирована среди репродуктивно-активного населения. Однако с появлением высокоэффективной антиретровирусной терапии отношение к ВИЧ меняется, сегодня ВИЧ воспринимается не как смертельное состояние, а как терапевтически контролируемое хроническое заболевание, которое позволяет парам вести обычный образ жизни, в том числе планировать беременность. По данным литературы, у пациентов с ВИЧ-инфекцией бесплодие развивается чаще, чем у пациентов без ВИЧ. Согласно Приказу

МЗ РФ от 30.08.12 №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», Клиническим рекомендациям от 15.02.19 ВИЧ-инфекция не является противопоказанием к проведению ВРТ, а наоборот, рекомендовано проведение ВРТ как для лечения бесплодия, так и для снижения риска инфицирования здорового партнера в дискордантных парах.

Цель исследования — 6-летний опыт работы с ВИЧ-инфицированными пациентами демонстрирует наличие ряда нерешенных вопросов как в лечебном, так и в правовом и этическом аспектах.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 372 программ ВРТ, проведенных в период с 2013 по 2018 г.: 144 программы с ВИЧ-инфицированной женщиной, 132 программы с ВИЧ-инфицированным мужчиной, 96 программ у конкордантных пар.

Результаты. Средняя эффективность ЭКО в клинике у пациентов без ВИЧ составила 46%, в программах с ВИЧ-инфицированной женщиной — 29%, в программах с ВИЧ-инфицированным мужчиной — 27%, в конкордантных парах — 37%. Эффективность оценивали по наступлению клинической беременности — визуализация плодного яйца по УЗИ через 21 день после переноса. По результату телефонного мониторинга после родов ни один ребенок не был инфицирован ВИЧ.

В то же время при необходимости переноса донорского эмбриона ВИЧ-инфицированной женщине встает вопрос о нарушении ст. 122 Уголовного кодекса РФ «Заражение ВИЧ-инфекцией». С юридической точки зрения, эмбрион не обладает статусом субъекта права, поэтому данная норма не может быть применена. Этическая сторона вопроса остается нерешенной.

Относительно суррогатного материнства закон также не содержит исключений. После консультации инфекциониста суррогатная мать дает согласие на участие в программе. Основные требования к информированным согласиям, содержащиеся в ст. 20 ФЗ №323, определяют получение в доступной форме полной информации о методах оказания медицинской помощи, связанными с ними рисками и последствиями. С целью соблюдения прав суррогатных матерей на вышеуказанную информацию целесообразно использовать дополнительное информированное согласие с детально раскрытыми аспектами работы с ВИЧ-инфицированными пациентами.

Выводы. Анализ результатов программ ВРТ показывает, что у пациентов с ВИЧ беременность наступает достоверно реже, вероятность инфицирования здорового супруга (в дискордантных парах) и плода сводятся к нулю при соблюдении мер профилактики заражения. Учитывая рост востребованности использования донорских эмбрионов и суррогатного материнства у ВИЧ-инфицированных пациентов, требуется регламентировать проведение данных программ в правовых документах по ВРТ.

* * *

ООЦИТАРНЫЙ ФАКТОР КАК ПРИЧИНА НИЗКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ЖЕНЩИН, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

Е.В. Митюрин¹, С.Г. Перминова¹, Ф.Н. Селимова¹,
О.В. Бурменская¹, А.Н. Абубакиров¹, Т.А. Назаренко¹

¹ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», Москва, Россия

Введение. По состоянию на 30 июня 2018 г. кумулятивное количество зарегистрированных случаев инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) в нашей стране составило 1 272 403 человека. Большинство женщин с ВИЧ-инфекцией находятся в репродуктивном возрасте и планируют беременность. Одним из методов реализации репродуктивной функции в данной группе пациенток являются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Однако наблюдается низкая эффективность программ ВРТ у женщин с ВИЧ-инфекцией, а исследования о возможных причинах немногочисленны и противоречивы.

Цель исследования — изучить копийность митохондриальной ДНК (мтДНК) в кумулюсных клетках у ВИЧ-инфицированных женщин.

Материал и методы. Проведено проспективное исследование случай—контроль у 57 пациенток, которые обратились для проведения программ ВРТ. Основную группу исследования составили 23 женщины с ВИЧ-инфекцией, контрольную группу — 34 серонегативных пациенток по ВИЧ. Количественная оценка копийности мтДНК проведена в 78 и 111 образцах кумулюсных клеток соответственно с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Критерии включения в основную группу: наличие ВИЧ-инфекции, прием антиретровирусной терапии (АРВТ), неопределяемая вирусная нагрузка в 2 последовательных исследованиях, сделанных с интервалом не менее 3 мес. Критерии невключения: коинфекция гепатитами В, С. Критерии включения в группу контроля: ВИЧ-серонегативный статус, селективный перенос одного эмбриона. Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с использованием программы IPM SPSS Statistica, версия 21.

Результаты. «Стаж» ВИЧ-инфекции составил 7 лет (медиана, интерквартильный интервал (ИИ) 5—9 лет), преобладала 3 субклиническая стадия заболевания (59%). Все пациентки получали комбинированную АРВТ. Медиана продолжительности приема препаратов составила 4 года (1,9—5 лет). Вирусная нагрузка в крови перед проведением программы ЭКО была неопределяемая в 100% случаев. Уровни CD4+ лимфоцитов (медиана 508 клеток/мкл, ИИ 432-598) в крови и неопределяемая вирусная нагрузка свидетельство-

вали о благополучном состоянии иммунной системы, несмотря на наличие ВИЧ-инфекции. Копийность мтДНК в кумулюсных клетках у ВИЧ-инфицированных пациенток была существенно ниже по сравнению с ВИЧ-серонегативными пациентками ($517,6 \pm 173,8$ и 628 ± 181 ; $p=0,020$). Выявлена более низкая частота наступления клинической беременности у пациенток с ВИЧ-инфекцией по сравнению с серонегативными по ВИЧ женщинами (13,3 и 35,7%; $p=0,015$).

Выводы. Копийность мтДНК в кумулюсных клетках была 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, что является одной из возможных причин низкой эффективности программ ВРТ в данной группе пациенток.

* * *

БИОХИМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ СПЕРМОПЛАЗМЫ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ МУЖЧИН

Т.В. Старикова¹, Ю.В. Перова²

¹ООО «МАФ-клиника профессора Флоровой», Самара, Россия;

²Медицинский университет РЕАВИЗ, Самара, Россия

Введение. На сегодняшний день ВИЧ-инфекция — контролируемое заболевание. Своевременное применение препаратов в сочетании с профилактикой и лечением оппортунистических заболеваний позволяет улучшить качество жизни людей. Многие дискордантные пары ищут способы, чтобы зачать своих собственных детей. Но недостаточно изученным остается репродуктивная функция у ВИЧ-инфицированных мужчин. Такое обследование необходимо в оценке оплодотворяющей способности сперматозоидов. В репродуктивной системе мужчин метаболические характеристики спермальной плазмы играют немалую роль в функциональности сперматозоидов, но биохимические показатели даже не оцениваются. Основным методом диагностики субфертильности — является спермограмма. В связи с этим актуален поиск иных возможных причин патоспермии.

Цель исследования — изучение биохимических показателей спермальной плазмы у ВИЧ-инфицированных мужчин.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 207 пациентов в возрасте от 25 до 45 лет. В исследование были включены 25 клинически здоровых мужчин — группа сравнения; группа пациентов, обратившиеся за помощью с целью оптимизации репродуктивного здоровья и планирования продолжения рода, — 55 мужчин и 22 ВИЧ-инфицированных пациента, желающие иметь детей. Данная группа с неопределяемой вирусной нагрузкой (40—50 копий/мл) и принимающая антиретровирусную терапию.

Определение биохимических показателей спермальной плазмы и плазмы крови после стандартной подготовки проб на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas integra 400+ фирмы «Roche» с использованием реактивов и контрольных материалов «Roche».

Результаты. Наш анализ показал, что уровень глюкозы в группе ВИЧ-инфицированных мужчин значительно выше, чем у бесплодных мужчин и контрольной группы (8,07 моль/л). Самые низкие показатели глюкозы у субфертильных мужчин (2,99 моль/л). Энергетический субстрат необходим сперматозоидам в поддержании жизнедеятельности клетки, в частности в движении спермия, высокие показатели у ВИЧ-инфицированных мужчин могут свидетельствовать о необходимости источника энергии. Значение лактата выше в группе мужчин с инфекцией (4,81 моль/л). В контрольной группе мужчин показатели лактата 3,06 моль/л. Самые низкие показатели у бесплодных мужчин — 4,12 моль/л, возможно, недостаток энергетического субстрата оказывает влияние на функциональную несостоятельность сперматозоидов в группе инфертильных мужчин. Анализируя минеральный обмен, можно отметить рост концентрации кальция (27,10 моль/л) и натрия (119,20 моль/л) у ВИЧ-инфицированных пациентов в отличие от субфертильных мужчин и здоровой группы пациентов. Концентрация кальция у бесплодных мужчин самая низкая — 24,26 моль/л, так и концентрация натрия оказалась ниже среди изучаемых групп мужчин — 112,80 моль/л. У инфертильных мужчин низкие показатели минерального обмена говорят о неблагоприятных условиях для выполнения спермием физиологических функций. Высокая концентрация хлоридов и железа отмечается у бесплодных мужчин. Самые высокие концентрации калия, фосфора и магния наблюдаются у ВИЧ-инфицированных мужчин. Возможно, такая усиленная работа показателей минерального обмена обеспечивает поддержание функциональной активности сперматозоидов у ВИЧ-инфицированных мужчин. Содержание белка в плазме крови выше в сравнении с эякулятом. Содержание альбумина, обеспечивающего множество жизненно важных функций, выше в плазме крови. В спермальной плазме показатели альбумина колеблются в низких диапазонах, однако у ВИЧ-инфицированных мужчин значение в 2 раза выше. Активность аланинаминотрансферазы (АЛАТ) выше в спермальной плазме. Отмечаются высокие значения у ВИЧ-инфицированных мужчин в спермоплазме и наоборот, низкие показатели в плазме крови. Активность аспартатаминотрансферазы (АСАТ) выше в несколько раз в спермоплазме. У мужчин с инфекцией значения активности АСАТ выше в сравнении со здоровой группой мужчин. Активность ГГТ в спермальной плазме выше, важно отметить, что у ВИЧ-инфицированных мужчин показатели значительно выше. Возможно, такая усиленная работа ферментов обеспечивает активность сперматозоидов и поддержание структурной целостности клетки.

Выводы. Результаты проведенного исследования показывают целесообразность изучения состава спермальной плазмы и роли входящих в нее компо-

нентов, как показателей функционального состояния сперматозоидов. Только комплексная оценка позволяет оценить фертильность мужчины.

* * *

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОВЕДЕНИЯ ВРТ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ СТАТУСОМ С НЕИНФИЦИРОВАННЫМИ ПАРАМИ

М.Т. Тугушев, О.Н. Булдина, А.О. Корчагин, А.М. Шелочков, А.А. Пестрякова

ЗАО «Медицинская компания ИДК», Самара, Россия

Введение. За 2018 г. в России выявлены 101 345 новых ВИЧ-инфицированных. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в России за 2018 г. составил 69,0 случаев на 100 тыс. населения. На 01 января 2019 г. общее количество зараженных ВИЧ в России составляет 1,3 млн (1 326 239) человек, проживают ВИЧ-инфицированных на территории России — 1 007 369 человек. По темпам роста ВИЧ Россия занимает 4-е место в мире после ЮАР, Нигерии и Мозамбика. В Европе Россия занимает 1-е место по заболеваемости ВИЧ-инфекцией. 1,2% взрослого населения в возрасте от 15 до 49 лет инфицированы ВИЧ. На 01 января 2019 г. в Самарской области зарегистрированы 1452,8% живущих с ВИЧ (46 395 человек). В связи с этим вопрос о безопасной беременности у пар с ВИЧ-инфекцией, где инфицирована женщина, очень актуален для граждан России. Вместе с тем многочисленные исследования показали, что у женщин с ВИЧ-инфекцией повышен риск развития заболеваний печени и желчных путей (А. Weinberg и соавт.), что в свою очередь связано с высокой вероятностью осложнений при беременности (Р. Xiao и соавт.).

Цель исследования — сравнить частоту наступления беременности у ВИЧ-инфицированных пар (там, где инфицирована женщина) в программах ВРТ: ЭКО и ПРЭ с таковой у неинфицированных пар. Связанно ли наличие ВИЧ-инфекции у женщины со снижением частоты наступления беременности в программах ВРТ.

Материал и методы. Нами разработан следующий алгоритм проведения лечения методами ВРТ у ВИЧ-инфицированных пациенток. Перед переносом эмбриона такие женщины сдают кровь на печеночные трансаминазы. В случае повышения уровня АЛАТ, АСАТ проводится сегментация цикла ВРТ. Перенос эмбриона осуществляется в следующем менструальном цикле после нормализации биохимических показателей. Нами проведен ретроспективный анализ 4 групп пар, которым оказывалась репродуктивная помощь в клинике «Мать и Дитя — ИДК» в период с января 2014 г. по декабрь 2018 г. Были сформированы следующие группы: 1-я группа включала ВИЧ-инфици-

рованные пары в программе ЭКО, 2-я группа — неинфицированные пациенты в программе ЭКО, 3-я группа ВИЧ-инфицированные пациенты в программе ПРЭ и 4-я группа — неинфицированные пациенты в программе ПРЭ. Средний возраст ВИЧ-инфицированных пациентов составил 30,1 года, неинфицированных пациентов — 31 год. Количество эмбрионов на перенос во всех группах 1,1. В группы были включены пациентки с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. Мужской фактор бесплодия и эндометриоз исключены. Сегментация цикла ВРТ была проведена в связи с риском развития СГЯ.

Результаты. Исследования показали, что у ВИЧ-инфицированных пар в программе ЭКО частота наступления беременности составила 41,6%. В группе неинфицированных пациентов частота наступления беременности составила 49,1%. В программе ПРЭ у ВИЧ-инфицированных пар частота наступления беременности составила 75%. В группе неинфицированных пациентов частота наступления беременности составила 62,3%. В группе ВИЧ-инфицированных пациентов сегментация цикла ВРТ была проведена в 66,7% случаев. В группе неинфицированных пациентов сегментация цикла ВРТ была проведена в 33,4% случаев.

Выводы. В результате исследования частота наступления беременности в программе ВРТ у инфицированных пар (там, где инфицирована только женщина) сопоставима с аналогичным показателем в неинфицированных парах. В программах ПРЭ у ВИЧ-инфицированных пар частота наступления беременности оказалась выше, чем у неинфицированных пациентов. Таким образом, тактика сегментации цикла у таких пациентов расценивается нами как оптимальная для достижения беременности.



ЭНДОМЕТРИОЗ И БЕСПЛОДИЕ

ВЛИЯНИЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ КИСТЭКТОМИИ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ НА СОСТОЯНИЕ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА

Е.В. Кавтеладзе, Т.А. Дьяченко, В.Б. Шустова

Центр репродукции и генетики «Nova Clinic», Москва, Россия

Введение. Несмотря на соблюдение принципов функциональной хирургии и удаления эндометриоидных образований яичников с максимальным сохранением неизменной ткани яичника, одной из возможных причин снижения овариального резерва и функциональной активности яичников остается удаление здоровой ткани яичника вместе со стенкой эндометриоидного образования.

Цель исследования — оценка толщины удаленной ткани яичника, качественного и количественного состава фолликулов в подлежащей к стенке эндометриоидной кисты удаленной ткани яичника.

Материал и методы. В исследование были включены 28 пациенток репродуктивного возраста ($29,94 \pm 4,96$ года) с эндометриоидными кистами яичников (ЭКЯ), госпитализированных для проведения планового хирургического лечения. Количество исследуемых биоптатов составило 28. Диаметр ЭКЯ варьировал от 17 до 90 мм ($45,43 \pm 18,76$ мм). С помощью морфометрии при гистологическом исследовании препаратов биоптата яичников выполнено измерение толщины удаленной ткани яичника (Т, мкм), толщины стенки ЭКЯ (Е, мкм) и толщины фиброза стенки ЭКЯ (F, мкм) в 3 участках, в удаленной ткани яичника, прилежащей к ЭКЯ. Количество удаленной ткани яичника вычисляли по формуле $S = (D/2)^2 \cdot \pi$. Также выполнена количественная и качественная оценка удаленных фолликулов различных стадий развития согласно международной гистологической номенклатуре. Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакетов для ПК: Statistica 7.0 и Microsoft Excel 2010. Для оценки значимости межгрупповых различий по количественным признакам был использован критерий Манна—Уитни и двусторонний точный критерий Фишера при сравнении по качественным признакам. Для оценки меры линейной связи между парами показателей использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для всех критериев и тестов критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Результаты. Согласно полученным данным, наличие удаленной ткани яичника, прилежащей к стенке ЭКЯ, установлено во всех гистопрепаратах (100%). Достоверного отличия в толщине удаленной ткани яичника у па-

циенток с ЭКЯ величиной до 3 см и более 3 см в диаметре не установлено ($820,5 \pm 536,8$ и $836,5 \pm 560,8$ мкм) ($p=0,378$). С увеличением диаметра ЭКЯ нами выявлено увеличение площади удаленной ткани яичника ($451,34 \pm 158,7$ и $2368,58 \pm 1434,02$ мкм²; $p=0,00079$ соответственно), что является вполне закономерным. Толщина удаленной ткани яичника в 2,5 раза больше при вылушивании эндометриоидных образований, локализованных в проекции ворот яичника, чем при удалении эксцентрично расположенных ЭКЯ ($p<0,001$). Общее количество удаленных фолликулов в прилежащей к эндометриоидному образованию ткани яичника при вылушивании ЭКЯ диаметром более 3 см было в 1,8 раза больше. В процессе исследования нами выявлена достоверная взаимосвязь между общим числом удаленных фолликулов и количеством примордиальных ($r=0,897$; $p<0,05$) и первичных фолликулов ($r=0,681$; $p<0,05$), в то время как с количеством вторичных и зрелых фолликулов достоверная связь отсутствовала ($p<0,05$).

Выводы. Таким образом, нам представилось возможным оценить морфофункциональное состояние удаленной ткани яичника при эндометриозе, наличие которой установлено во всех гистопрепаратах (100%). Количество удаленной ткани зависело от расположения ЭКЯ в структуре яичника и ее величины. Важно отметить, что при количественной оценке удаленных фолликулов в преобладающем большинстве были выявлены примордиальные фолликулы (75%), что может являться причиной снижения овариального резерва после лапароскопического вылушивания ЭКЯ. Полученные данные подчеркивают необходимость дифференцированного подхода при выборе тактики ведения пациентов с ЭКЯ, особенно при исходно сниженных показателях овариального резерва и нереализованной репродуктивной функции.

* * *

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННЫМ БЕСПЛОДИЕМ

М.Р. Оразов, Е.В. Кавтеладзе, В.Б. Шустова, Д.И. Марапов

¹Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, ООО «МедИнСервис» (Центр репродукции и генетики «NOVA CLINIC»), Москва, Россия;

²Учебно-методический центр «Бережливые технологии в здравоохранении» ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Введение. Наиболее эффективным и успешным способом преодоления бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, является ВРТ. На сегодняш-

ний день нет единого мнения в отношении влияния как самого эндометриоза, так и его оперативного лечения на результативность программ ЭКО. Ряд авторов отмечают более низкую эффективность при использовании методов ВРТ у женщин с эндометриозом в сравнении с другими факторами бесплодия.

Цель исследования — оценить эффективность программ ВРТ у пациенток с эндометриоидными кистами яичников (ЭКЯ).

Материал и методы. В центре репродукции и генетики «Nova Clinic» проведено ретроспективное исследование эффективности программ ВРТ у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием за период с 2018 по 2019 г. Изучаемую выборку составили 90 пациенток репродуктивного возраста от 21 года до 40 лет, средний возраст составил $32,1 \pm 3,9$ года. Всем исследуемым с целью преодоления бесплодия проведено лечение с помощью стандартной программы ЭКО с переносом в полость матки эмбрионов хорошего качества согласно классификации Гарднера. Все исследуемые были разделены на две группы: в 1-ю группу включены 30 женщин с рецидивирующими монолатеральными ЭКЯ до 3 см в диаметре после оперативного лечения в анамнезе, 2-ю группу составили 30 женщин после монолатерального удаления ЭКЯ без рецидивирования, в контрольную группу включены 30 инфертильных пациенток с трубно-перитонеальным фактором (ТПФ) бесплодия. Группы были сопоставимы по возрасту ($p=0,333$). В ходе исследования были проанализированы анамнестические данные и результативность программ ЭКО на основании подсчета общего числа полученных ооцитов, эмбрионов и частоты наступления беременности. Статистический анализ данных осуществляли с помощью программы IBM SPSS Statistica v.23. Для оценки значимости межгрупповых различий количественных показателей использовался однофакторный дисперсионный анализ с апостериорным критерием Тьюки, при сравнении категориальных показателей — двусторонний точный критерий Фишера.

Результаты. Оценивая показатели овариального резерва на основании определения уровня антимюллерова гормона (АМГ), мы установили статистически достоверно низкие значения как в 1-й группе ($1,08 \pm 0,16$ нг/мл), так и во 2-й ($1,14 \pm 0,15$ нг/мл) по сравнению с группой контроля ($1,72 \pm 0,18$ нг/мл) ($p \geq 0,05$). Анализ эффективности программ ВРТ также свидетельствовал о сниженном количестве полученных ооцитов в 1-й и 2-й группах по сравнению с группой контроля (1-я — $4,18 \pm 0,56$; 2-я — $5,69 \pm 0,53$; контрольная группа — $10,91 \pm 1,34$; $p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$), а также о сниженном количестве полученных эмбрионов (1-я — $1,58 \pm 0,25$; 2-я — $2,42 \pm 0,34$; группа контроля — $3,33 \pm 0,35$; $p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} = 0,043$). Наблюдаемая тенденция отражалась и в низкой частоте наступления беременности (ЧНБ), составляющая 23,7% среди инфертильных женщин с рецидивирующими ЭКЯ, несколько выше был показатель у пациенток 2-й группы — 36,1%, наивысшие значения достигались в контрольной группе — 45,5%.

Выводы. Согласно полученным данным, у женщин с эндометриозом выявлено снижение показателей овариального резерва, что, вероятно, обусловлено последствиями оперативного лечения, влияние которого отмечено во многих современных публикациях. Оценивая эффективность программ ЭКО, следует отметить значительное ухудшение прогноза в отношении восстановления фертильности среди женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием.

Рецидивирующие ЭКЯ являются плохим прогностическим фактором в программах ВРТ в отличие от ЭКЯ в анамнезе, это наводит на мысль о необходимости незамедлительного лечения бесплодия у данной группы пациенток сразу после оперативного лечения методами ВРТ для исключения проведения программы ВРТ на фоне ЭКЯ.



РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЕЙ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА, АНТИТЕЛ К ТИРЕОПЕРОКСИДАЗЕ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ МЕТОДОМ ЭКО

И.И. Витязева, А.С. Дружинина

ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Заболеваниям щитовидной железы (ЩЖ) женщины подвержены в 5–8 раз больше, чем мужчины. Гормоны ЩЖ играют важную роль в работе репродуктивной системы женщины, способствуя физиологическому течению беременности и нормальному развитию плода. Для своевременного выявления нарушений функции ЩЖ у женщин, планирующих беременность методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), рекомендовано исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО). Несмотря на большое количество исследований, посвященных влиянию ТТГ и АТ-ТПО на исходы лечения бесплодия методом ЭКО, их результаты противоречивы.

Цель исследования — выявить ассоциацию между функцией ЩЖ и результатами лечения бесплодия методом ЭКО по частоте наступления клинической беременности и качеству перенесенных blastocysts.

Материал и методы. Исследование проспективное. Проанализированы лабораторные данные пациенток (ТТГ, АТ-ТПО) перед вступлением в короткий протокол ЭКО на фоне стимуляции Гонал-Ф+Цетротид, триггер овуляции Прегнил 10 000 ЕД, в отделении ВРТ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Перенос эмбрионов осуществлялся на 5-е сутки развития. Критерии исключения: ТТГ $<0,4 / >4,0$ мМЕ/л, патология ЩЖ в анамнезе, аномалии развития и множественная миома матки, тонкий эндометрий, азооспермия. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica (Stat Soft. Int., США). Пороговый уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты. В исследование включены 153 женщины в возрасте от 24 до 43 лет (медиана возраста 32 года). На первом этапе оценивалась частота наступления беременности: а) при низконормальном (ННУ) 0,4–2,5 мЕД/л — 136 женщины (1-я группа) и высоконормальном (ВНУ) уровнях ТТГ 2,5–4,0 мЕД/л — 17 (2-я группа); б) при уровне АТ-ТПО <35 МЕ/мл — 125 человек (3-я группа) и АТ-ТПО >35 МЕ/мл — 21 (4-я группа). В 1-й группе

беременность наступила у 56 (41,18%) пациенток, во 2-й группе — у 5 (29,41%) ($p=0,436$). Среди всех забеременевших ВНУ ТТГ встречался у 8,19%, среди незабеременевших — у 12,9% ($p<0,001$). В 3-й группе беременность наступила у 46 (85,19%) женщин, в 4-й группе — у 8 (14,18%) ($p=1,000$). Среди забеременевших антитело-носительство выявлено у 13,11%, среди незабеременевших — у 14,13% ($p<0,001$). На втором этапе проводилась оценка качества перенесенных blastocysts. В 1-й группе blastocysts высокого качества (БВК) выявлены у 84 (72,41%) женщин, во 2-й группе — у 12 (80%). ВНУ ТТГ среди пациенток с БВК составил 12,5%, ННУ ТТГ — 87,5%. В 3-й группе БВК выявлены у 75 (70,75%) женщин, в 4-й группе — у 17 (77,27%) ($p=0,758$). Повышенный титр антител среди пациенток с БВК выявлен у 18,48%, АТ-ТПО <35 МЕ/мл — у 81,52%.

Выводы. Статистическая связь между уровнями ТТГ и АТ-ТПО до сих пор представляется сомнительной, однако достоверно выше встречаемость низконормального уровня ТТГ и отсутствие носительства АТ-ТПО у забеременевших пациенток. Необходимо определить большую проспективную группу для расширения спектра оцениваемых параметров взаимного влияния индукции суперовуляции в программах ЭКО и функции щитовидной железы.

* * *

НЕЙРОКИНИН В И КИССПЕПТИН В РЕГУЛЯЦИИ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С БОЛЕЗНЬЮ ИЦЕНКО—КУШИНГА

С.Ю. Воротникова, Л.К. Дзеранова, Е.А. Пигарова, И.В. Станоевич

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Гиперкортизолемиа приводит к нарушению функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой (ГГЯ) системы, вызывая различные нарушения репродуктивной функции у пациенток с болезнью Иценко—Кушинга (БИК). Механизм, лежащий в основе данной патологии, не ясен. Кисспептин и нейрокинин В являются важнейшими компонентами регуляции циклической секреции гонадотропин-рилизинг-гормона и гонадотропинов.

Цель исследования — оценка роли кисспептина и нейрокинина В в регуляции менструальной функции у пациенток репродуктивного возраста с БИК до и после проведения оперативного лечения.

Материал и методы. В исследование включены 15 пациенток, медиана возраста составила 32 года (27; 39 лет), ИМТ — 32,4 кг/м² (25,1; 39,9), период от дебюта заболевания до операции — 3 года (1 год; 5 лет). Исследование гор-

монального профиля (ИФА, для определения уровня кисспептина с проведением предварительной экстракции) проводилось до операции и через 6 мес после хирургического лечения.

Результаты. Среди пациенток 6 (40%) имели микроаденому, 6 (40%) — макроаденому, у 3 (20%) аденома гипофиза не визуализировалась. До проведения хирургического лечения у 4 женщин отмечено наличие регулярного менструального цикла, у 3 — аменореи, у 8 — олигоменореи. Медиана кисспептина составила 12,5 (10,1; 13,7) нг/мл, нейрокинаина В — 0,11 (0,06; 0,13) нг/мл, ингибина В 70,3 (32,1; 91,6) нг/мл, АМГ — 1,20 (0,19; 2,66) нг/мл без достоверных различий в зависимости от степени нарушения менструальной функции. При проведении корреляционного анализа выявлена обратная зависимость между уровнем нейрокинаина В и вечернего кортизола ($r=-0,53$; $p=0,03$) и положительная между кисспептином и вечерним кортизолом плазмы крови ($r=0,56$; $p=0,03$). У всех пациенток достигнута ремиссия заболевания после проведения хирургического лечения. При этом только у 8 пациенток отмечено восстановление регулярных менструаций, у 5 наблюдалась аменорея (подтверждено наличие нормогонадотропного гипогонадизма), у 2 — олигоменорея. Примечательно, что в послеоперационном периоде уровень кисспептина в группе критически снизился до 0,13 (0,08; 0,79) нг/мл без значимого изменения уровня нейрокинаина В 0,09 (0,07; 0,11) нг/мл.

Выводы. Нейропептиды кисспептин и нейрокинин В играют значимую роль в регуляции менструальной функции у пациенток с БИК. Уровень кисспептина коррелирует со степенью кортизолемии.

* * *

АУТОИММУННАЯ ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

И.В. Горелова, К.А. Приходько, М.В. Рулёв, Е.В. Богатырёва

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

Введение. Проблема лечения бесплодия не теряет своей актуальности, так как частота этой патологии в последние десятилетия остается высокой и не имеет тенденции к снижению. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) стали одним из ведущих методов лечения бесплодия, однако эффективность программ ВРТ, по-прежнему, не превышает 35—40%. Одним из факторов, который может оказывать влияние на результат лечения, является патология щитовидной железы (ЩЖ) — одна из наиболее распространенных эндокринопатий у женщин. Многочисленные исследования и мета-анализы на сегодняшний день не могут дать однозначного ответа на вопрос,

являются ли аутоиммунный тиреоидит (АИТ) и носительство антител (АТ) к ЩЖ предикторами низкого качества ооцитов и факторами риска неэффективности программ ВРТ. Это определяет актуальность дальнейших исследований в данном направлении.

Цель исследования — изучение влияния носительства АТ к ЩЖ и АИТ на частоту наступления беременности (ЧНБ) в программах ВРТ.

Материал и методы. В исследование были включены 96 женщин до 40 лет без признаков снижения овариального резерва. Все пациентки проходили лечение бесплодия методами ВРТ в ФГБУ «НМИЦ им. акад. В.А. Алмазова» в 2018 г.

Пациентки были распределены на три основные группы: пациентки с бесплодием и АИТ (группа АИТ), пациентки с бесплодием и носительством АТ к ЩЖ (группа АТ) и группа контроля (пациентки с бесплодием, отсутствием АТ к ЩЖ и АИТ).

Средний возраст женщин составил $33,29 \pm 3,63$ года и статистически значимо не различался между группами исследования. Эмбрионы топ-качества были получены у 24,6%, частота наступления беременности составила 33,8%.

Результаты. Носительство АТ к ЩЖ было выявлено у 16,9% пациенток. Наличие АИТ было зарегистрировано у 20% женщин, из них 69,2% получали заместительную терапию левотироксином. Частота получения эмбрионов топ-качества была самой высокой в группе женщин с АИТ — 38,5%, в группе контроля — 24,4%, самые низкие показатели были получены в группе пациенток с носительством АТ к ЩЖ — 9,1%. Однако разница между группами не достигла статистической достоверности ($p=0,06$).

При оценке результата программы ВРТ также была выявлена тенденция к снижению частоты наступления беременности у пациенток с носительством АТ к ЩЖ. В группе женщин с АИТ ЧНБ составила 38,5%, в контрольной группе — 36,6%, самые низкие показатели наблюдались в группе пациенток с носительством АТ — 18,2%. Различия между группами не достигли статистической достоверности ($p=0,07$).

Выводы. В результате нашего исследования мы выявили тенденцию к снижению частоты получения эмбрионов топ-качества и частоты наступления беременности у женщин с носительством антител к щитовидной железе. Требуется продолжение исследования с увеличением объема выборки.



ПСИХОЛОГИЯ И ЭТИКА В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОДГОТОВКА К ЭКО: АКТУАЛЬНОСТЬ, ОПЫТ, НАПРАВЛЕНИЕ РАЗВИТИЯ

О.А. Кавер

Instituto Internacional de Reproduccion Humana PUER, Барселона, Испания

Введение. Человек — это многофакторная структура, не являющаяся только телом. Человек — это и разум, и чувства, и тело, и душа. Медицина занимается репродуктивным аспектом тела, психология и психотерапия — аспектами разума, чувства и души.

Максимальный эффект достигается в синергии, в создании междисциплинарных команд в клиниках ВРТ. В качестве примера можно привести испанский опыт: я работала в клинике «Quiçon» в Сан-Себастьяне по направлению от Университета Барселоны, где при входе пары или женщины в любую программу ВРТ заполняется тест «90 симптомов». Но результатам выдается зеленый, желтый или красный цвет. В 1-м случае пара допускается к процессу ВРТ, во 2-м паре рекомендуется пройти 10 сеансов психотерапии, в 3-м случае пара допускается к прохождению процедуры ВРТ только после психотерапии, так как существует мнение, что в ситуации стресса, интенсивного страха или депрессии, согласно шкалам этого теста, результативность процедур ВРТ резко падает.

Я бы разделила психологическую подготовку и психотерапию по подготовке к ЭКО.

Психологическая подготовка помогает расслабиться, войти в состояния, увеличивающие результативность ЭКО. Что это за состояния — прежде всего это состояние доверия, которое я приравниваю к расслаблению. Доверие клинике, врачу репродуктологу, специалистам лаборатории, а также себе, партнеру, своему решению пройти процедуру ВРТ и родить в результате здорового ребенка. Также психология может подготовить пациентов к принятию трудных решений в процессах ВРТ, таких как рождение ребенка с помощью донорской спермы или яйцеклеток, с помощью суррогатной мамы и т.д.

Психотерапия вносит качественные изменения в психику человека, меняя уровень фертильности и повышая вероятность наступления желанной беременности. Тело и психика тесно взаимосвязаны. Психотерапия готовит почву для процессов ВРТ.

Пример: за последние 9 лет ко мне обратились в индивидуальном порядке около 800 пар или женщин с темой психологической подготовки к ЭКО,

плюс около 300 женщин прошли семинар или вебинар «Психологическая подготовка к ЭКО». На момент обращения каждая из женщин имела опыт от 1 до 7 ЭКО, которые не закончились рождением ребенка. После прохождения психотерапии в течение 16—20 ч у 40% этих женщин беременность наступала в течение следующей процедуры ВРТ, а у 70% этих женщин беременность наступала в течение следующих 2 процедур ВРТ. У 5% беременность наступала в естественном цикле без применения репродуктивного лечения.

Психотерапевтический подход пока только разворачивается в Испании, хотя на обучающей французской программе по биологическому декодированию в Испании учатся практикующие врачи. Также у нас с уважаемыми коллегами из клиники «Persona» (Алма-Ата, Казахстан) уже есть опыт, когда врачи-репродуктологи проходят обучение на годовой онлайн-программе по психологии репродукции, а, затем применяют во время работы элементы психологической или даже психотерапевтической работы. И уже есть первые результаты. Программа проводится 6-й год, в данный момент полный цикл можно пройти только онлайн.

На данный момент наш Международный институт репродукции человека готов к масштабному исследованию влияния психотерапии на повышение уровня фертильности и увеличения результативности процедур ВРТ. Будем рады предложениям о сотрудничестве с репродуктивными клиниками, открытыми к инновациям. Первое подобное исследование планируется совместно с клиникой «Persona» (Алма-Ата, Казахстан).

Второй важный момент при подготовке к процедурам ВРТ, со стороны пациентов, — этический. У меня есть несколько аксиом ЭКО, про которые я рассказываю и пишу в своей третьей книге о психологической подготовке к процедурам ВРТ. Я расскажу их не в приоритетном порядке, а в порядке принятия решений в процессе прохождения ВРТ.

Первая из них: процедуры ВРТ — это прежде всего ответственность и решение пары.

Вторая: выбор клиники, врача телом. Тело должно доверять ключевым участникам процесса ВРТ.

Третья: лучше дать возможность жизни, чем не дать ее. Это аксиома касается усыновления эмбрионов и донорства спермы и ЯК.

Четвертая: создавайте поле любви для ваших эмбрионов, словно зачатие происходит естественным путем.

Пятая: все эмбрионы — это уже ваши дети, настраивайтесь забрать всех.

И, на программах нашего института, я рассказываю, каким образом можно все это сделать.

Третий важный подход к психологической подготовке к процедурам ВРТ, что психологическая поддержка же важна и для врачей, и медицинского персонала. Зона ВРТ является зоной повышенного риска эмоционального выгорания для врачей, так как именно здесь принимается много трудных ре-

шений, а при отрицательном результате процедуры врачу приходится принимать на себя первую (шок), вторую (агрессию) или третью (торги) фазы проживания горя о несостоявшейся беременности. И без специальных навыков, параллельной помощи психолога или поддерживающей платформы, созданной в профессиональной среде, может возникнуть петля выгорания.

Петля выгорания — когда врач эмоционально закрывается от проживания горя пациентами, в результате становится более эмоционально закрытым во время работы, что может уменьшать возможность возникновения доверия и контакта между врачом и пациентом. И психологическая поддержка со стороны психолога в данной ситуации может стать конкурентным преимуществом. Поэтому я рекомендую в репродуктивных клиниках организацию балентовских групп психологической поддержки врачей, работающих в области ВРТ, или организацию помощи психолога в области психологии репродукции как для пациентов, так и, что важно, для врачей.

С точки зрения системной психологии, врач — это человек, который будет входить в семейную систему своих пациентов после рождения ребенка в результате ВРТ, как человек связанный отношениями жизни и смерти, давший важный ресурс. Поэтому психологическое состояние врача-репродуктолога — это сфера роста для увеличения успеха процедур в том числе ЭКО.

Все это привело к созданию двух новых направлений: программ по обучению врачей-репродуктологов психологическим аспектам ВРТ и программ по психологической поддержке врачей, работающих в данной области медицины и совершенно новой профессии «доула ВРТ».

Выводы. При планировании процедур ВРТ хорошо помнить, что в процессе участвуют как пациенты, так и врачи, и также полноправными участниками процессов являются будущие дети. Важно позаботиться о психологическом состоянии каждого из них. Ведь в естественной среде зачатие происходит в результате и атмосфере любви, и, возможно, поэтому человечество продолжается до сих пор. Любовь возникает естественным образом, когда у человека все хорошо. Поэтому комфортное психологическое состояние способствует возникновению поля любви, расслабления, зачатия и имплантации здорового ребенка.

* * *

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВРАЧА И ПАЦИЕНТА В ПРОЦЕССАХ ВРТ

О.А. Кавер

Instituto Internacional de Reproduccion Humana PUER, Барселона, Испания

Цель исследования — повышение эффективности и психологической экологичности работы врача в области ВРТ.

Данные получены во время проведения 4 семинаров среди 140 врачей-репродуктологов в Москве и Алма-Ате.

Материал и методы. Беседа, опрос, тест на личностные ценности и принципы и их соответствие работе в области ВРТ.

Основные выводы и положения проведенного исследования. Как повысить эффективность работы врача в области репродукции?

1. Человек — это не только тело: добавление психологии в процесс.
2. Понимание специфики психологического состояния пациентов.
3. Позитивная форма взаимодействия.
4. Сохранение своих ресурсов: марафонская дистанция.
5. Работа в соответствии со своими ценностями и принципами.

Особенности психологического состояния врача

1. Эмоциональное выгорание: процент успеха меньше процента неудач.
2. Синдром спасателя: треугольник Карпмана.
3. Чувство вины.
4. Тема благодарности.
5. Постоянная включенность в процесс.
6. Зависимость от цикла и процессов пациентов.
7. Работа в условиях большой неопределенности.

Ожидания и позиция пациентов во взаимодействии с врачом

1. Пациенты ожидают от врача определенности в неопределенной ситуации.
2. Максимальное присутствие в коммуникации с пациентами во время процедуры ВРТ.

3. На врача пациенты могут проецировать высшие силы, решающие быть или не быть желанной беременностью.

4. На врача также может проецироваться родительская фигура.
5. Перенос ответственности за результат на врача.

Психологические темы врача в области репродукции

1. Психологическое выгорание.
2. Петля выгорания и ее влияние на качество работы.
3. Наличие психологических травм, пересекающихся с темой репродукции или с темами пациентов.
4. Системная динамика «Я должен помочь!»
5. Оценка себя как специалиста по проценту позитивных результатов процедур ВРТ.
6. Усталость от длительного общения.
7. Груз возложенных ожиданий.

Выводы. По итогам проведенной работы, были предложены инструменты для самостоятельной саморегуляции врача и разработан план по улучше-

нию сферы психологического комфорта специалистов в области репродукции. Разработана программа продвинутого семинара и терапевтической группы для врачей в области ВРТ.

* * *

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ «ЭНДОМЕТРИОЗ» ПРИ ТРУДНОСТЯХ В ПЛАНИРОВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

О.Г. Любичкая

Психологический центр «Перспектива», Калининград, Россия

Введение. При планировании беременности все чаще женщине ставится диагноз «эндометриоз», что мешает ей родить ребенка.

Работая в формате краткосрочной психотерапии с женщинами, столкнувшимися с трудностями в зачатии, вынашивании и рождении ребенка, я обратила внимание на то, что физиологические проблемы, в частности диагноз «эндометриоз», коррелируют с тем, как женщины реагируют на сложные жизненные ситуации, на стрессовые факторы, в частности на трудности с зачатием ребенка, и провела исследование, результатами которого хочу поделиться.

Гипотеза: появление диагноза «эндометриоз» связано с условиями жизни женщины и ее реакцией и особенностями восприятия условий жизни и нахождения своего места в жизни, в профессии, в семье. Также эмоциональная нестабильность связана с личной востребованностью и самооценностью женщины.

Все мы живем в системе «человек—человек». И диагнозы женской репродуктивной сферы необходимо рассматривать в системе социальной адаптации.

Отношения в паре «мужчина—женщина», психические процессы во взаимодействии не могут не отражаться на репродукции как физиологическом процессе. Отношения в паре, как катализатор при химической реакции, ускоряют все процессы. Взаимодействия с близким человеком могут стать тем катализатором, спусковым крючком, нажав на который, в организме запускается процесс болезни на уровне тела.

И в своем исследовании я предлагаю разобраться, каким образом социальная среда и реакции на те или иные взаимоотношения влияют на возникновение болезни.

Тело женщины это экран, на котором все тайное становится явным, видимым. Постановка диагноза «эндометриоз» часто идет параллельно с внутриличностными конфликтами человека и особенностями нервной системы.

Иначе говоря, взаимосвязь тела («сомы») и психики всегда двусторонняя. Как все соматические расстройства имеют свои психологические «корни», так и любые психологические проблемы приносят психосоматические «плоды».

Разница лишь в том, какая именно сторона внутриспсихического конфликта — эмоционально-психическая или соматическая — выходит на первый план.

Возникновение психосоматических заболеваний по теории Франца Александера является взаимодействием трех факторов; физиологических, психологических и социальных.

Психологические факторы: особенности личности, неразрешенные личностные конфликты.

Физиологические факторы определяют то слабое звено в организме, которое принимает на себя удар негативных эмоций.

Социальные факторы — неблагоприятная жизненная обстановка. При чем социальный фактор играет роль спускового механизма.

Еще Александр Лоуэн писал, что сознание телесно в том смысле, что оно напрямую связано с осознанием телесных процессов. Мы не существуем вне тела. Все то, что происходит в нашем сознании, находит отражение в теле.

Цель исследования — показать взаимосвязь диагноза «эндометриоз» при трудностях с зачатием и личностных качеств женщин. А также, как социальная обстановка и реакция на стресс оказывают влияние на возникновение диагноза «эндометриоз».

Как просчитать вероятность появления диагноза «эндометриоз».

Проверка гипотезы влияния личностных характеристик женщин и вероятности постановки диагноза «эндометриоз».

Материал и методы. Объект исследования: женщины с трудностями в зачатии ребенка и с неудачными протоколами ЭКО в анамнезе 24—40 лет. Социально адаптированы. Стаж планирования беременности от 2 до 8 лет.

Количество наблюдений: 300 человек, 300 опросных листов.

Описание основных процедур, исследований, методов статистической обработки данных:

— с участниками исследования проводилась предварительная психологическая беседа и краткосрочная психотерапия;

— анкетирование по предложенному опроснику. Методы психологической работы (работа с образами бессознательного, символическое восприятие своего диагноза, арт-терапия, процессуальная психотерапия, клиент-центрированная психотерапия).

Наблюдение. Определение вероятности возникновения болезни по теореме Байеса.

Результаты. Исследование подтвердило взаимосвязь гипотезы «возникновение диагноза «эндометриоз» связано с условиями жизни женщины, ее реакцией и особенностями восприятия условий жизни, неуверенностью в себе, как хозяйке дома, в постоянном поиске себя в профессии и внутреннем поиске причин «бесплодия». Гипотеза подтверждена на 80 % в исследуемой группе.

Выводы. Пациенток с диагнозом «эндометриоз» при трудностях с зачатием и рождением ребенка необходимо наблюдать комплексно, с привлече-

нием возможностей медицины и психологии. Большинство диагнозов нарушения женского репродуктивного здоровья имеют под собой психосоматическую основу. Диагноз «эндометриоз» является ответом на неприемлемую жизненную ситуацию. Там, где женщина не справляется с реалиями жизни, она начинает болеть. Болезнь как реакция на социальные факторы, с которыми нет навыка эффективного взаимодействия. Постоянные затяжные переживания психотравмирующей ситуации (трудности с зачатием), а также подавление негативных эмоций приводят к развитию телесных расстройств. Набор внешних конфликтных ситуаций, внутренний поиск путей решения неприемлемых ситуаций накладывает отпечаток на эмоциональный фон женщины и вызывает психосоматические заболевания.

Таким образом, специфика психосоматических причин эндометриоза связана с индивидуальным способом эмоционального отреагирования женщины, избирательностью влияния подавляемых эмоций на ту или иную систему организма.

Задача психологической саморегуляции и личностного самосовершенствования — сделать процессы взаимодействия со своей жизнью максимальным осознанным и управляемым.

* * *

РАННЯЯ МЕНОПАУЗА: ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СНИЖЕННОГО АМГ И КОРРЕКЦИЯ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЖЕНЩИНЫ

О.Г. Любичкая

Психологический центр «Перспектива», Калининград, Россия

Введение. С тех пор, как я занимаюсь психологией бесплодия, основная часть моих клиенток, это женщины с запросом — не получается забеременеть. И соприкасаясь с этой темой каждый день, мои знания и опыт в этой области становятся все шире и глубже, и не только в области психологии и эмоций, но и физиологии. Направлений, куда пойти, с какой стороны посмотреть на тему — не получается забеременеть — все больше, с одной стороны, а с другой, — тема сужается до повторяющихся моментов.

Об одном из них и хочу поговорить с участниками конференции. АМГ, или антимюллеров гормон. И диагноз «ранняя менопауза» ставится девушкам в 24 года и в 30 лет, что физиологически не может быть нормой.

Я каждый раз спрашивала у пациенток, куда могли деться яйцеклетки, потому что, рассуждая разумно, в таком возрасте яйцеклетки должны быть. Яйцеклетки — это такие объекты в теле женщины, которые нельзя просто так взять, залезть в организм и выгашить горстку.

Каждый раз, с каждой женщиной в процессе психотерапии, мы искали в психологической реальности, куда могли «уйти» яйцеклетки, ведь они нужны женщине для зачатия ребенка. Она в полном соку, как говорится, а их нет.

Вот и сегодня на консультациях у 2 женщин один из вопросов обсуждения — антимюллеров гормон говорит о том, что менопауза. Есть, конечно, феномен, что яйцеклетки могут уснуть и поспать, пока война или стрессовый фактор зашкаливает. Но вот почему яйцеклетки не просыпаются. С этим мы разбираемся на психологических консультациях.

Само слово менопауза вызывает не очень приятные ассоциации, женщине в 30 лет не хочется туда. Как сказала одна 30-летняя женщина, — «как будто я уже не женщина». Снижается самооценка и внутренняя уверенность в своей привлекательности и женской сексуальности. С потерей яйцеклеток женщина словно теряет себя. Это дополнительный стресс для женщины, с которым она не может самостоятельно справиться.

Наличие яйцеклеток в организме женщины говорит не только о возможности рожать. Яйцеклетки имеют еще и некий символический смысл для женщины.

Цель исследования — изучить взаимосвязь между диагнозом «ранняя менопауза» и психоэмоциональное состояние женщины, а также психологической зрелости и готовности к материнству.

Материал и методы. В ходе исследования была проведена краткосрочная психотерапия с женщинами с диагнозом «ранняя менопауза» при трудностях в зачатии ребенка, а также после неудачных протоколов ЭКО.

Работа была проведена в клиент-центрированной психотерапии, а также были применены методы гештальт-терапии, арт-терапии, работа с образами бессознательного. Использовались методики диагностики психологической зрелости и готовности к материнству.

Также использовался опросник «Причины ранней менопаузы».

Результаты. В ходе работы с женщинами со сниженным овариальным резервом в 24—30 лет, я обнаружила, что:

— одна из причин лежит в психоэмоциональной сфере. Перманентная усталость, которую испытывают женщины, не справляющиеся с неопределенностями жизни. Бесплодие и неудачи в ЭКО — это большая неопределенность, с которой она не умеет быть.

Усталость. Это может быть разная усталость, физическая, эмоциональная. Если женщина планирует беременность уже несколько лет, организм тоже устает.

Многолетнее планирование и ожидание результата — это огромная усталость. Силы истощаются и эта усталость отражается на работе яичников и на анализе крови на гормоны в том числе.

Иммунитет не справляется с усталостью и организм не успевает восстанавливаться. Перманентный стресс и напряжение. И в какой-то момент ор-

ганизм говорит: «все, я устал, пошел на отдых, спать...». И яйцеклетки тоже пошли «спать».

Это одна из моих гипотез, которая, конечно, требует дальнейшего исследования, которое я провожу со своими пациентками.

Выводы. Краткосрочная психотерапия помогает выявить психологические причины ранней менопаузы и скорректировать психоэмоциональное состояние женщины в процессе планирования беременности естественным путем, а также повышает процент успеха в протоколах ЭКО.

* * *

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ «ВРАЧ—ПАЦИЕНТ» ПРИ РАБОТЕ С БЕСПЛОДИЕМ В СТАРШЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

Е.Ю. Печникова

ООО «Клиника Семья с плюсом», Москва, Россия

Введение. В экономически развитых странах возраст рождения первого ребенка сдвинулся до отметки 30 лет и более. В результате этого все чаще впервые по поводу бесплодия женщины обращаются в возрасте старше 37 лет. А к этому возрасту наблюдается физиологическое снижение функции репродуктивной системы. Среди пациенток с первичным бесплодием в старшем репродуктивном возрасте можно выделить следующие группы: женщины без соматической и акушерско-гинекологической отягощенности, бесплодие которых можно объяснить физиологическим снижением функции репродуктивной системы; женщины с соматическим и/или акушерско-гинекологическим отягощением, где в свою очередь можно выделить две подгруппы: 1-я — отягощение влияет на репродукцию, 2-я — отягощение не влияет на репродукцию (беременность наступает при наличии миом матки, эндометриоза, без одной трубы, кистозными изменением яичников и т.д.). Во всех группах к старшему репродуктивному возрасту и индивидуальным психологически социальным аспектам у женщин, присоединяется еще один важный аспект — альтернативная ценность жизни «для себя», самореализация, который очень укрепился за 10—15 лет осознанного неродительства.

В группе вторичного бесплодия, помимо женщин с потерей беременностей, можно выделить группы женщин с бесплодием в том же браке, где уже есть дети, и в другом браке, где есть дети и у мужа, или у мужа детей нет. У этих женщин есть родительский опыт, но препятствием к наступлению беременности могут быть как болезненное состояние здоровья (психосоматическое отреагирование), так и только психологические причины (проблемы с детьми, гибель детей, желание мужа иметь много детей, ребенок нужен только мужу).

Репродуктивная система, как любая функциональная система, блокирует функцию при дефиците внутреннего или внешнего ресурса.

По поводу бесплодия женщины (сейчас возможно родительство и без пары) обращаются к врачу. А врач считает, что, если пришла с жалобой на бесплодие, значит точно *хочет ребенка*. Это означает, что врач должен помогать всем арсеналом наработанных в медицине средств. На приеме у врача нет возможности детально разобраться в мотивации конкретного родительства и репродуктивности состояния женщины. Врач идет по алгоритму связи возраста с репродуктивным успехом, предлагая все новые средства лечения. Не получая ожидаемого результата (трудный пациент), врач выгорает.

Выводы. Необходима психологическая грамотность акушеров-гинекологов, андрологов, репродуктологов для построения конструктивного взаимодействия «врач—пациент» у женщин старшего возраста с бесплодием. При отсутствии результата терапии в адекватные сроки необходима профессиональная помощь репродуктивных психологов.

Совместная работа врачей и психологов экономит время и деньги пациентов в достижении позитивного результата и профилактирует выгорание врачей, работающих с бесплодием.

* * *

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОК С НИЗКИМ АМГ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Г.Г. Филиппова

ЧУ ДПО «Институт перинатальной и репродуктивной психологии»,
Москва, Россия

Введение. Низкий показатель АМГ у пациенток в молодом возрасте всегда вызывает много вопросов и переживаний. Актуальным является вопрос о психологических особенностях этих женщин и возможных психологических факторах возникновения этого нарушения. С позиции психосоматического подхода и опираясь на имеющиеся в нашей практике клинические наблюдения, низкий показатель АМГ можно интерпретировать, как недостаточность женской идентичности. В проективных материалах психологической диагностики женщина идентифицируется со своей яйцеклеткой, и в этих случаях недостаточность женской идентичности может проявляться в двух вариантах: незрелость по типу инфантилизации (1), и смещение идентичности по мужскому типу (2). Во всех случаях сами пациентки оценивают себя по формуле: «Я недоженщина» (как выражаются сами женщины). В данном сообщении приводится два клинических случая пациенток 1-го и 2-го типа.

1-й случай: пациентка 26 лет, попытки беременности 3 года. АМГ за полгода снизился с 1,25 до 0,81. Беременностей не было. Рекомендация на ЭКО.

В истории семьи: отец слабослышащий, его сестра и ее дочь глухонемые, у матери старшая дочь умерла в 12 лет от травмы головы (до рождения пациентки), две двоюродных племянницы умерли в младенчестве, одна из них на глазах пациентки. Пациентка заявляет страх рождения больного ребенка, страх потери ребенка и переживания горя. После проработки заявленных страхов при более глубокой диагностике выявилась неготовность «выйти из зоны комфорта» при рождении ребенка, инфантильная позиция в отношениях с мужем и общая личностная и материнская незрелость. В настоящее время продолжает образование, заинтересована в профессиональном становлении и личностном развитии, рождение ребенка будет препятствовать реализации этих планов. Мотивация рождения ребенка: запрос мужа и ожидания родственников.

2-й случай: пациентка 30 лет, попытки беременности 8 лет. АМГ за 3 года снизился с 2,6 до 1,8. В анамнезе одна беременность 11 лет назад, фармаборт на сроке до 3 нед (супруги были не готовы к рождению ребенка). Рекомендация на ЭКО. В последние 3 года получала дополнительное образование (МБИ). Активная работа по продвижению семейного бизнеса. Предписание мамы: дети отбирают жизнь, главное — образование, карьера, успешность и материальное благополучие. В образах противопоставление двух своих частей: «домохозяйка в платишке» и «деловая, энергичная, успешная бизнеследи». В планах обоих супругов: в течение ближайшего года активное продвижение бизнеса, летом запланированы путешествия. Мотивация рождения ребенка: время идет, беременность не наступает, тревога растет — будет поздно. При этом по диагностике подсознательного плана рождения ребенка желаемое время наступления беременности примерно через 1 год (у обоих супругов).

Выводы. Приведенные примеры свидетельствуют о том, что снижение показателя АМГ в молодом возрасте может иметь психологические причины и в этих случаях требуется психологическая диагностика и коррекция готовности к материнству для подготовки к ЭКО и достижения успеха в лечении.

* * *

ТИПЫ РЕАГИРОВАНИЯ НА СТРЕСС У ПАЦИЕНТОВ ВРТ

М.А. Чижова

ЧУ ДПО «Институт перинатальной и репродуктивной психологии»,
Москва, Россия

Введение. Репродуктивная система тесно связана со стресс-системой организма. Постоянно повышенный уровень гормонов стресса негативно влияет на эффективность ВРТ. В то же время ситуация применения ВРТ сама по себе является стрессогенным фактором. Поэтому высокий уровень стресса у пациентов нуждается в диагностике и своевременной коррекции не толь-

ко психотерапевтическими методами (доступными не каждому пациенту), но и в рамках врачебного приема.

Разделим поведение пациенток ВРТ на две основные группы с точки зрения преобладающего проявления стрессовой реакции и проанализируем, в чем могут заключаться рекомендации для врача при взаимодействии с каждым типом.

1-я группа. «Активно действующие»: реагирование по «адреналиновому» типу.

Внешние проявления: 1. Интеллектуальный уровень: активность, переходящая в агрессивность. Постоянный поиск новых публикаций, предложение или требование новых способов решения проблемы. Анализ слов и действий врача после приема, вопросы возникают по поводу результатов анализа. 2. Эмоциональный уровень: вспыльчивость, эмоциональная неустойчивость, сложность самоконтроля. 3. Поведенческий уровень: суетливость, сложность в сохранении неподвижной позы, невозможность расслабиться. Приемы коррекции состояния: 1. Составление четкого плана конкретных действий и подробного тайминга, касающегося разных аспектов жизни, особенно в периоде ожидания результата. 2. Помощь в отслеживании и назывании эмоционального состояния и возвращению в эмоциональное равновесие через активные действия. 3. Посильная физическая активность на всем протяжении процедур ВРТ.

2-я группа. «Замирающие»: реагирование по «кортизоловому» типу. Внешние проявления: 1. Интеллектуальный уровень: снижение показателей памяти и внимания. Повторяющиеся вопросы о том, что уже обсуждалось на приеме, сложность с пониманием или запоминанием информации. 2. Эмоциональный уровень: плаксивость, неуверенность, пассивность. Склонность к сокращению социальных контактов. 3. Поведенческий уровень: пассивность, телесное «замирание» вплоть до задержки дыхания. Приемы коррекции состояния: 1. Тесный контакт с доктором, значимым близким человеком, психологом — тем, кто помогает начать действие и контролирует происходящие процессы. 2. Отделение собственно действий и их эффективности от эмоциональных переживаний и ожиданий по поводу действий. 3. Рекомендация снижения физической активности. 4. Разрешение и предписание плача, разделение плача как физиологического состояния от негативных эмоций.



ЭКОЛОГИЯ И РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ

ФАКТОРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И МЕТИЛОМ СПЕРМАТОЗОИДОВ

Ю.С. Корниенко¹, В.Ю. Штратникова², М.Д. Логачева²,
Л.В. Смигулина², Т.А. Денисова², Ю.Ю. Диков², А.Н. Суворов²,
Р. Хаузер³, Д.Р. Пилзнер⁴, О.В. Сергеев²

¹Институт биоинформатики, Санкт-Петербург, Россия;

²НИИ ФХБ им. А.Н. Белозерского МГУ, Москва, Россия;

³Гарвардская школа общественного здоровья им. Чан, Бостон, США;

⁴Университет Массачусетса, Амхерст, США

Введение. Маркеры репрограммирования эпигенома сперматозоидов человека могут рассматриваться как эффекты влияния окружающей среды, а также могут быть переданы следующему поколению, что может привести к нарушениям развития и здоровья потомства в период развития эмбриона и в последующей жизни.

Цель исследования — изучить перипубертатное влияние стойких химических веществ, имеющих распространение в окружающей среде и биологических средах человека, на профиль метилирования ДНК сперматозоидов молодых мужчин проспективной когорты (Russian Children's Study) с учетом факторов-конфаундеров.

Материал и методы. Среди участников когорты Russian Children's study были определены сывороточные уровни свинца и ТХДД, наиболее токсичного конгенера диоксинов, в возрасте 8—9 лет (Sergeyev и соавт., 2017). Десять лет спустя молодые мужчины приглашались для сбора образцов семени, которые были фракционированы с помощью 50 и 90% сред градиента плотности Isolate («Irvine Scientific», США). Метод редуцированного бисульфитного секвенирования (RRBS) применялся для получения профиля метилирования ДНК с помощью HiSeq 2000, «Illumina». Используя пакет DMRcate, были построены многофакторные модели связи свинца и ТХДД с метилированием ДНК сперматозоидов 16 молодых мужчин с поправкой на образ жизни молодых людей (курение), социальное состояние семьи на момент вовлечения в исследование (образование родителей), масса тела при рождении, ИМТ, качество семени и распределение сперматозоидов при фракционировании. Статистическая значимость идентифицированных дифференциально-метилованных регионов (ДМР), состоящих, по меньшей мере, из двух CpGs, оценивалась

при $p < 0,05$ с учетом поправки на множественные сравнения с последующей фильтрацией по коэффициенту корреляции Спирмена ($R^2 > 0,3$).

Результаты. Были идентифицированы 162 и 311 ДМР в моделях свинца и ТХДД соответственно с учетом стандартизации на вышеописанные факторы. Из них 20 ДМР были общими для двух моделей. После исключения ДМР, находящихся в межгенных участках генома (38% для свинца и 32% для ТХДД), был осуществлен функциональный анализ обогащения (согласно аннотациям KEGG, Gene Ontology (GO), Reactome, GSEA) на основе генов, в теле или промоторной области которых располагались идентифицированные ДМР. Была выявлена связь ТХДД с метилированием ДНК генов, участвующих в большом количестве клеточных процессов: жизнедеятельность нервной ткани (рост аксонов, развитие спинного мозга), клеточный метаболизм, регуляция межклеточной адгезии, апоптоз, сигнальный путь mTOR, процессинг мРНК, гемостазис, а также секреция цитокинов. Уровень свинца связан с метилированием генов, участвующих в функционировании нейронов, сигнальных путях опиоидов и Ras белков, продукции интерлейкина-6, метилировании гистонов. Обсуждаются возможные механизмы наблюдаемых эффектов.

Выводы. Насколько нам известно, это первое проспективное исследование влияния химических факторов окружающей среды в перипубертатном периоде с учетом воздействия сопутствующих факторов социального статуса, образа жизни, качества семени, а также веса при рождении на профиль метилирования ДНК в сперматозоидах молодых мужчин. Представляется важным как дальнейшее изучение эпигенома сперматозоидов человека, так и проверка гипотезы возможной передачи следующему поколению наблюдаемых эпигенетических изменений в половых клетках.

Финансовая поддержка: гранты РНФ #14-45-00065 и 18-15-00202; для родительского Russian Children's Study – EPA, США #R82943701 и НИИ, США ##R01ES0014370.

* * *

ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ МУЖСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Л.В. Осадчук, А.В. Попова, М.А. Клешев, А.В. Осадчук

Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск, Россия

Введение. В последние десятилетия в различных регионах мира наблюдается снижение фертильности мужчин и ухудшение качества спермы, что выражается в снижении концентрации, доли подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов в эякуляте, а также в увеличении доли мужского фактора в бесплодных парах. Эти факты стимулировали популяционные

исследования мужской фертильности в различных странах мира. Предполагается, что региональные различия в параметрах мужской фертильности могут детерминироваться экологическими (загрязнение окружающей среды), социальными (индивидуальный образ жизни) и генетическими факторами. В настоящее время существует значительный пробел в наших знаниях относительно региональных различий в показателях мужской фертильности в Российской Федерации, между тем они становятся особенно актуальными в связи с повышенным вниманием к демографической ситуации в стране и усилением профилактики репродуктивных нарушений.

Цель исследования — оценить различия в показателях спермограммы, гормональном и метаболическом статусе у молодых мужчин, проживающих в 2 городах Западной Сибири: Новосибирске и Кемерово с разным уровнем техногенного загрязнения среды.

Материал и методы. В исследовании принимали участие молодые мужчины-добровольцы из Кемерово (условно «загрязненный» регион, $n=268$; возраст $23,8 \pm 0,3$ года) и Новосибирска (условно «чистый» регион, $n=291$; возраст $22,1 \pm 0,2$ года). В ходе обследования проводились анкетирование, осмотр испытуемых лиц врачом андрологом, получение образцов эякулята и периферической крови. Все участники были ознакомлены с методами и целями исследования и дали информированное согласие на участие в исследовании. Образцы эякулята анализировали согласно рекомендациям ВОЗ (2010). В сыворотке крови концентрацию тестостерона, эстрадиола, ФСГ, ЛГ и ингибина В определяли иммуноферментным методом, а триглицеридов, общего холестерина, холестерина, липопротеинов высокой плотности, глюкозы и мочевой кислоты — ферментативным колориметрическим методом. Уровень фрагментации ДНК в сперматозоидах оценивали методом SCSA (sperm chromatin structure assay) с использованием проточной цитометрии. Статистический анализ результатов проводили с использованием пакета Statistica (version 8.0).

Результаты. Установлено, что у мужчин Новосибирска по сравнению с мужчинами Кемерово выше концентрация, доля подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов в эякуляте ($63,08 \pm 2,67$ и $49,44 \pm 2,36$; $48,3 \pm 1,6$ и $41,3 \pm 1,7$ млн/мл; $7,9 \pm 0,3$ и $6,6 \pm 0,2\%$ соответственно; $p < 0,05$), а также уровень ингибина В и тестостерона ($207,73 \pm 3,78$ и $162,20 \pm 4,13$ пг/мл; $24,50 \pm 0,46$ и $21,42 \pm 0,46$ нмоль/л соответственно; $p < 0,05$). Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов выше у жителей Кемерово по сравнению с Новосибирском ($11,6 \pm 0,8$ и $8,2 \pm 0,5\%$; $p < 0,05$).

Выводы. Ослабление сперматогенеза и изменение гормонального баланса у мужчин Кемерово может быть связано с влиянием неблагоприятной экологической ситуации в данном регионе, обусловленной высокой концентрацией предприятий химической, машиностроительной и угольной промышленности.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №19-15-00075).

РЕГИОНАЛЬНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ МУЖСКОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА

А.В. Осадчук, М.А. Клешев, А.В. Попова, Л.В. Осадчук

Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск, Россия

Введение. Глобальный тренд в снижении сперматогенной функции у мужского населения, наблюдаемый во многих странах мира, в совокупности с демографическими проблемами в Российской Федерации, особенно выраженными у славянских народов, ставят задачу широкого скрининга и мониторинга потенциальной мужской фертильности и выяснения ее эколого-генетических механизмов.

Цель исследования — изучение популяционной изменчивости сперматогенных, гормональных и антропометрических показателей мужского репродуктивного потенциала в урбанизированных регионах Российской Федерации и Республики Беларусь.

Материал и методы. Исследование проведено на значительной выборке молодых мужчин-добровольцев ($n=1900$, возраст 25 лет) из 6 городов Российской Федерации и Республики Беларусь: Архангельск, Новосибирск, Кемерово, Улан-Удэ, Якутск и Минск. Определялись общее количество, концентрация, подвижность и морфология сперматозоидов в эякуляте, индексы тератозооспермии, согласно рекомендациям ВОЗ, а также уровень тестостерона, ингибина В, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, триглицеридов, общего холестерина и мочевой кислоты в сыворотке крови, антропометрические показатели: битестикулярный объем, индекс массы тела, окружность талии. Анализ популяционной изменчивости проводился на основе многомерного компонентного и регрессионного анализа помощью пакета Statistica 8.0.

Результаты. Компонентный анализ позволил идентифицировать три относительно независимых фактора (интегративных признака), которые в целом объясняли более 55% межиндивидуальной изменчивости по всем исходным признакам. Первый фактор отражал характеристики сперматозоидов, так как главным образом определялся их подвижностью и морфологией. Второй — гормональный контроль продукции сперматозоидов (уровень ингибина В, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов) и связанный с ним битестикулярный объем. Следует отметить, что общее количество и концентрация сперматозоидов в эякуляте имели двухфакторную природу и демонстрировали существенный вклад в оба фактора. Третий фактор отражал андрогено-липидный баланс и характеризовался реципрокными отношениями между уровнем тестостерона, показателями липидного обмена и индексом массы тела и окружностью талии. По всем трем интегративным признакам выявлены существенные региональные различия. Последующий

регрессионный анализ продемонстрировал высокодостоверный меридианный координированный градиент, проявляющийся в градуальном повышении первых двух интегративных признаков в западном направлении.

Выводы. Установлен евразийский тренд мужского репродуктивного потенциала, показывающий постепенное повышение сперматогенных и гормональных показателей восточных к западным регионам, что может быть обусловлено климатоэкологическим дискомфортом в восточных регионах.

Исследование поддержано грантом РФФ № 19-15-00075.

* * *

ВЛИЯНИЕ ТРИКЛОЗАНА НА ФРАГМЕНТАЦИЮ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ

С.В. Чигринец

Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии Южно-Уральского государственного медицинского университета Минздрава России, ООО «ДНК клиника», Челябинск, Россия

Введение. Нарушение репродуктивного здоровья мужчин является одной из актуальных медико-социальных проблем во всем мире. Доля мужского фактора в бесплодном браке составляет не менее 45—50%. В последние годы в литературе обсуждается негативный вклад мужского фактора, связанного с повышенной ДНК-фрагментацией сперматозоидов, в вынашивание беременности в супружеской паре.

Цель исследования — установить связь между концентрацией триклозана в семенной жидкости у мужчин и фрагментацией ДНК сперматозоидов.

Материал и методы. Исследованы 47 образцов семенной жидкости у мужчин с нормо- и патозооспермией. Спермиологическое исследование проводилось согласно рекомендаций ВОЗ (2010). С помощью набора GoldCyto DNA Assist Kit методом SCD (sperm chromatin dispersion) оценивался индекс фрагментации ДНК сперматозоидов (ИФДНК). Нормативным значением степени фрагментации ДНК сперматозоидов считали менее 15% (низкий риск нарушения фертильности и вынашивания беременности). Согласно индексу ДНК-фрагментации сперматозоидов пациенты были разделены на две группы: 1-я группа с ИФДНК <15% и 2-я группа с ИФДНК ≥15%. В семенной жидкости определялись уровни концентраций триклозана (TCS) методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (GC-MS). Полученные данные были подвергнуты статистической обработке при помощи программы IBM SPSS Statistics v.21 (IBM Corp., Armonk, Нью-Йорк, США). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. TCS был обнаружен в 84,9% образцов эякулята со средней концентрацией 0,11 (0,05—0,21) нг/мл. Группы сравнения были сопоста-

вимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), периоду воздержания от семяизвержений, а также статусу курения и употребления алкоголя. Уровень концентрации TCS в семенной жидкости был статистически выше в группе мужчин с ИФДНК $\geq 15\%$ ($p=0,001$). С помощью ROC-анализа полученных данных была определена точка разделения (cut-off) для концентрации триклозана в семенной жидкости у мужчин с фрагментацией ДНК сперматозоидов $< 15\%$ и $\geq 15\%$. Площадь под ROC-кривой, которая соответствует взаимосвязи прогноза повышенной фрагментации ДНК сперматозоидов и концентрации триклозана в семенной жидкости у мужчин, составила $0,839 \pm 0,071$ (95% ДИ $0,699-0,979$) ($p=0,001$). Пороговое значение концентрации триклозана в точке cut-off составило $0,11$ нг/мл. При концентрации триклозана в семенной жидкости, равной или превышающей данное значение, прогнозировался высокий риск повышенной фрагментации ДНК сперматозоидов $\geq 15\%$, что соответствует высокому риску нарушения фертильности и вынашивания беременности в браке по мужскому фактору. Чувствительность и специфичность метода составила 85 и 77% соответственно.

Выводы. Таким образом, триклозан в семенной жидкости существенно увеличивает степень фрагментации ДНК сперматозоидов, что может сопровождаться повышением риска нарушения фертильности и невынашивания беременности в супружеской паре.