



РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

**МАТЕРИАЛЫ XXVI МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ
РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА**

(7-10 сентября 2016, Москва)

МОСКВА, 2016

Репродуктивные технологии сегодня и завтра

Материалы XXVI Международной конференции Российской Ассоциации Репродукции Человека (7-10 сентября 2016, Москва) – 214 с.

В сборник включены тезисы выступлений участников XXVI Международной конференции Российской Ассоциации Репродукции Человека, проходившей в Москве 7-10 сентября 2016 г.

Составители сборника материалов:

Аншина Маргарита Бениаминовна, вице-президент РАРЧ, ген.директор Центра Репродукции и Генетики, Москва

Смирнова Анна Анатольевна, ученый секретарь РАРЧ, Москва

ОГЛАВЛЕНИЕ

ИЗ ИСТОРИИ ЭКО В РОССИИ

В.В. Литвинов, А.Н. Сулима

НЕВЫДУМАННАЯ ИСТОРИЯ ЗАБЫТОЙ СЕНСАЦИИ. ИССЛЕДОВАНИЯ
ОПЛОДОТВОРЕНИЯ ЯЙЦЕКЛЕТКИ ЧЕЛОВЕКА IN VITRO В КРЫМУ
1955-1966 гг.21

В.А. Королев

ПИОНЕРЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ
В РОССИИ22

А.И. Никитин, Э.М. Китаев

ЛЕНИНГРАД, 198626

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ И ФАКТОРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

*И.Е. Ильин, О.И. Парницкая, Ю.В. Гонтарь, Н.А. Будерацкая,
А.М. Федота, Е.И. Ильина, Э.В. Капустин, С.В. Лавриненко,
Я.В. Лахно*

РОЛЬ ВОЗРАСТА МАТЕРИ В ФОРМИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ
ФЕРТИЛЬНОСТИ ПОТОМСТВА28

А.И. Никитин

ЭКОЛОГИЧЕСКИ ЗАВИСИМЫЕ НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ
ФУНКЦИИ29

H. Wu, L. Ashcraft, T. Rahil, C. Sites, J.R. Pilsner

НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ ВЛИЯНИЕ ФТАЛАТОВ НА КАЧЕСТВО
ЭМБРИОНОВ ОПОСРЕДОВАНО МЕТИЛИРОВАНИЕМ ДНК
СПЕРМАТОЗОИДОВ30

C. Messerlian, B. Wylie, P. Williams, J.B. Ford, M. Keller, A. Calafat, R. Hauser
СОДЕРЖАНИЕ ФТАЛАТОВ В МОЧЕ И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТЕЙ
У ЖЕНЩИН, ЗАЧАВШИХ С ПОМОЩЬЮ ВРТ32

A. Халил, Д. Портман, Д. Дженсон, М. Панченко, А. Суворов
ОТДАЛЕННОЕ ВЛИЯНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ БРОМИРОВАННЫХ
АНТИПИРЕТИКОВ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ НА
РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ МУЖЧИН33

О.С. Сергеев
ХИМИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАБОТУ ЭНДОКРИННОЙ
СИСТЕМЫ: ВОЗДЕЙСТВИЕ НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ
И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ34

*О.С. Сергеев, L. Mínguez-Alarcón, J.S. Burns, P.L. Williams,
M.M. Lee, S.A. Korrick, Л. Смигулина, Б. Ревич, R. Hauser*
ВОЗДЕЙСТВИЕ ДИОКСИНОВ И СВИНЦА НА КАЧЕСТВО СЕМЕНИ:
RUSSIAN CHILDREN'S STUDY36

*О.С. Сергеев, Л. Смигулина, Е. Лукьянов, J.R. Pilsner, А. Гольцов,
Е. Рogaев, Т. Денисова, Ю. Диков, М. Логачева, В. Штратникова,
А. Suvorov, Ю. Медведева, А. Шершебнев, R. Hauser*
МЕТОД МНОГОЦЕЛЕВОГО ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ЭЯКУЛЯТА
В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ38

МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

*Е.А. Епанчинцева, В.Г. Селятицкая, В.Г. Артюхова, Е.М. Лебедева,
Е.А. Галустян, Е.Ю. Кирс*
ЧАСТОТА НАРУШЕНИЙ СПЕРМАТОГЕНЕЗА У МУЖЧИН
ИЗ БЕСПЛОДНЫХ ПАР39

Е.Е. Брагина
УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ
ПРИ НЕУДАЧАХ ВРТ40

<i>Е.А. Терещенко, Н.В. Кандаева, Е.В. Соколова, И.В. Сахнова, Н.В. Сараева</i> РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МУЖЧИН С БЕСПЛОДИЕМ	41
<i>М.В. Плосконос, А.А. Николаев, М.В. Ушакова</i> СВЯЗЬ МЕЖДУ АПОПТОЗОМ И МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ СПЕРМАТОЗОИДОВ У БЕСПЛОДНЫХ МУЖЧИН	42
<i>В.С. Петрищев</i> ГЕНЕТИКА МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ	44
<i>М.В. Алташина, И.И. Витязева, Е.А. Трошина</i> ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЯ ЖИРОВОГО ОБМЕНА НА ПОКАЗАТЕЛИ СПЕРМАТОГЕНЕЗА, ИНДЕКС ФРАГМЕНТАЦИИ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ И ИСХОДЫ ПРОГРАММ ЭКО	45
<i>М.А. Лебедев, Ш.Н. Идрисов</i> СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ СЕКРЕТОРНОЙ АЗООСПЕРМИИ	46
<i>О.Б. Жуков, В.В. Евдокимов, Е.В. Бабушкина</i> ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ ЭЯКУЛЯТА У МУЖЧИН В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ КАТЕГОРИЯХ ...	47
<i>Е.А. Ефремов, Е.В. Касатонова, Я.И. Мельник, В.В. Залетова, Г.Ж. Мсхалая</i> МИКРОХИРУРГИЧЕСКАЯ ЭКСТРАКЦИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ У МУЖЧИН С НЕОБСТРУКТИВНОЙ АЗООСПЕРМИЕЙ: ВЕРОЯТНОСТЬ ДОСТИЖЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОЖДЕНИЯ РЕБЕНКА	48
<i>Э.Ф. Галимова, З.С. Терезулова, Б.Ф. Терезулов, Ш.Н. Галимов</i> ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПИРИДИННУКЛЕОТИДОВ ЭЯКУЛЯТА ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ БЕСПЛОДИИ У МУЖЧИН	50

*И.И. Витязева, С.В. Боголюбов, И.И. Бармина, Р.Ю. Лютый,
Т.В. Мун, О.Ю. Разина*
ТЕСТИКУЛЯРНАЯ ФУНКЦИЯ И ФЕРТИЛЬНОСТЬ У МУЖЧИН
С СИНДРОМОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА51

*И.И. Витязева, С.В. Боголюбов, И.И. Бармина, Р.В. Лютый,
Т.В. Мун, М.В. Алташина, О.Ю. Разина.*
МИКРОХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА ИЗВЛЕЧЕНИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ
ИЗ ТКАНИ ЯИЧКА (МИКРО-ТЕСЕ) У МУЖЧИН С АЗООСПЕРМИЕЙ
В ПРОГРАММЕ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ МЕТОДОМ ЭКО/ИКСИ52

*И.И. Витязева, И.И. Бармина, С.В. Боголюбов,
Р.Ю. Лютый, Т.В. Мун, О.Ю. Разина*
ДИАГНОСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗРЕЛОСТИ СПЕРМАТОЗОИДОВ
ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ОЦЕНКЕ ЭЯКУЛЯТА54

*Н.А. Беляева, В.Ю. Смольникова, А.Х. Дударова,
А.В. Зобова, Е.В. Кулакова, Е.А. Калинина*
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ ПРОГРАММЫ
ВРТ У СУПРУЖЕСКИХ ПАР С МУЖСКИМ ФАКТОРОМ БЕСПЛОДИЯ ..55

К.С. Акышбаева, Э.Н. Шумкова, Б.А. Рамазанова, Р.Х. Касим
ВЛИЯНИЕ ТРИХОМОНАДНОЙ ИНФЕКЦИИ НА СПЕРМАТОГЕНЕЗ IN VIVO ..57

*О.Б. Жуков, В.В. Евдокимов, В.П. Герасименя,
С.В. Захаров, Е.В. Бабушкина*
ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА МИЦЕЛИЯ ВЕШЕНКИ НА ПАРАМЕТРЫ
ФЕРТИЛЬНОСТИ ЭЯКУЛЯТА58

ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

Ш.К. Карибаева, В.Н. Локшин
ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ЛЮТЕИНИЗАЦИИ
НЕОВУЛИРУЮЩЕГО ФОЛЛИКУЛА59

Б.А. Рамазанова, К.С. Акышбаева, С.М. Нурушева, А.С. Киябаев
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ УРОГЕНИТАЛЬНОГО
ТРИХОМОНОЗА, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ
ЖЕНЩИН60

О.В. Лысенко, Т.А. Рождественская
ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОВУЛЯЦИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ
КОНТРОЛИРУЕМОЙ ИНДУКЦИИ ОВУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОК
ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ
ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ61

Е.В. Кулакова, Е.Анат. Калинина
РЕАЛИЗАЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК
С БЕСПЛОДИЕМ С ПРИМЕНЕНИЕМ МИО-ИНОЗИТОЛА63

ЭНДОМЕТРИОЗ И МИОМА МАТКИ

*А.А. Попов, А.А. Федоров, Е.А. Логинова, Т.Н. Мананникова,
Р.А. Барто, С.С. Тюрина, А.А. Коваль*
РЕЗУЛЬТАТЫ ПЯТИЛЕТНЕГО ОПЫТА
ВЫПОЛНЕНИЯ МИОМЭКТОМИЙ64

А.А. Дубинин, О.С. Помазанова, М.Т. Тугушев
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ ПРИ МАЛЫХ ФОРМАХ
ЭНДОМЕТРИОЗА И ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТАХ ЯИЧНИКОВ
МАЛЫХ РАЗМЕРОВ65

А.Р. Онлас, Д.В. Джакупов, Г.Н. Хамраева
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОДНЫМИ
КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ67

О.В. Шестакова, М.А. Полякова
АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА ПЕРЕД
ПРОГРАММОЙ ЭКО68

В.Е. Полумисков

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОК
С ЭНДОМЕТРИОЗОМ В ПРОГРАММАХ ВРТ69

ЭНДОМЕТРИЙ И ИМПЛАНТАЦИЯ

А.М. Феськов, Е.С. Жилкова, С.В. Жилков

ПРИМЕНЕНИЕ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ
КРОВИ У ЭКО ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 38 ЛЕТ72

Е.Е. Воропаева, Е.Л. Казачков, Л.Е. Мирошниченко, О.В. Чигринец

ЭНДОМЕТРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ
И МИОМОЙ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ХРОНИЧЕСКИМ
ЭНДОМЕТРИТОМ73

Е.Е. Брагина

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЛЬТРАМИКРОСКОПИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
ПИНОПОДИЙ В ПРАКТИКЕ РЕПРОДУКТОЛОГА75

Г.В. Байбарина, Т.А. Назаренко, В.Л. Гордеева, В.М. Здановский

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЦЕПТИВНОСТИ
ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК ПРОГРАММ ЭКО76

М.Г. Шнейдерман, Е.А. Калинина, Н.Г. Мишиева, А.Н. Абубакиров,

Л.А. Левков, А.А. Куземин, К.У. Алиева, С.В. Павлович

НОВЫЙ МЕТОД ПОВЫШЕНИЯ ТОЛЩИНЫ ТОНКОГО ЭНДОМЕТРИЯ
В ПРОГРАММЕ ЭКО78

Л.В. Ткаченко, Л.Н. Рогова, К.Ю. Тихаева

ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ ЖЕЛАТИНАЗЫ В ТКАНЯХ
ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ
И НЕОДНОКРАТНЫМИ НЕУДАЧАМИ ИМПЛАНТАЦИИ79

ВНУТРИМАТОЧНАЯ ИНСЕМИНАЦИЯ

Н.И. Нуриев, Р.И. Хамитов

КАК УВЕЛИЧИТЬ ШАНСЫ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ
В ЦИКЛЕ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ИНСЕМИНАЦИИ:
СИНХРОНИЗАЦИЯ ОВУЛЯЦИИ81

И.М. Ибрагимов, Н.Н. Рафаилович

ПОДДЕРЖКА ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ ПОСЛЕ ИНДУКЦИИ
ОВУЛЯЦИИ И ВНУТРИМАТОЧНОЙ ИНСЕМИНАЦИИ:
ЕСТЬ ЛИ НЕОБХОДИМОСТЬ?82

ПОДГОТОВКА К ВРТ И БЕРЕМЕННОСТИ

*А.А. Попов, А.А. Федоров, Т.Н. Мананникова, В.С. Вроцкая,
М.А. Чечнева, С.Н. Лысенко*

РЕПРОДУКТИВНЫЕ ИСХОДЫ ПОСЛЕ ЦИРКЛЯЖА МАТКИ:
6-ЛЕТНИЙ ОПЫТ83

М.Т. Тугушев, А.Ю. Климанов, Е.А. Скачкова

ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НЕПОЛНОЦЕННОГО
РУБЦА НА МАТКЕ84

*К.Ю. Сагамонова, Т.А. Казанцева, А.А. Клепкиова,
О.С. Золотых, В.А. Кожевникова*

СУЩЕСТВУЮТ ЛИ ОПТИМАЛЬНЫЕ СРОКИ ПРОВЕДЕНИЯ
ГИСТЕРОСКОПИИ ПРИ ПОДГОТОВКЕ ПАЦИЕНТОВ
К ПРОГРАММАМ ВРТ?86

К.Г. Серебренникова, М.А. Твердикова, Т.В. Иванова, О.В. Лопатина

ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ У ПАЦИЕНТОК
С БЕСПЛОДИЕМ87

А.Н. Сулима, В.В. Литвинов, Е.К. Яковчук

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭСТРАДИОЛА
И ЭСТРАДИОЛА ВАЛЕРАТА ДЛЯ ПОДГОТОВКИ ЭНДОМЕТРИЯ
В КРИОПРОТОКОЛАХ У ПАЦИЕНТОК С МНОГОКРАТНЫМИ
НЕУДАЧНЫМИ ПОПЫТКАМИ ЭКО88

АНЕСТЕЗИЯ ПРИ ВРТ

И.Л. Ушаков

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГАЛЯЦИОННОЙ И ВНУТРИВЕННОЙ
АНЕСТЕЗИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ ПУНКЦИИ
ЯИЧНИКОВ90

И.Л. Ушаков, Д.В. Меньщиков, В.В. Ильин, В.И. Потиевская
ИНТРАНАЗАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДЕКСМЕДЕТОМИДИНА ДЛЯ
ПРЕМЕДИКАЦИИ ПРИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ:
ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ92

В.И. Потиевская, И.Л. Ушаков
ПРИНЦИПЫ АНЕСТЕЗИИ В КЛИНИКЕ ВРТ94

ВРТ

*К.Ю. Сагамонова, С.В. Ломтева, К.Г. Савикина, Е.С. Бугримова,
М.В. Левченко, С.М. Арабаджан, А.С. Андрющенко,
Л.Ю. Шабанова, Э.Ю. Мелконов*
ОПТИМАЛЬНЫЕ СРОКИ ВКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК В ПРОТОКОЛЫ
ВРТ ПОСЛЕ РАННЕ НЕЭФФЕКТИВНЫХ ПРОГРАММ96

И.К. Богатова, Н.В. Антропова
АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ
И Фолликулярными кистами яичников в протоколе ЭКО ..97

Н.И. Сесина, К.В. Краснопольская, К.М. Исакова
ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ С ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМИ ПАЦИЕНТАМИ
В ЭМБРИОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ98

К.М. Исакова, Т.А. Назаренко, К.В. Краснопольская,
ОСОБЕННОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ЭКО
У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ99

М.С. Ефимова, В.Е. Полумисков

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА МУЖЧИНЫ НА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ
ПРОГРАММЫ ЭКО У ПАЦИЕНТОК С ТРУБНЫМ ФАКТОРОМ
БЕСПЛОДИЯ101

Д.М. Обидняк, А.М. Гзгзян, Д.А. Ниаури

ВЛИЯНИЕ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО
ФАКТОРА РОСТА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВРТ102

В.Ю. Смольникова, Е.Анат. Калинина, А.Е. Мартынова, А.Х. Дударова
ВРТ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ И МИОМЕ МАТКИ103

Е.Анат. Калинина

ОСЛОЖНЕНИЯ ВРТ. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ106

ИНДУКЦИЯ СУПЕРОВУЛЯЦИИ И ГОРМОНАЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ

Н.В. Корнилов, И.И. Федоренко

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ПЕРЕКРЕСТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТИМУЛЯЦИИ
ДОНОРОВ ООЦИТОВ СО 2 И 12 ДНЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА ..107

*Е.Андр. Калинина, М.А. Зима, Д.В. Широкова, Т.Н. Самохвалова,
Н.А. Веряева, Л.В. Измайлова, А.А. Гусарева*

ГОРМОНАЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ СТИМУЛЯЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ:
КОМУ ОН ПОКАЗАН?108

М.Б. Аншина, А.А. Смирнова, Н.Л. Шамугия, Д.О. Жорданидзе,

С.И. Рижинашвили, А.Р. Торчинов, С.А. Сергеев, Д.А. Корнеев
ВЛИЯЕТ ЛИ УРОВЕНЬ ПРОГЕСТЕРОНА В ДЕНЬ ПОЛУЧЕНИЯ ООЦИТОВ
НА ЧАСТОТУ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЭКО?110

И.И. Гузов, Е.Ю. Печерина, А.В. Ружанская, С.А. Евгина, Е.Ю. Гвоздик
ТЕСТ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИ-МЮЛЛЕРОВА ГОРМОНА –
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ...111

С.Н. Гукасян, Г.З. Достибегян, О.В. Шурыгина, А.Г. Заруднева
РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВРТ В РАЗРЕЗЕ ВЫСОКОГО УРОВНЯ
ЭСТРАДИОЛА112

*Е. Анат. Калинина, А.Е. Донников, Н.П. Макарова,
И.В. Владимирова*
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ
ПОЛУЧЕНИЯ НЕЗРЕЛЫХ ООЦИТОВ В ПРОГРАММЕ ЭКО113

Ю.А. Колода, Н.М. Подзолкова
ПОДДЕРЖКА ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ ЦИКЛА: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ
ДАННЫХ114

БЕДНЫЙ ОТВЕТ ЯИЧНИКОВ

А.А. Смирнова, С.А. Сергеев, М.Б. Аншина
IVM У ПАЦИЕНТОК С НЕУДАЧАМИ ЭКО ПО ПРИЧИНЕ ОТСУТСТВИЯ
ЗРЕЛЫХ ООЦИТОВ ИЛИ ИХ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ116

*С.В. Никитин, И.Б. Архангельская, Д.П. Камилова,
А.А. Феоктистов*
ДВОЙНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ЯИЧНИКОВ: ТРУДНОСТИ
ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОДХОДОВ К СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ
ПРИ СНИЖЕННОМ ОВАРИАЛЬНОМ РЕЗЕРВЕ117

А.Г. Бурдули, К.У. Алиева
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГИПООВАРИАЛЬНОГО ОТВЕТА
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВРТ118

*С.Ю. Калинин, Г.Ж. Мсхала, М.А. Малышева, Ю.А. Тишова,
Т.С. Сухачева, В.В. Залетова*
ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ УНДЕКАНОАТОМ ТЕСТОСТЕРОНА
НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКО/ИКСИ У ЖЕНЩИН С БЕДНЫМ
ОТВЕТОМ ЯИЧНИКОВ119

ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВРТ

*О.В. Шурыгина, А.А. Байзарова, А.А. Чудинова, О.В. Краснова,
Е.А. Корюкина, В.А. Пекарев, М.Т. Тугушев, Е.В. Белова, Н.В. Сараева*
ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ НЕИНВАЗИВНОЙ ОЦЕНКИ
ДИНАМИКИ РАЗВИТИЯ ЭМБРИОНОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ121

*О.В. Краснова, О.В. Шурыгина, Е.А. Корюкина, А.А. Чудинова,
Е.В. Белова, А.А. Байзарова*
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ОТБОР СПЕРМАТОЗОИДОВ –
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МЕТОД ПОВЫШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ
ПРОГРАММ ИКСИ122

*А.П. Коваль, К.В. Краснопольская, Г.В. Бадалян,
Н.М. Сударикова, Н.И. Сесина*
ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ООЦИТОВ НА ПРОЦЕССЫ
РАННЕГО ЭМБРИОГЕНЕЗА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВРТ ...123

*Р.Н. Белоногов, В.Г. Артюхова, В.Ю. Деревьева, И.В. Кожевников,
Е.Е. Мурзова, А.Г. Секира*
РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕСТОВ НВА125

О.В. Шурыгина, А.А. Байзарова, В.А. Пекарев, М.Т. Тугушев
НОВЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА СПЕРМЫ
В ПРОГРАММАХ ВРТ126

*А.Г. Сыркашева, О.В. Бурменская, Н.В. Долгушина, А.Ю. Романов,
Э.О. Ибрагимова, Н.П. Макарова, Е.А. Калинина, Д.Ю. Трофимов*
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ХЕТЧИНГА БЛАСТОЦИСТ ЧЕЛОВЕКА В ПРОГРАММАХ ВРТ127

*В.М. Гаврилов, Л.В. Хилькевич, А.Ю. Высоцкий, Е.В. Гергерт,
А.А. Поварова, Л.А. Вовк, Н.А. Марилова, Ю.А. Фетисова*
СТРАТЕГИЯ ПОВЫШЕНИЯ ВЫЖИВАЕМОСТИ ЭМБРИОНОВ
С АБЕРРАНТНОЙ КОМПАКТИЗАЦИЕЙ129

С.А. Сергеев

ПОКАЗАНИЯ К МИТОХОНДРИАЛЬНОМУ ПЕРЕНОСУ
И ЕГО ПЕРСПЕКТИВЫ130

Ж.Б. Тайбагарова

ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРЕХОДА К ПЕРЕНОСУ ОДНОГО ЭМБРИОНА
В ПРОГРАММАХ ЭКО132

О.В. Тюмина, И.В. Моисеева, М.А. Усова, Д.Н. Власов

РАСШИРЕНИЕ ПРАКТИКИ ПЕРЕНОСА ОДНОГО ЭМБРИОНА -
ОБЪЕКТИВНАЯ РЕАЛЬНОСТЬ134

*И.В. Ушакова, Т.О. Володяева, М.А. Володина, С.В. Пятаева,
М.Ю. Высоких, А.Н. Абубакиров*

ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕСТА ПО ОЦЕНКЕ
МИТОХОНДРИАЛЬНОГО МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА
СПЕРМАТОЗОИДОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ136

КРИОКОНСЕРВАЦИЯ И ХРАНЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО МАТЕРИАЛА

*К.В. Краснопольская, Н.И. Сесина, Г.В. Бадалян, А.П. Коваль,
Н.М. Сударикова*

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРЕНОСА
КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЭМБРИОНОВ РАЗНЫХ СТАДИЙ
РАЗВИТИЯ137

*А.А. Байзарова, О.В. Шурыгина, О.В. Краснова, А.А. Чудинова,
Е.А. Корюкина, Е.В. Белова, Н. В. Сараева, Т.В. Быкова, О.Н. Булдина*
РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ КРИОПРОГРАММЫ В ЦИКЛАХ С ОТСРОЧЕННЫМ
ПЕРЕНОСОМ ЭМБРИОНОВ138

*Н.П. Макарова, Е.В. Кулакова, А.Г. Сыркашева, И.В. Владимирова,
Е.В. Дюжева, Н.А. Беляева, В.Ю. Смольникова, К.У. Алиева,
А.В. Зобова, Е.А. Калинина*
ЧАСТОТА ЖИВОРОЖДЕНИЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНОСА ЭМБРИОНОВ,
ЗАМОРОЖЕННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СРЕД ДЛЯ ВИТРИФИКАЦИИ
CRYOTECH И KITAZATO139

*И.В. Малинова, М.В. Киселева, В.В. Южаков, Е.В. Комарова,
Т.С. Багаева*
ОЦЕНКА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ВИТРИФИЦИРОВАННОЙ
ОВАРИАЛЬНОЙ ТКАНИ141

*Е.Н. Лапина, О.В. Быстрова, А.С. Калугина, Ю.А. Татищева,
А.С. Лисянская, Г.М. Манихас*
ВОССТАНОВЛЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ
ЯИЧНИКОВ И БЕРЕМЕННОСТЬ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ
КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ТКАНИ ЯИЧНИКА: ОБЗОР ПЯТИ
СЛУЧАЕВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ142

К.В. Краснопольская, Т. А. Назаренко, В.Р. Александрова, Н.И. Сесина
ПРОГРАММЫ ЭКО С ЭМБРИОНАМИ, ПОЛУЧЕННЫМИ ИЗ
ВИТРИФИЦИРОВАННЫХ И НАТИВНЫХ ООЦИТОВ ДОНОРА143

*Ю.А. Татищева, С.А. Шлыкова, Ю.К. Каменецакая, Н.А. Сломинская,
О.В. Быстрова, Ю.И. Мухина, Ю.Г. Зубова, О.С. Прядкина,
А.В. Горбунова, А.С. Калугина*
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БАНКА ВИТРИФИЦИРОВАННЫХ ДОНОРСКИХ
ООЦИТОВ144

ГЕНЕТИКА И РЕПРОДУКЦИЯ. ПГД

М.В. Кречмар
ЭМБРИОН КАК ПАЦИЕНТ: ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОГО
МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ145

Е.В. Маркова, О.А. Серебренникова, Н.В. Кеосьян, А.В. Светлаков
ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕБНЫХ ЦИКЛОВ ЭКО С ПГД ДЛЯ СЕМЕЙ
С ВЫСОКИМ ГЕНЕТИЧЕСКИМ РИСКОМ148

В.С. Петрищев, Н. Широкова, Е.А. Померанцева
НЕОБХОДИМ ЛИ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ
У МУЖЧИН ПЕРЕД ВРТ?149

К.Э. Яковлева
ПРЕИМПЛАНТАЦИОННЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ С ПОМОЩЬЮ
NGS151

Е.В. Мусатова, Я.В. Ковалева, С.А. Сергеев, Е.А. Померанцева
ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ВЫПОЛНЕНИЯ БИОПСИЙ ЭМБРИОНОВ152

Н.А. Широкова, Р.А. Биканов, Н.В. Ветрова, Е.А. Померанцева
РАЗРАБОТКА И АПРОБАЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО НАБОРА ДЛЯ
ВЫЯВЛЕНИЯ НОСИТЕЛЬСТВА МОНОГЕННЫХ МУТАЦИЙ
У ПЛАНИРУЮЩИХ БЕРЕМЕННОСТЬ154

И.Г. Ким
СТРУКТУРА ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕД
ПРИМЕНЕНИЕМ ВРТ155

А.М. Щелочков
ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА В ПРОГРАММЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО
СКРИНИНГА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ МЕТОДАМИ
ВРТ, И КАНДИДАТОВ В ДОНОРЫ ООЦИТОВ158

*А.А. Чудинова, О.В. Шурыгина, О.В. Краснова, А.А. Байзарова,
Е.А. Корюкина*
ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЫЯВЛЕННЫМИ
РЕЦИПРОКНЫМИ ТРАНСЛОКАЦИЯМИ НА ЭМБРИОЛОГИЧЕСКОМ
ЭТАПЕ ПРОГРАММ ВРТ159

<i>Е.М. Федорова, С.А. Шлыкова, Ю.А. Татищева, Е.Н. Лапина, Т.В. Янчук, А.С. Калугина</i> АСГН У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП: РЕЗУЛЬТАТЫ 2015 ГОДА	160
<i>А.Г. Сыркашева, Н.В. Долгушина, А.А. Довгань, Н.П. Макарова, Е.Анат. Калинина</i> ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ НЕУДАЧ ЭКО У ЖЕНЩИН С МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ АНОМАЛИЯМИ ООЦИТОВ	161
<i>Н.В. Корнилов</i> ПГС С ПОЛНЫМ ХРОМОСОМНЫМ СКРИНИНГОМ И ВИТРИФИКАЦИЕЙ БЛАСТОЦИСТ ЗА 1 МЕСЯЦ. ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	163
<i>А.А. Орлова, Я.В. Ковалева, Е.А. Померанцева, А.А. Гусарева, О.М. Челомбитько, С.А. Сергеев, А.А. Смирнова</i> ПРЕИМПЛАНТАЦИОННАЯ ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА В СЕМЬЯХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ СПИНАЛЬНОЙ АМИОТРОФИИ И ВТОРИЧНЫМ БЕСПЛОДИЕМ	164
<i>Т.Н. Ким, О.А. Попова</i> ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ХРОМОСОМ У ПАЦИЕНТОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ	166
<i>А.В. Зобова, А.Н. Екимов, Н.А. Беляева, Е.В. Кулакова, В.Ю. Смольникова, И.В. Владимирова, Н.П. Макарова, Е. Анат. Калинина</i> ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА У БЕСПЛОДНЫХ СУПРУЖЕСКИХ ПАР: СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ	169
<i>Ю.А. Внучкова, А.П. Павлов, М.Н. Павлова, К.О. Годунов</i> ОЦЕНКА УРОВНЯ КОНТАМИНАЦИИ ДНК В ПРОТОКОЛЕ БИОПСИИ ТРОФЭКТОДЕРМЫ	171

<i>Н.В. Низяева, Т.В. Сухачёва, Г.В. Куликова, М.Н. Наговицына, Н.Е. Кан, Э.Ю. Амирасланов, Н.В. Зарецкая, С.В. Павлович, Р.А. Серов, А.И. Щёголев</i>	
УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ ПЛОДА	172
<i>В.А. Гнетецкая, М.А. Курцер, Е.С. Кузнецова</i>	
ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА В ЭРУ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ	173
<i>Ж.И. Глинкина, М.А. Курцер, Е.С. Младова, М.М. Овчинникова, А.Ю. Высоцкий, И.Д. Троценко</i>	
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ ПО ТЕХНОЛОГИИ ILLUMINA В ЦЕЛЯХ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММЫ ВРТ	175
<i>В.Б. Черных, И.В. Угаров</i>	
ОПТИМИЗАЦИЯ ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ЭКСПЕРТНОЙ СИСТЕМОЙ XGENCLOUD В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ	176
<i>Ю.А. Внучкова, А.П. Павлов, М.А. Стрижова, М.Н. Павлова, К.О. Годунов, С.В. Вяткина, Н.В. Корнилов</i>	
ВЕРИФИКАЦИЯ МЕТОДА ПОЛНОГЕНОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ ДЛЯ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА ЭМБРИОНОВ ПЯТОГО ДНЯ РАЗВИТИЯ	177
<i>А.Е. Павлов, Т.С. Симакова, А.Г. Брагин, В.П. Свеколкин, М.А. Глушкова, Ю.А. Внучкова, Р.В. Васильев, С.В. Вяткина, М.А. Стрижова, Н.В. Корнилов</i>	
ПРЕКОНЦЕПЦИОННЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ МОНОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ MPS/NGS	179
<i>Р.А. Биканов, Е.А. Померанцева</i>	
РАЗРАБОТКА И ПРИМЕР КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ УСТАНОВЛЕНИЯ ОТЦОВСТВА ЭМБРИОНОВ СОВМЕСТНО С ПОЛНЫМ ХРОМОСОМНЫМ СКРИНИНГОМ	180

*Н.В. Александрова, А.Н. Екимов, Т.А. Кодылева,
А.Н. Абубакиров, Д.Ю. Трофимов*
ВЛИЯНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО
ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА МЕТОДОМ АСГН
НА ВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ182

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ЭКО

А. Сазонова
АНАЛИЗ ИСХОДОВ ЭКО ПО ДАННЫМ ОБЪЕДИНЕННОГО
СКАНДИНАВСКОГО РЕГИСТРА КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ ВРТ ..183

Е.Б. Рудакова, Л.Ю. Замаховская
ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА ПОТЕРЬ БЕРЕМЕННОСТИ
ПОСЛЕ ВРТ184

*М.Г. Шнейдерман, Н.К. Тетруашвили, Н.Е. Кан, Н.И. Клименченко,
С.В. Павлович, З.С. Ходжаева, В.Л. Тютюнник, Е.И. Дегтярева,
Р.А. Нуретдинова, А.А. Агаджанова, М.И. Кесова*
ИННОВАЦИОННАЯ РОССИЙСКАЯ МОДЕЛЬ АКУШЕРСКО-
ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО ПЕССАРИЯ ДОКТОРА ШНЕЙДЕРМАНА
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ..187

Е.В. Соловьева
О ПОЗНАВАТЕЛЬНОМ РАЗВИТИИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, ЗАЧАТЫХ
ПРИ ПОМОЩИ ЭКО, И ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С МАТЕРЯМИ188

В.А. Печенина
ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЧЕВЫХ АНОМАЛИЙ
У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО
ОПЛОДОТВОРЕНИЯ190

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ

Г.Г. Филиппова

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ПАЦИЕНТОВ
ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ДОНОРСКИХ ООЦИТОВ191

А.А. Табидзе, А.А. Востриков, Н.П. Коваленко, Т. М. Рожнова
РОЛЬ РЕСУРСНЫХ СОСТОЯНИЙ РОДИТЕЛЕЙ ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ
БЕСПЛОДИЯ И ДЛЯ ЗАЧАТИЯ ЗДОРОВОГО РЕБЕНКА193

Е.Ю. Печникова

ПОЗДНЕЕ МАТЕРИНСТВО - ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОСТИ195

М.Е. Ланцбург, Д.А. Полупанова

ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ
И ПРИМЕНЕНИИ ВРТ196

Ю.Ю. Бахарева

ОПЫТ ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РАБОТЫ В КЛИНИКЕ ВРТ
С ПАЦИЕНТКАМИ, НУЖДАЮЩИМИСЯ В ДОНАЦИИ ООЦИТОВ197

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

СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПСИХИЧЕСКОГО
ЗДОРОВЬЯ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН В БЕСПЛОДНОМ БРАКЕ202

ЮРИДИЧЕСКИЕ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ

В.Н. Локшин

ВРТ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН: ОРГАНИЗАЦИОННО-ПРАВОВЫЕ
АСПЕКТЫ204

М.В. Радченко

СУРРОГАТНОЕ МАТЕРИНСТВО КАК ВЫХОД ИЗ РЕПРОДУКТИВНОГО
ТУПИКА: СОПРЯЖЕНИЕ МЕДИЦИНЫ И ПРАВА205

<i>Т.М. Джусубалиева</i> ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ВРТ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН	207
<i>Е.В. Шалаева, М.Т. Тугушев, В.А. Пекарев, О.В. Шурыгина</i> ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР В ЦЕНТРЕ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ	208
<i>К.Н. Свитнев</i> ВЫБОР ПОЛА БУДУЩЕГО РЕБЕНКА С ЦЕЛЬЮ ПЛАНИРОВАНИЯ СЕМЬИ: ЗА И ПРОТИВ	209
<i>А.В. Иванов</i> ВОЗМОЖНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОСПЕКТИВНОГО РЕГИСТРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ МЕТОДОМ ЭКО ЗА СЧЁТ СРЕДСТВ ОМС	210
<i>Л.А. Бадельбаева, Т.М. Джусубалиева</i> ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОГРАММ ВРТ В РАМКАХ ГОБМП	211
<i>К.А. Яворовская</i> ЭКО ПО ТРАНСПОРТНОЙ СХЕМЕ	212
<i>В.Л. Гордеева, В.М. Здановский, Т.А. Назаренко, Н.Е. Русанова</i> РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ СОЦИАЛЬНОГО ПОРТРЕТА ПАЦИЕНТОВ КЛИНИК РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ: НА КАКИЕ ВОПРОСЫ НАМ ПРИДЕТСЯ ОТВЕТИТЬ В БУДУЩЕМ	212
<i>М.Т. Тугушев, Н.В. Сараева, О.В. Шурыгина</i> ОПЫТ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ОТДЕЛЕНИИ ВРТ	213

ИЗ ИСТОРИИ ЭКО В РОССИИ

НЕВЫДУМАННАЯ ИСТОРИЯ ЗАБЫТОЙ СЕНСАЦИИ. ИССЛЕДОВАНИЯ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ ЯЙЦЕКЛЕТКИ ЧЕЛОВЕКА IN VITRO В КРЫМУ 1955-1966 гг.

В.В. Литвинов¹, А.Н. Сулима²

¹Клиника «АльтраВита», Москва

²Кафедра акушерства гинекологии и перинатологии, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»,
Медицинская клиника «Ваш Доктор», Симферополь

С 1940-1972 гг. кафедру гистологии Крымского медицинского института возглавлял эмбриолог, профессор Б.П. Хватов, который основал эмбриологическую школу. В начале 50-х годов, на основе многолетнего научного анализа репродуктивной системы млекопитающих и человека он пришел к твердому убеждению о возможности культивирования яйцеклеток человека в культуре тканей. Исследования в этом направлении были поручены в 1954 г. аспиранту Г.Н. Петрову. Первое сообщение по оплодотворению и дроблению яйцеклетки человека in vitro появилось уже в 1955 году - «К вопросу об оплодотворении и дроблении яйцевой клетки человека». Первые работы Петрова были из разряда новаторских и вызвали неоднозначные оценки известных ученых. Продолжение работ вылилось в защиту кандидатской диссертации «Процесс оплодотворения яйцеклеток некоторых млекопитающих животных и человека» в 1959 году. Диссертация содержит более 70 фотографий, иллюстрирующих этот процесс.

Здравствующих участников и свидетелей событий тех лет осталось двое: профессора Б.В. Троценко и В.А. Королев. Их воспоминания противоречивы, но оба сходятся в том, что в 1955 году, Хватов и Брусиловский на свой страх и риск предприняли попытку трансплантации оплодотворенной яйцеклетки в организм женщины*. Неизвестно состоялась ли беременность, но разразился скандал: «опыты на людях!»... Опыты прекратили.

Признание заслуг все-таки пришло при жизни ученого: на конференции в Москве «10 лет ЭКО в России» в 1996 году под председательством Б.В. Леонова Г.Н. Петров был награжден памятной грамотой «За личный вклад в развитие экстракорпорального оплодотворения в России». Вручили грамоту в г. Симферополе в стенах родного университета. Г.Н. Петров тогда сказал: «Я счастлив, что дожил до этих дней, когда вспомнили о моих исследованиях. Думал, что это случится только после моей смерти». Сейчас очень сложно оценить истинные достижения, сделанные в 50-60-х годах в Крымском медицинском институте, в тех аспектах эмбриологии, которые сегодня лежат в основе ЭКО. Однако бесспорно, что Г.Н. Петров первый в СССР и одним из первых в мире делал эти шаги. Замалчивать этот факт и приписывать развитие этого направления только зарубежным авторам было бы несправедливо.

* К сожалению, никаких документированных данных о том, как была получена яйцеклетка из яичника женщины, о стадии развития и состоянии эмбриона, о том, каким инструментом и как был осуществлен перенос, не сохранилось (А.И. Никитин).

ПИОНЕРЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ В РОССИИ

В.А. Королев

Крымская медицинская академия, Симферополь, Россия

Во главе работ по искусственному оплодотворению яйцеклеток млекопитающих животных и человека более полувека назад стоял мой уважаемый учитель, профессор Борис Павлович Хватов. В Симферополь он прибыл осенью 1940 г. заведовать кафедрой гистологии и эмбриологии Крымского медицинского института им. И.В. Сталина. Ранее работал в ВИЖе (Москва) – Всесоюзном институте животноводства, в отделе репродукции, где занимался вопросами яловости у крупного рогатого скота. С учебным процессом связан не был, однако с собой привез ряд интересных идей и мыслей. Реализовать их сразу не удалось. Началась война, и институт около четырёх лет скитался по городам Средней Азии. Вернувшись в Симферополь летом 1944 года, сотрудники и студенты застали полусгоревший центральный корпус, разгромленные лаборатории и аудитории. О науке речи не шло, необходимо было вытянуть учебный процесс.

В 1950 г. институт возглавил новый ректор, талантливый управленец, доцент С.И. Георгиевский. Он быстро поставил вуз на ноги. А в 1954 г. у профессора Б.П. Хватова появился новый аспирант – молодой, энергичный, с острым взглядом и ловкими руками – Григорий Николаевич Петров. Ему учитель и доверил решение интересующего его явления полиспермии, при оплодотворении млекопитающих животных и человека.

Профессор Б.П. Хватов был своеобразным руководителем. Он замысловато формулировал тему, избегая подробностей методического характера и не сковывая инициативу. Аспиранту ставилась задача получать овоциты из зрелых фолликулов яичников, соединять их *in vitro* со спермиями из придатка семенника, анализировать результаты.

К тому времени в институте обустроили виварий с полным набором животных: крысы, мыши, кролики, морские свинки и др. Г.Н. Петров работал преимущественно с кроликами. Начал с изучения внешней фазы оплодотворения - взаимодействия спермиев с клетками кумулюса и прозрачной оболочки яйцеклетки. Однако, по мере перехода к анализу глубинных внутриклеточных процессов, работа осложнилась. В то время кафедра не располагала достаточно совершенным микроскопическим оборудованием – приборы довоенного образца, оптика посредственная. Это не позволяло детально проследить тонкие взаимодействия ядерных структур, мужских и женских, на различных этапах формирования синкариона, определить динамику дополнительных пронуклеусов.

Электронный микроскоп отсутствовал, равно как и специальные для таких исследований устройства: фазовый контраст, инвертированный микроскоп,

микроманипулятор. Успешно начатая работа заходила в тупик.

Дальнейшие события являются достаточно выразительной иллюстрацией того, как порой внешне малозначащая случайность или простое совпадение могут повлиять на генеральную линию.

... Все значительные крымские войны связаны, так или иначе, с Севастополем. И в Крымскую войну времен Н.И. Пирогова, и в Великую Отечественную потоки тяжелораненных и увечных направлялись в Симферополь. Командование армии Манштейна, увязнув под Севастополем, было вынуждено развернуть в Симферополе систему госпиталей. Они были обустроены с немецкой педантичностью. В отдельных, наиболее крупных, имелись даже патоморфологические лаборатории.

При стремительном освобождении Крыма в 1944 г. многое было брошено. Ныне трудно определить, каким образом специальный набор гистологических красителей и особо чистых химических реактивов из такой лаборатории попал к крымским гистологам. Некоторые флаконы имели знак (бренд) «Мерк» – знаменитой в то время фармацевтической фирмы. Удачное приобретение позволило крымчанам первыми в Союзе освоить и внедрить в эмбриологические исследования гистохимические методы.

В руках Г.Н. Петрова оказался меркеровский гистологический краситель кармин. Он давал удивительно стойкую и глубокую окраску тканей. Сделанное однажды аспирантом заявление, что он будет заключать отдельные яйцеклетки и ранние односупутчные зародыши в парафин с последующим изготовлением срезов, вызвало недоумение. Размеры этих полупрозрачных объектов около 100 мкм и увидеть их в гомогенной мутной парафиновой массе невозможно. Между тем решение оказалось простым. Г.Н. Петров предварительно прокрашивал микрообъект кармином, а потому потеря его при дальнейшей обработке практически исключалась. Это было принципиально новое слово в микрогистологической технике. Сподвижники Г.Н. Петрова модифицировали этот метод для постановки цитохимических реакций на крупных отдельных половых клетках и ранних зародышах млекопитающих. Из одной яйцеклетки получали до 10 серийных срезов с детальными изображениями внутриклеточных структур.

Но медицинский вуз – это не ВИЖ. Необходимо было переходить к работе с материалом, взятым от человека. Вновь возникла, казалось бы, непреодолимая трудность с получением этого материала. Порядки тогда были строгие, и сотрудник теоретической кафедры, тем более аспирант, доступа в операционную не имел. Вновь выручил случай. В студенческом научном кружке на кафедре работал Аркадий Брусиловский, второкурсник, фанатично влюбленный в предмет. В дальнейшем – это Аркадий Исаакович Брусиловский, доктор наук, профессор, заведующий кафедрой. Он был единственным и обожаемым ребенком в семье известного крымского акушера и оперирующего гинеколога Исаака Абрамовича Брусиловского. Приватная беседа профессора Б.П. Хватова с родителем открыла доступ к получению материала.

В конце 1959 г. Г.Н. Петров закончил диссертацию: «Процесс оплодотворения вне организма яйцеклеток некоторых животных и человека».

Приоритетные работы крымской школы эмбриологов были опубликованы в центральном морфологическом журнале «Архив анатомии, гистологии и эмбриологии» (1958), в ведущем биологическом журнале «Журнал общей биологии» (1964), доложены коллективно на VII Всесоюзном съезде анатомов, гистологов, эмбриологов (1966).

В любом деле позитив нередко сочетается с негативом. Так было и здесь. В личном плане коллектив кафедры гистологии оказался неоднороден. Отдельные амбициозные коллеги по работе видели в Г.Н. Петрове серьезного конкурента своим исследованиям, и профессор Б.П. Хватов, как член КПСС, однажды был предупрежден высшими партийными руководителями Крыма о недопустимости экспериментов на людях.

В настоящее время нередко ставится вопрос о возможных действиях крымских эмбриологов по переносу оплодотворенных *in vitro* яйцеклеток в матку женщины при бесплодии. Автор настоящего сообщения отвечает на этот вопрос положительно, т.к. сам непосредственно присутствовал при манипуляции. Событие по понятным причинам не афишировалось.

Идея ЭКО у человека впервые возникла в Крымском медицинском институте и имела определенные социальные предпосылки.

Первое десятилетие после окончания войны – это период жесткого жилищного кризиса в стране. Массы мужчин, вернувшихся с фронта, тянулись к семейной жизни. Женщины мечтали о детях. Но путь в ЗАГС был дорогой в никуда. Нормального жилья для новой молодой семьи практически не было. Снять квартиру с маленьким ребенком являлось большой проблемой. Нередко супруги жили в разных комнатах одного общежития. Отметим также отсутствие набора известных сейчас противозачаточных средств. Безвыходные ситуации обычно сопровождались абортами с их криминальной составляющей. Они получили очень широкое распространение. Последствия известны: быстро нарастающее семейное бесплодие с социальной составляющей. В то же время работы крымских эмбриологов, которые «искусственно оплодотворяли», получили огласку. О них пишет научно-популярный журнал с миллионным тиражом «Наука и жизнь» (1962, № 3). Противодействие бесплодию вовлекает в свою среду специалистов – медиков.

По инициативе известного советского гинеколога И.Ф. Жордания в Тбилиси организуется НИИ «Физиологии и патологии женщины», одна из основных задач которого – борьба с бесплодием.

В сложившейся ситуации на кафедру гистологии приходят письма с обращениями о помощи, а отдельные ажиотированные пациентки начинают лично отслеживать профессора Б.П. Хватова, видя в его действиях последний шанс испытать чувство материнства.

Весной 1965 г. профессор Б.П. Хватов и заведующий кафедрой акушерства и гинекологии профессор В.А. Голубев, не имея юридической базы, решаются

на смелый поступок. В городском гинекологическом отделении они негласно переносят искусственно оплодотворенную яйцеклетку в матку женщины, настойчиво требующей подобной операции. Цервикальный канал был расширен расширителями Гегара №1-2, и с помощью шприца с металлической насадкой был проведен перенос. Необходимо сказать, что, несмотря на воодушевление В.А. Голубева и Б.П. Хватова, несмотря на огромную надежду той женщины, я испытывал определенный скепсис по отношению ко всей этой процедуре. Во-первых, возникал вопрос о качестве яйцеклеток, во-вторых, конечно, к технологии самого процесса.

Интересуясь зарубежной литературой того времени, я знал, что за рубежом уже существовали более или менее отработанные технологии по культивированию гамет, а также специальные питательные среды, которые у нас отсутствовали. Эксперимент оказался неудачным, и профессора подобное больше не повторяли.

Тем не менее был реализован первый шаг. С него обычно начинается любое открытие.

Балтийский институт репродуктологии человека, Санкт-Петербург, Россия

Разработка метода ЭКО в России началась задолго до рождения в 1986 г. в Москве и Ленинграде первых детей «из пробирки». Как и во всех других пионерских группах мира в России (тогда – в СССР), первый этап в осуществлении идеи преодоления бесплодия с помощью ЭКО следует обозначить «эмбриологическим». Для того чтобы перенести эмбрион в матку, его надо было иметь «в руках». Ооциты в то время мы получали из частей оперативно резецированных яичников. Видимые на глаз фолликулы надрезали бритвой и с помощью бинокулярной лупы среди пластов фолликулярного эпителия находили яйцеклетки. Зная, что нормально оплодотвориться может только зрелая яйцеклетка, завершившая первое деление созревания (мейоз) и выделившая полярное тело, оперативное вмешательство для получения таких яйцеклеток строго датировалось (по отношению к дню менструального цикла). Но – увы! Зрелые яйцеклетки в поле нашего зрения не появлялись. Созревания *in vitro* мы добились случайно, оставив яйцеклетки на ночь в среде при комнатной температуре. К нашему удивлению, именно эти яйцеклетки вместо того, чтобы погибнуть, «продвинулись в развитии» до стадии диакинеза, т.е. возобновили мейоз. Мы повторили этот опыт, поместив чашки с яйцеклетками в герметически закрытый эксикатор, в который через резиновую трубку выдыхали собственный воздух, который, как известно, содержит примерно 5% CO₂. Трубку пережимали и эксикатор помещали в обычный термостат. Наши опыты давали неизменный результат – яйцеклетки созревали.

Это позволило начать в 1972 г. в ИАГ АМН СССР работу по оплодотворению созревших *in vitro* яйцеклеток человека. Надосказать, что от вида зрелых яйцеклеток, окруженных массой движущихся сперматозоидов было трудно оторваться. Однако, к нашему огорчению, вскоре после добавления к яйцеклеткам спермы их цитоплазма становилась мутной, желтовато-серой, зернистой, и они погибали. Стало ясно, что семенная плазма токсична для ооцитов. Поэтому начали делать первое, что пришло в голову, стали разводить сперму культуральной средой. При 10-20-кратном и более разведении яйцеклетки сохраняли жизнеспособность, однако оплодотворение не происходило. К тому времени в одной из публикаций Р.Эдвардса с сотрудниками было описано «отмывание» сперматозоидов человека от семенной плазмы с помощью центрифугирования. Отцентрифугированные спермии мы стали добавлять в среду с яйцеклетками. В результате появление зигот с пронуклеусами и далее – на стадии 4-8 бластомеров и морулы стало хотя и не частым, но регулярным событием. Мы уже четко определили дальнейший путь работы – перенос эмбрионов в матку с целью получения беременности.

В 1978 г. неожиданно, хотя мы все ждали этого момента, пришло сообщение из Англии о рождении первого «пробирочного ребенка» Луизы Браун. «Мы сделали

это!» - такими заголовками пестрели английские газеты. Теперь мы поняли, что осуществление идеи ЭКО и ПЭ реально возможно.

В 1984 г. мы получили от Всемирной организации здравоохранения CO₂-инкубатор фирмы Flow для исследований по профпатологии, проведение которых одобрялось ВОЗ, в то время как к проблемам новых репродуктивных технологий руководители ВОЗ относились отрицательно, считая это направление «напрасной тратой финансов и научного потенциала врачей». Вскоре у нас появилась пылезащитная камера – «ламинарный бокс», выпускаемая одним из отечественных приборостроительных заводов для сборки электронной техники. Разными сложными путями у нас появились среды Nam-F10 и Menezo и кое-что из импортных расходных средств, в том числе – катетеры для переноса эмбриона в матку (до этого мы пытались мастерить их сами). Итак, вчерне все было готово к тесному привлечению к продолжению работы необходимого для этого звена – клиницистов. К этому времени был получен современный лапароскоп, который сразу вошел в работу в отделении оперативной гинекологии. Менопаузальные гонадотропины нам были пока недоступны. Использовали клостильбегит. Событиями были первые «задержки» месячных у наших пациенток («биохимические беременности»), но получить «клиническую беременность» не удавалось.

Как только стало известно, что в институте лечат трубное бесплодие с помощью ЭКО, сформировалась огромная очередь пациенток со всей страны, желающих пройти эту процедуру. С позиций сегодняшнего дня можно только удивляться, что, наконец, на 30-й попытке была получена клиническая беременность. Ее берегли «как хрустальную вазу». Со смешанными чувствами радости и страха мы следили за ее течением. Беременность завершилась рождением в ноябре 1986 г. здорового мальчика, которого назвали Кириллом.

Только в 1991 г., когда в нашем распоряжении появился УЗ-аппарат с влагалищным датчиком и импортные гонадотропные препараты (Хумегон, Прегнил) беременности после ЭКО и ПЭ стали сравнительно регулярными. Теперь мы могли говорить о частоте беременности не по их количеству, а в процентах. В течение первых лет процедура ЭКО проводилась бесплатно. С введением «хозрасчета» процедуры стали платными (100-200 долларов). Этими ценами мы изрядно удивляли наших зарубежных коллег.

Устав от общения с государством, в 1992 г. мы решились на организацию собственного частного центра – Балтийского института репродуктологии человека.

РОЛЬ ВОЗРАСТА МАТЕРИ В ФОРМИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ ПОТОМСТВА

*И.Е. Ильин¹, О.И. Парницкая¹, Ю.В. Гонтарь¹, Н.А. Будерацкая¹, А.М. Федота²,
Е.И. Ильина¹, Э.В. Капустин¹, С.В. Лавриненко¹, Я.В. Лахно¹*

¹ООО «Медицинский центр ИГР», Киев, Украина

²Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина,
Харьков, Украина

Введение. В настоящее время все больше возникает подтверждений, что фертильность женщины имеет связь с возрастом её матери, в котором она была рождена. Существует версия, что дочери возрастных и очень молодых матерей чаще страдают от бесплодия (Myrskylä M., 2012, Smits L. J., 2002). Было установлено, что женщины, рожденные матерями за пять лет до менопаузы, часто имели проблемы с наступлением беременности. Кроме того, стало известно, что возраст наступления менопаузы матери может служить прогнозом фертильности ее дочери (Bentzen J.G., 2013).

Цель исследования. Целью исследования явилось определение взаимосвязи возраста матери на возникновение бесплодия среди пациентов с нарушением репродуктивной функции.

Материал и методы. Исследование строилось на данных 79 женщин и 71 мужчины, которые проходили лечение в циклах ЭКО/ИКСИ в ООО «Медицинский центр ИГР» в 2015 г. Средний возраст (\pm SD) испытуемой группы женщин составил $34,5 \pm 5,1$ (23- 41), а мужчин – $36,0 \pm 6,1$ (24-48) лет. В зависимости от возраста матерей, в котором были рождены пациенты, у женщин оценивались резерв яичников и толщина эндометрия, у мужчин - параметры сперматозоидов, такие, как фрагментация ДНК и аномальная конденсация хроматина. Количество антральных фолликулов и толщина эндометрия были измерены с помощью трансвагинального ультразвукового исследования в дни цикла 2-3 и 13-15 соответственно. Образцы эякулята были получены после трех дней полового воздержания мужчин. Статистический анализ был проведен с использованием метода Шапиро-Уилка для проверки выборки на нормальность, корреляционного анализа по Пирсону и Спирмену, статистические гипотезы проверялись с помощью критерия χ^2 при уровнях значимости $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$.

Результаты. Для женщин была обнаружена обратная зависимость между показателями овариального резерва и возраста их матерей ($r = - 0,20$, $p = 0,08$). Анализ возраста матери пациенток и параметров толщины эндометрия не показали никакой корреляции. Была выявлена тенденция взаимосвязи между возрастом матери, в котором были рождены сыновья, и возрастом сыновей, в котором они впервые обращались к вспомогательным репродуктивным

технологиям ($r = 0,22$, $p = 0,06$). Выявлена статистически значимая положительная корреляция между увеличением уровня фрагментации ДНК и уровня аномальной конденсации хроматина сперматозоидов с увеличением возраста матери при рождении сыновей ($r = 0,4$, $p = 0,005$). Также анализ возрастных особенностей пациентов, страдающих бесплодием, показал, что существует корреляция с возрастом матерей мужчин и женщин при их рождении ($r = 0,29$, $p = 0,01$), что также указывает на влияние исследуемого фактора на формирование нарушений репродуктивной функции.

Выводы. Учитывая влияние возраста матери на фертильность её потомства, есть дополнительная мотивация для сохранения гамет, как женских, так и мужских, в оптимальном репродуктивном возрасте путем их криоконсервации и хранения до подходящего момента для рождения ребенка. Также показанное влияние материнского возраста подтверждает целесообразность применения техник донорства цитоплазмы ооцитов в клинической практике, что повысит результативность программ лечения бесплодия.

ЭКОЛОГИЧЕСКИ ЗАВИСИМЫЕ НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

А.И. Никитин

Балтийский институт репродуктологии человека, Санкт-Петербург, Россия

Среди нарушений, вызываемых вредными факторами среды, особую опасность представляют последствия неблагоприятных воздействий на репродуктивную систему, так как они касаются здоровья не только существующих, но и будущих поколений. Появление в среде обитания «незнакомых» организму факторов, прежде всего, искусственно синтезированных химических веществ, к которым отсутствуют эволюционно выработанные механизмы обезвреживания и выведения из организма, нарушило равновесное состояние организма с внешней средой, а также функционирование репродуктивной системы и воспроизводство.

Особую опасность представляют ксенобиотики с гормоноподобным действием (ГПК). «Маскируясь» под естественные половые стероиды они приобрели способность «вмешиваться» в регуляцию репродуктивного процесса, мимикрируя, блокируя или модифицируя действие эндогенных гормонов. Появление в биосфере Земли гормоноподобных ксенобиотиков принципиально изменило «экологическую ситуацию» на планете.

Действие ГПК сказалось прежде всего на мужских организмах. Особую опасность представляют последствия их действия в пренатальном онтогенезе. ГПК, депонирующиеся в тканях материнского организма, во время беременности высвобождаются в кровяное русло и поступают к плоду. Результатом этого является формирование врожденных пороков «феминизирующего» типа – крипторхизма и гипоспадии, а постнатально – возникновение опухолей (трансплацентарный

карциногенез), а также нарушения сперматогенеза. Согласно современным данным, в механизме инициации патологических процессов в период внутриутробного развития ведущую роль играют эпигенетические процессы: метилирование ДНК и ремоделирование хроматина.

Женские половые клетки наиболее «уязвимы» для повреждающих факторов в перiovуляторном периоде полового цикла. Механизм наблюдающихся при этом расстройств заключается в десинхронизации процессов созревания ооцитов и овуляции. Поэтому перiovуляторный период полового цикла следует рассматривать как один из критических этапов онтогенеза. Это предполагает необходимость исключения в это время контакта женщины, планирующей беременность, с репродуктивными токсикантами.

Поскольку от влияния ГПК в большей степени страдает организм потомства, в демографической политике необходимо уделять важное значение улучшению его «качества». Актуальна разработка вопросов периконцептологии или гигиены зачатия в широком смысле. Целью этого является создание системы охраны репродуктивного здоровья будущих родителей и будущего ребенка путем проведения мероприятий по профилактике патологических зачатий, в том числе получение супругами информации о профессиональных факторах, опасных для репродукции.

Реальная стратегия по профилактике репродуктивных нарушений должна основываться на принципе защиты здоровья путем «превентивной охраны окружающей среды», включающей «экологический мониторинг» и индикацию патогенных агентов в среде обитания, в том числе изменений в репродуктивном поведении животных. Обнаружение изменений в природных популяциях должно быть сигналом для тщательного анализа состояния биосферы и принятия решений по профилактике нарушений репродуктивной функции у человека.

НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ ВЛИЯНИЕ ФТАЛАТОВ НА КАЧЕСТВО ЭМБРИОНОВ ОПОСРЕДОВАНО МЕТИЛИРОВАНИЕМ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ

H. Wu¹, L. Ashcraft², T. Rahil², C. Sites², J.R. Pilsner¹

¹ Департамент окружающей среды и здоровья, Школа общественного здоровья и наук о здоровье, Университет Массачусетса, Амхерст, США

² Отдел репродуктивной эндокринологии и бесплодия, Медицинский центр «Бэйстат», Спрингфилд, США

³ Департамент биостатистики и эпидемиологии, Школа общественного здоровья и наук о здоровье, Университет Массачусетса, Амхерст, США

Введение. Фталаты - класс химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы (ХВНРЭС), - повсеместно распространены в коммерческих продуктах. Эпидемиологические данные выявили связь между воздействием

фталатов на мужчину, и репродуктивными исходами и заболеваниями среди его потомства. Однако механизмы подобного влияния недостаточно изучены.

Цель. Изучить влияние отцовской экспозиции фталатами на развитие эмбрионов и определить роль метилирования ДНК сперматозоидов в данном воздействии.

Материал и методы. В исследование были включены 48 мужчин, обратившихся в клинику ЭКО медицинского центра «Бэйстат», будучи участниками проекта SEEDS (Эпигенетика и развитие сперматозоидов под действием окружающей среды), в 2014-2015 гг. Измеряли 17 метаболитов фталатов в образцах мочи. Качество эмбрионов было оценено в клинике ЭКО по 5-балльной шкале на 3-й и 5-й дни после оплодотворения. Метилирование ДНК сперматозоидов было исследовано с помощью платформы HumanMethylation 450K.

Результаты. Не выявлено зависимости между концентрацией фталатов в моче мужчин и частотой «очень хороших» эмбрионов на 3-й день (при стандартизации по возрасту отца и матери в момент экспозиции). Однако, на 5-й день концентрация в моче таких метаболитов фталатов, как МЭГФ (МЕНР), $p=0.002$, МБФ (МВР), $p=0.02$, МГБФ (МНВР), $p=0.004$, МБзФ (МВзР), $p=0.004$, и ММФ (ММР), $p=0.02$, была статистически значимо связана со снижением частоты получения «очень хороших» эмбрионов. При изучении метилома сперматозоидов мы обнаружили, что концентрация МЭГФ статистически значимо связана с 53 дифференциально метилированными регионами (ДМР) в ДНК сперматозоидах. Концентрация в моче МБФ и МГБФ была связана с 50 и 17 ДМР соответственно. Анализируя опосредующие факторы, мы обнаружили, что некоторые ДМР сперматозоидов на 20-50% изменяют предсказанное влияние отцовских фталатов на качество эмбрионов.

Выводы. Наши результаты демонстрируют, что экспозиция фталатами взрослых мужчин может влиять на метилирование ДНК в процессе сперматогенеза, которое, в свою очередь, может снижать качество эмбрионов после оплодотворения.

Благодарности. Исследование выполнено при поддержке гранта K22-ES023085. Авторы благодарны всем участникам SEEDS исследования. Благодарность Российскому Научному Фонду за поддержку в участии в данном симпозиуме JRP (грант 14-45-00065).

СОДЕРЖАНИЕ ФТАЛАТОВ В МОЧЕ И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТЕЙ У ЖЕНЩИН, ЗАЧАВШИХ С ПОМОЩЬЮ ВРТ

C. Messerlian¹, B. Wylie^{1,3}, P. Williams², J.B. Ford¹, M. Keller¹, A. Calafat⁴, R. Hauser^{1,3} от лица команды исследователей «EARTH Study»

¹ Департамент окружающей среды и здоровья, Гарвардская школа общественного здоровья им. Чан, Бостон, США

² Департамент биостатистики, Гарвардская школа общественного здоровья им. Чан, Бостон, США

³ Департамент акушерства и гинекологии, Главная больница Массачусетса, Бостон, США

⁴ Центр контроля и профилактики заболеваний, Атланта, США

Введение. Некоторые фталаты являются репродуктивными токсикантами для животных. Также было показано, что производственная экспозиция фталатами у женщин была связана со снижением частоты наступления беременности.

Цель. Изучить взаимосвязь потерь беременности с концентрацией метаболитов фталатов в моче женщин, обращающихся для лечения бесплодия методом ЭКО.

Материал и методы. Мы отобрали проспективную когорту 249 женщин с 294 беременностями из большого исследования EARTH (Окружающая среда И Репродуктивное Здоровье) в Центре фертильности главной больницы Массачусетса. Дважды в течение протокола ЭКО у женщин были собраны образцы мочи, в которых были измерены четыре метаболита ди(2-этилгексил) фталатов (ДЭГФ) в Центре контроля и профилактики заболеваний, Атланта, США. Рассчитывалось геометрическое среднее метаболитов ДЭГФ. Оценивали общее количество потерь (до 20 недель беременности) и «биохимические» потери беременности. Рассчитывали стандартизированное отношение рисков (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ) для различных квартилей содержания ДЭГФ метаболитов в моче с помощью логарифмической-биномиальной модели с учетом многоплодных беременностей. Модели были стандартизированы по возрасту, индексу массы тела и курению.

Результаты. Из 294 беременностей прервались 26%, из них 11% – «биохимические» потери. ОР (95% ДИ) «биохимических» потерь увеличивалось с повышением уровня суммы 4 метаболитов фталатов в моче: 2.6 (0.7, 9.0), 2.6 (0.8, 8.9), и 3.8 (1.2, 12.7) в квартилях 2, 3 и 4, по сравнению с квартилем 1, соответственно. Общее количество потерь беременности также увеличивалось по мере увеличения концентрации фталатов в моче: ОР (95% ДИ) 1.1 (0.6, 2.1), 1.3 (0.7, 2.3), и 1.5 (0.8, 2.6) в квартилях 2, 3 и 4, по сравнению с квартилем 1, соответственно. Похожие результаты наблюдались по каждому из четырех метаболитов ДЭГФ.

Выводы. Женщины, обращающиеся за ЭКО, имеют повышенный риск потери беременности при увеличении концентрации метаболитов фталатов (ДЭГФ) в моче.

Финансовая поддержка. СМ поддержана грантом Канадского института изучения здоровья. Гранты NIEHS, США: ES 009718; ES 000002.

ОТДАЛЕННОЕ ВЛИЯНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ БРОМИРОВАННЫХ АНТИПИРЕТИКОВ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ МУЖЧИН

А. Халил, Д. Портман, Д. Дженсон, М. Панченко, А. Суворов

Департамент окружающей среды и здоровья, Университет Массачусетса, Амхерст, США

Мета-анализ 101 исследования, опубликованного с 1934 по 1996гг., показал уменьшение средней концентрации сперматозоидов за этот период примерно на 50%. Более поздние исследования обнаруживают тревожно низкие показатели качества семени в Северной Европе. Негативные тенденции репродуктивного здоровья мужчин включают повышение заболеваемости раком яичек и частоты врожденных аномалий развития – крипторхизма и гипоспадии. Частота встречаемости герминогенных новообразований в яичках в индустриальных странах увеличилась на 400% за последние 50 лет. Ухудшение показателей мужского репродуктивного здоровья может быть вызвано воздействием химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы. Однако способность ксенобиотиков индуцировать изменения, влияющие на репродукцию, после пре- или перинатальной экспозиции, равно как и механизмы, приводящие к нарушению работы мужской репродуктивной системы, остаются неизученными.

Эксперименты с животными и популяционные эпидемиологические исследования показывают, что полибромированные дифенил эфиры (ПБДЭ) – группа широкораспространенных стойких ксенобиотиков с высокой способностью к биоаккумуляции – токсичны для мужской половой системы. В этом докладе мы представляем результаты наших экспериментов с крысами линии Вистар, беременные самки которых ежедневно экспонировались наиболее распространенным конгенером ПБДЭ, БДЭ-47, 0.2 мг/кг веса тела с восьмого дня беременности до конца грудного вскармливания. Дозы были подобраны таким образом, чтобы быть похожими на дозы, поступающие в организм человека при бытовой экспозиции.

На 20-й постнатальной неделе у мужского потомства были оценены такие показатели репродуктивного здоровья, как размер яичек, концентрация, морфология и подвижность сперматозоидов, а также уровень тестостерона в крови. Также были изучены выборочные изменения экспрессии генов в предстательной железе (ПЦР) и полногеномные изменения экспрессии генов в

яичках (РНК-секвенирование). Изучаемые показатели были сравнены в группах экспонированных и неэкспонированных (контрольных) животных.

Через 17 недель после окончания экспозиции размер яичек был значительно уменьшен у взрослых экспонированных животных. В группе экспонированных животных также наблюдалось увеличение количества сперматозоидов с морфологическими аномалиями. Изменения экспрессии генов в яичках включают подавление генов, участвующих в сперматогенезе, и активирование генов системы воспалительного ответа.

Наши данные подтверждают, что экспозиция дозами ПБДЭ, являющимися релевантными дозам, наблюдающимся при ежедневной бытовой экспозиции у людей, на ранних этапах жизни может приводить к долгосрочному ухудшению мужского репродуктивного здоровья.

Работа была частично поддержана грантом РФ, Россия, #14-45-0065 (эксперимент, АС).

ХИМИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАБОТУ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ: ВОЗДЕЙСТВИЕ НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

О.С. Сергеев

Отдел геномики и генетики человека Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, ЧГО «Ассоциация медицинских работников г. Чапаевска», Чапаевск, Россия

В последние годы повышается уровень научных знаний о влиянии химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы (ХВНРЭС), на здоровье человека. ХВНРЭС – это глобальная и повсеместная проблема. Экспозиция этими веществами (их проникновение в организм) происходит в быту, на работе, на садовых участках – через выдыхаемый воздух, через потребляемую пищу и воду. По имеющимся оценкам из сотен тысяч производимых химических веществ около 1000 веществ могут обладать свойствами воздействия на эндокринную систему (Gore et al., 2015). По данным биомониторинга (определение химических веществ в физиологических жидкостях и тканях организма) почти у 100% людей в организме присутствуют химические вещества в концентрациях выше аналитических пределов обнаружения. Их определяют в крови, моче, плаценте и пуповинной крови, в жировой ткани, также в фолликулярной жидкости и семенной плазме.

Наиболее надежно установленные связи между экспозицией ХВНРЭС и последствиями для здоровья относятся к репродуктивной функции, ее физиологии и патологии. Растущая в последние 50 лет распространенность гормонозависимых раков (например, рака молочной железы и предстательной

железы), снижения фертильности, раннего полового развития, снижения количества сперматозоидов, пороков развития половых органов и нарушения соотношения полов (Gore et al., 2015, Skakkebaek et al., 2016), по меньшей мере, частично объясняются глобальным распространением химических веществ и их экспозицией. Рост частоты раннего полового развития у девочек, хотя и объясняется действием множества факторов, включая питание, стрессы и этническое/национальное происхождение, отчасти может зависеть от экспозиции ХВНРЭС с эстрогенными свойствами (Biro et al., 2013). Также показана связь ХВНРЭС, обладающих эстрогенной активностью, с возникновением фибромиомы матки, дисфункции яичников и снижением фертильности у людей и лабораторных животных (Crain et al., 2008). У женщин, обращающихся в клиники по лечению бесплодия, продемонстрирована связь бисфенола А со снижением качества яйцеклеток и с другими аспектами жизнеспособности яйцеклеток (Souter et al., 2013). В некоторых регионах мира концентрация сперматозоидов в сперме у мужчин снизилась вполтину за последние полвека (Swan et al., 2003, Nordkap et al., 2012). Отмечается эпидемиологическая связь некоторых химических веществ, таких, как фталаты и диоксины, с различными негативными последствиями воздействия на мужскую половую систему, включая крипторхизм, гипоспадию, заболевания предстательной железы и рак яичка (Skakkebaek et al., 2016).

Влияние неблагоприятных факторов окружающей среды, в том числе ХВНРЭС, на геномном уровне может регулироваться через наследуемые эпигенетические изменения, не затрагивающие изменения в последовательности ДНК, но влияющие на функции генов (Qiu, 2006). Наиболее изученными эпигенетическими модификациями являются метилирование ДНК и модификация гистонов. Они могут объяснять передачу эффектов воздействия окружающей среды последующему поколению, особенно если эти изменения происходят в гаметах (Casas and Vavouri, 2014, Wu et al., 2015). В литературе есть данные о связи эпигенетических изменений в некоторых генах (PAX8, NTF3, SFN, HRAS, PLAG1, IGF2, DIRAS3, MEST и др.) с ухудшением качества семени и фертильности (Rajender et al., 2011).

В городе Чапаевске Самарской области (население 73 тысячи человек) с 2003 г. продолжается уникальное лонгитудинальное эпидемиологическое исследование роста, физического, полового развития, репродуктивного здоровья и качества семени в когорте более 500 мальчиков/подростков/молодых мужчин (Russian Children's Study). При поддержке Российского Научного Фонда (РНФ) с 2014 г. начато изучение изменений метилирования ДНК в масштабе полных геномов образцов сперматозоидов и лейкоцитов 51 участника когорты. Полученная информация позволяет изучить причинно-следственную связь перипубертатной химической экспозиции (воздействие), эпигенетических изменений (механизмы, маркеры) и качества семени (итог).

Благодарности. Грант РНФ, Россия, #14-45-0065.

ВОЗДЕЙСТВИЕ ДИОКСИНОВ И СВИНЦА НА КАЧЕСТВО СЕМЕНИ: RUSSIAN CHILDREN'S STUDY

*O.C. Сержеев^{1,2}, L. Mínguez-Alarcón³, J.S. Burns³, P.L. Williams⁴, M.M. Lee⁵,
S.A. Korrick^{3,6}, Л. Смигулина², Б. Ревуч⁷, R. Hauser^{3,8}*

¹ Отдел геномики и генетики человека Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия

² ЧГОО «Ассоциация медицинских работников г. Чапаевска», Чапаевск, Россия

³ Department of Environmental Health, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, США

⁴ Department of Biostatistics, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, США

⁵ Pediatric Endocrine Division, Departments of Pediatrics and Cell Biology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, США

⁶ Channing Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, США

⁷ Институт народнохозяйственного прогнозирования РАН, Москва, Россия

⁸ Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, США

Введение. Стойкие загрязнители, относящиеся к химическим веществам, нарушающим работу эндокринной системы (ХВНРЭС), такие как хлорорганические соединения, включая диоксины, а также металлы, отрицательно влияют на репродуктивное здоровье, присутствуя в тех или иных концентрациях практически у каждого человека. Однако эпидемиологические подтверждения подобного влияния очень ограничены.

Цель. Изучить связь между перипубертатным содержанием диоксинов и свинца в крови в 8-9 лет и качеством семени в возрасте 18 лет по данным проспективного исследования (Russian Children's Study).

Материал и методы. В период с 2003 по 2005 гг. была сформирована когорта 516 мальчиков 8-9 лет, проживающих в г. Чапаевске, Самарская область (86% от всех проживающих в Чапаевске и удовлетворяющих критериям включения в исследование). В сыворотке крови были измерены диоксины, включая самый токсичный конгенер тетрахлордibenзодиоксин (ТХДД), а в цельной крови – свинец. При достижении 18 лет молодые мужчины приглашались для сбора двух образцов семени с недельным интервалом. В 256 образцах семени, собранных 133 мужчинами, были изучены объем, концентрация и подвижность сперматозоидов одним лабораторным техником (Л.С.), аккредитованным NAFA-ESHRE. Линейная регрессия с применением смешанных многофакторных моделей была использована для статистического анализа.

Результаты. Медианные (25-я, 75-я процентиля) концентрации ТХДД в сыворотке крови мальчиков 8-9 лет составили 2.9 (0.4, 12.1) пг/г липидов, что в 70

раз меньше по сравнению с когортой мужчин в Севезо, Италия, экспонированных ТХДД в 1976 г. в возрасте 1-9 лет, в которой была показана связь с ухудшением качества семени, изученного через 22 года (Mocarelli et al., 2008). Однако медианные уровни экспозиции ТХДД, наблюдаемые в Russian Children's Study, в 2-3 раза выше уровней мальчиков Германии (Link et al., 2005). Медианные (25-я, 75-я процентиля) концентрации свинца крови среди мальчиков Russian Children's Study составили 3 (<LOD, 12) мкг/дл, что соответствует относительно низкой экспозиции свинцом.

В группе мальчиков с наибольшей квартилью перипубертатной концентрации ТХДД через 10 лет наблюдалось снижение на 40% (18, 66%), 29% (3, 64%) и 30% (2,70%) концентрации сперматозоидов, общего количества сперматозоидов в эякуляте и общего количества подвижных сперматозоидов, соответственно, по сравнению с наименьшей квартилью (р-тренд ≤ 0.05). Похожая зависимость обнаружена для перипубертатной экспозиции свинцом. Группа мальчиков, имеющих в 8-9 лет свинец ≥ 5 мкг/дл, имела в 18 лет сниженное на 30% общее количество сперматозоидов в эякуляте ($p=0.09$) и на 31% общее количество подвижных сперматозоидов ($p=0.11$), по сравнению с группой <5 мкг/дл свинца крови.

Выводы. Впервые показана связь относительно низко- и среднеуровневой экспозиции диоксинами и свинцом в 8-9 лет с ухудшением качества семени в 18 лет по данным уникального проспективного исследования Russian Children's Study.

Благодарности. Исследование выполнено при поддержке грантов NIH, США, ##R01ES0014370, P30ES000002, EPA, США #R82943701 и гранта РФ, Россия, #14-45-0065 (частично для О.С. и Р.Н.).

МЕТОД МНОГОЦЕЛЕВОГО ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ЭЯКУЛЯТА В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

*О. Сергеев^{1,2}, Л. Смигулина², Е. Лукьянов¹, J. R. Pilsner³, А. Гольцов¹, Е. Погаев¹,
Т. Денисова², Ю. Диков², М. Логачева⁴, В. Штратникова⁴, А. Suvorov³,
Ю. Медведева^{5,1}, А. Шершебнев¹, R. Hauser⁶*

¹ Отдел геномики и генетики человека Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия

² ЧГОО «Ассоциация медицинских работников г. Чапаевска», Чапаевск, Россия.

³ Департамент окружающей среды и здоровья, Школа общественного здоровья и наук о здоровье, Университет Массачусетса, Амхерст, США

⁴ НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ, Москва, Россия.

⁵ Институт биоинженерии, ФИЦ биотехнологии РАН, Москва

⁶ Департамент окружающей среды и здоровья, Гарвардская школа общественного здоровья им. Чан, Бостон, США

Введение. Эякулят человека является сложным по составу биологическим материалом, представляющим собой смесь сперматозоидов, секрета семенных пузырьков, предстательной железы и куперовых желез. Образцы эякулята могут существенно отличаться по объёму, концентрации, подвижности и общему количеству зрелых сперматозоидов. Такая гетерогенность, с одной стороны, осложняет, а с другой стороны, открывает широкие возможности для комплексных исследований семени. Условия сбора и хранения образцов эякулята определяют в дальнейшем возможности и качество запланированного анализа его компонентов, который в силу дизайна может быть проведен через многие годы.

Цель. Разработать метод многоцелевого фракционирования семени для эпидемиологических исследований различного дизайна.

Материал и методы. Использовались как замороженные при -800С, так и свежие образцы семени участников исследования Russian Children's Study, собранные в период 10.2012 – 06.2016. В качестве сред при фракционировании были использованы 50% и 90% градиенты плотности «Isolate» («Irvine Scientific», Франция). Базовая оценка семени проводилась по протоколу NAFA-ESHRE (Björndahl et al., 2010).

Результаты. Разработан протокол, позволяющий проводить базовую оценку свежего и размороженного семени (концентрация, подвижность сперматозоидов) с последующим фракционированием на 4 отдельных компонента: 1) семенная плазма, 2) соматические клетки и клетки сперматогенеза, 3) менее зрелые сперматозоиды и 4) зрелые сперматозоиды. При использовании данного протокола были подготовлены 43 библиотеки ДНК сперматозоидов разных слоев, пригодных для полногеномного секвенирования по методу RRBS с целью изучения

метилома сперматозоидов. В 51 образце семенной плазмы проанализированы 7 гормонов со средним intra-assay CV = 0.75-4.94%.

Выводы. Разработан метод многоцелевого фракционирования как свежего, так и размороженного семени, для использования в эпидемиологических исследованиях с поперечным и лонгитудинальным дизайном для последующих биохимического, гормонального, генетического, эпигенетического и др. анализов.

Благодарности. Исследование выполнено при поддержке гранта РФФ, Россия, #14-45-0065.

МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

ЧАСТОТА НАРУШЕНИЙ СПЕРМАТОГЕНЕЗА У МУЖЧИН ИЗ БЕСПЛОДНЫХ ПАР

*Е.А. Епанчинцева¹, В.Г. Селятицкая², В.Г. Артюхова³, Е.М. Лебедева¹,
Е.А. Галустьян¹, Е.Ю. Кирс¹*

¹ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины»; Новосибирск, Россия

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины», Новосибирск, Россия

³ООО «Красноярский центр репродуктивной медицины», Красноярск, Россия

Введение. Комплексный анализ эякулята позволяет оценить оплодотворяющую способность сперматозоидов и дать прогноз дальнейшего развития эмбрионов.

Цель исследования. Определить частоту и степень выраженности нарушений сперматогенеза при комплексном анализе эякулята у мужчин из бесплодных пар.

Материал и методы. Проведен комплексный анализ эякулята 237 мужчин, обратившихся в ООО «НЦРМ» за 2014-2015 гг. с проблемой бесплодия в браке. Критерии включения: одномоментное проведение анализа спермограммы, исследования морфологии сперматозоидов по строгим критериям Крюгера; MAP-теста, НВА-теста (индекс зрелости сперматозоидов); анализа фрагментации ДНК сперматозоидов. Критерии исключения: азоо- и криптозооспермия.

Результаты. Из всех образцов эякулята (n=237) отсутствие нарушений зарегистрировано только в 4,6% случаев (контроль); нарушения в 1-м параметре (группа 1) – в 17,7%; в 2-х параметрах (группа 2) – в 22,4%; в 3-х параметрах (группа 3) – в 23,2%; в 4-х параметрах (группа 4) – в 16,5%; в 5 параметрах (группа 5) – в 8%; нарушения в 6 и более параметрах (группа 6) – в 3,8%; технически невозможно проведение анализов - в 3,8% случаев. Выявлено преобладание множественных нарушений: в 2 или более параметрах – в 73,9%. Среди мужчин с нарушениями (n=217) наиболее часто встречаются астенозооспермия (65,4%) и повышение уровня фрагментации ДНК сперматозоидов (62,7%), реже тератозооспермия (47,0%) или снижение величин НВА-теста (37,3%). Нарушения MAP-теста или

изменения жидкой части спермы составили 19,8 и 24,9% соответственно; частота остальных видов нарушений – 5% и менее. Хотя МАР-тест рекомендован экспертами ВОЗ в 2010 г. для анализа эякулята, результаты нашего исследования указывают, что встречаемость нарушений фрагментации ДНК в 3,2 и НВА-теста в 1,9 раз выше, чем частота нарушений МАР-теста. Результаты анализа выраженности этих нарушений сперматогенеза при увеличении их общего количества показали повышение уровня фрагментации ДНК и снижение величины НВА-теста вплоть до критических значений в группе 6 (таблица).

	Контроль n=11	Группа 1 n=42	Группа 2 n=53	Группа 3 n=55	Группа 4 n=39	Группа 5 n=19	Группа 6 n=9
МАР-тест, N: менее 10%	3±2,1	3,6±8,4	6±11,5	11±20	11±16,5	7±11	14±12,9*
НВА-тест, N: более 80%	87±4,3	86,9±7,2	83±10	80±12,8	72±18,7*	69±13,4*	58±20,8*
Фрагментация ДНК, N: менее 15%	12±2,4	16,2±9,4*	18,9±10,7*	19±9,5*	20±9,2*	23±9*	28±12,9*

Данные представлены в виде: среднее ± стандартное отклонение (M±SD); *- р<0,05 с контролем

Выводы. Констатировать нормозооспермию, частота которой при комплексном подходе к обследованию мужчины составляет менее 5%, возможно только при проведении полного анализа эякулята. Отклонения в нескольких параметрах эякулята увеличивают уровень фрагментации ДНК и снижают величину НВА-теста вплоть до критических значений, что требует их включения в спектр обязательного обследования эякулята.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ ПРИ НЕУДАЧАХ ВРТ

Е.Е. Брагина

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

Введение. Основная роль сперматозоидов – перенос гаплоидного генома в яйцеклетку. Выполнение этой функции обусловлено особенностями морфологии: плотная упаковка хроматина (ДНК); наличие акросомы с ферментами, лизирующими оболочку ооцита; наличие сложного жгутикового аппарата, обеспечивающего подвижность сперматозоида.

Помимо переноса генетической информации, сперматозоиды принимают участие в таких процессах, как сингамия (слияние мужского и женского ядер), дробление эмбриона (центриоль), эпигенетическая регуляция развития.

Часть сперматозоидов человека имеет дефекты ядерного и цитоплазматического компартментов, не поддающиеся визуализации при анализе эякулята в световом микроскопе. Соответственно, эти дефекты не выявляются при проведении традиционной спермограммы.

При электронно-микроскопическом исследовании сперматозоидов (ЭМИС) пациентов, у жен которых в анамнезе аномалии беременности или неудачи ВРТ, наиболее часто встречающимися дефектами морфологии является нарушение конденсации хроматина и внутригаметное вирусное инфицирование. Эти нарушения поддаются терапевтической коррекции.

Редко встречающиеся формы системной спермопатологии, выявляемые с помощью ЭМИС, такие, как первичная цилиарная дискинезия, дисплазия фиброзной оболочки жгутиков, глобулозооспермия, синдром ацефалических сперматозоидов, терапевтической коррекции не поддаются. Использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) позволяет получить потомство при этих формах патозооспермии. Однако генетическая природа патозооспермии должна учитываться при применении ВРТ. Симптомы аутосомно-рецессивных форм спермопатологии проявляются у гомозиготных организмов. Дети, рожденные с помощью ВРТ, имеют вероятность быть носителями мутаций, переданных через их родителей. Отсутствие полных данных по этиологическим факторам генетической спермопатологии не позволяют в полной мере оценить степень генетического риска. Однако следует учитывать возможность накопления мутаций, что является фактором риска для отдаленных потомков.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МУЖЧИН С БЕСПЛОДИЕМ

Е.А. Терещенко, Н.В. Кандаева, Е.В. Соколова, И.В. Сахнова, Н.В. Сараева

Медицинская компания ИДК, Самара, Россия

Введение. Метаболический синдром является на сегодняшний день не только медицинской проблемой, а в большей степени социальной. По оценкам независимых экспертов, распространенность в России метаболического синдрома у лиц репродуктивного возраста обоих полов составляет до 30%.

Необходимо учитывать тот факт, что метаболический синдром является стартовой площадкой для таких грозных заболеваний и состояний, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, нарушения в репродуктивной сфере.

Цель исследования: оценить распространенность метаболического синдрома у мужчин с бесплодием и выявить группы мужчин с риском развития сердечно-сосудистой патологии.

Материал и методы. Нами проведен ретроспективный анализ 123 амбулаторных карт пациентов мужчин за период 6 месяцев 2014 г., обратившихся к врачу урологу (андрологу) с жалобами на бесплодие. Из них в возрасте 20-30 лет – 30 человек (24,3%), 31-40 лет – 76 человек (61,7%), более 40 лет – 17 человек (13,8%).

При обследовании пациентов изучались жалобы, анамнез, антропометрические данные (рост, вес, индекс массы тела), проводился осмотр наружных половых органов, УЗИ сосудов мошонки; по приказу Минздрава России №107н от 30 августа 2013 г. проводилось обследование на вирусные гепатиты, ВИЧ, сифилис, ИППП; анализ спермограммы в соответствии с рекомендациями ВОЗ от 2010г. Обследования на гормональный статус (ЛГ, ФСГ, пролактин, тестостерон, ТТГ), биохимический анализ крови (глюкоза, холестерин) проводились по показаниям.

Результаты. В обследуемой группе мужчин с бесплодием выявлено 65 (52,8%) мужчин с ожирением и избыточным весом, 8 (6,5%) – с повышением глюкозы крови, 6 (4,8%) – с артериальной гипертензией, 4 (3,2%) – с гиперлипидемией, таким образом, критерии метаболического синдрома были выявлены у 67,5% мужчин. У мужчин в возрастной группе 20-30 лет такие симптомы выявлены у 76,6% мужчин, в 31-40 лет 61,8%, старше 40 лет 29,4%. Подавляющее большинство мужчин не придавали существенного значения имеющейся соматической патологии и не наблюдались у специалистов соответствующего профиля.

Выводы. Распространенность метаболического синдрома у мужчин с бесплодием достигает 67%, что существенно выше среднепопуляционных значений. Обращает внимание высокая распространенность выявленной патологии у мужчин более молодого возраста, в частности, в группе мужчин 20-30 лет – 76,6%, 31-40 лет – 61,8%. Таким образом, мужчины с бесплодием требуют более тщательного обследования в отношении соматической патологии независимо от возраста.

СВЯЗЬ МЕЖДУ АПОПТОЗОМ И МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ СПЕРМАТОЗОИДОВ У БЕСПЛОДНЫХ МУЖЧИН

М.В. Плосконос, А.А. Николаев, М.В. Ушакова

ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Россия, Астрахань
ФГБОУ ВО Каспийский институт морского и речного транспорта,
Россия, Астрахань,

Введение. С внедрением современных вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) стало возможным деторождение от бесплодных мужчин, однако для применения этих технологий необходимы только жизнеспособные и морфологически полноценные сперматозоиды. Клетки, запрограммированные на

гибель путём апоптоза, не пригодны для оплодотворения. В норме апоптоз не должен затрагивать эякуляторные сперматозоиды, так как их предназначением является формирование нового организма и продолжение жизни.

Известно, что локализация на мембране клетки фосфатидилсерина (ФС) – одно из самых ранних биохимических изменений происходящих в клетке подвергшейся апоптозу.

Цель исследования. Целью нашего исследования было выявить взаимосвязь между экстернализацией ФС и морфологическими нарушениями эякуляторных сперматозоидов у бесплодных мужчин для последующей оценки влияния апоптоза на фертильность спермы.

Материал и методы. В исследовании приняло участие 80 мужчин в возрасте от 25 до 48 лет, состоящих в бесплодном браке. Измерение жизнеспособности и морфологии сперматозоидов проводили в соответствии с нормативами ВОЗ (2010г.). Экстернализацию ФС выявляли, окрашивая сперматозоиды конъюгированным с флуорохромом Аннексином-V (AnV), и йодистым пропидием (PI) (Vecton Dickinson) с последующей флуоресцентной микроскопией. Оценка взаимосвязи исследуемых показателей осуществлялась подсчётом коэффициента корреляции (r) Пирсона.

Результаты. При расширенном цитологическом исследовании различных форм дефектов сперматозоидов выявлена положительная корреляция между процентным содержанием в эякулятах сперматозоидов, связывающих AnV и PI ((AnV+/PI+)-клетки) с дефектами головки ($r=0,45$, $p<0,01$), средней части ($r=0,3$, $p<0,05$) и дефектами хвоста ($r=0,45$, $p<0,01$). Наибольшая корреляция наблюдалась с патологией головки и хвоста. Большинство (AnV+/PI+)-сперматозоидов в основном имели маленькие и аморфные головки. Обнаружена положительная корреляция между количеством (AnV+/PI-) и (AnV+/PI+)-сперматозоидов (ранний и поздний апоптоз) и наличием в эякуляте гамет с цитоплазматической каплей ($r=0,25$, $p<0,05$; $r=0,47$, $p<0,001$ соответственно). Согласно полученным нами данным, среди гамет с нормальной морфологией реже встречаются клетки, связывающие AnV, по сравнению с дефектными сперматозоидами.

Выводы. Продемонстрирована связь между нарушением фосфолипидной асимметрии цитоплазматической мембраны, связанной с перемещением ФС на её внешнюю сторону, и морфологическими нарушениями сперматозоидов у бесплодных мужчин. Возможно, что апоптоз является конечным результатом различных патологий, но, возможно, и результатом нарушений регуляции систем контроля за сперматогенезом.

ГЕНЕТИКА МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

В.С. Петрищев

Перинатальный Медицинский центр, Москва, Россия

Даже после полного диагностического обследования этиология мужского бесплодия остается неизвестной в 40- 50% случаев. Принимая во внимание, что в регуляцию сперматогенеза вовлечено до 2000 генов, из которых изучена только небольшая часть, высоко вероятно, что за «неизвестным» мужским бесплодием скрываются неизвестные генетические факторы. Генетическое тестирование при мужском бесплодии к настоящему времени ограничено исследованием кариотипа, скринингом на делеции Y хромосомы и моногенные мутации при таких специфических фенотипах, как гипогонадотропный гипогонадизм и муковисцедоз. Тестирование сперматозоидов включает оценку уровня фрагментации ДНК и FISH на анеуплоидии. В ближайшей перспективе ожидаются такие новые тесты, как исследование X- хромосомы на вариацию числа копий генов (CNVs методом a-CGH) и эпигенетические тесты.

Идентификация генетических и эпигенетических факторов мужского бесплодия важна не только для диагностических целей, но и в плане их потенциального влияния а) на общее здоровье мужчины; б) здоровье будущего потомства. Получены свидетельства того, что у мужчин с бесплодием, вследствие вероятного увеличения геномной нестабильности, снижена общая продолжительность жизни, в том числе из-за повышения числа раковых заболеваний. Широкое использование ИКСИ при тяжелом мужском бесплодии, также с тестикулярными сперматозоидами, является предметом озабоченности в плане увеличенного риска генетических аномалий у потомства (по некоторым данным в 2-3 раза) в сравнении с естественным зачатием. Передача анеуплоидного отцовского генома эмбриону может быть причиной неоднократно неуспешных попыток ВРТ. В случае повторно неразвивающихся беременностей, мужской вклад в виде количественных и структурных аномалий (анеуплоидии, транслокации) может составлять до 2-4%. Эти и другие известные генетические дефекты, такие как делеции AZF, мутации гена кистозного фиброза (CFTR), должны быть идентифицированы перед ВРТ. Обследование доноров гамет является еще одним показанием к полноценному генетическому обследованию. Все вышесказанное обуславливает необходимость тщательного генетического обследования и консультирования пациентов перед ВРТ, как часть хорошей медицинской практики.

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЯ ЖИРОВОГО ОБМЕНА У МУЖЧИНЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ СПЕРМАТОГЕНЕЗА, ИНДЕКС ФРАГМЕНТАЦИИ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ И ИСХОДЫ ПРОГРАММ ЭКО

М.В. Алташина, И.И. Витязева, Е.А. Трошина

ФГБУ ЭНЦ Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Снижение рождаемости в экономически развитых странах и увеличение частоты мужского бесплодия способствуют поиску факторов, негативно влияющих на репродуктивную систему мужчин. Нарушения жирового обмена, предположительно, могут быть причиной infertility мужчины. Кроме того, избыточная масса тела (ИзбМТ) и ожирение партнера являются неблагоприятными прогностическими факторами в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Цель. Оценить влияние ожирения (повышенного индекса массы тела (ИМТ)) мужчин репродуктивного возраста на параметры спермограммы и индекс фрагментации (ИФ) ДНК сперматозоидов, а также влияние ожирения на исходы программ ЭКО.

Материал и методы. В исследование было включено 630 пациентов в возрасте от 19 до 63 лет, обратившихся в отделение ВРТ ФГБУ ЭНЦ за период с апреля 2013 г. по декабрь 2014 г. с жалобами на бесплодие в браке. Пациенты были разделены на группы в зависимости от ИМТ: пациенты I группы имели нормальный ИМТ (18-24,9 кг/м²), II группы — ИзбМТ (ИМТ=25-29,9 кг/м²), III группы — ожирение (ИМТ≥30 кг/м²). На этапе обследования всем пациентам был выполнен семиологический анализ, который оценивался по критериям ВОЗ от 2010 г.; оценка морфологии сперматозоидов проводилась по строгим критериям Крюгера. Для определения ИФ ДНК сперматозоидов был использован метод окраски акридин оранжевым (АО). Лечение бесплодия проведено методом ЭКО 226 пациентам. Эффективность лечения бесплодия определялась по частоте наступления клинической беременности из расчета на перенос эмбрионов и частоте репродуктивных потерь, включающих в себя биохимические беременности (положительный результат анализа крови на β-ХГч без визуализации плодного яйца в полости матки по данным УЗИ), внематочные беременности, самопроизвольное прерывание и замершие беременности.

Результаты. У мужчин с ожирением происходит ухудшение стандартных макроскопических показателей эякулята по сравнению с мужчинами с нормальным ИМТ: уменьшается число сперматозоидов в 1 мл эякулята, снижается число гамет с прогрессивной подвижностью и возрастает процент неподвижных гамет; снижается число сперматозоидов с нормальной морфологией. С увеличением ИМТ отмечается возрастание числа сперматозоидов со специфическими структурными нарушениями: удлинненными и микроголовками, нарушениями в шейке. У мужчин с ИзбМТ и ожирением число сперматозоидов

с фрагментированной ДНК в эякуляте возрастает. Также с увеличением ИМТ партнера отмечается возрастание доли биохимических беременностей.

Выводы: нарушение жирового обмена у мужчин даже при нормальных семиологических показателях является самостоятельным фактором риска бесплодия и снижает эффективность лечения супружеской пары в программах ЭКО.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ СЕКРЕТОРНОЙ АЗООСПЕРМИИ

М.А. Лебедев, Ш.Н. Идрисов

Клиника «АВА-ПЕТЕР» Санкт-Петербург, Россия

Введение. Наиболее тяжелая форма мужского бесплодия представлена секреторной азооспермией. По многочисленным наблюдениям и данным большинства авторов, такая форма бесплодия не поддается медикаментозной коррекции, и единственный шанс стать генетически родным отцом у пациентов с секреторной азооспермией появляется с использованием микрохирургической биопсии яичек. Использование хирургического микроскопа во время этой операции позволяет обнаружить и получить морфологически нормальные семенные каналцы, в которых с большей вероятностью можно обнаружить сперматозоиды. По данным разных авторов, сперматозоиды можно выявить у 40-60% пациентов с секреторной азооспермией.

Материал и методы. С февраля 2013 г. по март 2016г. под нашим наблюдением в клинике АВА-Петер находился 91 пациент с тяжелыми формами секреторной азооспермии, которым была выполнена операция микро TESE. Возраст пациентов колебался от 26 до 64 лет и в среднем составил 36,3 +/-5,5 лет. Все пациенты комплексно обследованы в рамках рекомендаций EAU 2015. (спермограмма по ВОЗ 5, исследование уровня половых гормонов, кариотипа и мутаций AZF локуса). При подозрении на секреторную форму азооспермии для подтверждения диагноза выполнялась пункционная или открытая биопсия яичек. Оценка функционального состояния герминогенной ткани проводилась по шкале Джонсена. Сперматозоиды удалось обнаружить у 27 (29,6%) пациентов, у 26 (28,6%) пациентов нарушение сперматогенеза выявлено на уровне 5-6 баллов, еще у 38 (41,8%) определены более значимые изменения на уровне 2-3 баллов. Во всех случаях при выявлении сперматозоидов семейные пары включены в программу ВРТ. Большинство из них прошли процедуру ЭКО с оплодотворением методом ИКСИ, в 13 случаях биоптат остается криоконсервирован в ожидании повторного протокола.

Результаты. Итогом микро TESE явилось обнаружение сперматозоидов у 27 (29,6%) пациентов в достаточном количестве для криоконсервации и/или использования в текущем цикле. У 26 (28,6%) пациентов обнаружены

немногочисленные (в 10-15% объема биоптата) клетки сперматогенеза на уровне сперматоцитов 1-2 порядка и единичные деградированные сперматиды в стадии апоптоза (5-7 баллов по Джонсену). У остальных 38 (41,8%) выявлена тотальная аплазия герминогенного эпителия с фиброзом и гиалинозом семенных канальцев и немногочисленными клетками Сертоли (1-2 балла по Джонсену). Полученные при микро TESE сперматозоиды у 24 (26,4%) пациентов использованы в протоколе ЭКО ИКСИ, из них оплодотворение произошло во всех (100%) случаях, перенос осуществлен на стадии бластоцисты. Всего проведено 48 процедур ET, в результате наступило 20 клинических беременностей. Показатель КБ/ЕТ составил 41,7%. В 5 (20,8%) случаях были рождены здоровые дети, за девятью беременностями (37,5%) мы внимательно наблюдаем. В 6 (25,0%) случаях беременности прерывались на разных сроках, у 13 пациентров (41,7%) сперматозоиды криоконсервированы для дальнейшего использования.

Выводы. Методика микро TESE позволила обнаружить сперматозоиды у (29,6%) пациентов и использовать их в протоколе ЭКО методом ИКСИ. У (28,6%) пациентов выявлены участки сохраненного сперматогенного эпителия с блоком созревания, что дает возможность дальнейшего терапевтического лечения. Таким образом, микро TESE позволяет обнаружить, получить и использовать при ЭКО сперматозоиды у тех пациентов с секреторной азооспермией, у которых не было такой возможности при использовании других хирургических методов. При параллельном цитологическом и патогистологическом исследованиях тестикулярного биоптата появляется возможность определять уровень нарушений сперматогенеза, что дает возможность применять медикаментозную терапию для коррекции этих состояний.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ ЭЯКУЛЯТА У МУЖЧИН В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ КАТЕГОРИЯХ

О.Б. Жуков¹, В.В. Евдокимов¹, Е.В. Бабушкина²

¹НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва, Россия

²ООО «Медина-Фарм», Железнодорожный, Россия

Введение. Изменение параметров эякулята у мужчин с возрастом является дискуссионной темой репродуктивной андрологии. В отличии от женской менопаузы, фертильность мужчины сохраняется достаточно долгое и не носит фатального характера.

Цель исследования. Выявить общие тенденции изменения показателей эякулята у мужчин трудоспособного возраста.

Материал и методы. Нами обследованы за период 2013-2015 гг. более 700 мужчин, прошедших обследование в НИИ урологии, в возрастной категории от

20 лет до 60 лет, из них включены в исследование 256 человек. Средний возраст 38+8,4 лет. Критериями включения в исследование были жалобы на мужское бесплодие без острых воспалительных процессов, варикоцеле и секреторное бесплодие. В процессе исследования были сформированы 4 группы мужчин : 20-30 лет; 31-40 лет; 41-50 лет и группа старше 51 года. Анализ эякулята проводили по рекомендациям ВОЗ 5-го издания 2010 г. Были исследованы следующие параметры эякулята: объём, концентрация, жизнеспособность, активная подвижность, общая подвижность, морфологические критерии, количество лейкоцитов, лецитиновые зёрна.

Результаты. Проведенное исследование продемонстрировало, что у мужчин в возрасте 20-30 лет показатели спермограммы чаще соответствовали нормативным параметрам и были взяты нами за референсные значения. В возрастной категории 31-40 лет выявлены изменения параметров эякулята в виде снижения активной подвижности на 11%, общей подвижности на 7%, ухудшение морфологии в среднем 4%, а также снижение концентрации на 7%. У мужчин в возрастной категории 41-50 выявлены нарушения активной подвижности в среднем на 40%, общей подвижности на 28%, изменение морфологии на 21%, снижение концентрации на 33%, снижение объёма эякулята на 18%.

Выводы. С повышением возраста основные параметры эякулята имеют тенденцию к снижению, что особенно выражено в возрастной группе 40-50 лет. Эти изменения, вероятно, связаны с изменением уровня основных половых гормонов, накоплением внешних и соматических факторов, ведущих к срыву компенсаторных возможностей организма. Наиболее уязвимый критерий нарушения фертильности связан с уменьшением активной подвижности сперматозоидов, которая в возрасте 40-50 лет снижается на 40% от исходного. Для совместного использования полученных данных и проведение комплексной профилактики нарушения фертильности мужчин в старших возрастных категориях предлагаем проведение многоцентровых исследований эякулятов в различных возрастных группах в других крупных федеральных центрах.

МИКРОХИРУРГИЧЕСКАЯ ЭКСТРАКЦИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ У МУЖЧИН С НЕОБСТРУКТИВНОЙ АЗОСПЕРМИЕЙ: ВЕРОЯТНОСТЬ ДОСТИЖЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОЖДЕНИЯ РЕБЕНКА

Е.А. Ефремов¹, Е.В. Касатонова¹, Я.И. Мельник¹, В.В. Залетова², Г.Ж. Мсхалая²

¹НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва, Россия

²Медицинская клиника репродукции «Мама», Москва, Россия

Введение. Необструктивная азооспермия (НОА) встречается у 10% мужчин, обращающихся за помощью по поводу бесплодного брака, и составляет до

90% всех случаев выявленной азооспермии. Микрохирургическая экстракция тестикулярных сперматозоидов (MD-TESE) общепризнанно является золотым стандартом в преодолении бесплодия при данной патологии, с максимально высоким уровнем получения пригодных по своим морфо-функциональным качествам для ЭКО/ИКСИ сперматозоидов.

Цель исследования. Целью настоящего исследования являлось определение вероятности достижения клинической беременности и вероятности рождения ребенка у пациентов в программе ЭКО/ИКСИ с применением MD-TESE. Вторично оценивалась вероятность нормального оплодотворения ооцитов и получения бластоцист на 5 сутки развития.

Материал и методы. В исследование было включено 92 пациента с НОА, обратившихся по поводу бесплодного брака в андрологический кабинет НИИ Урологии им. Н.А. Лопаткина и Медицинскую клинику репродукции «Мама». Все пациенты прошли гормональное обследование (анализ крови на ЛГ, ФСГ, общий тестостерон, ингибин В) и генетическое тестирование, включая исследование кариотипа и выявление делеций AZF-локуса Y-хромосомы. Получение сперматозоидов методом MD-TESE и забор ооцитов при трансвагинальной пункции проводилось одновременно. Статистическая обработка выполнена при помощи пакета прикладных программ StatSoft Inc. (США, версия 12). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 30 лет [28; 36]. Большинство пациентов имело нормальный уровень ЛГ и общего тестостерона - 6,08 [3,81; 8,1] МЕ/л и 14,75 [11,1; 18,34] нмоль/л, соответственно, в то время как уровень ФСГ - 12,8 [5,73; 18,32] МЕ/л был выше нормы, а уровень ингибина В - 16.7 [11,2; 46,4] пг/мл – ниже референсных значений. Некоторые из пациентов с НОА имели нормальный уровень ФСГ, который может быть объяснен наличием блока сперматогенеза на уровне сперматоцитов или сперматид при нормальном количестве сперматогоний. Уровень успешной экстракции сперматозоидов составил 33,6%, процент нормального оплодотворения - 69,5%, образования бластоцисты на 5-й день - 49,5%. Частота наступления клинической беременности составила 43%, частота рождения ребенка составила 30%.

Выводы. Тестикулярные сперматозоиды, полученные при MD-TESE, могут обеспечить высокие показатели достижения клинической беременности и живорождений при ЭКО/ИКСИ, сравнимые с таковыми при использовании сперматозоидов из эякулята. MD-TESE у пациентов с НОА характеризуется высокой вероятностью экстракции сперматозоидов.

ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПИРИДИННУКЛЕОТИДОВ ЭЯКУЛЯТА ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ БЕСПЛОДИИ У МУЖЧИН

Э.Ф. Галимова, Э.С. Терезулова, Б.Ф. Терезулов, Ш.Н. Галимов

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Введение. Окислительно-восстановительный потенциал является перспективным показателем окислительного стресса и/или окислительно-восстановительного дисбаланса в биологических системах. Он может быть измерен различными способами, например, с помощью запатентованной платформы RedoxSYS® (Agarwal et al., 2015). Классический метод исследования этого показателя основан на определении окислительно-восстановительного статуса пиридиновых нуклеотидов (ПН), т.е. соотношения [НАД⁺]/[НАДН], которое считается интегральным критерием метаболического и энергетического состояния клеток и тканей (Christensen et al., 2014).

Цель исследования. Оценка возможности использования определения редокс-статуса пиридиннуклеотидов для скрининга бесплодных мужчин с окислительным стрессом.

Материал и методы. Дана сравнительная оценка редокс-статуса ПН эякулята в норме и при идиопатическом бесплодии. Обследовано 18 бесплодных пациентов и 25 мужчин с доказанной фертильностью. Содержание и соотношение ПН находили по Lamb et al. (2008).

Результаты. Как следует из полученных данных, соотношение [НАД⁺]/[НАДН] у фертильных мужчин поддерживается на очень высоком уровне, что указывает на существование в норме аэробного фенотипа эякулята. У бесплодных пациентов концентрация ПН в спермоплазме при бесплодии уменьшалась за счет окисленной формы.

У бесплодных мужчин обнаружено резкое падение величины редокс-потенциала ПН, т.е. переход этой системы как основного интерфейса метаболических процессов в гиперовосстановленное состояние, которое соответствует анаэробной инверсии окислительных превращений и дезадаптации обмена веществ в целом. Дисбаланс окислительно-восстановительного статуса может выступать в качестве основной предпосылки неудовлетворительных исходов лечения идиопатического бесплодия (Галимова, 2013).

Полученные данные подчеркивают сложность разработки терапевтических стратегий преодоления бесплодия путем модуляции окислительно-восстановительного состояния. Проблема заключается в том, что любое отклонение от равновесия, т.е. нарушение окислительно-восстановительного статуса в ту или иную сторону, приводит к окислительным повреждениям.

Выводы. Анализ редокс-статуса пиридиннуклеотидов может быть использован в качестве дополнительного индикатора окислительного стресса при бесплодии. Найденные особенности состояния системы ПН в эякуляте могут иметь серьезные

последствия для метаболизма в целом, поскольку она причастна не только к регуляции энергопродукции и энергопотребления, но и к большинству обменных превращений.

ТЕСТИКУЛЯРНАЯ ФУНКЦИЯ И ФЕРТИЛЬНОСТЬ У МУЖЧИН С СИНДРОМОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА

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

ФГБУ ЭНЦ МЗ России, Москва, Россия

Введение. Синдром Клайнфельтера, 47,XXY(СК), первичный гипергонадо-тропный гипогонадизм является наиболее частой хромосомной аберрацией у мужчин, затрагивая от 0,1 до 0,25% новорожденных мальчиков, среди бесплодных мужчин встречаемость составляет до 3-4%, а у мужчин с азооспермией – в 10-12% случаев. Только у 10% детей диагноз устанавливается в препубертатном периоде. В подавляющем большинстве случаев диагноз СК ставится только при обращении с жалобами на отсутствие беременности в браке. До 85,7% мужчин с немозаичной формой СК имеют наиболее часто встречающийся кариотип 47,XXY (HerlityASetal., 2011). Синдром характеризуется тестикулярной дисфункцией с обширным фиброзом и гиалинизацией семенных канальцев, приводящих к значительному уменьшению объема яичек, азооспермии и бесплодию. До недавнего времени пациенты с СК считались абсолютно бесплодными. С развитием новых современных вспомогательных репродуктивных технологий, таких, как получение сперматозоидов из ткани яичка микрохирургическим способом (микроTECE) в сочетании с микрохирургической техникой оплодотворения (ИКСИ), а также с появлением новых морфологических данных о возможности наличия зародышевых клеток в ткани яичек пациентов с немозаичной формой СК, дало возможность этой группе пациентов иметь своих биологических детей. Частота получения сперматозоидов зависит от возраста пациента, объема яичек, уровня тестостерона, ответа на предварительную гормональную стимуляцию и доходит до 60,0%. Применение ПГД для выбора эмбрионов с нормальным набором хромосом до переноса является обязательным условием. За последние 15 лет зарегистрировано рождение более 130 детей с нормальным кариотипом, рожденных от мужчин с СК (Akslglaede L., Juul A. 2013).

Цель исследования. Проведение микро TECE у пациентов с немозаичной формой СК с целью получения сперматозоидов, пригодных для оплодотворения в программах ЭКО. Выявить предикторы успешного извлечения сперматозоидов.

Материал и методы. За период 2013-2015гг. в отделении ВРТ ФГБУ ЭНЦ МЗ России было обследовано 15 пациентов с СК в возрасте от 15 до 30 лет. Диагноз был установлен у 8 мужчин в возрасте старше 20 лет, у 7 – в возрасте 15 лет, получали заместительную андрогенную терапию 9 пациентов. Кариотип всех пациентов

был 47,XXY. Уровни ЛГ в сыворотке крови в среднем составили 20,4 мМЕ/л [10,9; 33,9], ФСГ – 38,9 мМЕ/л [34,3; 63,0], тестостерон общий – 4,1 нмоль/л [2,07; 7,72], ингибин В – 4,8 пг/мл [2,6; 15,2]. У всех пациентов определялся первичный гипергонадотропный гипогонадизм. Суммарный объем яичек составил в среднем 3,9 см³ [3,57; 5,1]. В программу ЭКО-ИКСИ-микро ТЕСЕ вступили 4 пациента. У одного из них получены сперматозоиды, проведена ИКСИ 13 зрелых ооцитов. Оплодотворение наступило в 11 ооцитах. ПДГ методом NGS было подвергнуто 3 эмбриона на стадии бластоцисты. Полученные результаты ПДГ – 1эмбрион с множественными анеуплоидиями, 1э – с анеуплоидией по 22 хромосоме, 1э – мозаицизм по 8 хромосоме. После консультации клинического генетика возможность переноса эмбриона с мозаицизмом не исключена. Положительный результат был также достигнут у 15-летнего пациента. Полученные единичные сперматозоиды были криоконсервированы.

Выводы. Процедура микро-ТЕСЕ является эффективным методом получения сперматозоидов у мужчин с немозаичной формой СК. Уровни ЛГ и ФСГ существенно не влияют на вероятность благополучного извлечения сперматозоидов. Уровень ЛГ и ФСГ у пациента с положительным извлечением сперматозоидов из ткани яичка составил 33,9 и 63,0 мМЕ/л. Отрицательно сказывается на результате лечения применение заместительной андрогенотерапии. Объем яичек не отличался у пациентов с положительным и отрицательным результатом.

МИКРОХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА ИЗВЛЕЧЕНИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ ИЗ ТКАНИ ЯИЧКА (МИКРО ТЕСЕ) У МУЖЧИН С АЗОСПЕРМИЕЙ В ПРОГРАММЕ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ МЕТОДОМ ЭКО/ИКСИ

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

ФГБУ ЭНЦ Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Азооспермия является наиболее тяжелой формой патозооспермии и характеризуется отсутствием сперматозоидов в эякуляте при не менее чем двухразовом исследовании центрифугированной семенной жидкости. Азооспермия выявляется у 1% всего мужского населения и у 10-15% инфертильных мужчин. Различают обструктивную азооспермию (ОА), необструктивную (НОА), также возможно их сочетание (ОА+НОА). Микрохирургическая биопсия яичка (микро ТЕСЕ) обладает высокой результативностью в получении сперматозоидов по сравнению с традиционными видами биопсии, даже при самых минимальных объемах яичка и высоких уровнях гонадотропных гормонов.

Цель. Определить эффективность микро ТЕСЕ у пациентов с различными формами азооспермии в программах ЭКО.

Материал и методы. С 2009 по 2015гг. на базе отделения ВРТ ФГБУ ЭНЦ

МЗ России было проведено семиологическое исследование 3265 пациентов. Азооспермия выявлена у 273 пациентов (8,3%). Показанием к микро ТЕСЕ были: НОА, ОА при неудачных попытках после перкутанных ПЕСА/ТЕСЕ, гипотрофия яичек (объем менее 10 см³), повторные биопсии яичка и синдром Клайнфельтера. Средний возраст мужчин составил 34,7 [15;65] года. В программу ЭКО-ИКСИ-микро ТЕСЕ вступило 209 пациентов.

Для выявления формы азооспермии пациентам выполнялось комплексное обследование, включающее определение уровней ЛГ, ФСГ, СССГ, ПРЛ, ТТГ, Т4 своб, ингибина В, тестостерона в сыворотке крови, УЗИ органов мошонки с оценкой объема и структуры яичек и придатков; биохимическое исследование эякулята: определение альфа-гликозидазы, фруктозы, лимонной кислоты; цитогенетические и молекулярные исследования для определения кариотипа, мутаций в локусах AZFa,b,c Y хромосомы и CFTR. У пациентов с азооспермией имелась сопутствующая уроandroлогическая патология: варикоцеле – 38,3%, хронический простатит – 41,6%, хронический орхоэпидидимит – 22,1%, хроническая бактериальная инфекция – 34,9%, крипторхизм в анамнезе – 18,5%, гипоспадия в анамнезе – 7,3%, монорхизм – 3,9%.

Ряд пациентов имели сопутствующую эндокринную патологию: сахарный диабет 1,2 типа – 2,9%, краниофарингеома – 0,5%, субклинический гипотиреоз – 5,3%. Ранее операции на половых органах выполнялись у 57 (27,3%) пациентов, в том числе неоднократные у 10 из них (0,5%). Повторно биопсия выполнялась у 8 (3,8%) мужчин, максимальное количество предшествующих биопсий было 3. Нормальный кариотип (46,XY) имели. 204 (96,7%) пациента; у 5 пациентов определялся кариотип 47,XXY(синдром Клайнфельтера). Генетические мутации (AZFc и AZFb делеции) выявлены у 11 (5,3%) пациентов; 3 пациента имели CFTR мутацию (1,4%).

Суммарный объем яичек при НОА составил 11,1 см³ [3,57; 24,6], при ОА – 38,6 см³ [26,7; 68,3], при ОА+НОА – 25,7 см³ [12,1; 39,2].

По результатам обследования пациенты были разделены на группы: группа ОА составила 59 пациентов (28,2%), НОА – 88 (42,1%), в группу смешанной азооспермии вошли 62 пациента (29,7%).

Результаты. Сперматозоиды, пригодные для оплодотворения, были обнаружены в группе с ОА и смешанной формой азооспермии у 100% мужчин. В группе с НОА – 54,1%. Во всех случаях повторных биопсий были обнаружены сперматозоиды. Эмбриологические результаты: процент оплодотворения при ОА составил 69,7% (33;92), при НОА – 40,5% (33;50), при смешанной форме 68,5% (24;100). Беременность при ОА наступила у 30 супружеских пар (50,8%); произошло 17 родов, родилось 17 детей. При НОА – 40 беременностей (45,5%), родов – 33, детей 41. При смешанной форме – 21 беременность (33,8%), родов – 8, детей – 12. Осложнения микро ТЕСЕ в виде гематомы мошонки выявлены в 1 случае, в отдаленном периоде осложнений не наблюдалось.

Выводы. Микрохирургическая биопсия яичка позволяет получить сперматозоиды у пациентов со всеми видами азооспермии. Результативность

(получение сперматозоидов) микрохирургической биопсии яичка не зависела от уровня ФСГ (максимальный 69 мМЕ/мл), ингибина В (минимальный 25,6 пг/мл), объема яичек (минимальный 3,54 см³), наличия и результативности предшествующих биопсий. Прогностически неблагоприятными факторами являлось сочетание генетических мутаций AZFc и AZFb зон, а также множественные мутации AZFc зоны.

ДИАГНОСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗРЕЛОСТИ СПЕРМАТОЗОИДОВ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ОЦЕНКЕ ЭЯКУЛЯТА

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

ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ России, Москва, Россия

Введение. Семиологический анализ является стандартным начальным исследованием для бесплодной пары. Он позволяет оценить количественные характеристики эякулята, но не дает ответа о функциональной зрелости сперматозоидов. Исследованиями последних лет показали, что зрелые сперматозоиды, прошедшие процессы ремоделирования мембраны и замещения гистонов на протамины, связываются с гиалуронатом. Было отмечено значительное снижение частоты хромосомных анеуплоидий у гиалуронат-связывающих спермиев по сравнению с гиалуронат- несвязывающими сперматозоидами. В связи с этим наличие рецепторов к гиалуронату на поверхности мужской половой клетки является отличительным признаком зрелого сперматозоида. Именно поэтому использование теста на связывание сперматозоидов с гиалуроновой кислотой (HBA-тест) позволяет провести быструю и неинвазивную оценку функциональной зрелости сперматозоидов вне зависимости от семиологического анализа.

Цель исследования. Выявить корреляцию уровня HBA при нормо- и патозооспермии.

Материал и методы. Было проведено стандартное семиологическое исследование и HBA-тест в день сдачи эякулята у 102 пациентов, проходивших лечение методом ЭКО в отделении ВРТ ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ России в период с января 2014 по январь 2016 года. Семиологический анализ выполнялся согласно руководству ВОЗ 2010 года, а HBA-тест – согласно рекомендациям производителя (ORIGIO, Дания). По результатам спермограммы пациенты были разделены на 2 группы. Группа 1 (54 пациента) – нормозооспермия, группа 2 (48 пациентов) – патозооспермия. В каждой группе проводилась оценка связываемости сперматозоидов с гиалуронатом с помощью HBA-теста. Достоверность различий в группах сравнения оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты. Средний возраст мужчин в группах сравнения составил

34,6±1,1 и 34,2±0,87 года соответственно. Среднее количество сперматозоидов в 1 мл эякулята в группе 1 и группе 2 составило 76,7±7,26 млн и 32,3±6,39 млн соответственно. Подвижность сперматозоидов в группе 1 – 54,7±1,78 %, а в группе 2 – 32,4 ±4,00 %. При анализе значений НВА-теста в группах сравнения были получены статистически значимые различия – 73,3±3,04 % и 61,4±4,79 % соответственно ($p \leq 0,05$).

Выводы. Полученные данные указывают на значительное снижение уровня НВА в группе с патозооспермией, что может косвенно свидетельствовать о нарушениях процессов ремоделирования рецепторного аппарата сперматозоидов, увеличения уровня фрагментации ДНК и анеуплоидий, что в конечном итоге влияет на эффективность программ ЭКО. В настоящее время отсутствуют литературные данные о корреляции между показателями спермограммы и значением НВА-теста. Исследования WorriLOW KC показывают значительное увеличение частоты прерываний беременности в группе пациентов с низким уровнем НВА в нативном эякуляте. Таким образом, согласно полученным данным, рекомендовано проведение теста НВА пациентам с патозооспермией для исключения возможных рисков при проведении программ ВРТ.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ ПРОГРАММЫ ВРТ У СУПРУЖЕСКИХ ПАР С МУЖСКИМ ФАКТОРОМ БЕСПЛОДИЯ

*Н.А. Беляева, В.Ю. Смольникова, А.Х. Дударова, А.В. Зобова,
Е.В. Кулакова, Е.А. Калинина*

ФГБУ «НЦАГиП имени В.И. Кулакова», Москва, Россия

Введение. Проблема мужского бесплодия чрезвычайно актуальна и находится в фокусе прицельного изучения специалистов в области репродукции, генетики и андрологии. На сегодняшний день отмечается тенденция к увеличению частоты выявления мужского бесплодия (более 40-50%) среди супружеских пар, проходящих лечение с применением методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Основополагающую роль в генезе нарушений репродуктивной функции у мужчин играют различные генетические факторы – хромосомные нарушения, а также мутации отдельных генов, влияющих на мужскую репродуктивную систему (делеции AZF локуса хромосомы Y, мутации гена CFTR и др.).

Активное внедрение различных методов диагностики мужского бесплодия, таких, как определение генетических маркеров бесплодия, анализ уровня фрагментации ДНК сперматозоидов, совершенствование методик селекции сперматозоидов для оплодотворения ооцитов (ПИКСИ), а также проведение преимплантационной генетической диагностики, позволяют на сегодняшний день индивидуализировать стратегии лечения бесплодия и повысить эффективность

программ ВРТ у данной категории пациентов.

Цель исследования. Определить стратегии лечения бесплодия и провести сравнительную оценку эффективности применения различных методов ВРТ у супружеских пар с мужским фактором бесплодия.

Материал и методы. Дизайн-проспективное клиническое исследование. Было проведено обследование 439 мужчин с патозооспермией на наличие генетических факторов бесплодия (делеции AZF локуса хромосомы Y).

Также был проведен сравнительный анализ эффективности применения методик ИКСИ (n=25 циклов) и ПИКСИ (n=26 циклов) в рамках программы ВРТ у супружеских пар с мужским фактором бесплодия и нормальными кариотипами супругов.

Дополнительно были проанализированы исходы программ ВРТ (n=41 цикл) с проведением генетической диагностики эмбрионов у супружеских пар с бесплодием и делецией AZF локуса хромосомы Y у мужчин.

Результаты. По результатам проведенного исследования распространенность генетической патологии (делеции AZF локуса хромосомы Y) среди пациентов с патозооспермией составила 16,4%.

Сравнительный анализ исходов программ ВРТ с применением различных методов селекции сперматозоидов для оплодотворения ооцитов выявил более высокую частоту наступления беременности при проведении процедуры ПИКСИ, по сравнению со стандартной методикой ИКСИ (53,8% и 36%, соответственно). Кроме того, частота ранних репродуктивных потерь в программах ВРТ с проведением оплодотворения методом ИКСИ была выше, чем при ПИКСИ (64% и 46,2%, соответственно).

Результаты проведенной генетической диагностики выявили высокий уровень анеуплоидии (59,7%) у эмбрионов супружеских пар с делецией AZF локуса хромосомы Y. Следует отметить, что в структуре генетической патологии у эмбрионов выявлялись анеуплоидии, при которых эмбрионы являются жизнеспособными и могут иметь высокий потенциал к имплантации и дальнейшему развитию, что может привести к рождению детей с генетической патологией. Показатели частоты наступления беременности из расчета на цикл стимуляции и перенос эмбрионов у данной группы пациентов составили 19,5% и 25,8% соответственно.

Выводы. На этапе планирования программ ВРТ у супружеских пар с патозооспермией у мужчин необходимо проведение комплексного обследования пациентов с целью формирования групп риска по невынашиванию беременности и рождению детей с генетической патологией и определения индивидуальных стратегий лечения.

При реализации программ ВРТ у пациентов с мужским фактором бесплодия применение методики ПИКСИ и последующее проведение преимплантационного генетического скрининга позволяют существенно повысить эффективность данных программ.

ВЛИЯНИЕ ТРИХОМОНАДНОЙ ИНФЕКЦИИ НА СПЕРМАТОГЕНЕЗ IN VIVO

К.С. Акышбаева, Э.Н. Шумкова, Б.А. Рамазанова, Р.Х. Касим

Казахский Национальный медицинский университет, Алматы, Казахстан

Введение. Тенденция роста бессимптомных форм урогенитального трихомоноза (УГТ), частота осложнений со стороны репродуктивных органов, неопределенность многих аспектов нарушений сперматогенеза, влияющих на репродуктивную функцию – все это доказывает необходимость поиска адекватной экспериментальной модели УГТ. Отсутствие соответствующей экспериментальной модели ограничивает наши возможности для проведения стандартизированных, контролируемых исследований по изучению трансмиссии, патогенеза, иммунного ответа, терапии и разработки вакцин при УГТ.

Цель исследования. Изучение действия трихомонад на сперматогенный эпителий морских свинок в условиях острого и хронического опыта.

Материал и методы. Моделирование естественного течения УГТ проведено на половозрелых особях морских свинок. На фоне снижения иммунного статуса (гидрокортизон 125 мг / кг внутримышечно 1 раз в день в течение двух дней) животным (опытная группа) вводили интрауретрально суспензию, содержащую 1×10^6 трихомонад на 0,5 мл культуральной среды, животным контрольной группы – 0,5 мл среды. В условиях острого эксперимента животных забивали на 9-й день (середина цикла сперматогенеза) и на 30-й день (полный цикл сперматогенеза). Контрольные животные были забиты в эти же сроки. Материал для гистологического исследования был подготовлен традиционным методом.

Результаты. Установлена зависимость степени нарушения сперматогенеза от продолжительности трихомонадной инфекции. Цитологическое исследование мазков-отпечатков семенников показало, что в ранние сроки инфекции наблюдается увеличение числа аномальных сперматозоидов в 2,7 раза ($p \leq 0,05$), при хронизации – в 1,3 раза. Действие трихомонад на подвижность выражено в ранние сроки – число подвижных сперматозоидов уменьшается – в 1,4 раза; при хронизации – в пределах контрольных цифр.

В остром опыте морфологические изменения соответствовали начальным изменениям воспалительного процесса, в хроническом - выявлены нарушение стратификации слоев эпителия семенных канальцев, дегенерация клеток, появление двуядерных клеток, что указывает на нарушение цитокинеза с возможностью блокирования формирования зрелых сперматозоидов.

Выводы. Степень нарушения сперматогенеза зависит от длительности трихомонадной инфекции. При хроническом воспалительном процессе наблюдаются изменения, затрагивающие процесс сперматогенеза вплоть до блокирования формирования зрелых сперматозоидов.

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА МИЦЕЛИЯ ВЕШЕНКИ НА ПАРАМЕТРЫ ФЕРТИЛЬНОСТИ ЭЯКУЛЯТА

О.Б. Жуков¹, В.В. Евдокимов¹, В.П. Герасименя², С.В. Захаров², Е.В. Бабушкина³

¹ФГБУ НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва, Россия

²ООО «ИНБИОФАРМ», Москва, Россия

³ООО «Медина-Фарм», Железнодорожный, Россия

Введение. Высокая доля невыясненных причин бесплодия (до 30-50% случаев – идиопатическая форма) вызывает необходимость эмпирически использовать препараты, обладающие воздействием на сперматозоиды.

В последнее десятилетие в различных областях медицины и молекулярной биологии привлекают исследования медицинских грибов. Созданы препараты – оводорин Д и ревитациел из экстракта мицелия вешенки с полифункциональной медико-биологической активностью, одновременно обладающих противоопухолевой, детоксицирующей, гиполипидемической и гепатопротекторной активностью, содержат антиоксиданты и бета-глюканы. Предполагается, что выявленная полифункциональность экстрактов связана с их активностью, направленной на стимуляцию иммунной системы.

Цель исследования. Оценка эффективности экстракта мицелия вешенки на параметры эякулята (на общую и активную подвижность).

Материал и методы. Материалом для исследования служил эякулят. Получение и изучение параметров материала осуществлялось по рекомендациям ВОЗ 5-го издания. Эксперименты проводили при комнатной температуре (20-22°C), полученный объём эякулята после разжижения разливали по 1 мл в пробирки и вносили препарат в определённой концентрации. Препарат ревитациел использовали в 4-х концентрациях.

Результаты. Выявлено значительное повышение активной и общей подвижности сперматозоидов через 1 час инкубации эякулята с препаратом в концентрации 0,5 мг/мл: на 68% и 47% соответственно. Концентрации препарата 5,0 и 2,5 мг/мл вызывали подъём подвижности менее значительно. Концентрация препарата 10 мг/мл подавляла подвижность сперматозоидов. Через 24 часа инкубации во всех концентрациях препарат подавлял активную подвижность сперматозоидов, общая подвижность сохранялась на низком уровне 1-8% от исходного.

Выводы. Доказана высокая эффективность препарата ревитациел при меньшей концентрации (0,5 мг/мл), даже в сравнении с концентрацией оводорина Д в 10 мг/мл, как более эффективной, т.е. активность ревитациела в 20 превосходит активность оводорина Д.

ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ЛЮТЕИНИЗАЦИИ НЕОВУЛИРУЮЩЕГО Фолликула

Ш.К. Карибаева, В.Н. Локшин

Международный клинический центр репродуктологии PERSONA,
Институт репродуктивной медицины, Алматы, Казахстан

Введение. Синдром лютеинизации неовулирующего фолликула (ЛНФ) является одной из причин бесплодия неясного генеза. Впервые синдром был описан R.Gtwelewicz в 1975 г. Автор назвал его «Luteinized unruptured ovulieles syndrome». Точная этиология синдрома ЛНФ неизвестна, но в качестве его возможных причин рассматриваются уменьшение пика ЛГ в середине цикла, отсутствие преовуляторного подъема уровня прогестерона, патология синтеза простагландинов и первичная патология самооцитов. Имеются указания на связь синдрома ЛНФ с бесплодием неясного генеза, хроническими инфекционными заболеваниями органов малого таза и эндометриозом. Частота этого синдрома колеблется от 6 до 47%. Существующие схемы стимуляции овуляции отличаются низкой эффективностью.

Цель исследования. Оценить эффективность различных препаратов, используемых в качестве триггера овуляции в естественном цикле зачатия у пациенток с верифицированным синдромом ЛНФ.

Материал и методы. В исследование, проводимое в Институте репродуктивной медицины и клинике «Персона», были включены 43 пациентки с бесплодием, обусловленным синдромом ЛНФ. Синдром ЛНФ как единственная причина бесплодия имел место у 38 пациенток (88,3%). У всех женщин проходимость маточных труб была не нарушена. Спермограмма супругов была в пределах допустимой нормы.

Возраст женщин в исследуемых группах колебался от 23 до 38 лет, составив в среднем $33,5 \pm 2,2$ года. Длительность бесплодного брака составила $5,3 \pm 2,1$ года. Первичное бесплодие имело место у 28 пациенток (65,1%), вторичное бесплодие – у 15 пациенток (34,9%). Нарушение менструального цикла по типу опсоменореи отмечалось у 12 женщин. Индекс массы тела был в норме у 30 женщин (69,7%), ожирение диагностировано в 9,3% случаев. Характерные для мультифолликулярных яичников УЗИ признаки были диагностированы у 35 пациенток (81%). Сниженный овариальный резерв имел место у четырех пациенток (9,3%). Средний уровень гормонов крови в 1 фазе менструального цикла составил: ЛГ- $6,9 \pm 0,9$ мЕД/л; ФСГ- $5,6 \pm 0,4$ мЕД/л; тестостерон – $2,5 \pm 0,2$ нмоль/л; пролактин- $465 \pm 0,5$ нг/мл; АМГ $3,4 \pm 0,6$ мкг/л.

Пациентки с ЛНФ в зависимости от выбранной тактики индукции овуляции были разделены на 5 групп. Первую группу составили 18 пациенток, которым

был назначен ХГЧ в дозе 5000 ЕД в/м. Вторая группа была представлена 22 пациентками, которым был назначен ХГЧ в дозе 10000-15000 ЕД в/м. В третью группу вошли 15 пациенток, которым были назначены рекомбинантный ХГЧ (овитрель 250 мкг п/к). Четвертая группа – 10 пациенток, получивших в качестве триггера овуляции а-ГНРГ (трипторелин 0,2 мг п/к). Пятую группу составили 16 пациенток, которые получили одновременно трипторелин 0,2 мг и овитрель 250 мкг. Мониторинг УЗИ проводился в первую фазу, в день индукции овуляции и через 40 ч. Триггер овуляции всем пациенткам назначался при диаметре доминантного фолликула 18-19 мм.

Результаты. В первой группе овуляция наступила в 3 случаях (16%), у остальных наблюдалась лютеинизация фолликула. Во второй группе овуляция наблюдалась у 7 пациенток (31%). Беременность наступила у одной пациентки. В третьей группе овуляция наступила у 7 пациенток (46%). Беременность наступила у одной пациентки. В четвертой группе после применения трипторелина овуляция зафиксирована была лишь у одной пациентки (10%). В пятой группе овуляция подтвердилась у 13 пациенток, что составило 81,2%. Беременность наступила у 3 пациенток.

Выводы. Проведенное исследование показало, что назначение в качестве триггера овуляции а-ГНРГ в сочетании с рекомбинантным хорионическим гонадотропином является предпочтительным у пациенток с синдромом ЛНФ и позволяет увеличить вероятность овуляции до 81%.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРИХОМОНОЗА, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕНЩИН

Б.А. Рамазанова, К.С. Акышбаева, С.М. Нурушева, А.С. Киябаев

Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

Введение. Урогенитальный трихомоноз (УГТ) в Республике Казахстан занимает ведущее положение в структуре инфекций, передаваемых половым путем (более 50%). У больных УГТ в 2 раза возрастает риск ВИЧ-инфекции на фоне сложившейся эпидситуации по ВИЧ в Казахстане, когда наблюдается возрастание доли полового пути передачи ВИЧ (59,8%, данные 2014 г.). Наблюдаемое ежегодное снижение заболеваемости УГТ на фоне небольших колебаний заболеваемости сифилисом, хламидиозом, гонореей указывает на большой скрытый резервуар инфекции. В связи с актуальностью проблемы УГТ нами проведена оценка роли УГТ в развитии осложнений со стороны репродуктивных органов у женщин.

Цель исследования. Оценка роли урогенитального трихомоноза в развитии осложнений со стороны репродуктивных органов у женщин.

Материал и методы. Проведен клинико-лабораторный анализ историй болезни 169 женщин, находившихся на обследовании в дермато-венерологических, акушерско-гинекологических учреждениях г.Алматы.

Результаты. УГТ наиболее часто встречается у лиц молодого возраста, средний возраст $30,5 \pm 2,5$ лет. Наблюдается достаточно высокая частота гинекологической патологии, частота выраженности которой зависит от спектра возбудителей, находящихся в ассоциации с *T.vaginalis*. При ассоциированной УГТ увеличивается частота сочетанного поражения влагалища и уретры (60,7 % против 47,8 %), уменьшается процент изолированных поражений уретры и влагалища (7,6 % и 31,6 % против 16,6 % и 35,5 %). Особое внимание обращает на себя высокая частота аднексита, миомы матки, их частота была равнозначной и превышала аналогичные показатели в 1,9 раза и 5 раз соответственно (38,0 % против 20,0 % и 7,8 %, $p < 0,05$) при моноинфекции. В этой группе киста яичников регистрировалась в 10,1% случаев. В основном вышеуказанные заболевания отмечены у больных трихомонадно-хламидийной инфекцией. УГТ активирует условно-патогенные агенты (микоплазмы, грибы рода *Candida*, *Gardnerella vaginalis*), которые выявлены у значительного числа больных ($26,6 \pm 5,0\%$; $25,3 \pm 5,0\%$; $26,6 \pm 5,0\%$ соответственно), что указывает на возможность развития вторичного иммунодефицитного состояния.

Выводы. УГТ играет одну из ведущих ролей в формировании нарушений со стороны репродуктивных органов. Наиболее часто регистрируется микст-трихомонадная инфекция, в основном в сочетании с хламидийной, что обуславливает высокую частоту осложнений со стороны верхних отделов гениталий. Целесообразно выделить женщин с УГТ в группу высокого риска по развитию осложнений, влияющих на репродуктивную функцию.

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОВУЛЯЦИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КОНТРОЛИРУЕМОЙ ИНДУКЦИИ ОВУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОК ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

О.В. Лысенко, Т.А. Рождественская

УО «ВГМУ», СООО «БИНА», Витебск, Республика Беларусь

Введение. Большой вклад в проблему бесплодия вносит синдром поликистозных яичников (СПКЯ). К сожалению, при проведении контролируемой индукции овуляции (КИО), практикующим акушерам-гинекологам, репродуктологам не всегда удается достичь овуляции у таких пациенток. Применение трехмерной энергетической доплерометрии при проведении КИО возможно сможет объяснить неэффективность проводимой консервативной терапии.

Цель исследования. Определить возможность использования трехмерной энергетической доплерометрии в предсказании овуляции при проведении КИО при лечении бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста с СПКЯ.

Материал и методы. Всего обследовано 57 женщин позднего репродуктивного возраста. Основную группу составили 15 пациенток с СПКЯ и отсутствием

овуляции. Группа сравнения – 26 женщин с СПКЯ и состоявшейся овуляцией. Контрольная группа – 16 практически здоровых женщин. Всем пациенткам с СПКЯ была проведена КИО с применением чМГ. При достижении оптимального размера фолликула и толщины эндометрия для финального созревание ооцита в доминантном фолликуле и овуляции назначался триггер овуляции. Для поддержки лютеиновой фазы индуцированного цикла был использован натуральный микронизированный прогестерон. Всем женщинам при проведении фолликулометрии произведено 3D УЗИ в режиме энергетического доплера.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением прикладного программного пакета «Statistica 6.0». Информационную значимость предлагаемых пороговых величин определяли при помощи ROC-анализа. Критическое значение уровня значимости принималось $p < 0,05$ (5%).

Результаты. Индекс васкуляризации (VI) преовуляторного фолликула пациенток основной группы статистически значимо ниже по отношению к контрольной группе и группе сравнения (0,69 (0,27; 1,82); 7,57 (6,21; 13,85); 5,77 (5,04; 9,58) соответственно). Такая же закономерность получена относительно индекса потока (FI) (8,78 (6,04; 19,86); 19,37 (13,18; 34,89); 19,72 (13,00; 34,03) соответственно) и васкуляризационно-поточкового индекса (VFI) (0,08 (0,02; 0,86); 3,42 (2,84; 5,01); 3,84 (2,27; 4,79) соответственно). Статистических различий между группой сравнения и контрольной группой не получено.

С помощью ROC-анализа установлены пороговые для предсказания овуляции в индуцированном цикле значения индексов перфузии преовуляторного фолликула у пациенток позднего репродуктивного возраста с СПКЯ: VI $\geq 1,89$ (ДЧ=96,2%, ДС=80,0%, AUC=0,9), FI $\geq 10,86$ (ДЧ=88,5%, ДС=66,7%, AUC=0,8) и VFI $\geq 2,27$ (ДЧ=76,9%, ДС=98,0%, AUC=0,9).

Выводы. 1. У пациенток позднего репродуктивного возраста с СПКЯ при проведении контролируемой индукции овуляции с использованием чМГ и отсутствием овуляции отмечается статистически значимое снижение перфузии в преовуляторном фолликуле в сравнении с женщинами с СПКЯ и произошедшей овуляцией и здоровыми женщинами с естественными овуляторными циклами. Полученные данные могут объяснить неудачи при проведении КИО.

2. Установлены пороговые для предсказания овуляции в индуцированном цикле значения индексов перфузии (VI, FI, VFI) преовуляторного фолликула, что поможет сделать более курабельным ведение таких пациенток.

РЕАЛИЗАЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ С ПРИМЕНЕНИЕМ МИО-ИНОЗИТОЛА

Е.В. Кулакова, Е.Анат. Калинина

ФГБУ НЦАГиП имени В.И. Кулакова, Москва, Россия

Несмотря на совершенство современных схем стимуляции суперовуляции при лечении бесплодия в программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), проблема получения незрелых ооцитов все же остается актуальной как с научной, так и с клинической точки зрения. Все большее распространение получают разработки индивидуального подхода к использованию разных программ стимуляции овуляции, контроля развития фолликулов. Прогнозирование получения незрелых ооцитов может позволить проводить лечение и планировать эмбриологическую тактику еще на этапе подготовки пациентки к проведению программы ЭКО.

Бесплодие зачастую может быть связано с синдромом поликистозных яичников, вследствие метаболических, гормональных дисфункций и дисфункций яичников. Для СПКЯ характерно нарушение структуры яичников, дисплазия и недостаточность соединительной ткани (поликистоз) при уменьшении функциональной ткани. Пациентки с СПКЯ составляют основную группу женщин, подвергающихся процедуре экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

В настоящее время не существует фармакологических препаратов для патогенетического лечения СПКЯ, и используемые средства, как правило, соответствуют симптоматическому лечению. Поэтому поиск фармацевтических препаратов, которые могут позволить проведение наиболее эффективной и безопасной терапии СПКЯ, продолжается весьма активно.

На сегодняшний день очень перспективным направлением в профилактике и терапии СПКЯ является использование мио-инозитола – микронутриента, который часто пускается в процессе нутрициальной поддержки беременности. В процессе созревания ооцитов производные мио-инозитола играют первостепенную роль в формировании кальцийопосредованных сигналов от рецептора гонадолиберина (гонадотропин-рилизинг-гормона – ГнРГ) (Tesarik J. 1996; Goud P.T. 2002). Мио-инозитол нормализует чувствительность тканей яичников к инсулину. Инозитолзависимые сигналы играют существенную роль на заключительных стадиях созревания яйцеклетки в рамках подготовки к успешной активации клетки в момент оплодотворения.

Вследствие инсулинсенсбилизирующей активности и роли в созревании ооцитов прием мио-инозитола полезен при индукции овуляции у пациенток с СПКЯ. Проспективные контролируемые рандомизированные исследования показали, что мио-инозитол улучшает качество не только женских, но и мужских гамет (Venturella et al., 2012).

Важно отметить, что добавление мио-инозитола к фолиевой кислоте у пациенток без СПКЯ, проходящих циклы стимуляции фолликулов для ЭКО, позволяет уменьшить число используемых зрелых ооцитов и сократить дозировку рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона без уменьшения числа клинических беременностей.

В ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» было проведено пилотное исследование в группе женщин (n = 30) в возрасте < 40 лет без СПКЯ и с базальным уровнем фолликулостимулирующего гормона < 10 МЕ/мл. Пациентки получали рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (150 МЕ) в течение 6 дней. За 3 месяца до начала процедур ЭКО группа была рандомизирована на получение миоинозитола и фолиевой кислоты (n = 15) или только фолиевой кислоты (n = 15). Показано, что использование миоинозитола позволило снизить общее количество гонадотропина, число использованных ооцитов, увеличить число случаев успешной имплантации эмбрионов.

ЭНДОМЕТРИОЗ И МИОМА МАТКИ

РЕЗУЛЬТАТЫ ПЯТИЛЕТНЕГО ОПЫТА ВЫПОЛНЕНИЯ МИОМЭКТОМИЙ

А.А. Попов, А.А. Федоров, Е.А. Логинова, Т.Н. Мананникова, Р.А. Барто, С.С. Тюрина, А.А. Коваль

ГБУЗ МО Московский областной институт акушерства и гинекологии,
Москва, Россия

Введение. Частота заболеваемости миомой матки в популяции составляет 25%, при этом после 35 лет возрастает до 52%. Однако только 20% всех миоматозных узлов являются «симптомными». Миома матки наиболее часто встречается в репродуктивном возрасте и может негативно влиять на репродуктивное здоровье. Частота наступления беременности у пациенток с деформацией полости матки миоматозным узлом составляет 14%, а частота прерывания беременности – 46,7%.

Материал и методы. Мы изучили результаты миомэктомий у 721 пациентки, которые были прооперированы в отделении с 2010 по 2014 г. Наблюдение пациенток проводилось в течение 14-76 мес. Среднее количество миоматозных узлов у одной женщины составило 1,74. Средний диаметр доминантного узла составил 43,25мм, при этом максимальные размеры достигали 18см. Средний размер матки составлял 8,46 недели, максимальный – 24 недели беременности. Субсерозная локализация узлов (тип 7 по FIGO) выявлена у 295 пациенток (40,7%), субмукозная (тип 0 по Wamsteker) – у 7,76% больных. Миоматозные узлы I типа диагностированы у 11,2%, II типа – у 15,1% пациенток. Субсерозно-

интерстициальное расположение узлов (тип 5-6 по FIGO) отмечено в 43,5% наблюдений. У 51,8% больных выявлено расположение узлов по передней стенке, у 55,3% – по задней стенке и у 28,7% узлы располагались в дне матки.

Результаты. В 69,6% наблюдений (n=502) оперативное вмешательство выполнено лапароскопическим доступом, в 13% (n=94) – лапаротомическим. Частота гистерорезектоскопии составила 19,9% (n=141). У 26 (3,6%) больных миомэктомия выполнена комбинированным доступом. Конверсия произведена в 7 (0,97%) наблюдений, из них в 3 (0,4%) – лапароконверсия. Через 1 миотомный разрез узлы удалены у 468 (64,9%) пациенток, из 2 разрезов – у 16,6%, из 3 разрезов – у 8,6% пациенток. Среднее количество узлов, удаленных из одного разреза, составило 1,11, максимальное – 6. Без вскрытия полости матки операция произведена у 538 (76,4%) больных. При изучении исходов миомэктомии выявлено 1 осложнение – разрыв матки при сроке гестации 36 недель у пациентки с трансцервикальной миомэктомией, имеющей в анамнезе перфорацию матки при гистероскопии.

Выводы. Миомэктомия как высокотехнологичная операция должна выполняться по строго индивидуальным показаниям. Миомэктомия при симптомной миоме матки является безопасным вмешательством, позволяющим сохранить репродуктивную функцию при незначительном количестве осложнений.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ ПРИ МАЛЫХ ФОРМАХ ЭНДОМЕТРИОЗА И ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТАХ ЯИЧНИКОВ МАЛЫХ РАЗМЕРОВ

А.А. Дубинин¹, О.С. Помазанова¹, М.Т. Тугушев²

¹ЗАО Медкомпания ИДК, Самара, Россия

²СамГМУ, кафедра репродуктивной медицины

Введение. Эндометриоз в настоящее время занимает первое место в структуре причин бесплодия. Преодоление бесплодия при всех формах эндометриоза базируется на применении лапароскопии и методов ВРТ. Выбор первого метода лечения варьирует от предпочтений врача и пациентки, личного опыта врача, анамнеза (наличие рецидива заболевания) и национальных, и международных клинических рекомендаций по лечению бесплодия. Консенсус ESHRE (2013) не рекомендует проведение лапароскопии для диагностики эндометриоза, если нет других показаний, кроме бесплодия. Данный постулат относится к малым формам эндометриоза, который невозможно диагностировать без применения лапароскопии. Однако лечебно-диагностическая лапароскопия позволяет не только выявить и устранить минимальные очаги эндометриоза, но и добиться хороших результатов восстановления фертильности.

Наличие эндометриоидной кисты яичника также являются сложным вопросом при выборе тактики преодоления бесплодия, особенно при малых размерах кисты

(до 3 см). Хирургическая агрессия по отношению к яичнику при эндометриомах малых размеров, с одной стороны, приводит к снижению овариального резерва, с другой – позволяет восстановить естественную фертильность, предотвратить повреждение овариального резерва растущей кистой, диагностировать злокачественную опухоль яичника в ранней стадии, улучшить доступ к фолликулам в программах ВРТ, избежать гнойно-воспалительных осложнений пункции яичников.

Цель исследования. Проанализировать результаты хирургического лечения бесплодия, обусловленного малыми формами эндометриоза и эндометриомами малых размеров.

Материал и методы. В госпитальном центре ЗАО Медицинской Компании «ИДК-Мать и дитя» за период 2010 по 2012 гг. выполнено 33 лапароскопических операции деструкции очагов эндометриоза 1-2 стадии (по классификации ASRM) при бесплодии. При этом эндометриоз 1-2 стадии диагностирован как единственная причина бесплодия. Кроме того, за этот же период произведена энуклеация эндометриоидных кист различных размеров 146 пациенткам с бесплодием. В ретроспективное исследование вошли 24 пациентки с малыми формами эндометриоза и 85 – с эндометриомами, у которых прослежены репродуктивные исходы в течение 48 месяцев. Интересно, что 75,6% пациенток имели размер кист (по данным ультразвукового исследования) от 1 до 3 см.

Результаты. Частота наступления спонтанной беременности после лапароскопической деструкции малых форм эндометриоза составила 50% (12 пациенток), после ЭКО беременность наступила у 4 пациенток (16,6%). Всего произведено 9 циклов ЭКО (результативность ЭКО составила 44,4%).

Спонтанная беременность возникла у 13 пациенток (42%) после удаления эндометриом 1-3 см в диаметре и у 5 пациенток (50%) после удаления эндометриом 4-8 см в диаметре. Частота беременности после ЭКО составила 19,5%, 1 беременность получена после программы СО+ВМИ. Кумулятивная частота наступления беременности при эндометриомах составила 65,8%.

Выводы. Полученные в результате проведенного исследования результаты показали высокую эффективность оперативного лечения в контексте преодоления бесплодия при малых формах эндометриоза и эндометриомах малых размеров.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ

А.Р. Онлас, Д.В. Джакупов, Г.Н. Хамраева

Институт репродуктивной медицины, Алматы, Республика Казахстан

Введение. Генитальный эндометриоз продолжает оставаться одной из сложных и окончательно нерешенных проблем в гинекологии в виду высокой частоты встречаемости, намечающейся тенденции к омоложению, отрицательного влияния на репродуктивную функцию и общее состояние здоровья женщин. Среди всех форм данного заболевания эндометриоидное поражение яичников занимает первое место и достигает 70%, а в структуре эндометриоз-ассоциированного бесплодия встречается у каждой третьей пациентки.

Цель исследования. Оценка эффективности хирургического органосохраняющего лечения пациенток с эндометриоидными кистами, сопровождающимися нарушением репродуктивной функции. Для достижения цели были поставлены следующие задачи: оценить характер репродуктивной функции, параметры биофизических методов исследования органов малого таза (ультразвуковой, томографический), определить эффективность метода лапароскопической цистэктомии у инфертильных пациенток с эндометриозом яичников с целью сохранения фолликулярного аппарата и восстановления фертильности.

Материал и методы. Материалом исследования явились 165 бесплодных пациенток с эндометриоидным поражением яичников, которые были прооперированы в отделении эндоскопической гинекологии Института репродуктивной медицины в период с 2011 по 2015 гг. Возраст больных колебался от 24 до 42 лет, средний возраст составил $32 \pm 0,309$ лет. Хирургическое лечение эндометриоидных кист яичников проводилось с помощью лапароскопической цистэктомии с сохранением фолликулярного аппарата.

Результаты. Основными жалобами были бесплодие (100%), диспареуния (58,1%) и тазовые боли (51,5%). Длительность бесплодия составила от 1года до 11 лет, в среднем $3 \pm 0,190$ лет. Во время лапароскопии у 50,3% пациенток эндометриоидные кисты сопровождались ретроцервикальным эндометриозом брюшины и спаечным процессом. Из них у 9,7% (16 женщин) наблюдалась глубокая форма инфильтративного эндометриоза. Двухстороннее эндометриоидное поражение яичников было обнаружено у 31,5% прооперированных. У каждой восьмой пациентки генитальный эндометриоз сопровождался миомой матки, сопутствующая патология маточных труб встречалась в 7,9%. В послеоперационном периоде гормональную терапию получали 41,2% пациенток. Беременность наступила у 65 пациенток, что составило 39,4%. Из них самостоятельная беременность была получена в 73,8% случаев (48), путем программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) – 26,2%. Большая часть больных после хирургического лечения (50,3%) имеют длительную

ремиссию и на данный момент находятся в программе подготовки к ВРТ. Рецидив эндометриодных кист наблюдался у 17 женщин, что составило 10,3%.

Выводы. Таким образом, 89,7% пациенток имеют положительный эффект от хирургического лечения эндометриодных кист яичников в виде стойкой длительной ремиссии и восстановления репродуктивной функции.

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА ПЕРЕД ПРОГРАММОЙ ЭКО

О.В. Шестакова, М.А. Полякова

ООО «Центр репродуктивного здоровья», Ижевск, Россия

Введение. Среди супружеских пар детородного возраста частота бесплодия в разных регионах России колеблется от 8% до 19%. По данным разных исследователей, частота эндометриоза варьирует от 12 до 50% у женщин репродуктивного возраста (Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., 2006; Адамян Л.В., 2006). Частота наружного эндометриоза предположительно составляет 7-10% в общей популяции, достигает 50% у женщин с бесплодием.

Цель исследования. Изучить клиническую эффективность применения диеногеста у пациенток с эндометриозом перед программой экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Материал и методы. За период 2014-2015 гг. в отделении вспомогательных репродуктивных технологий проведено лечение бесплодия за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС) 359 пациенткам, из них 81 (22,5%) пациентке диагностирован эндометриоз. Проведен ретроспективный анализ 81 истории болезни пациенток с эндометриозом в возрасте 25-42 лет, прошедших лечение по программе ЭКО за счет средств ОМС.

Результаты. Средний возраст женщин составил $32,6 \pm 5,8$ года. Длительность бесплодия от 1 года до 12 лет. Первичное бесплодие установлено у 30 (37,0%) и вторичное – у 51 (63,0%) пациенток. У каждой третьей женщины в анамнезе были аборт. На замершие беременности в анамнезе указали 9 (17,6 %) и на самопроизвольный выкидыш – 13 (25,5%) пациенток. Только 13 (25,5%) пациенток имели ребенка. Анализ репродуктивного здоровья пациенток показал, что у 11 (13,9%) констатирована альгодисменорея, у 52 (64,2%) – перименструальные кровянистые выделения, у 64 (79,0%) – тазовые боли, усиливающиеся накануне и во время менструации – типичны как для наружного эндометриоза, так и для аденомиоза. Аденомиоз диагностирован у 14 (17,3 %) пациенток при проведении гистероскопии в первую фазу менструального цикла и по ультразвуковому исследованию (УЗИ) органов малого таза. Наружный генитальный эндометриоз диагностирован при лапароскопии у 67 (82,7%) пациенток. Из них у 49 (73,1%) пациенток проведено оперативное лечение на яичниках по поводу эндометриодных кист, вследствие резекции яичника (одно- или двусторонней),

что привело к снижению овариального резерва. Лекарственная терапия была проведена 74 (91,3%) пациенткам, лечебный эффект которой основан на подавлении стероидогенеза в яичниках, создании гипоестрогенного состояния или ановуляции: препарат Визанна принимали 63 (85,2%) пациентки от трех до шести месяцев и 11 (14,8%) пациенток – комбинированный эстрогено-гестагенный препарат Жанин 3 месяца без перерыва. Лекарственной терапия была назначена гинекологами женских консультаций. Программа ЭКО начата через 3 месяца после выполненного хирургического вмешательства – у 6 (8,7%) пациенток. Лечение бесплодия шло по стандартным схемам с использованием аналогов гонадотропин-рилизинг-гормонов, рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона с учетом индивидуального уровня гормонов. Контроль эффективности стимуляции овуляции осуществляли при динамическом обследовании и наблюдении. Оплодотворение проводилось методами ЭКО и ИКСИ. В результате программы ЭКО за счет средств ОМС, частота наступления клинической беременности из расчета на перенос эмбрионов получена у 26 (32,0%) пациенток с эндометриозом. Не получена беременность после пролонгированного приема «Жанина», что связано с плохим ответом яичников на стимуляцию овуляции. Беременность замерла в сроке 6-8 недель у 6 (23,0%) пациенток. Следует указать, что каждая третья беременная родила преждевременно — 6 (30,0%), но тщательное наблюдение за состоянием матери и плода позволило исключить очень ранние роды. В сроке 28 недель — у 1 (5,0%) пациентки, 30-33 недели — у 2 (10,0%), 34-36 недель – у 3 (15,0%) пациенток. Новорожденные родились с массой тела от 1800 г до 3560 г с оценкой по Апгар 5-8 баллов. Случаев перинатальной смертности не было.

Выводы. Своевременная диагностика и лекарственная терапия эндометриоза диеногестом увеличивают шансы на благоприятный исход программы ЭКО. Комбинированные оральные контрацептивы в пролонгированном режиме перед программой ЭКО блокируют функцию яичников.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОЗОМ В ПРОГРАММАХ ВРТ

В.Е. Полумисков

Центр ЭКО, ИРМ, Алматы, Казахстан

Цель исследования. Оценить эффективность применения а-ГНРГ в протоколах стимуляции суперовуляции у пациенток с эндометриозом.

Материал и методы. В рассматриваемое исследование были включены 224 женщины с бесплодием и эндометриозом.

У 72% пациенток диагностирован эндометриоз матки, у 28% – наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) I-III стадии распространения, оперативное и медикаментозное лечение которого не привели к восстановлению фертильности.

Было использовано 4 различных протокола введения Трипторелина для проведения 224 циклов стимуляции суперовуляции:

Группа 1 – схема с введением Трипторелина 3,75 мг, 3 инъекции с интервалом в 28 дней с 2-го дня менструального цикла (n=18);

Группа 2 – схема с однократным внутримышечным введением 3,75 мг Трипторелина-депо на 21-23-й день цикла (n=24);

Группа 3 – схема с ежедневным введением 0,1 мг Трипторелина с середины лютеиновой фазы цикла, предшествующего стимуляции суперовуляции и во время всего периода стимуляции (n=165);

Группа 4 – схема с ежедневным подкожным введением 0,1 мг Трипторелина, начиная со 2-го дня менструального цикла, с одновременной стимуляцией фолликулогенеза препаратами р-ФСГ и ЧМГ (n=17).

Среднее количество использованных ампул препаратов на стимуляцию

Показатели	группа 1 n=18	группа 2 n=24	группа 3 n=165	группа 4 n=17
Кол-во ампул рек ФСГ (Гонал Ф)	27,2	23,4	21,4	24,9
Кол-во ампул менотропина (Менопур)	12	13	9,6	4,0
Всего	39,2	36,4	32	28,9

Результаты индукции суперовуляции

Показатели	группа 1 n=18	группа 2 n=24	группа 3 n=165	группа 4 n=17
	M±m	M±m	M±m	M±m
прод. индукции	12,9±0,3	12,3±0,2	10,4±0,5	10,6±0,5
день пункции	15,6±0,2	15,2±0,3	13,4±0,2	12,8±0,3

Результаты оплодотворения ооцитов и развития эмбрионов in vitro

Показатели	группа 1 n=18	группа 2 n=24	группа 3 n=165	группа 4 n=17
	M±m	M±m	M±m	M±m
кол-во ооцитов	8,2±0,3	8,1±0,3	9,9±0,4	7,7±0,3
зрелых	6,3±0,3	6,2±0,3	7,8±0,6	6,2±0,3
незрелых	1,7±0,4	1,9±0,4	2,1±0,4	1,5±0,2
кол-во эмбрионов	6,2±0,6	6,1±0,6	7,2±0,5	5,7±0,7

Среднее количество перенесенных в полость матки эмбрионов

Показатели	группа 1 n=18	группа 2 n=24	группа 3 n=165	группа 4 n=17
	M±m	M±m	M±m	M±m
кол-во эмбрионов	2,2±0,3	2,0±0,3	2,4±0,1	2,1±0,3

Исходы ЭКО

Показатели	группа 1 n=18	группа 2 n=24	группа 3 n=165	группа 4 n=17
беременность (%)	42,4	41,6	36,3	35,2

Выводы.

1. Показатели оплодотворяемости и последующего дробления не различались во всех схемах стимуляции и составили 84% и 95% соответственно.
2. Частота наступления беременности была выше в ультрадлинном протоколе с использованием Трипторелина 3,75 мг.
3. В «короткой» схеме с трипторелином 0,1 ЧНБ была наименьшей.

ЭНДОМЕТРИЙ И ИМПЛАНТАЦИЯ

ПРИМЕНЕНИЕ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ЭКО ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 38 ЛЕТ

А.М. Феськов, Е.С. Жилкова, С.В. Жилков

Центр репродукции человека «Сана-Мед», Харьков, Украина
PROGENA, Inc., США

Введение. Известно: 1) применяя ЭКО/ИКСИ для лечения бесплодия, при увеличении возраста женщины вероятность наступления беременности падает; 2) моноклеарные клетки периферической крови (МКПК) помогают забеременеть пациенткам, у которых было более двух попыток ЭКО с отрицательным результатом (RIF-пациентки); 3) RIF-пациентки составляют значительный процент в возрастной группе старше 38 лет. В качестве нового шага, предполагаая снижение риска ненаступления беременности (вне зависимости от предыстории попыток ЭКО), для пациенток в возрасте от 38 до 45 лет перед переносом эмбрионов (ПЭ) мы использовали инъекцию активированных аутологических МКПК.

Цель исследования. Для супружеских пар старше 38 лет клиническая апробация МКПК-продукта, предположительно повышающего вероятность наступления беременности, проводилась в центре ЭКО, где была оборудована специализированная лаборатория по производству этого продукта из собственной крови пациентов. Подлежала проверке гипотеза об увеличении шансов забеременеть после приёма такого препарата.

Материал и методы. В нашем центре ЭКО в 2012-2014 гг. МКПК продукт (по субсидированной цене) предлагался всем супружеским парам в возрасте от 38 до 45 лет, у которых было не менее двух собственных (не донорских) эмбрионов хорошего качества для имплантации. Согласившиеся на инъекцию МКПК продукта образовали первую группу (G1, N=94), а отказавшиеся – вторую, контрольную (G2, n=39). Подгруппы были следующие: 49 женщин в возрасте 38-40 лет в G1 vs 25 женщин этого же возраста в G2; 26 женщин в возрасте 41-42 года в G1 vs 12 в G2; 19 женщин в возрасте 43-45 лет в G1 vs 3 в G2. Приготовление продукта из МКПК и ХГЧ производилось согласно процессу, описанному в патенте США US20130172666. Продукт в виде суспензии вводили внутриматочно через катетер за 24-72 часа до ПЭ; объём инъекции составлял 15 mL. Пациентам обеих групп осуществлялся перенос двух эмбрионов. Клиническая беременность диагностировалась ультразвуковым методом через 3 недели после ПЭ. Критерий хи-квадрат использовался для статистического анализа результатов.

Результаты. Частота наступления беременностей (ЧНБ) в МКПК группе (26,6%) оказалась на 30% выше, чем в контрольной (20,5%). 25/94 женщин из G1 забеременели, по сравнению с 8/39 из G2 ($p=0,46$). Несмотря на недостаточную статистическую достоверность ввиду относительно небольшого числа пациентов,

наши результаты демонстрируют устойчивую тенденцию нарастания разрыва между ЧНБ с МКПК и ЧНБ без МКПК при увеличении возраста: мы наблюдали ЧНБ =15/49=30,6% с МКПК versus ЧНБ =6/24=25,0% без МКПК в подгруппе женщин в возрасте 38-40 лет; 6/26=23,1% vs 2/12=16,7% в подгруппе «41-42 года»; 4/19=21,1% vs 0/3=0% в подгруппе «43-45 лет».

Группа\ Подгруппа	38-40 лет	41-42 года	43-45 лет	Всего	Беремен.	ЧНБ
МКПК (ЧНБ, %)	49 (30,6%)	26 (23,1%)	19 (21,1%)	94	25	25/94=26,6%
Контроль (ЧНБ, %)	24 (25,0%)	12 (16,7%)	3 (0,0%)	39	8	8/39=20,5%

Выводы. Мы впервые продемонстрировали перспективность внутриматочной инъекции МКПК с ХГЧ, осуществляемой перед ПЭ, для увеличения шансов наступления клинической беременности у пациентов в возрасте 38 лет и старше. Такая инъекция может инициировать позитивную регуляцию иммунной и эндокринной систем организма женщины накануне появления эмбриона в её теле и способствовать успешной имплантации; как следствие, связанный с возрастом риск ненаступления беременности может быть снижен. Дополнительные исследования призваны прояснить механизм действия оптимальной комбинации МКПК с ХГЧ на организм и получить статистически достоверные рекомендации для её приготовления и клинического применения.

ЭНДОМЕТРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ И МИОМОЙ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

Е.Е. Воропаева¹, Е.Л. Казачков², Л.Е. Мирошниченко³, О.В. Чигринец¹

¹ООО ДНК Клиника, Челябинск

²Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск

³МАУЗ Центр ВРТ, Челябинск, Россия

Введение. Распространённость сочетаний миомы матки (ММ) и хронических воспалительных процессов органов малого таза составляет более 70%. У пациенток с бесплодием и ММ, не имеющих признаков трубно-перитонеального бесплодия и овуляторной дисфункции, причиной инфертильности может быть относительная прогестероновая недостаточность, которая влияет на рецептивность эндометрия (РЭ). В то же время данные о РЭ при ММ немногочисленны и противоречивы, что, возможно, обусловлено мультифакториальным характером бесплодия у этих пациенток. При сочетании ММ и хронического эндометрита (ХЭ) РЭ практически не изучена, хотя хроническое воспаление значительно снижает репродуктивный

потенциал эндометрия, приводя к бесплодию, невынашиванию беременности, неудачам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Целью исследования явилось определение морфофункционального состояния эндометрия у женщин с бесплодием и ММ, ассоциированной с ХЭ.

Материал и методы. Осуществлён анализ морфофункционального состояния эндометрия у 85 женщин, 65 из которых имели бесплодный брак, а 20 – обратились по вопросам планирования беременности и были гинекологически здоровы (группа контроля). I группу составили 23 пациентки с ММ и ХЭ; II – 20 женщин с ММ (1 группа сравнения); III – 22 пациентки с ХЭ (2 группа сравнения). Одним из критериев исключения являлась субмукозная, деформирующая полость ММ и ММ более 40 мм. Эндометрий получали путём пайпель-биопсии на 7-8 день после овуляции и подвергали комплексному морфологическому исследованию при окраске материала гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону и метиловым зеленым-пиронином по Браше. В биоптатах эндометрия при увеличении светового микроскопа х600 в 10 полях зрения подсчитывали процент покровных эпителиоцитов, имеющих пиноподии. Для суждения о состоянии стероидной рецепции эндометрия определяли процент клеток поверхностного эпителия, желёз и стромы, экспрессирующих рецепторы к эстрогенам (ER) и прогестерону (PR). Количественные исследования выполняли с помощью метода гистологического счёта HISTO Score с вычислением прогестерон-эстрогенового индекса (PR/ER). Исследование уровня экспрессии лейкемия-ингибирующего фактора (LIF) как маркёра рецептивности эндометрия проводили, используя поликлональные кроличьи антитела (EPITOMICS, USA). Факторы ангиогенеза в эндометрии изучали с помощью мышиных моноклональных антител к маркёру эндотелия сосудов (CD34) и сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF) (EPITOMICS, USA)

Результаты. У пациенток с бесплодием, имеющих ММ, ассоциированную с ХЭ, наблюдается значительная эндометриальная дисфункция, выражающаяся в нарушении секреторных преобразований, нарастании фибробластических изменений клеток стромы и её прогрессирующем фиброзе, повышении уровня ангиогенеза в эндометрии как маркёра персистенции воспаления, в повреждении поверхностного эпителия эндометрия, нарушении созревания пиноподий к моменту «окна имплантации», снижении уровня экспрессии LIF и PR, повышении интенсивности экспрессии ER как в ядрах поверхностных эпителиоцитов и glanduloцитов желёз, так и в клетках стромы. Чем выше степень активности ХЭ, тем выраженнее ангиогенез, ниже уровень зрелых пиноподий и значительнее экспрессия LIF. Эндометриальная дисфункция является основной причиной нарушений репродуктивного здоровья у пациенток с бесплодием и ММ, ассоциированной с ХЭ. Полученные данные необходимо учитывать при проведении прегравидарной подготовки.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЛЬТРАМИКРОСКОПИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПИНОПОДИЙ В ПРАКТИКЕ РЕПРОДУКТОЛОГА

Е.Е. Брагина

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

Введение. Успех имплантации определяется синхронизацией двух процессов, отсчет которых идет от овуляции, развитие эмбриона и созревание эндометрия. Синхронизация этих процессов определяет так называемое «окно имплантации» (Psychoyos, 1976, 1986). В период окна имплантации с секреторными клетками эндометрия происходят морфологические изменения, связанные с появлением на апикальной поверхности гладких выростов – пиноподий. Формирование пиноподий считается морфологическим маркером рецептивности эндометрия.

Цель исследования. Определить проностическое значение пиноподий при неудачах имплантации эмбриона в циклах ВРТ.

Материал и методы. С помощью сканирующей электронной микроскопии проведено исследование образцов эндометрия (ЭМИЭ) 49 пациенток с неудачами имплантации эмбрионов в анамнезе. Возраст пациенток – от 30 до 49 лет, количество предыдущих неудачных попыток – от 1 до 12. В исследование включали пациенток, для которых получали эмбрионы хорошего качества. От каждой пациентки получали две пайпель-биопсии эндометрия: первая на 5 - 9 дни и вторая на 7-11 дни после введения прогестерона.

Результаты. Удалось получить успешную беременность у 17 из 49 (35%) пациенток с предыдущими неудачами имплантации. Прогностическое значение для получения успешного результата имеет количественная характеристика распределения пиноподий – обильное содержание пиноподий выявлено в 59% случаев успешной беременности против 25% случаев неуспеха. Единичные пиноподии обнаружены у 44% пациенток при неудачах повторного переноса.

Сдвиг времени формирования пиноподий можно считать благоприятным прогностическим фактором, позволяющим изменять время переноса эмбрионов (в 53% случаев успешной беременности против 16% в случае неуспеха).

Выводы. Метод сканирующей электронной микроскопии эндометрия может быть рекомендован для количественного и качественного исследования эндометрия при неудачах имплантации при хорошем качестве эмбрионов.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК ПРОГРАММ ЭКО

Г.В. Байбарина, Т.А. Назаренко, В.Л. Гордеева, В.М. Здановский

МЦ «Лера», Москва, Россия

Введение. Понятия «рецептивность эндометрия», «окно имплантации» прочно вошли в практику врачей, использующих методы вспомогательной репродукции для лечения бесплодия. Тем не менее поиски объективных маркеров, способных определить благоприятные условия для имплантации эмбриона продолжают и далеки от завершения. Кроме рутинных УЗ исследований толщины эндометрия, используют доплеровское картирование, определение рецепторов к E2 и P и их соотношений, концентрацию LiF (лейкемия-ингибирующий фактор) и других цитокинов в эндометрии, подсчет числа пиноподий. Перспективным направлением является молекулярно-генетическое чипирование эндометрия с целью определения его рецептивных свойств.

До настоящего времени не вполне ясной остается клиничко-морфологическая дефиниция диагноза "хронический эндометрит", его частота у пациенток программ ЭКО, значение в неуспехе лечения. Некоторые авторы определяют наличие хронического эндометрита у женщин с бесплодием в пределах 6-10%, другие же выявляют эту патологию чуть ли не у 95% больных (Шуршалина А.В., 2007 г., Вартанян Э.В., 2011, Таболова В.К., 2016). Клиническая практика требует незамедлительного решения указанных вопросов, так как недоучет состояния имплантационного эндометрия, как и гипердиагностика патологии, одинаково вредны для практической работы.

Цель исследования: оценить значение иммуногистохимического исследования (ИГХ) тестирования эндометрия в период предполагаемой имплантации эмбриона у пациенток программ ЭКО.

Материал и методы. Всего было проведено тестирование 41 образца эндометрия. Оценивали морфологическую стадию развития эндометрия и иммуногистохимические характеристики: PgR (рецепторы к прогестерону) – % содержания в клетках эндометрия, ER (рецепторы к эстрогену) – % содержания в клетках эндометрия, соотношение PgR / ER (норма – 2-4), LiF (норма до 10), CD 56 (норма до 10), CD 138 (норма 0).

Иммуногистохимические исследования проводились в Московской международной медицинской лаборатории «Laboratoires De Genie», (лицензия ЛО-77-01-006319 от 10.07.2013 года).

CD56 и CD138 – маркеры хронического эндометрита.

CD56 – прототипный маркер EK-клеток. Количество рецепторов в эндометрии определяли с помощью маркера плазматических клеток CD138. Это позволило увеличивать точность морфологической верификации хронического эндометрита (ХЭ) на 25-30%. Данный метод исследования проводился в сложных клинических

ситуациях, когда диагноз ХЭ оставался сомнительным, а также для повышения эффективности лечения ХЭ у пациенток с привычным невынашиванием и бесплодием, при неудачных попытках ЭКО.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1-а группа – 27 женщин, которым проводили программу ЭКО, но беременность не наступила при наличии нескольких эмбрионов хорошего качества. Исследование эндометрия проводили на 6-7 день лютеиновой фазы спонтанного цикла. 2-я группа – 14 пациенток, у которых исследование эндометрия проводили на фоне заместительной гормональной терапии, готовясь к переносу криоконсервированных эмбрионов. Это исследование проводили на 6-7 день назначения прогестерона. Пациентки получали эстрадиол 4мг-6 мг со второго дня м.ц., прогестерон (утрожестан 400-600 мг) с 12-14 дня м.ц., в день исследования эндометрия определяли его толщину и уровни E2 и P в плазме крови.

Результаты. Результаты исследования: в 1-й группе у 15 женщин (55,5%) по результатам ИГХ был установлен предварительный диагноз – хронический эндометрит, причем, у 8 (29,6%) аутоиммунного генеза, а у 7 (25,9%) без аутоиммунного компонента. Во 2-й группе женщин хронический эндометрит был установлен у 5 пациенток, что составило 35,7%. При этом аутоиммунный – 3 пациентки (21,4%), без аутоиммунного компонента 2 (14,3%).

Эндометрий в стадии ранней секреции выявлен у 12 (44,4 %) женщин первой группы и у 8 (57,1 %) 2-й. Нарушение рецептивности обнаружено у 26 (63,4%) пациенток: в 1-й группе у 17 (63,0%) и у 9 (64,3 %) 2-й группы. В подавляющем большинстве случаев имело место нарушение соотношения числа рецепторов прогестерона и эстрогенов в сторону преобладания рецепторов эстрогенов. Соответственно этому была снижена концентрация LiF и число пиноподий, т.е. эндометрий расценивали как нерепцептивный. В то же время толщина эндометрия у всех пациенток была в пределах нормы – $8,9 \pm 1,0$ мм. – 1-я группа, $9,1 \pm 1,2$ мм – 2-я, уровни гормонов у пациенток 1-й группы составляли E2 225 ± 27 пг/мл, P – $32 \pm 1,2$ нг/мл, для 2-ой группы E2 – 122 ± 31 пг/мл, P – $21 \pm 3,8$ нг/мл, что соответствовало нормальным значениям для этих групп пациентов.

Выводы.

1. По результатам морфологического и иммуногистохимического исследования эндометрия, нормальные показатели зарегистрированы лишь у 4,9 % женщин 1-й группы (спонтанный м.ц.) и у стольких же 2-й группы (ЗГТ).

2. Хронический эндометрит выявлен практически у половины пациенток (48,8%), причем у четверти из них отсутствовал воспалительный компонент.

3. У трети пациенток трансформация эндометрия отличалась от предполагаемой в сторону ранней секреции с нарушением соотношения рецепторов P/E2 в сторону преобладания рецепторов к E2.

Заключение. По нашему мнению, ведущим в наступлении беременности является качество переносимого эмбриона, его способность имплантироваться и обеспечить развитие беременности. В этой связи поиски «дефектов» в нормальной эндометрии кажутся нам не вполне обоснованными, а представляемые вы-

воды гипертрофированными и необъективными, что не умаляет необходимости проведения дальнейших исследований. Представленные данные являются предварительными и ни в коей мере не могут быть восприняты как абсолютные. Для получения объективных результатов необходимо объединение специалистов и клиник, легитимации методов исследования и лабораторий, рандомизация пациенток, создание контрольной группы, что возможно лишь при консолидации усилий.

НОВЫЙ МЕТОД ПОВЫШЕНИЯ ТОЛЩИНЫ ТОНКОГО ЭНДОМЕТРИЯ В ПРОГРАММЕ ЭКО

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

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

Введение. В ФГБУ “Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова” Минздрава России разработан новый способ лечения женщин с тонким эндометрием путем орошения эндометрия смесью газов (CO_2 и N_2) в определенной концентрации, под воздействием которой улучшается кровообращение в слизистой и происходит повышение толщины базального и функционального слоев эндометрия. Эндометрий недостаточной толщины (менее 7 мм.) является одной из причин снижения возможности наступления беременности в циклах ВРТ. До настоящего времени в современной медицинской практике нет данных о лечении женщин с тонким эндометрием путем орошения слизистой смесью газов (CO_2 и N_2).

Цель исследования. Оценка эффективности применения газовой смеси ($\text{CO}_2 + \text{N}_2$) в лечении тонкого эндометрия и подготовка тонкого эндометрия у женщин перед проведением процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Материал и методы. Нами было проведено исследование 226 женщин с бесплодием в возрасте от 19 до 45 лет с первичным или вторичным бесплодием и наличием "тонкого" эндометрия, не отвечающего на гормональную стимуляцию или физиотерапевтическое лечение, проведенное в циклах за 3-4 месяца до начала исследования. Средний возраст пациенток составил 32,5 года. Всем пациенткам проводилось комплексное обследование, включающее анамнестические данные, клиничко-лабораторные показатели, гормональный профиль на 2-3-й день менструального цикла, УЗИ органов малого таза на 5-7-й день менструального цикла, доплерометрия и выборочно пайпель-биопсия эндометрия на 7-11-й день менструального цикла.

Все пациентки были разделены на две группы. 1-я группа – контрольная (n=30) — пациентки в возрасте от 19 до 45 лет (средний возраст составил 29,3 года) и 2-я группа -основная (n=196) — пациентки в возрасте от 19 до 45 лет (средний возраст 39,6 лет)

Орошение эндометрия газовой смесью (CO_2 и N_2). проводилось на 7, 9,11 дни менструального цикла, а УЗ- мониторинг с измерением толщины эндометрия

на 9, 11 и 15 дни менструального цикла. В полость матки вводится катетер для доставки газовой смеси (CO_2 и N_2), соединенный с газовым баллончиком. Однократное нажатие на головку баллончика приводит к поступлению в полость матки газовой смеси в объеме 30-40 куб.см. При этом происходит равномерное орошение полости матки газовой смесью. После этого процедура заканчивается и катетер извлекается.. Заполняя полость матки, газовая смесь воздействует на эндометрий, благодаря чему происходит усиление кровоснабжения в слизистой полости матки и стимуляция роста эндометрия.

Известно, что локальное воздействие CO_2 на ограниченный участок тканей сопровождается увеличением объемного кровотока, повышением скорости экстракции кислорода крови тканями и усилением метаболизма, восстановлением рецепторной чувствительности, усилением репаративных процессов и активацией фибробластов.

Статистическая обработка полученных данных: для определения различий по толщине эндометрия в исследуемой и контрольной группах применяли метод сравнения параметров по Стьюденту с использованием статистической программы Jmp. Разницу считали значимой при $p < 0.05$.

Результаты: В основной группе до начала процедуры орошения эндометрия толщина последнего варьировала у различных пациенток от 2,5мм до 6,6 мм. После проведения трех орошений (CO_2 и N_2) толщина эндометрия в данной группе составила в среднем 11,3мм (от 8,4 до 14,2мм). В контрольной группе (без орошения) на 7-й день менструального цикла толщина эндометрия составляла в среднем $3,30 \pm 0,68$ мм. К 13-15 дням цикла толщина эндометрия оставалась в пределах от 4.6 до 6,8мм (средняя толщина 5,7 мм).

Выводы: применение процедуры орошения полости матки газовой смесью (CO_2 и N_2) у женщин с «тонким» эндометрием показало, что метод оказывает положительное воздействие, и у большинства пациенток наблюдается существенный рост эндометрия к концу периода проведения лечения. Толщина эндометрия в исследуемой группе была достоверно больше, чем в контрольной ($p < 0.05$). Таким образом, данная терапия может быть рекомендована к использованию в практике акушера-гинеколога при подготовке пациенток к программе ЭКО.

ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ ЖЕЛАТИНАЗЫ В ТКАНЯХ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ И НЕОДНОКРАТНЫМИ НЕУДАЧАМИ ИМПЛАНТАЦИИ

Л.В. Ткаченко, Л.Н. Рогова, К.Ю. Тихаева

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Введение. Хронический эндометрит – это клиничко-морфологический синдром, результат длительного воспалительного процесса, при котором одновременно протекают и повреждение тканей, их репарация. Этиопатогенез

данной нозологии является не до конца изученным. Желатиназа В, являясь представителем второго подсемейства матричных металлопротеиназ, участвует во многих физиологических и патологических процессах. В том числе играет ключевую роль в процессах морфогенеза, ремоделировании и резорбции ткани, принимает участие в деструкции матрикса поврежденных тканей. Патофизиология внеклеточного матрикса изучалась в аспекте многих нозологий, в том числе дерматитах, лепре, боррелиозе, ишемической болезни сердца, язвенной болезни желудка, остеоартрозах. Ряд работ посвящен изучению активности экспрессии матриксинов в патологии репродуктивной системы. Есть данные о роли желатиназы В в патогенезе наружного генитального эндометриоза, аденомиоза, гиперпластических процессов эндометрия, воспалительных заболеваниях органов малого таза.

Цель исследования. Изучить активность экспрессии желатиназы В в эндометрии у женщин с хроническим эндометритом, как единственной возможной причины неоднократных неудач имплантации.

Материал и методы. Исследование носит ретроспективный характер. Основная группа – 20 образцов биопсийного материала (эндометрий), полученного в ходе гистероскопии или пайпель-биопсии эндометрия выполненных на 6-9 день менструального цикла у женщин с неоднократными неудачами имплантации и гистологически подтвержденным хроническим эндометритом. Группа контроля – 10 образцов с гистологической картиной нормального эндометрия, полученные у женщин без органической патологии матки в ходе подготовки к переносу эмбриона или после однократной неудачи имплантации. Исследование экспрессии желатиназы В, было проведено иммуногистохимическим методом по стандартной методике с использованием антител фирмы «Новокастра».

Для статистической обработки результатов использовали критерий Манна Уитни (средние величины выражали как Me [25 и 75 перцентиль]).

Результаты. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Удельное число, интенсивность экспрессии желатиназа В-положительных клеток в строме и в железистом эпителии эндометрия (в баллах) (Me [25 и 75 перцентили])

Показатели		Основная группа	Контрольная группа	Q
Строма (клеточный компонент)	Удельное число (в %)	10[6;25]	25[16,75;42,75]	<0,01
	Интенсивность экспрессии (в баллах)	0[0;1]	2[1;3]	<0,01
Железистый эпителий эндометрия	Удельное число (в %)	8[5;24]	12[8;30,75]	>0,01
	Интенсивность экспрессии (в баллах)	0[0;1]	1[0;1]	>0,01

Q - достоверность различий между показателями 1 и 2 группами

Как показано в таблице 1, удельное число желатиназа-В позитивных клеток в основной группе статистически достоверно ниже в сравнении с группой контроля 10[6;25] и 25[16,75;42,75]% соответственно, $Q < 0,01$. Также достоверно отличается интенсивность экспрессии желатиназы В в первой и второй группах 0[0;1] и 2[1;3] баллов соответственно, $Q < 0,01$. При этом не отмечалось статистически достоверной разницы в указанных показателях активности желатиназы В в железистом эпителии в обеих группах.

Выводы. Таким образом, в группе с неоднократными неудачами имплантации на фоне хронического эндометрита обнаружено статистически достоверное снижение показателей активности желатиназы В в строме эндометрия. Эти данные согласуются с нашими результатами в условия эксперимента с моделированием хронического воспаления эндометрия у лабораторных животных.

По данным исследований, деструкция поврежденных тканей в зоне повреждения является основой для дальнейшей адекватной репарации. Активность желатиназы В является одним из ключевых компонентов деструкции межклеточного матрикса тканей. По-видимому, выявленная недостаточность активности желатиназы В в тканях эндометрия у женщин с хроническим эндометритом может быть компонентом патогенеза этого клинко-морфологического синдрома.

ВНУТРИМАТОЧНАЯ ИНСЕМИНАЦИЯ

КАК УВЕЛИЧИТЬ ШАНСЫ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ЦИКЛЕ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ИНСЕМИНАЦИИ: СИНХРОНИЗАЦИЯ ОВУЛЯЦИИ

Н.И. Нуриев¹, Р.И. Хамитов²

¹ООО «Клиника Нуриевых-Челны», Набережные Челны, , Россия

²ООО «ВРТ», Казань, Россия

Введение. Во многих странах процедура внутриматочной инсеминации (ВМИ) является первым выбором для лечения субфертильных пар. Конечная цель лечения – добиться одноплодной беременности и рождения здорового ребенка.

Шансы наступления беременности в цикле ВМИ зависят от множества факторов: возраста пары, абсолютного числа подвижных сперматозоидов, препаратов, используемых для стимуляции яичников. А так как сперматозоиды и ооциты сохраняют жизнеспособность лишь ограниченное время, важно правильно предсказать время овуляции.

Целью данной работы был поиск наиболее оптимальных методов синхронизации овуляции и ВМИ у субфертильных пар. Проведен анализ электронных баз данных Medline, PubMed, Cochrane CENTRAL на наличие проспективных рандомизированных исследований по данной теме. Ретроспективные исследования не принимались во внимание.

Результаты. Выяснилось, что позднее назначение триггера (при размере доминантного фолликула 18-18,9 мм) чаще приводит к беременности, чем раннее (16-16,9 мм) ОШ 1,32 [0,77-2,25], но разница статистически недостоверна. Удлинение интервала между триггером и ВМИ с 24 до 36 часов увеличивает количество клинических беременностей ОШ 0,55 [0,31-0,98]. Дальнейшее удлинение интервала с 36 до 48 часов несколько снижает шансы на успех ОШ 0,58 [0,14-2,48], разница статистически незначима.

Отказ от триггера в пользу мочевых ЛГ-тестов не снижает шансы наступления беременности ОШ 1,51 [0,73-3,13], но снижает количество осмотров и стоимость лечения.

Не выявлено различия в исходах при использовании мочевого хорионического гонадотропина (ХГЧ) и рекомбинантного ХГЧ ОШ 1,02 [0,65-1,57]. Доза ХГЧ также не влияет на количество клинических беременностей ОШ 1,38 [0,28-6,71]. Идентичные результаты при назначении агониста гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ) в качестве триггера вместо ХГЧ ОШ 1,14 [0,63-2,08].

Недостатками представленных исследований являются небольшая выборка и отсутствие ослепления как врача, так и пациента. Их уровень доказательности оценен как низкий или очень низкий.

Подводя итог, можно сказать, что среди доступных методов синхронизации ВМИ и овуляции нет ни одного совершенного. Требуется проведение дальнейших исследований с рандомизацией.

ПОДДЕРЖКА ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ ПОСЛЕ ИНДУКЦИИ ОВУЛЯЦИИ И ВМИ. ЕСТЬ ЛИ НЕОБХОДИМОСТЬ?

И.М. Ибрагимов, Н.Н. Рафаилович

Клиника Нуриевых, Казань, Россия

Введение. Уже давно все задаются вопросом, нужна ли поддержка лютеиновой фазы в тех или иных циклах в программах ВРТ. Многие клиники и врачи делают это потому что думают: лучше что-то делать чем нечего, лучше страховать себя и пациент. Так где истинна?

Шансы наступления беременности в цикле ВМИ зависят от множества факторов: возраста пары, абсолютного числа подвижных сперматозоидов, препаратов, используемых для стимуляции яичников, время и форма поддержки лютеиновой фазы после ВМИ.

Цель исследования. Нужна ли поддержка лютеиновой фазы после ВМИ, если да, то когда и какими препаратами начать. Проведен анализ электронных баз данных Medline, PubMed, Cochrane CENTRAL на наличие проспективных рандомизированных исследований по данной теме. Ретроспективные исследования не принимались во внимание.

Материал и методы. Проведен анализ электронных баз данных Medline, PubMed, Cochrane CENTRAL на наличие проспективных рандомизированных исследований по данной теме. Ретроспективные исследования не принимались во внимание

Результаты. Пациенты, у которых была индукция овуляции с гонадотропинами и ВМИ, поддержка с прогестероном показала выше клинической беременности OR 1,47 и живорожденности OR 2,11. В группе, где пациенты принимали КЦ как индуктор овуляции, поддержка с прогестероном статистической разницы не показала. Отказ от триггера в пользу мочевого ЛГ-тестов не снижает шансы наступления беременности ОШ 1,51 [0,73-3,13], но снижает количество мониторингов и стоимость лечения.

Выводы. В циклах индукции овуляции гонадотропинами и ВМИ поддержка лютеиновой фазы увеличивает шансы на наступление беременности; в циклах индукции с КЦ статистической разницы нет.

ПОДГОТОВКА К ВРТ И БЕРЕМЕННОСТИ

РЕПРОДУКТИВНЫЕ ИСХОДЫ ПОСЛЕ ЦИРКЛЯЖА МАТКИ: 6-ЛЕТНИЙ ОПЫТ

*А.А. Попов, А.А. Федоров, Т.Н. Мананникова, В.С. Вроцкая,
М.А. Чечнева, С.Н. Лысенко*

Московский областной научно-исследовательский институт акушерства
и гинекологии, Москва, Россия

Введение. Результаты многочисленных мировых статистических исследований свидетельствуют о неуклонном росте частоты рака шейки матки у женщин фертильного возраста. Успехи современной онкогинекологии, позволяют выполнять хирургические вмешательства при некоторых формах предраковых заболеваний и раке шейки матки в объеме, оставляющем пациентке возможность реализовать репродуктивную функцию. К данной категории относятся больные, перенесшие высокую ножевую ампутацию или неоднократные конизации шейки матки, а также после абдоминальной или вагинальной трахелэктомии. Впоследствии вынашивание беременности весьма затруднено ввиду высокой частоты функциональной несостоятельности культи шейки матки или маточно-влагалищного соустья. Также актуальной остается проблема истмико-цервикальной недостаточности, так как у части больных имеется безуспешный опыт наложения швов на шейку матки во время предшествующей беременности. Перед нами была поставлена цель: изучение и улучшение репродуктивных исходов у женщин с функциональной и органической несостоятельностью шейки матки, культи шейки матки, маточно-влагалищного анастомоза.

Материал и методы. С 2011 г. по настоящее время в эндоскопическом отделении МОНИИАГ прооперировано 75 пациенток. Для установления

сетчатого протеза нами использовались различные оперативные доступы: трансабдоминальный (лапароскопический у 63 пациенток, лапаротомный у 3 пациенток в связи со спаечным процессом и сочетанием с миомой матки больших размером) или трансвагинальный в 9 случаях. Нами использовались синтетические протезы Gynemesh soft и мерселеновая нить.

Результаты. Пациенты были разделены на 3 группы. I группа – 16 пациенток после радикальной трахелэктомии. II группа – 36 пациенток, которым ранее произведена ножевая ампутация или высокая конизация шейки матки, из них у двух пациенток был выполнен трансвагинальный цервико-истмический циркляж матки во время беременности на сроках гестации 13-14 и 18 недель. В III группу вошли 23 женщины с невынашиванием беременности в результате неэффективной коррекции ИЦН, причем и в той группе двум пациенткам циркляж матки выполнен во время беременности.

У пациенток после радикальной абдоминальной трахелэктомии отмечается низкий показатель как самопроизвольного, так и с использованием вспомогательных репродуктивных технологий, наступления беременности. Причем у 3 из 16 пациенток с циркляжом матки после РАТ наступление беременности путем ВРТ не увенчалось успехом. 2 пациентки из этой группы были родоразрешены оперативным путем на 31 и 33 неделе гестации, дети здоровы, и 1 пациентка беременна в настоящее время. Во второй группе забеременели 12 пациенток, родоразрешены 9 со средним сроком гестации 37,6 недели. В III группе получены следующие репродуктивные исходы: беременность наступила у 11 пациенток, 9 родоразрешены со средним гестационным сроком 37,3 недели, 2 пациентки беременны в настоящее время. За время нашего наблюдения перинатальных потерь не было.

Выводы. Циркляж матки является необходимым этапом прегравидарной подготовки больных, перенесших хирургические вмешательства на шейке матки, а также при неэффективной коррекции ИЦН в анамнезе.

ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НЕПОЛНОЦЕННОГО РУБЦА НА МАТКЕ

М.Т. Тугушев, А.Ю. Климанов, Е.А. Скачкова

ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет, кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики, Самара, Россия.

ЗАО «Медицинская компания ИДК» ГК мать и дитя, Самара, Россия

Введение. Распространенность оперативного родоразрешения привела к увеличению количества неполноценных рубцов на матке после операции кесарево сечение. Хирургическая коррекция данной патологии на прегравидарном этапе, в ряде случаев может быть наиболее предпочтительным методом. Малое количество исследований и недостаточное раскрытие проблемы в мировой

научной литературе диктуют необходимость в накоплении и анализе имеющегося опыта.

Цель исследования. Оценить результаты хирургической коррекции неполноценного рубца на матке после операции кесарева сечения.

Материал и методы. В исследование были включены 27 пациенток с рубцом на матке после операции кесарево сечение. Всем пациентам было выполнено ультразвуковое исследование рубца при планировании беременности. Оценивалась толщина интактного миометрия в области рубца, кровотоки, выраженность рубцовых изменений и наличие ниши, ее глубина и ширина. При подозрении на неполноценный рубец пациентке выполнялась офисная гистероскопия с целью диагностики наличия ниши и визуальной оценки области рубца. Основным критерием полноценности являлась минимальная толщина миометрия в области послеоперационного рубца. Толщина миометрия менее 3 мм считалась признаком неполноценности рубца. Средняя толщина миометрия до операции составила 1,75 мм (от 0 до 2,9 мм). Всем пациенткам с неполноценным рубцом была предложена хирургическая коррекция. Учитывая необходимость в сохранении/восстановлении фертильности, всем пациенткам выполнялась пластика послеоперационного рубца с использованием лапароскопического доступа. Иссечение рубцовых тканей выполнялось с применением как механической энергии путем острого иссечения, так и при помощи ультразвукового скальпеля. Ушивание стенки матки выполнялось в 2 слоя с применением синтетического рассасывающего шовного материала. В послеоперационном периоде пациенткам выполнялся ультразвуковой мониторинг состояния рубца. Всем был рекомендован период контрацепции не менее года с последующей обязательной оценкой состояния рубца на матке перед планированием ВРТ или самостоятельной беременности.

Результаты. При ультразвуковой оценке состояния рубца после хирургической коррекции, у всех пациенток толщина интактного миометрия была более 3 мм, полностью отсутствовали признаки ниши. Средняя толщина миометрия после операции составила 6,5 мм (от 5 до 10 мм). Симптомы в виде кровомазания и дисменореи (часто являются проявлением ниши рубца после кесарева сечения) исчезли у большинства женщин. Беременность у пациентки, с наибольшим периодом наблюдения — 24 месяца, протекала без признаков неполноценности рубца и завершилась срочными самопроизвольными родами через естественные родовые пути.

Выводы. Таким образом, выполнение лапароскопической пластики неполноценного рубца на матке позволяет скорректировать его состоятельность и снизить возможные риски последующей беременности и родов. Необходимы дальнейшие исследования для выработки четких критериев полноценности рубца и показаний к его хирургической коррекции на прегравидарном этапе.

СУЩЕСТВУЮТ ЛИ ОПТИМАЛЬНЫЕ СРОКИ ПРОВЕДЕНИЯ ГИСТЕРОСКОПИИ ПРИ ПОДГОТОВКЕ ПАЦИЕНТОВ К ПРОГРАММАМ ВРТ?

К.Ю. Сагамонова, Т.А. Казанцева, А.А. Клепикова, О.С. Золотых, В.А. Кожевникова

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

Введение. Гистероскопия – эффективный и минимально инвазивный способ диагностики и лечения различных патологических состояний матки (Л.Д. Брэдли, Т. Фальконе 2014, А.А. Давыдов, А.Н. Стрижаков, 2015). Важность проведения гистероскопии у пациентов с бесплодием при подготовке к программам ВРТ обоснована многофакторностью причин бесплодия, отягощенностью анамнеза, ранее перенесенными оперативными, в том числе и внутриматочными вмешательствами. Согласно приказу МЗ РФ №107 н от 30.08.2012 г., гистероскопия включена в обязательный перечень обследования пациентов с бесплодием. Широкое применение данного способа обосновано и не вызывает сомнения, однако на сегодняшний день отсутствуют практические рекомендации о сроках проведения гистероскопии на этапе обследования до включения пациентки в протокол ВРТ. Актуальность решения этой проблемы связана также с первым фактом обращения в судебные инстанции пациентки в одном из российских центров ВРТ в 2015 г.

Цель исследования: провести сравнительный анализ эффективности программ ВРТ в зависимости от сроков проведения гистероскопии на этапе обследования

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 516 пациенток, проходивших лечение бесплодия с использованием ВРТ, и изучены временные интервалы от момента гистероскопии до включения пациенток в протоколы ВРТ. В зависимости от исходов репродуктивных программ пациентки были разделены на 2 клинические группы: 1 группа – беременные (с клинически подтвержденной беременностью) (n=201), 2 группа – небеременные (n=315). В исследование были включены пациентки с завершенными этапами проведения программ в рамках 1 протокола ВРТ.

Результаты. В 1 группе интервал между гистероскопией и включением в протокол ВРТ в среднем составил 9,8 мес., во 2 группе – 12,3 мес. (при этом статистически значимых различий выявлено не было). Наличие внутриматочной патологии при гистероскопии установлено у 74,6% обследуемых 1 группы и у 72,7 % женщин 2 группы. У 74 % женщин с положительным исходом программ ВРТ интервал после гистероскопии не превысил 12 месяцев (через 1 мес. – у 10% обследуемых, 2 мес. – у 20%, 3 мес. – у 8%, 4 мес. – у 10%, 5 мес. – у 6%, 6 мес. – у 2%, 7 мес. – у 2%, 8 мес. – у 4%, 9 мес. – у 2%, 10 мес. – у 4%, 11 мес. – у 4%, 12 мес. – у 2% обследуемых) и лишь у 26% – был более 1 года. Во 2 группе интервал более 12 месяцев после гистероскопии отмечался у 34,2% обследуемых.

Выводы. Включение пациентов в протоколы ВРТ через 1 месяц после гистероскопии не ухудшает исходы программ ВРТ. Лечебно-диагностическая ценность гистероскопии и методов коррекции внутриматочной патологии, возможно, снижается при удлинении интервала более 1 года от момента проведения гистероскопии до программы ВРТ за счет рецидивирования или прогрессирования ранее выявленных патологических состояний, либо появления новых, не установленных ранее, что может повлиять на эффективность лечения.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ

К.Г. Серебренникова, М.А. Твердикова, Т.В. Иванова, О.В. Лопатина

ФГБУ ЦКБ РАН, Москва, Россия

Клиническое исследование включало 150 пациенток с бесплодием. Критерии включения в исследование: возраст 25-40 лет; бесплодие, проведение стимуляции суперовуляции с использованием агонистов и антагонистов ГнРГ. Пациентки разделены на 2 группы: I – ретроспективная – 58 пациенток (прегравидарная подготовка не проводилась), II – проспективная – 72 пациентки (прегравидарная подготовка проводилась). III – сравнения – 20 пациенток с мужским фактором бесплодия. Прегравидарная подготовка включала препараты, влияющие на физиологическое улучшение реципрокных взаимоотношений репродуктивной системы (фолиевая кислота, омега 3, витамин В12, витамины группы D – кальциферолы, Прегнотон, микронутриенты – Миоинозитол, Сперматон/Сперотон, антибактериальная терапия с учетом чувствительности выделенной микрофлоры, профилактика вагинального кандидоза, системная энзимотерапия, противовирусная терапия, физиотерапия). При м-эхо эндометрия ниже 6 мм проводили ФДТ с введением геля «Протескал». Гормональная терапия: ЗГТ (низкие дозы) – 17-в эстрадиол трансдермально, прогестины с 16-го по 25-й день менструального цикла. Пациенткам в II группе проведено иммуногистохимическое исследование эндометрия. Показанием для назначения гормонотерапии явилось нарушение эхо-структуры эндометрия по данным УЗИ и стероидной рецепции (железы, строма) белок Ki-67. Оплодотворение проводилось методами ЭКО и ИКСИ. Конечный этап исследования – анализ частоты наступления беременности. Длительность бесплодия в исследуемых группах в среднем составила $6,6 \pm 0,66$ лет, $5,6 \pm 0,74$ лет, и $4,1 \pm 0,77$ года соответственно. В I и II группах чаще было выявлено первичное бесплодие, в 36 (62,1%) и 27 (51,9%) случаях соответственно. Эндокринное бесплодие наблюдалось у 46 (79,3%) и 46 (88,5%) пациенток исследуемых групп. При тщательном анализе было выявлено, что у большинства пациенток в обеих группах менструации были скудными. При оценке овариального резерва было выявлено его снижение. Проведенная прегравидарная подготовка

позволила увеличить процент наступления беременности в 2 раза во II группе. Также при проведении прегравидарной подготовки в протоколе ВРТ (II группа) использованы более низкие дозы гонадотропинов, получено большее число зрелых ооцитов и бластоцист, по сравнению с I группой.

Таким образом, комплексная прегравидарная подготовка и восстановление нормобиоцитоza влагалища и гормональной терапией – трансдермальным 17 β-эстрадиолом (Дивигель) с включением прогестагенов, позволяет не только увеличить процент наступления беременности, но и снизить риск осложнений беременности и, тем самым, повлиять на перинатальные и младенческие потери.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭСТРАДИОЛА И ЭСТРАДИОЛА ВАЛЕРАТА ДЛЯ ПОДГОТОВКИ ЭНДОМЕТРИЯ В КРИОПРОТОКОЛАХ У ПАЦИЕНТОК С МНОГОКРАТНЫМИ НЕУДАЧНЫМИ ПОПЫТКАМИ ЭКО

А.Н. Сулима^{1,2}, В.В. Литвинов³, Е.К. Яковчук¹

¹Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», Симферополь, Россия

²ООО «Медицинская клиника «Ваш Доктор», Симферополь, Россия

³Клиника репродукции человека «Альтравита», ООО "ЭКО Центр", Москва, Россия

Введение. Проблема «тонкого» эндометрия у пациентов в криопротоколах с многократными неудачными переносами остается нерешенной и трудной задачей и сегодня. Ключевым фактором, определяющим результативность программ ВРТ в криопереносах селективно выбранной блстоцисты, является адекватно подготовленный эндометрий. По данным литературы, контрольные гистероскопии с последующим выскабливанием полости матки и гистологическим исследованием у этих пациенток показывают изменения в эндометрии в 91,4% случаях (хронический эндометрит и гипопластичный эндометрий 73,3%, гиперплазия эндометрия, полипоз эндометрия 5,6%, другие изменения 12,5%). Нередко невозможность преодолеть «тонкий эндометрий» приводит к необходимости переходить на программу суррогатного материнства.

Цель исследования. Сравнить и оценить клиническую эффективность использования в протоколах подготовки эндометрия к переносу криоконсервированного эмбриона препарата, содержащего эстрадиол 2 мг (химическая формула C₁₈H₂₄O₂, которая идентична натуральному эстрадиолу) и препарата, содержащего эстрадиола валерат 2 мг (химическая формула C₂₃H₃₂O₃) и дидрогестерон (химическая формула C₂₁H₂₈O₂) у пациенток репродуктивного возраста с многократными неудачными попытками эмбриотрансфера.

Материал и методы. В исследование включены 68 протоколов у пациенток репродуктивного возраста с многократными неудачными попытками эмбриотрансфера в анамнезе, которые были разделены на две группы. 1 группа – 34 пациентки, которые с целью подготовки эндометрия к криопереносу со 2 дня

ОМЦ получали ЗГТ – эстрадиола валерат в двух и более протоколах, закончившихся неудачей. 2 группа – эти же 34 пациентки, которые в цикле последующего криопротокола со 2 дня ОМЦ получали ЗГТ – эстрадиолом. Поддержка лютеиновой фазы проводилась дидрогестероном с 14 дня менструального цикла в дозе 60 мг в сутки. Эмбриотрансфер в обеих группах проводился на 5 сутки приема дидрогестерона селективно выбранной размороженной бластоцисты.

Критерии включения: возраст от 24 до 45 лет; неэффективные попытки ЭКО и ПЭ (перенос эмбрионов) в анамнезе (2 и более); длительность бесплодия 5 лет и более; селективный эмбриотрансфер на 5-е сутки.

Критерии исключения: наличие противопоказаний к ВРТ и назначению эстрогенов.

Всем пациенткам с письменного информированного согласия проводилось стандартная процедура подготовки эндометрия в криопротоколе на ЗГТ сначала с использованием эстрадиола валерата, а в последующем эстрадиола. Трансвагинальное ультразвуковое исследование динамики толщины эндометрия на 7-й, 10-й и 14-й дни менструального цикла. Критериями эффективности предложенной схемы подготовки эндометрия к переносу криоэмбрионов были:

- УЗИ динамика толщины эндометрия;
- положительный результат криопротокола.

Результаты. В исследуемых группах нами отмечена статистически достоверная разница в толщине эндометрия, по данным трансвагинального УЗИ на 10-й и 14-й день у пациенток, получавших эстрадиол ($p < 0,05$). Данные представлены в таблице.

**Средняя толщина эндометрия
по данным трансвагинального ультразвукового исследования**

День цикла	Толщина эндометрия (мм)	
	1 группа (n=34) Эстрадиола валерат	2 группа (n=34) Эстрадиол
7-й день	6,1±0,2	6,4±0,3
10-й день	6,8±0,3*	8,2±0,5
14-й день	7,3±0,1*	9,2±0,2

*- $p < 0,05$

Эффективность наступления клинической беременности у пациенток во 2 группе при использовании подготовки эндометрия в криопротоколе на ЗГТ эстрадиолом составила 32,4% (из 34 пациенток у 11 наступила беременность).

Выводы. Таким образом, проведенные исследования показали, что схема подготовки эндометрия к переносу криоконсервированных эмбрионов с использованием комбинации эстрадиола и дидрогестерона у пациенток репродуктивного возраста с многократными неудачными попытками эмбриотрансфера (2 и более) в анамнезе является клинически эффективной. Положительный результат возможно связан с повышением рецептивности эндометрия к молекуле эстрадиола. Исследования будут продолжены на большем количестве статических данных.

АНЕСТЕЗИЯ ПРИ ВРТ

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГАЛЯЦИОННОЙ И ВНУТРИВЕННОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ ПУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ

И.Л. Ушаков

Клиника «Москворечье», Москва, Россия

Введение. Седация пропофолом в настоящее время является наиболее часто используемым методом для проведения трансвагинальной пункции яичников (ТПЯ). Возможность выбора метода анестезии обеспечивает индивидуальный подход к оказанию качественной медицинской помощи. Индукция анестезии севофлураном масочным способом редко дает осложнения, но всё ещё сохраняется настороженность анестезиологов при выборе этого метода, так как используется высокая концентрация анестетика на большом потоке газа. Мы успешно используем внутривенную и ингаляционную анестезии уже более пяти лет в клинике вспомогательных репродуктивных технологий.

Цель исследования. Сравнить частоту побочных эффектов при проведении двух видов анестезии: ингаляционной и внутривенной во время краткосрочной хирургической манипуляции – трансвагинальной пункции яичников.

Материал и методы. Проведено проспективное рандомизированное исследование у 80 пациенток которым выполнялась трансвагинальная пункция яичников в условиях ультразвукового наведения. Пациентки были распределены случайным образом на 2 группы в зависимости от вида анестезии. В первой группе (40 женщин) проводилась масочная ингаляционная анестезия севофлураном (Sevorane, Abbvie) с концентрацией на вдохе севофлурана = $7,5 \pm 0,06$ % и потоком кислорода 6 л/мин. Во второй группе (40 женщин) внутривенно вводился пропофол (Propofol Kabi, Fresenius Kabi) по клиническому эффекту. Индукционная средняя доза пропофола = $138,2 \pm 3,80$ мг. Возраст пациенток ($X \pm m$) в первой группе составил $33,8 \pm 0,64$ лет, во второй $32,1 \pm 0,76$ лет. Индекс массы тела в первой группе $22,7 \pm 0,54$ кг/м², во второй $22,3 \pm 0,49$ кг/м². Общее время анестезии в 1-й группе - $6,5 \pm 0,33$ мин., во второй $6,4 \pm 0,47$ мин. Все пациентки соответствовали умеренной степени операционно-анестезиологического риска (2 балла) по МНОАР. Интраоперационный мониторинг включал измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС), среднего артериального давления (АДср), сатурации (SpO₂). Период восстановления после анестезии оценивали с помощью 10 балльной модифицированной шкалы Альдрета. Статистическая обработка результатов проводилась программой Statistica. Определение различий между группами оценивалось с помощью t - критерия Стьюдента и критерия Пирсона χ^2 . Пороговым значением являлось $p < 0,05$.

Результаты. Индукция анестезии при использовании пропофола достигалась быстрее. Время до утраты пациенткой сознания и отсутствия реакции на внешние

раздражители в 1-й группе ($2,1 \pm 0,06$ мин.) достоверно отличалось от этого показателя во 2-й группе = $1,2 \pm 0,07$ минут ($p < 0,001$). Во 2-й группе, несмотря на короткое время проведения ТПЯ, в 39 случаях потребовалось дополнительное введение пропофола, средняя доза составила $87,9 \pm 7,98$ мг.

Таблица. Сравнение частоты интраоперационных побочных эффектов анестезии в группах севофлурана и пропофола.

Показатели	Количество случаев, (% в группе)	
	Группа 1 (n= 40)	Группа 2 (n=40)
Апноэ не более 30 с.	20 (50)	7 (17,5)*
Психомоторное возбуждение	3 (7,5)	3 (7,5)
Отсроченное пробуждение, менее 10 баллов по шкале Альдрета	0 (0)	16 (40)*
Тошнота и рвота при пробуждении	0 (0)	1 (2,5)

* $P < 0,05$ при сравнении с 1-й группой (критерий χ^2)

Гемодинамических нарушений в двух группах на момент окончания анестезии не регистрировалось:

В 1-й группе: $SpO_2 = 98,3 \pm 0,14\%$; ЧСС = $76,4 \pm 2,29$ уд/мин; АДср. = $77,0 \pm 1,79$ мм. рт. ст.

Во 2-й группе: $SpO_2 = 98,3 \pm 0,15\%$; ЧСС = $74,3 \pm 1,44$ уд/мин; АДср. = $80,3 \pm 1,89$ мм. рт. ст.

Других клинически значимых побочных эффектов и осложнений не наблюдалось.

Выводы. Отсроченное восстановление в группе внутривенной анестезии было связано с необходимостью введения дополнительных болюсов препарата.

Апноэ во время индукции чаще наблюдалось в группе ингаляционной анестезии и связано с особенностью метода быстрой индукции при вдыхании максимальной концентрации севофлурана.

Таким образом, 2 альтернативных метода анестезии – ингаляционный и внутривенный – можно использовать безопасно, эффективно и с минимальными побочными эффектами при проведении кратковременных и малотравматичных хирургических вмешательств в ЭКО, таких, как ТПЯ.

ИНТРАНАЗАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДЕКСМЕДЕТОМИДИНА ДЛЯ ПРЕМЕДИКАЦИИ ПРИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И.Л. Ушаков¹, Д.В. Меньщиков¹, В.В. Ильин¹, В.И. Потиевская²

¹Клиника «Москворечье», Москва, Россия

²ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Россия

Введение. В России в настоящее время показанием для применения дексмедетомидина является седация пациентов легкой или умеренной степени, проводимая в отделениях интенсивной терапии. В то же время дексмедетомидин является одним из перспективных препаратов, широко используемых за рубежом в анестезиологии, в том числе для премедикации перед оперативным вмешательством и для процедурной седации, причем наряду с традиционной внутривенной инфузией применяется также интраназальное введение. К преимуществам последнего способа относится неинвазивность, простота введения препарата, что обеспечивает больший комфорт для пациента.

Цель исследования. Определение эффективности и безопасности интраназального применения дексмедетомидина для премедикации у пациентов при гинекологических вмешательствах.

Материал и методы. Всего обследовано 20 пациенток, подвергавшихся гинекологическим операциям в клинике «Москворечье». У всех пациенток анестезиологический риск соответствовал умеренной степени по классификации МНОАР (3 балла). Средний возраст обследованных составил $41,5 \pm 2,0$ лет. 12 пациенткам в качестве премедикации вводился дексмедетомидин (Дексдор) в дозе 50 мкг (0,5 мл раствора, 100 мкг/мл) интраназально за 40-60 минут до оперативного вмешательства (1 группа). 8 пациенткам с целью премедикации внутримышечно введено 2 мл (2мг) бромдигидрохлорфенилбензодиазепина (Феназепам) за 40-60 минут до хирургического вмешательства (2 группа). Исследовались следующие параметры: АД (САД, ДАД), ЧСС, уровень тревоги во время предоперационного осмотра анестезиологом и через 40-60 минут после введения препаратов. Уровень тревоги оценивался с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). В соответствии с 1 частью этой шкалы (оценка уровня тревоги) использовался опросный лист, в котором 0-7 баллов соответствовали отсутствию тревоги, от 8 до 11 и более баллов – ее нарастающему уровню. Для оценки различий между группами применяли U-критерий Манна-Уитни, для определения значимости динамики показателя внутри групп – критерий Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов [25%; 75%].

Результаты. Полученные данные представлены в виде таблицы.

Влияние премедикации дексмететомидином и феназепамом на гемодинамические показатели и уровень тревоги пациентов перед лапароскопическими операциями (Me: [25; 75%])

Показатели	До введения дексмететомидина	После введения дексмететомидина	До введения феназепама	После введения феназепама
ЧСС в 1 мин.	83 [78,5; 91,5]	71 [64; 80]*	80 [72; 90,5]	77,5 [73; 80]
САД, мм рт.ст.	128,5 [121; 130,5]	116 [114; 120]*	130 [115; 137]	122,5 [109,5; 128,5]
ДАД, мм рт.ст.	77,5 [71; 83,5]	70 [68,5; 78,5]	82,5 [70; 86,5]	74,5 [68; 79]
Уровень тревоги, баллы	7,5 [8,5; 12,5]	1,5 [0,75; 5]*	8 [6; 10]	4 [1,5; 6]*

Примечание: * различия достоверны по сравнению с исходными данными, $p < 0,05$

У всех пациенток после премедикации был достигнут уровень седации, соответствующий 0(-1) баллов по Ричмондской шкале седации-возбуждения (RASS). Достоверных различий между группами по оценке уровня тревоги не выявлено.

После премедикации отмечалось достоверное снижение тревожности пациентов ($p=0,005$ для 1 группы и $p=0,018$ для 2 группы). САД и ЧСС достоверно снизились через 49 ± 4 минут после интраназального введения дексмететомидина ($p=0,02$ и $p=0,008$ соответственно), что обусловлено в большей мере анксиолитическим действием препарата. При этом ни у кого из обследованных не наблюдалось брадикардии или гипотензии. В группе пациентов, получавших феназепам, изменения гемодинамических показателей недостоверны.

Выводы. Применяемый с целью премедикации интраназально дексмететомидин не оказывает неблагоприятного влияния на частоту сердечных сокращений и артериальное давление, а также достоверно уменьшает уровень тревоги у пациенток перед гинекологическими оперативными вмешательствами. Использование дексмететомидина в дозе 50 мкг однократно интраназально не вызывало отрицательных побочных эффектов и дало возможность отказаться от дополнительного внутримышечного введения седативных средств.

Выполненное нами пилотное исследование позволило получить положительный опыт интраназальной премедикации дексмететомидином. Применение дексмететомидина в отечественной анестезиологии имеет большие перспективы и может быть обосновано после проведения более углубленных и масштабных исследований.

В.И. Потиевская¹, И.Л. Ушаков²

¹ГБОУ ДПО РМАПО, ²Клиника «Москворечье», Москва, Россия

Введение. Выбор метода анестезии при проведении инвазивных процедур ВРТ определяется прежде всего безопасностью для женщины и отсутствием отрицательного влияния на яйцеклетки. В связи с этим закономерно должны предъявляться особые требования к препаратам для проведения анестезии. В настоящее время в клинике ЭКО наиболее распространены 2 вида анестезии: внутривенная с использованием пропофола и ингаляционная с севофлураном. В то же время получены данные, что пропофол накапливается в фолликулярной жидкости, и суммарная доза этого препарата должна быть ограничена. Таким образом, на первый план выходит ингаляционная анестезия, которая благодаря возможности использования современных анестетиков, лишенных токсичности галотана, позволяет обеспечить безопасность вмешательства. Кратковременность процедур ЭКО порождает тенденцию к сокращению методов мониторинга состояния пациенток во время анестезии, однако необходимо помнить, что не существует «маленьких наркозов», и контроль адекватности анестезии и анальгезии является необходимым условием успеха.

Цель исследования. Определение наиболее безопасной методики анестезии для обеспечения хирургических манипуляций в рамках ВРТ.

Материал и методы. В проспективное исследование были включены 57 пациенток в возрасте от 22 до 43 лет с массой тела 50-100 кг, относящихся к I – III классу риска по ASA, которым проводилась трансвагинальная пункция яичников под ультразвуковым наведением в клинике «Москворечье», Москва.

С помощью слепого отбора пациентки были разделены на 2 группы. В первой группе (n=28) пациенткам проводилась ингаляционная анестезия севофлураном при сохраненном спонтанном дыхании по методике быстрой индукции. Во второй группе (n=29) проводилась внутривенная седация пропофолом, анальгезия фентанилом. Интра- и послеоперационный мониторинг наряду с общепринятым мониторингом безопасности включал контроль глубины седации (Entropy™) и определения индекса хирургического стресса (SPI) (опция мониторов CARESCAPE GE Healthcare). Кроме того, была проведена ретроспективная оценка репродуктивного успеха после циклов ВРТ у 67 пациенток, у которых была использована методика ингаляционной анестезии севофлураном в сравнении с 222 пациентками, у которых выполнялась внутривенная анестезия пропофолом с добавлением фентанила. В качестве критериев оценки использовались следующие показатели: частота наступления беременности, частота неразвивающихся беременностей, процент родов.

Результаты. Пробуждение пациенток после окончания пункции яичников и прекращения введения анестетика в группе севофлурана составило в среднем

8,5,0±0,5 минут, независимо от продолжительности и массы тела пациенток. В группе пропофола время восстановления сознания составило в среднем 14,0±2,0 минуты в зависимости от времени проведения пункций, массы тела и суммарной дозы препарата (различие достоверно, $P<0,05$). Таким образом, у пациенток, которым проводилась ингаляционная анестезия севофлураном, пробуждение и восстановление психомоторной функции происходили быстрее, чем после седации с использованием пропофола. В условиях анестезии севофлураном была достигнута более ранняя активизация, и выписка пациенток из стационара состоялась уже через 1 час после проведения трансвагинальной пункции яичников.

При мониторинговании уровня энтропии кроме энтропии ответа (RE) и энтропии состояния (SE) мы вычисляли также новый параметр – вариабельность энтропии ($VE = RE-SE/RE \times 100\%$), отражающий стабильность анестезии. VE оказался выше в группе пропофола по сравнению с севофлураном в периоды индукции и извлечения яйцеклеток ($P<0,05$), однако не наблюдалось достоверных различий между группами в период пробуждения. Этот факт может свидетельствовать о более стабильной глубине анестезии при использовании ингаляционного анестетика севофлурана.

При ретроспективном анализе результатов ВРТ и метода анестезии за период с 2011 г. по 2012 г. было обнаружено, что наступление беременности в группе внутривенной методики составило 31,7%, в группе ингаляционной анестезии – 29,1%, т.е. достоверных различий между группами не отмечалось. Случаи неразвивающейся беременности отмечены только группе пропофола и составили 5,5%.

Таким образом, в группе севофлурана все наступившие беременности закончились родами, а в группе пропофола родов было 26,2% , что составило 82,6% от числа наступивших беременностей в этой группе. Результаты данного наблюдения свидетельствуют о необходимости дальнейшего контроля и сравнительной оценки исхода ВРТ при различной фармакологической нагрузке.

Выводы. Сравнение методик ингаляционной анестезии на основе севофлурана и внутривенной анестезии на основе пропофола, используемых при трансвагинальной пункции яичников в клинике ВРТ, определило преимущество применения ингаляционной анестезии. Эти преимущества позволяют проводить индукцию на спонтанном дыхании и управлять глубиной анестезии, обеспечивая седацию, анальгезию и акинезию. Мониторинг SPI и энтропии позволяет повысить уровень безопасности анестезиологического обеспечения при инвазивных процедурах ЭКО.

ОПТИМАЛЬНЫЕ СРОКИ ВКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК В ПРОТОКОЛЫ ВРТ ПОСЛЕ РАНЕЕ НЕЭФФЕКТИВНЫХ ПРОГРАММ

К.Ю. Сагамонова, С.В. Ломтева, К.Г. Савикина, Е.С. Бугримова, М.В. Левченко, С.М. Арабаджан, А.С. Андрущенко, Л.Ю. Шабанова, Э.Ю. Мелконов

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

Введение. По современным данным эффективность программ ВРТ не превышает 40%, что предполагает необходимость включения в последующие протоколы примерно 60% женщин, лечение которых возможно только с применением экстракорпорального оплодотворения (ЭКО, ИКСИ и др.). Оптимизация лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий включает в себя широко известные и используемые протоколы гонадотропной стимуляции, технику пункции фолликулов и аспирации ооцитов, методы культивирования эмбрионов и их переноса в полость матки. Однако вопрос о сроках включения пациенток в последующие протоколы ВРТ после ранее неэффективных программ остается дискуссионным.

Цель исследования. Определить оптимальные сроки включения в протоколы ВРТ пациенток с ранее неэффективными программами.

Материал и методы. В исследование были включены пациентки, проводившие лечение бесплодия различного генеза с использованием программ ВРТ. Учитывались данные только тех пациенток, которые включались в повторные циклы ВРТ (273 женщины – с целью проведения 2-й программы ВРТ, 67 – 3-й программы, 21-4-й программы). Проведен ретроспективный анализ медицинской документации с целью изучения временных интервалов, прошедших у пациенток между программами ВРТ с благоприятными и неблагоприятными исходами. В зависимости от исходов программ ВРТ пациентки были разделены на 2 клинические группы: 1 группу составили 99 женщин с положительными исходами повторных программ ВРТ (клинически подтвержденная беременность), 2 группу – 174 обследуемых с отсутствием беременности после повторных программ.

Результаты. Установлено, что интервал между программами в исследуемых группах колебался от 1 до 32 менструальных циклов. Оценивались исходы повторных программ ВРТ и периоды между программами (через 1, 2, 3 и т.д. менструальных циклов). Установлено, что наибольшее количество благоприятных исходов программ ВРТ (из 99 беременных – у 56 (56,6%)) регистрировалось при проведении повторных программ через 2-5 менструальных циклов после предшествующих неудачных попыток. При минимальном временном промежутке после неудачных программ ВРТ (1 менструальный цикл) беременности наступили у 4 (4%) пациенток. В интервале от 13 до 32 месяцев после предшествующих программ ВРТ положительные исходы были зарегистрированы у 14 (14,1%)

женщин. Остальные 25 (25,3%) успешных повторных программ ВРТ пришлось на период 6-12 месяцев после предшествующих протоколов.

Выводы. Интервал между программами ВРТ для пациенток с неудачными предшествующими попытками играет определенную роль в эффективности лечения. По-видимому, для восстановления функциональной активности яичников и матки после предшествующей гонадотропной стимуляции яичников необходимо не менее двух менструальных циклов. В связи с этим наиболее оптимальным периодом для включения пациенток в повторные протоколы ВРТ, по-нашему мнению, является 2-5 месяцев после предшествующих попыток.

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ И Фолликулярными кистами яичников в протоколе ЭКО

И.К. Богатова, Н.В. Антропова

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иваново, Россия

Введение. Частота доброкачественных образований яичников у пациенток, вступающих в программу ЭКО, составляет от 7 до 20%. Из них в 80% случаев диагностируются фолликулярные кисты яичников. Оптимальными в подготовке больных с функциональными кистами яичников к ЭКО являются малоинвазивные методы лечения, направленные на сохранение овариального резерва. Не ясно, проводить ли лечение фолликулярных кист эстроген-гестагенными препаратами до протокола; в каких случаях и когда следует прибегать к трансвагинальной пункции (TVР) кисты?

Цель исследования. Усовершенствовать алгоритм ведения женщин с фолликулярными кистами яичников и бесплодием в программе ЭКО.

Материал и методы. В исследование включены 155 женщин с бесплодием и фолликулярными кистами яичников. Всем пациенткам с целью консервативного лечения назначались эстроген-гестагенные препараты в течение менструального цикла. У 52(33,5%) пациенток после лечения кисты отсутствовали. Им проведен протокол ЭКО с агонистами гонадотропин-релизинг гормона (аГнРГ) (30 женщин) и протокол с антагонистами гонадотропин-релизинг гормона (антГнРГ) (22 женщины). У 103(66,5%) женщин фолликулярные кисты после лечения не регрессировали. TVР кисты в день назначения аГнРГ выполнена 22-м из 103 женщин. TVР кисты перед стимуляцией суперовуляции яичников в протоколе ЭКО с применением антГнРГ – 20 из 103 женщин. Десенситизация гипофиза на фоне фолликулярных кист яичников проводилась 61-й из 103 женщин. При отсутствии регресса кисты к началу стимуляции суперовуляции выполнялась ее пункция. С целью выбора оптимальной тактики ведения женщин с кистами

проведен сравнительный анализ эмбриологических, экономических показателей и исходов беременностей у пациенток, которым выполнен протокол с агонистами и с антагонистами ГнРГ.

Результаты. На основании проведенных исследований установлено, что всем пациенткам с бесплодием и фолликулярными кистами яичников перед программой ЭКО рекомендованы эстроген-гестагенные препараты в течение менструального цикла. В случае регресса кисты следует начать программу ЭКО с с антГнРГ, так как эффективность протоколов с антГнРГ и аГнРГ сравнима (маточная беременность – 14 (46,7%) и 8 (50,0%) женщин соответственно, $p > 0,05$). При отсутствии регресса целесообразно начать десенситизацию гипофиза на фоне фолликулярной кисты. При исчезновении фолликулярной кисты на фоне аГнРГ проводится стимуляция суперовуляции яичников. При сохранении кисты выполняется TVP образования в день начала стимуляции суперовуляции.

Выводы. Тактика, при которой TVP фолликулярной кисты выполняется перед десенситизацией гипофиза, не имеет преимуществ по частоте наступления беременности. Снижена частота эмбрионов на стадии бластоцисты, что уменьшает вероятность криоконсервации эмбрионов. Эта тактика затратнее из-за необходимости выполнения всем пациенткам TVP кисты яичника.

Тактика, при которой выполняется TVP кисты перед стимуляцией суперовуляции яичников в протоколе ЭКО с применением антГнРГ, имеет более низкую частоту наступления беременности, а также высокую стоимость протокола.

Исходя из приведенных данных, обе тактики исключены из алгоритма ведения пациенток с бесплодием и фолликулярными кистами яичников в протоколе ЭКО.

ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ С ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМИ ПАЦИЕНТАМИ В ЭМБРИОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ

Н.И. Сесина^{1,2}, К.В. Краснопольская², К.М. Исакова²

¹ГБУЗ МО МОНИАГ, Москва, Россия

²Международная клиника «Семья» (Биооптима), Москва, Россия

Введение. На сегодняшний день ВРТ являются основным методом реализации репродуктивной функции у ВИЧ инфицированных супружеских пар, которая предотвращает инфицирование ВИЧ-негативного партнера в дискордантных парах, кросс контаминацию инфекции в конкордантных парах и обеспечивает рождение здорового ребенка.

Цель исследования. Обеспечение безопасной и эффективной работы с ВИЧ-инфицированными пациентами в условиях рутинной работы эмбриологической лаборатории.

Материал и методы. За период с января 2014 по май 2016 гг. проведено всего 3304 нативных циклов из них 46 циклов у конкордантных и дискордантных пар с ВИЧ-инфекцией, что составляет 1,4% от всех проведенных циклов.

Произведено 1240 переносов криоконсервированных эмбрионов, из которых 11 ВИЧ-инфицированным пациентам, что составило 0,9% от общего количества. Криоконсервировано 25 образцов спермы ВИЧ-инфицированных пациентов, что составляет 13% от всех криоконсервированных образцов эякулята.

Результаты. Частота наступления беременности у ВИЧ-инфицированных пациентов в нативных циклах составила 11,1%. Частота наступления беременности после переноса криоконсервированных эмбрионов ВИЧ-инфицированных пациентов составила 45%. В результате проделанной работы разработаны рекомендации проведения программ ВРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов в условиях рутинной работы эмбриологической лаборатории. Разработана и проверена система организации внутрिलाбораторной работы, позволяющая разграничить потоки пациентов с гемоконтактными инфекциями и обычных пациентов и обеспечивающая безопасность работы персонала. Организовано хранение криоконсервированного биоматериала (сперматозоидов, эмбрионов) ВИЧ-инфицированных пациентов. Определены внутрिलाбораторные критерии контроля качества работы.

Выводы. В рутинной деятельности эмбриологической лаборатории возможно совмещение работы с обычными и ВИЧ-инфицированными пациентами с помощью временных разграничений, обеспечивающее безопасность и эффективность программ ВРТ.

ОСОБЕННОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ЭКО У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

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

ГБУЗ МО МОНИИАГ Московский областной исследовательский институт акушерства и гинекологии, Москва, Россия

Введение. Реализация репродуктивной функции у ВИЧ-инфицированных пациентов является важной медико-социальной задачей, призванной обеспечить рождение здоровых детей у этого контингента больных и предотвратить инфицирования партнера. Признано, что методы вспомогательной репродукции в полной мере способны решить эти задачи, они широко используются для обеспечения репродуктивных потребностей. Вместе с тем, данные международных исследований указывают на низкую частоту беременностей в программах ЭКО у ВИЧ-инфицированных по сравнению с негативными пациентами, имеющими сопоставимые параметры репродуктивного потенциала. Объяснения этому факту носят предположительный характер. В нашей стране опыт использования программ ЭКО для реализации репродуктивной функции у ВИЧ-инфицированных пациентов немногочисленный и разрозненный, что диктует необходимость проведения дополнительных исследований.

Цель исследования. Оценить эффективность программ ЭКО у ВИЧ-инфицированных супружеских пар.

Материал и методы. Программы ЭКО были проведены у 51 супружеских пары, инфицированных ВИЧ. При этом 29,4% конкордантные пациенты, 70,58 % дискордантные, из них 33,3% инфицирована женщина, 37,2% инфицирован мужчина. Возраст пациентов составил: женщины 29-35 лет, мужчины 29-37 лет. Инфекционный статус: 71,8% инфицированных женщин имели 3-ю субклиническую стадию заболевания (РНК менее 20 коп/мл, СД4+ более 400кл/мкл), 28,1% – 4А в стадии стойкой компенсации (РНК менее 20 коп/мл, СД4+ более 380 кл/мкл), 47,05 % мужчин имели 3-ю стадию (РНК менее 20 коп/мл, СД4+ более 400кл/мкл), 23,5 % 4А в стадии компенсации (РНК менее 20 коп/мл, СД4+ более 380 кл/мкл). 100 % женщин и мужчин получали антиретровирусную терапию. У 43,7% женщин определены нормальные показатели овариального резерва, 43,7% повышенные, 12,5% сниженные показатели. У 67,6% мужчин диагностирована нормозооспермия. Программа ЭКО проведена после предварительного обследования пациентов, регламентированного приказом МЗ РФ 107 н от 2012г. Всем ВИЧ-инфицированным мужчинам проведено тестирование РНК вируса в сперме. Программы ЭКО проводили по общепринятым принципам, используя правила, представленные в приказе. Оплодотворение проводили методом ИКСИ, переносили не более двух эмбрионов.

Результаты. Состояние овариального резерва ВИЧ-инфицированных (n=28) было оценено как перспективное для проведения программ ЭКО. Так, среди ВИЧ-инфицированных нормальные и высокие параметры резерва выявлены у 87,5% женщин, среди ВИЧ-негативных у 89,4%, что давало возможность прогнозировать частоту наступления беременности не менее 30% на попытку ЭКО. Протоколы стимуляции, доза ГТ в день и на курс лечения не различалось. Были получены сопоставимые данные по числу растущих фолликулов и ооцитов МII (214 и 208 соответственно). Выраженные различия были получены в показателях эмбриогенеза у ВИЧ-позитивных и негативных больных. На третий день культивирования эмбрионов категории А было 6,4% и 9,8% среди позитивных и негативных женщин соответственно. % бластоцист составил 18,0% и 25% соответственно. Консервировано 10,9% и 32,2% бластоцист соответственно. Частота наступления беременности после переноса двух эмбрионов составила у ВИЧ-негативных пациенток 15,5 % на попытку лечения у позитивных 11,1%. Анализ причин низкой частоты беременности, проведенный среди забеременевших и не забеременевших ВИЧ-позитивных пациенток показал, что неуспех лечения коррелируется с длительностью приема АРВТ и характером терапии, причем эти показатели коррелируются между собой.

Выводы. Эффективность программ ЭКО ниже у ВИЧ-инфицированных пациенток, что, по нашим данным, может быть обусловлено худшими показателями эмбриогенеза. Из возможных причин низкой эффективности программ ЭКО выявлена корреляция с длительностью инфицирования и длительностью АРВТ, однако патогенетические механизмы влияния указанных

факторов на репродуктивную систему ВИЧ-инфицированных женщин не известны и требуют дальнейших исследований.

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА МУЖЧИНЫ НА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ПРОГРАММЫ ЭКО У ПАЦИЕНТОК С ТРУБНЫМ ФАКТОРОМ БЕСПЛОДИЯ

М.С. Ефимова, В.Е. Полумисков

Институт репродуктивной медицины, Алматы, Республика Казахстан

Введение. Вклад мужчины в результативность программы ЭКО широко обсуждается в современной литературе. Выделены наиболее важные прогностические факторы, такие, как возраст, метод оплодотворения, оксидативный стресс, параметры спермограммы и уровень ДНК-фрагментации сперматозоидов. (Brincat, Catania, 2015). По мнению Fishel (2000), Elizur (2007), ИКСИ является более эффективным, чем традиционная инсеминация, позволяя достичь более высокого количества и качества эмбрионов за счет снижения риска отсутствия оплодотворения. Кроме того, ряд авторов указывает на увеличение уровня ДНК-фрагментации сперматозоидов у мужчин старше 40 лет (Alshahrani, Aqarwal, 2014). Таким образом, выбор метода оплодотворения в программах ВРТ у пациентов, где возраст мужчины более 40 лет при нормальных показателях спермограммы, является нерешенной задачей.

Цель исследования. Сравнить эмбриологические и клинические результаты программы ЭКО у пациенток с трубным фактором бесплодия в зависимости от возраста мужчины.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ эмбриологических протоколов пациентов, проводивших лечение методом ЭКО в Институте репродуктивной медицины, г. Алматы в 2015-2016 гг. Все пациенты были с трубным фактором бесплодия. В программе ЭКО пациенты поделены на 2 группы. Первую группу составили 75 пациенток с трубным фактором, которым проведена программа ЭКО и у которых возраст мужчины был моложе 40 лет. Вторую группу составили 80 пациенток с трубным фактором бесплодия, при возрасте мужчины более 40 лет, которым также была проведена программа ЭКО. Третью группу составили 72 пациентки, возраст супруга у которых превышал 40 лет, которые проводили лечение методом ИКСИ ПИКСИ, но дополнительно имели и трубный фактор бесплодия. Статистическая оценка достоверности различий между группами проводилась с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты. Пациентки всех трех групп были сопоставимы по возрасту, длительности бесплодия, уровню АМГ, количеству полученных ооцитов и числу переносимых эмбрионов. У мужчин всех трех групп были сопоставимы такие показатели спермограммы, как концентрация и процент подвижных форм сперматозоидов (PR, ВОЗ 2010). Достоверные различия обнаружены при анализе

процента нормального оплодотворения. Процент нормального оплодотворения во второй группе ниже, чем в первой – 80,6% в сравнении с 83,6% (NS). Пациенты из третьей группы, которым выполнялось ПИКСИ, имели самый высокий процент нормального оплодотворения – 88,7%, несмотря на возраст мужчин в этой группе более 40 лет. Различия между первой и третьей группами статистически достоверны ($p < 0,05$) Частота имплантации максимальна в первой группе – 34,72%, во второй группе – 22,58% ($p < 0,05$) В третьей группе ЧИ составила 20,19%, ($p < 0,05$). Частота наступления беременности (ЧНБ) также максимальна в первой группе – 38,6% на перенос. В группах, где возраст мужчины был старше 40 лет, наблюдается снижение ЧНБ (26,25% и 19,44% на перенос во второй и третьей группе соответственно).

Выводы. С увеличением возраста мужчины снижается результативность программ ЭКО у пациентов с трубным фактором бесплодия и нормальными показателями спермограммы (ВОЗ 2010). Можно предположить, что это связано с повышением уровня ДНК-фрагментации сперматозоидов у мужчин в старших возрастных группах. Необходимы дальнейшие исследования.

ВЛИЯНИЕ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВРТ

Д.М. Обидняк, А.М. Гзгзян, Д.А. Ниаури

Кафедра Акушерства, гинекологии и репродуктологии Санкт-Петербургского Государственного Университета, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Исследовать влияние гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста в зависимости от пути его введения в программах переноса размороженных эмбрионов у пациенток с повторным применением ВРТ в анамнезе.

Дизайн. Проспективное контролируемое рандомизированное исследование.

Материал и методы. После получения одобрения локального этического комитета в исследование включены 130 женщин в возрасте от 32 до 40 лет. Критериями включения являлись: указание на 2 и более неэффективные попытки имплантации в анамнезе, вне зависимости от фактора бесплодия, хорошее качество перенесенных эмбрионов по классификации Гарднера в предыдущих программах ВРТ, наличие витрифицированных эмбрионов.

Критериями исключения являлись: наличие маточного фактора: аномалии полового аппарата; синдром Ашермана, «тонкий эндометрий» – толщина эндометрия в день переноса эмбрионов менее 7 мм; а также подтвержденные хромосомные абберации плода в предшествующих беременностях. Пациентки были рандомизированы на 3 группы: 1) группа исследования №1 (N=40): гранулоцитарный КСФР (Филграстим, 30 млн. МЕ, 1 мл) вводился внутриматочно

катетером для инсеминации за 5 дней до переноса эмбрионов; 2) группа исследования № 2 (N=30): гранулоцитарный КСФР(Филграстим, 30 млн. МЕ, 1 мл) вводился подкожно однократно в день эмбриотрансфера ; 3) группа контроля: без введения препарата (N=60). Пациентки в трех группах статистически не отличались по возрасту, индексу массы тела, количеству неэффективных попыток в анамнезе, соотношению факторов бесплодия. Во всех случаях эмбрионы витрифицированы на стадии бластоцисты на 5-е сутки после трансвагинальной пункции фолликулов. Подготовка эндометрия проводилась по стандартизованному протоколу заместительной гормональной терапии на фоне мониторинга роста эндометрия: с 3 дня цикла эстрадиола валерат 2 мг 3 раза в день, поддержка лютеиновой фазы – микронизированный прогестерон вагинально в суточной дозе 800 мг. Перенос жизнеспособных эмбрионов хорошего качества производился на 6 сутки назначения прогестерона. Эффективность проводимого лечения оценивалась по частоте наступления клинической беременности (регистрация отчетливого сердцебиения по данным ультразвукового исследования). Статистический анализ проведен с использованием критерия согласия X².

Результаты. Клиническая беременность в группе исследования №1, 2 и группе контроля достоверно отличалась и составила 37,5% (15/40); 46,6% (14/30); 26,6% (16/60) соответственно (6,43; 3,89; (p <0,05)). Статистически значимые различия получены при сравнении частоты имплантации: в группе исследования № 1 – 31,2%, в группе исследования № 2 – 38,6%, в группе контроля – 19,8% (5,98; 3,83; (p <0,05)). Нежелательных явлений ни у одной пациентки не отмечено.

Выводы. Рекомбинантный гранулоцитарный КСФР человека повышает частоту имплантации и клинической беременности в программах переноса размороженных эмбрионов; наиболее эффективным является подкожный путь введения рекомбинантного гранулоцитарного КСФР человека; для объективизации полученных результатов исследование будет продолжено.

ВРТ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ И МИОМЕ МАТКИ

В.Ю. Смольникова, Е.А. Калинина, А.Е. Мартынова, А.Х. Дударова

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

Наружный генитальный эндометриоз встречается у 5-10% женщин репродуктивного возраста, частота его выявления при лапароскопии, в том числе проводимой с целью уточнения причины бесплодия, колеблется от 20 до 50%. Средний возраст женщин при установлении диагноза составляет 27,2 ± 7,5 лет, начала заболевания – 20,1 ± 6,8 лет. При выработке плана ведения данной категории пациенток следует учитывать возраст женщины, продолжительность бесплодия, наличие боли и стадию заболевания. Несомненно, первым

этапом является эндоскопическая диагностика, биопсия (при необходимости), хирургическое вмешательство с удалением пораженной ткани (кист яичников, лазеро-, крио- или термодеструкция очагов эндометриоза, разделение спаек) с максимальным сохранением яичниковой ткани.

Подавление функции яичников после оперативного лечения с целью восстановления репродуктивной функции при I-II стадиях НГЭ неэффективно и может быть предложено пациентке только при необходимости последующего использования методов ВРТ. Кумулятивная частота наступления беременности в течение первого года ожидаемого зачатия, а именно после завершения комбинированного лечения НГЭ, не превышает 50% даже при минимальных формах эндометриоза и снижается на 4% каждый последующий год даже при благоприятном прогнозе реализации репродуктивной функции. При более тяжелой стадии поражения кумулятивная частота наступления беременности, как правило, не превышает 20%. Тактика ведения пациенток после оперативного лечения должна быть активной, т.к. шансы на наступление беременности максимальны в первые 6-12 месяцев после операции. У женщин до 35 лет с проходимыми маточными трубами и фертильной спермой мужа на наступление беременности отводится 12-18 месяцев. Отслеживается овуляция, при отсутствии результата – отказ от выжидательной тактики и проведение внутриматочной инсеминации спермой мужа или донора, что значительно увеличивает частоту наступления беременности и родов, особенно при использовании препаратов гонадотропинов для стимуляции овуляции. После 3-4 циклов стимуляции и инсеминации вероятность зачатия характеризуется эффектом плато, поэтому после нескольких неудачных циклов рекомендуется переходить к лечению с использованием методов ВРТ.

Лапароскопическая цистэктомия рекомендована при размерах кист более 3 см с целью уточнения диагноза, уменьшения риска инфекции, улучшения доступа к созревающим фолликулам при проведении трансвагинальной пункции яичников в программе ЭКО, исключения отрицательного воздействия содержимого кисты на процессы овуляции и оплодотворения. Вместе с тем необходимо учитывать высокую вероятность снижения овариального резерва. С учетом высокой частоты рецидивирования кист, риском снижения овариального резерва женщинам репродуктивного возраста следует рекомендовать использование методов ВРТ в самые короткие сроки после оперативного лечения, т.ч. и с целью криоконсервации ооцитов или эмбрионов и последующего использования собственного генетического материала для реализации репродуктивной функции.

Широко дискутируемой проблемой в аспекте применения методов ВРТ является влияние миомы матки на фертильность, т.к. среди обращающихся в отделения ЭКО женщины с данной патологией составляют от 15 до 30%. Само наличие миомы матки далеко не всегда негативно влияет на наступление беременности. Дополнительными факторами, снижающими эффективность использования методов ВРТ является сочетание нескольких факторов бесплодия, возраст женщины, снижение овариального резерва (худший ответ на стимуляцию, низкое качество ооцитов и эмбрионов).

Убедительные данные о негативном влиянии субсерозных миом на частоту имплантации, клинической беременности, прерывания, родов живым плодом в результате использования методов ВРТ, отсутствуют. Абсолютными показаниями для консервативной миомэктомии перед ЭКО является наличие субмукозных узлов независимо от их количества, размеров, гистотипа; наличие миомы с центрипетальным ростом, деформирующей полость матки; шеечное и перешеечное расположение миоматозных узлов. Данные литературы относительно влияния интрамуральных миоматозных узлов, не деформирующих полость матки миом, на исход программ ВРТ неоднозначны. Наиболее дискуссионным является определение критерия «клинической значимости», т.е. соотношения числа, размеров, локализации узлов, при которых миомэктомия должна быть выполнена в обязательном порядке.

На базе отделения вспомогательных репродуктивных совместно с отделениями оперативной гинекологии и 1-м патологоанатомическим отделением НЦАГиП имени Кулакова В.И. была выполнена работа, целью которой являлась оптимизация подготовки пациенток с миомами матки с учетом особенностей рецептивности эндометрия. В цикле, предшествующем ЭКО, в амбулаторных условиях проводилась биопсия эндометрия в середине лютеиновой фазы с помощью аспирационной кюретки Pipelle, с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптатов. Оценивались морфологические и молекулярные маркеры рецептивности в поверхностном эпителии и железах эндометрия, в строме и эндотелии сосудов эндометрия.

По результатам исследования, включавшего 154 пациентки, было выявлено, что у женщин с интрамуральной миомой матки более 2,5 см, расположенной ближе 5 ммк границе с эндометрием, имеются нарушения рецептивности эндометрия в виде снижения уровня клеток с развитыми пиноподиями, низкой экспрессии LIF (лейкемия ингибирующий фактор) в сочетании с высокой экспрессией эстрогеновых рецепторов в эпителиальном слое эндометрия, а также слабой экспрессии VEGF-A (сосудистый эндотелиальный фактор роста – А) в сочетании с выраженной экспрессией CLDN-5 (клаудин-5) в эндотелии сосудов эндометрия, что может считаться предиктором неудачной попытки ЭКО и являться показанием для лапароскопической миомэктомии перед проведением программы ЭКО.

Репродуктивное поведение женщин в настоящее время характеризуется тем, что многие из них в силу социальных причин откладывают деторождение на более поздний срок репродуктивного периода. Это ведет к увеличению доли пациенток с гинекологической патологией, преимущественно миомой матки и эндометриозом, что обуславливает необходимость индивидуализированного подхода к лечению бесплодия у данной группы пациенток.

ОСЛОЖНЕНИЯ ВРТ. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Е. Анат. Калинина

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

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) добились огромных успехов за последние 30 лет в результате значительного увеличения частоты наступления беременности. Тем не менее этот процесс неразрывно связан с определенными рисками и осложнениями.

Целый ряд особенностей, связанных с гормональной индукцией суперовуляции, пункцией фолликулов, с наступившей в результате лечения беременностью, могут приводить к определенным негативным последствиям.

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) является осложнением, возникающим вследствие стимуляции суперовуляции при проведении программы ЭКО. Симптомы, связанные с СГЯ, могут варьировать в различной степени: от легкой до крайне тяжелой. Частота СГЯ варьирует от 0,5% до 33% при различных схемах стимуляции овуляции. Первичная профилактика – лучшее лечение СГЯ (выбор «мягких» протоколов стимуляции с низкой курсовой дозой гонадотропинов; ЭКО в ЕЦ; замена триггера овуляции, отказ от введения чХГ; криоконсервация (витрификация) эмбрионов с последующим переносом в полость матки в нестимулированном цикле; введение анТн-РГ 0,75 мг/пк однократно, или 0,25 мг/пк в течение 4-5 дней после ТВП; IVM (in vitro maturation) – ранний забор и дальнейшее культивирование in vitro незрелых ооцитов).

Многоплодная беременность является прямым следствием технологии ВРТ – переноса нескольких эмбрионов с целью повышения вероятности наступления беременности. Пути решения: селективный перенос 1 эмбриона в полость матки; преимплантационный генетический скрининг (ПГС) с целью определения генетически здорового эмбриона; редукция эмбрионов при многоплодной беременности).

Многочисленные проведенные исследования показали, что частота спонтанного прерывания беременности после ЭКО/ИКСИ не выше общепопуляционной. Показано, что проведение процедуры ИКСИ не оказывает статистически значимого влияния на процесс вынашивания беременности.

Риск возникновения эктопической беременности при проведении программ ВРТ несколько выше общепопуляционного (1-1,6%) и достигает 5%. Пути решения: селективный перенос 1 эмбриона в полость матки; преимплантационный генетический скрининг (ПГС) с целью определения генетически здорового эмбриона; ограничение использования схем индукции суперовуляции с антиэстрогенами; активная позиция по наблюдению за пациентками после переноса эмбрионов и выявлению внематочной беременности на ранних сроках.

Перекрут придатков матки – достаточно редкое осложнение, встречающееся примерно 1:5000 циклов (0,1-0,2 % случаев). Во время проведения ТВП яичников

существует риск развития кровотечения, риск травмировать матку, яичники, кишечник, мочевого пузыря, мочеточники или крупные сосуды. ТВП обязательно должна производиться опытным врачом, проекция иглы должна четко отражаться на мониторе, а УЗ-аппарат должен быть снабжен функцией цветного доплеровского картирования с целью идентификации сосудов.

Таким образом, не существует способа лечения той или иной патологии, полностью лишённого побочных действий, рисков и связанных с ними осложнений. Лечение бесплодия методом ЭКО не является исключением и сопряжено с определенными рисками. Кроме рассмотренных, существует еще много проблем у пациентов, страдающих бесплодием и вынужденных прибегать к методам ВРТ. Это психологическое состояние людей, не имеющих детей, когда подчас длительное нерезультативное лечение приводит к психологическим срывам и дезадаптации человека. Изучение этой проблемы крайне важно.

ЭКО является эффективным методом, способным преодолеть многие проблемы, связанные с бесплодием, и помочь супружеским парам родить живого, здорового ребенка. О всех возможных рисках и осложнениях пациенты должны быть информированы врачом до начала лечения методов ВРТ. Важно помнить, что большинство женщин, проходящих лечение, имеют благоприятный исход и достигают наступления беременности, а также рождения здорового ребенка.

ИНДУКЦИЯ СУПЕРОВУЛЯЦИИ И ГОРМОНАЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕКРЕСТНОГО ДИЗАЙНА СТИМУЛЯЦИИ ДОНОРОВ ООЦИТОВ СО 2 И 12 ДНЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Н.В. Корнилов¹, И.И. Федоренко²

¹Клиника репродукции и генетики «NGC», кафедра акушерства и гинекологии им С.М. Давыдова, СЗМАМЗРФ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

²Клиника репродукции и генетики «NGC», кафедра акушерства и гинекологии №2, СЗМАМЗРФ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Публикации последнего времени выявили возможность стимуляции во второй фазе менструального цикла с указанием на ряд определенных преимуществ. Овариальная стимуляция доноров с перекрестным дизайном, когда один донор участвует и в экспериментальной, и в сравнительной группе, высоко гомогенная модель для сравнительного исследования. Это первое, известное нам, сравнительное изучение возможности стимуляции доноров во второй фазе менструального цикла

Цель исследования. Сравнение количества полученных ооцитов при стимуляции донора ооцитов с традиционно 2-3-го дня менструального цикла и стимуляции с 12-14 дня цикла (экспериментальная группа). Вторичная

задача – определение расхода гонадотропных препаратов на стимуляцию, продолжительность стимуляции в группах

Материал и методы. Исследование одобрено этическим комитетом СЗМАМЗРФ им. И.И. Мечникова. 16 доноров ооцитов участвовали дважды в программе. Один раз – в группе экспериментальной и в другой раз – в группе сравнения. Распределение, какая группа для донора была первая в последовательности, устанавливался, рандомизацией. Промежуток между стимуляциями не менее трех месяцев. Группа сравнения получала препарат корифоллитропин альфа 150мг на 2-3 дмц. Антагонист ГнРГ 0,25мг фиксированно с 6 дня стимуляции. От результата УЗ мониторинга на 7-8 день стимуляции добавление дозы гонадотропинов ежедневного применения осуществляли по 150-225 МЕ до дня триггера. Группа экспериментальная с 12-14 дмц получала так же корифоллитропин альфа 150мг. Антагонист ГнРГ при стимуляции во вторую фазу не вводили. Контроль ЛГ гормона 1-2 раза в конце стимуляции. Также с 7-8 дня добавляли 150-225 МЕ гонадотропинов, если было необходимо по данным УЗ мониторинга. Триггер в обеих группах при достижении трех и более фолликулов диаметра больше 18мм агонистом ГнРГ 0,1мг.

Результаты. Средний возраст доноров ооцитов – 24,4 года. Различий в группах не получено.

Количество ооцитов при пункции 16,8 в экспериментальной и 17,4 в группе сравнения. Доза гонадотропинов, добавленных с 7-8 дня стимуляции, 307,5 МЕ и продолжительность стимуляции 9,7 дня эксперимент и 358,5 МЕ и 9,5 дня соответственно в группе сравнения. Достоверных отличий не получено, что подтвердило гипотезу отсутствия различий в группах

Выводы. Стимуляция в экспериментальной группе по результатам полученных ооцитов, расход гонадотропинов и продолжительность стимуляции не отличалась от традиционной стимуляции в первую фазу цикла. Не отмечено значительного подъёма гормона ЛГ и других признаков лютеинизации в группе эксперимента при отсутствии введения антагонистов ГнРГ, что согласуется с данными (Kuang и соавторы), но требует дальнейшего подтверждения.

ГОРМОНАЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ СТИМУЛЯЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ – КОМУ ОН ПОКАЗАН?

Е.А. Калинина, М.А. Зима, Д.В. Широкова, Т.Н. Самохвалова, Н.А. Веряева, Л.В. Измайлова, А.А. Гусарева

Клиника репродуктивного здоровья АРТ-ЭКО, Москва, Россия

Введение. Гормональный мониторинг роста фолликулов в процессе стимуляции суперовуляции в последнее время отходит на второй план, уступая место ультразвуковому мониторингу. Однако важность контроля уровня

прогестерона и эстрадиола на день введения триггера овуляции для выбора правильной дальнейшей тактики ведения пациентки, увеличения кумулятивной частоты наступления беременности и снижения риска осложнений трудно переоценить.

Цель исследования. Целью настоящего исследования было выявить группу пациентов, для которых использование гормонального мониторинга дает ощутимые преимущества.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 883 циклов стимуляции суперовуляции у женщин, проходивших лечение методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в клинике АРТ-ЭКО в 2012-2014гг., сопровождавшихся гормональным и ультразвуковым мониторингом. Учитывался базальный уровень эстрадиола и прогестерона, а также уровень этих гормонов на день введения триггера. На выходе оценивались: суммарная доза гонадотропинов, количество спунктированных фолликулов, количество полученных ооцитов, эмбрионов, частота использования эмбрионов (перенесенных и криоконсервированных), частота отмены переноса (стратегия freeze all), частота наступления беременности, частота прерывания беременности, частота возникновения синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), кумулятивная частота наступления беременности.

Результаты. По уровню прогестерона на день введения триггера циклы были разделены на 2 группы – 1 группа (n=792, P<4.77 нмоль/л) и 2 группа (n=91, P≥4.77 нмоль/л). Группы не различались по среднему возрасту пациенток, анамнезу, номеру попытки ЭКО, методу оплодотворения. Из-за риска развития СГЯ и для предотвращения возможного негативного воздействия повышенного уровня прогестерона на эндометрий у пациентов 2-й группы перенос отменялся в 3,8 раза чаще, чем у пациентов 1 группы. Частота наступления беременности в «свежем» цикле была сравнима в обеих группах, однако кумулятивная частота наступления беременности была значительно выше во 2-й группе, и составила 66,7% (против 53,3% в 1-й группе, P=0,005).

Выводы. Гормональный мониторинг стимуляции суперовуляции остается важным вспомогательным методом. Рекомендуется его использование для пациентов группы риска по развитию СГЯ, а также для пациентов множественными неудачами ЭКО. Уровень прогестерона на день введения триггера может являться важным маркером для определения последующей тактики ведения – перенос в свежем цикле или «freeze all», при этом кумулятивная частота наступления беременности не только не снижается, но увеличивается.

ВЛИЯЕТ ЛИ УРОВЕНЬ ПРОГЕСТЕРОНА В ДЕНЬ ПОЛУЧЕНИЯ ООЦИТОВ НА ЧАСТОТУ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЭКО?

*М.Б. Аншина, А.А. Смирнова, Н.Л. Шамугия, Д.О. Жорданидзе,
С.И. Рижинашвили, А.Р. Торчинов, С.А. Сергеев, Д.А. Корнеев*

Центр репродукции и генетики «ФертиМед», Москва, Россия

Вопрос о том, связан ли повышенный уровень сывороточного прогестерона в позднюю фолликулярную фазу стимулированного цикла с частотой наступления беременности и исходами циклов ВРТ, является предметом многочисленных дискуссий. Многие клиницисты очень сомневаются в наличии связи между повышенным уровнем прогестерона и вероятностью наступления беременности, поэтому не используют в своей практике гормональный мониторинг. Другие, напротив, считают повышение уровня прогестерона важным фактором для прогноза отрицательного исхода ЭКО и рекомендуют стратегию отложенного переноса и замораживания эмбрионов при концентрации прогестерона свыше 1.5-2.0 нг/мл в день введения триггера. Кроме того, в ряде исследований выявлено благоприятное влияние высокого уровня прогестерона на частоту наступления беременности у пациенток с нормальным или высоким овариальным резервом. В частности, Orvieto и соавт. (2013) обнаружили тенденцию к повышению частоты наступления беременности в группе пациенток с высоким уровнем прогестерона в день получения ооцитов.

Целью настоящего исследования было изучение взаимосвязи между уровнем прогестерона в день пункции яичников и частотой наступления клинической беременности после ЭКО.

Материал и методы исследования. Проведено ретроспективное исследование исходов программ ЭКО/ИКСИ, выполненных в Центре репродукции и генетики «ФертиМед» в период с января 2011 г. по январь 2016 г.

В исследование были включены 1046 пациенток репродуктивного возраста (средний возраст $34,3 \pm 5,2$ года) с трубно-перитонеальным или мужским фактором бесплодия и нормальным овариальным резервом: 8-15 антральных фолликулов в обоих яичниках по данным УЗИ, концентрация АМГ от 1,5 до 8,0 нг/мл. Стимуляцию яичников проводили с помощью стандартных схем: длинный или короткий протокол с агонистом ГнРГ или протокол с антагонистом ГнРГ. В качестве индукторов суперовуляции использовали рекомбинантный ФСГ и чМГ, для финального созревания фолликулов вводили чХГ в дозе 10000 МЕ. Трансвагинальную пункцию фолликулов выполняли через 35-36 часов после введения чХГ. Непосредственно в день пункции яичников у всех пациенток брали кровь для определения сывороточного уровня прогестерона.

Перенос одного или двух эмбрионов осуществляли на третьи либо пятые сутки после оплодотворения. Среднюю концентрацию прогестерона сравнивали в группах пациенток, у которых наступила и не наступила беременность.

Результаты. Среднее значение уровня прогестерона в день пункции яичников составило $7,19 \pm 6,29$ нг/мл. Частота наступления клинической беременности в исследуемой когорте пациенток составила 42,8% (448/1046). В группе женщин, у которых диагностирована клиническая беременность, средняя концентрация прогестерона составила $7,05 \pm 6,13$ нг/мл, в группе с отрицательным исходом – $7,24 \pm 6,39$ нг/мл. Различие статистически не достоверно ($P=0,62$).

Выводы. Не выявлено взаимосвязи между исходом ЭКО и уровнем прогестерона в день пункции фолликулов, что ставит под сомнение стратегию отложенного переноса и замораживания эмбрионов.

ТЕСТ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИ-МЮЛЛЕРОВА ГОРМОНА – КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

И.И. Гузов¹, Е.Ю. Печерина¹, А.В. Ружанская², С.А. Евгина², Е.Ю. Гвоздик²

¹ООО «Лаборатории ЦИР», ²ООО «Бекмен Культер», Москва, Россия

Введение. АМГ – один из лучших индикаторов овариального резерва, в том числе по сравнению с ФСГ или эстрадиолом. Помимо высоких показателей корреляции уровня АМГ и числа фолликулов, в отличие от других маркеров, не наблюдается значительных колебаний уровня АМГ в сыворотке в течение или между менструальными циклами, что значительно облегчает исследование. Тест на определение АМГ широко используется во всем мире, в том числе в России, в связи с чем актуальной является валидация референсных интервалов (РИ) для российской популяции. До настоящего времени все исследования АМГ выполнялись методом ручного микропланшетного иммунофлюоресцентного анализа – АМН Gen II Elisa, РИ для которого были разработаны для европейской популяции без учета возраста. В 2016 г. в России тест на определение АМГ будет доступен в автоматическом формате (Access AMH, анализатор Access 2/DxI 600/800, Beckman Coulter Inc.), РИ для которого с учетом возраста были получены на американской популяции и приведены в инструкции к тесту. Целью данного исследования являлось подтверждение на российской популяции возрастных РИ, приведенных в инструкции к автоматическому набору Access AMH, клинической значимости результатов, полученных методом Access AMH, сравнение результатов двух методов.

Материал и методы. В исследование включено 174 женщины во возрасте от 18 до 61 года, соответствующих критериям включения и исключения, прошедших процедуру УЗИ, и 23 мужчины от 18 до 40 лет. Сыворотки были проанализированы методом Access AMH ($n=220$, анализатор Access 2, Beckman Coulter Inc.) и методом АМН Gen II Elisa ($n=40$). Результаты оценивались с помощью программы статистической обработки данных MedCalc.

Результаты. Было показано значительное отличие медиан концентраций АМГ в сыворотке для женщин с достаточным числом фолликулов и единичными фолликулами, нг/мл: 2,6 (1,6–3,4; 95% CI) vs 1.15 (0.6–1.7; 95% CI), средний возраст по подгруппам – 35.4 лет. Продемонстрировано снижение уровня концентрации АМГ с возрастом (коэффициент корреляции 0.81, $P < 0.0001$; $n = 197$); в диапазоне от 18 до 61 года. Определены медианы в возрастных подгруппах, нг/мл: 26–30 лет: 3.08 (0.8.7, 95% CI; $n = 17$); 31–35 лет: 2.5 (0.00–6.9, 95% CI; $n = 52$); 36–40 лет: 1.62 (0.00–5.5, 95% CI; $n = 44$); 41-45 лет: 0.4 (0.00–3.1; 95% CI; $n = 35$) и > 46 лет: 0.02 (0.00–0.8, 95% CI; $n = 12$). Для мужчин старше 18 лет медиана составила 6.02 нг/мл (0.82–11.93, 95% CI; $n = 23$). Было показано наличие выраженной зависимости между методами Access АМН и АМН Gen II Elisa: коэффициент корреляции 0.96 (0.92–0.98, 95% CI; $P < 0.0001$; $n = 40$), коэффициент линейной регрессии 0.93 (0.92–0.98, 95% CI; $P < 0.0001$; $n = 40$).

Заключение. Данное исследование подтвердило клиническую значимость теста АМН Access для определения овариального резерва и базовые РИ, приведенные в инструкции Access АМН.

РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВРТ В РАЗРЕЗЕ ВЫСОКОГО УРОВНЯ ЭСТРАДИОЛА

С.Н. Гукасян, Г.З. Достигебян, О.В. Шурыгина, А.Г. Заруднева

ЗАО "Медицинская компания ИДК", кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

Введение. В настоящее время в мировой научной литературе большое внимание уделяется индивидуализации протоколов ведения пациенток с различными нозологиями с целью профилактики синдрома гиперстимуляции - СГЯ (данные ASRM и ESHRE). На данный момент ни один из протоколов стимуляции не может быть назван с полной уверенностью «универсальным» с точки зрения профилактики СГЯ в полном объеме. Одним из самых достоверных критериев СГЯ является количество фолликулов в яичниках (более 15) и уровень эстрадиола более 10000 пмоль/мл. В подавляющем большинстве случаев оба данных критерия коррелируют между собой, что сразу определяет дальнейшую тактику ведения супружеской пары – сегментацию цикла с последующим криопереносом.

Однако в ряде случаев мы имеем дело с высоким уровнем эстрадиола на день назначения триггера и ростом 10 и менее фолликулов.

И в подавляющем большинстве случаев у данных пациенток перенос эмбрионов проводился (ввиду отсутствия других ранних признаков гиперстимуляции).

Ввиду актуальности данного вопроса возникла идея оценки эффективности программ ВРТ в разрезе уровня эстрадиола и количества фолликулов в клинической практике.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 400 амбулаторных карт пациенток, проходящих лечение путем ВРТ (ЭКО и ЭКО с ИКСИ) в «Медицинской компании ИДК – Мать и Дитя» в 2014-2016 гг. Проведена выборка более 90 амбулаторных карт пациенток, прошедших лечение методом ВРТ с высоким уровнем эстрадиола и количеством фолликулов и ооцитов при ТВП менее 11.

Контрольной группой являлась группа из 100 пациенток с сопоставимо высоким уровнем эстрадиола, но с ростом более 15 фолликулов, и в данной группе пациенток всем проводилась сегментация цикла с последующим криопереносом.

Средний возраст пациенток первой группы составлял 32,4 года, второй группы – 33,6 года, длительность бесплодия в обеих группах также была сопоставима и составляет от 2 до 7 лет.

Результаты. Частота наступления беременности на перенос в обеих группах у пациенток была высокой и составляла более 40%, в группе пациенток с переносом эмбрионов с количеством ооцитов 11 и менее ЧНБ составляет 43,7%, а в группе пациенток с сегментацией цикла – более 70%.

Выводы. При высоком уровне эстрадиола и малом количестве ооцитов при трансвагинальной пункции фолликулов (менее 11) частота наступления беременности гораздо ниже, чем при сегментации цикла, что обязывает нас не проводить перенос эмбрионов в похожих случаях, а рекомендовать сегментацию программы ВРТ.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПОЛУЧЕНИЯ НЕЗРЕЛЫХ ООЦИТОВ В ПРОГРАММЕ ЭКО

Е.А. Калинина, А.Е. Донников, Н.П. Макарова, И.В. Владимирова

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

Введение. Несмотря на совершенство современных схем стимуляции суперовуляции при лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), проблема получения незрелых ооцитов остается актуальной как с научной, так и с клинической точки зрения. В связи с низкой фертилизацией незрелых гамет (5-10%) зачастую происходит прерывание дальнейшей терапии методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), что влечет за собой как психологические травмы, так и экономические потери. Прогнозирование получения незрелых ооцитов может позволить проводить лечение и планировать эмбриологическую тактику еще на этапе подготовки пациентки к проведению программы ЭКО. Только такой подход может обеспечить достижение максимального результата лечения бесплодия — наступление клинической беременности и рождение здорового ребенка.

Материал и методы. В настоящее время в ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» разработана диагностическая панель для генотипирования пациенток с высоким риском получения незрелых половых клеток (патент на изобретение №2577712). В качестве потенциальных молекулярно-генетических предикторов степени зрелости полученных ооцитов исследуются полиморфные локусы генов: AMHR2(-482 A>G) [rs 2002555]; LHCGR 935 A>G (Asn312Ser) [rs 2293275]; ESR2 G>A [RsaI] [rs 4986938]; LHCGR 872 A>G (Asn291Ser) [rs 12470652]. Предикция исходов стимуляции суперовуляции позволит пациенткам с высоким риском получения незрелых гамет заранее осуществить выбор клиники для лечения бесплодия, основываясь на возможности проведения инкубации и дозревания ооцитов.

В качестве лечебной терапии для снижения риска получения незрелых половых клеток будет использована инновационная программа подготовки яичников к стимуляции суперовуляции — прием инозитол никотината (миоинозитол). Данный препарат представляет собой витамин B8 — один из 9 стереоизомеров шестиатомного спирта инозитола. Инозитол никотинат и его производные выступают как важные передатчики сигнала во внутриклеточных сигнальных каскадах в форме различных инозитолфосфатов и фосфатидинозитоловых липидов, участвуя в регуляции уровней внутриклеточного кальция, в клеточном морфогенезе и цитогенезе, в синтезе липидов, в создании клеточных мембран и в росте клеток. Участие миоинозитола в передаче сигнала от рецептора инсулина и осуществлении эффектов ЛГ, ФСГ обеспечивает более полное вызревание ооцитов. Проспективное, контролируемое, рандомизированное исследование показало, что миоинозитол улучшает функциональное состояние ооцитов у пациентов (Venturella et al., 2012). Инозитол никотинат и его производные необходимы для осуществления эффектов гонадопропин-рилизинг гормона, ЛГ и ФСГ, тем самым оказывая положительное влияние на функционирование репродуктивной системы и фертильность (инвазия трофобласта при закреплении бластоцисты, функции яичников, ооцитов, плаценты).

Результаты. Применение инозитол никотината у пациенток с высоким риском получения незрелых ооцитов до программы стимуляции суперовуляции может существенно повысить частоту получения зрелых (пригодных для оплодотворения и последующего дробления) ооцитов, тем самым увеличить эффективность лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий.

ПОДДЕРЖКА ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ ЦИКЛА: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ДАННЫХ

Ю.А. Колода, Н.М. Подзолкова

Кафедра акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва, Россия

Лютеиновая фаза определяется как период между овуляцией и менструацией или овуляцией и беременностью. После контролируемой индукции суперовуляции и пункции фолликулов в программе ЭКО концентрация эстрадиола и прогестерона снижается, что обуславливает необходимость лютеиновой поддержки индуцированного цикла. Суть лютеиновой поддержки заключается в добавлении различных препаратов для обеспечения имплантации. Причинами дефицита лютеиновой фазы в программах ВРТ является удаление в процессе аспирации фолликулярной жидкости значительного количества клеток гранулезы, длительное подавление выработки эндогенных гонадотропинов аналогами ГнРГ, введение овуляторных доз ХГЧ, подавляющих продукцию эндогенного ЛГ, и сверхфизиологические концентрации прогестерона и эстрадиола в лютеиновой фазе, что приводит к снижению секреции ЛГ. Все эти факторы обуславливают необходимость поддержки лютеиновой фазы в программах ВРТ.

Давно доказано, что добавление прогестерона по сравнению с плацебо/отсутствием терапии повышает частоту клинической беременности, прогрессирующей беременности и родов живым плодом. Проведены многочисленные исследования по сравнению различных препаратов прогестерона. Различий по эффективности между внутримышечными и интравагинальными формами прогестерона не выявлено ни в свежих циклах, ни в циклах криопереноса. Крупный мета-анализ показал отсутствие значимых различий по клиническим исходам между пероральными и интравагинальными препаратами прогестерона, однако дидрогестерон до сих пор не зарегистрирован для использования в программах ВРТ. Учитывая тот факт, что концентрация прогестерона в сыворотке крови не отражает его концентрацию в эндометрии, особенно при вагинальном пути введения препаратов, а также циклический характер секреции прогестерона и выраженные колебания его концентрации каждые 4-5 часов, проводить гормональный мониторинг лютеиновой фазы не рекомендуется.

Вопрос добавления эстрогенов в качестве лютеиновой поддержки остается спорным. Поддержка лютеиновой фазы с помощью препаратов ХГЧ в стандартных протоколах ЭКО продемонстрировала равную эффективность по сравнению с препаратами прогестерона, однако использование ХГЧ сопровождается значимым повышением риска развития синдрома гиперстимуляции яичников, поэтому в настоящее время используется редко. Однократное или многократное введение агонистов ГнРГ для поддержки лютеиновой фазы может привести к повышению частоты клинической беременности и родов живым плодом. Учитывая прямое действие агонистов ГнРГ на развитие эмбриона, необходимо большее количество данных по безопасности в отношении детей, рожденных при использовании этого метода поддержки. Продолжает обсуждаться вопрос о методах поддержки в циклах, где в качестве триггера вводили аГнРГ. Несмотря на хорошие результаты, полученные при использовании низких доз ХГЧ в таких циклах, необходимо проведение более крупных исследований для более четкого определения дозы препаратов, режима введения и безопасности такой поддержки.

БЕДНЫЙ ОТВЕТ ЯИЧНИКОВ

IVM У ПАЦИЕНТОК С НЕУДАЧАМИ ЭКО ПО ПРИЧИНЕ ОТСУТСТВИЯ ЗРЕЛЫХ ООЦИТОВ ИЛИ ИХ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

А.А. Смирнова, С.А. Сергеев, М.Б. Аншина

Центр репродукции и генетики «ФертиМед», Москва, Россия

Введение. Далеко не каждая попытка ЭКО приводит к наступлению беременности и рождению ребенка. Во многих случаях причиной неудачи являются неполноценность эмбриона или неготовность эндометрия к имплантации. Реже встречаются неудачи на этапе оплодотворения ооцитов. Внедрение техники ИКСИ позволило решить большую часть проблем, связанных с отсутствием оплодотворения. Однако даже при использовании метода ИКСИ оплодотворение не происходит у 1-3% пациентов. Возможными причинами могут быть дефекты созревания ооцита и незрелость его цитоплазмы. Одним из методов преодоления этой проблемы является дозревание ооцитов *in vitro* (IVM). Техника получения незрелых ооцитов из антральных фолликулов диаметром менее 14 мм также позволяет решить проблему отсутствия ответа на стимуляцию у пациенток с нормальным или избыточным овариальным резервом, не отвечающих на стандартные и высокие дозы гонадотропинов.

Цель исследования. Изучить исходы ЭКО с IVM у пациенток с отсутствием ответа на стимуляцию яичников, отсутствием ооцитов или отсутствием оплодотворения в предыдущих попытках ЭКО/ИКСИ.

Материал и методы. В Центре репродукции и генетики «ФертиМед» программа ЭКО с IVM была выполнена 6 пациенткам по следующим показаниям: в 2 случаях отсутствовал ответ на стимуляцию яичников, в 2 случаях после стандартной стимуляции яичников все ооциты были получены незрелыми, у 2 пациенток в предыдущих попытках ЭКО не было оплодотворения. Возраст пациенток составил от 27 до 37 лет, у 2 пациенток попытка ЭКО была первой, у 4 пациенток в анамнезе было от 2 до 4 попыток ЭКО. Для инициации созревания фолликулов всем пациенткам назначали рФСГ в дозе 150 МЕ/сутки в течение 3-7 дней, начиная со 2-3-го дня цикла, ХГЧ в дозе 10 000 МЕ вводили подкожно при достижении лидирующим фолликулом диаметра 10-12 мм. Пункцию фолликулов делали через 39 часов после введения ХГЧ. Полученные комплексы были помещены в среду для IVM (Sage, Cooper Surgical Company, США) с добавлением ФСГ+ЛГ (Мерионал, ИБСА, Швейцария) с итоговой концентрацией 75 мЕД/мл. Перенос эмбрионов осуществляли на стадии дробления.

Результаты. В общей сложности было выполнено 6 программ ЭКО с IVM у 6 пациенток. После аспирации фолликулов получено от 5 до 13 ооцитов, во всех случаях хотя бы 1 ооцит дозрел до стадии МII, и было получено от 1 до 5 эмбрионов, пригодных для переноса и криоконсервации. Всего выполнено 5 переносов: 3 оо

свежими эмбрионами и 2 – с витрифицированными. Беременность наступила у двух пациенток.

Выводы. Таким образом, IVМ позволяет решить сложные проблемы, связанные с отсутствием оплодотворения и нарушением созревания ооцитов.

ДВОЙНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ЯИЧНИКОВ: ТРУДНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОДХОДОВ К СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ ПРИ СНИЖЕННОМ ОВАРИАЛЬНОМ РЕЗЕРВЕ

С.В. Никитин ¹, И.Б. Архангельская ¹, Д.П. Камилова ², А.А. Феоктистов¹

¹ Клиника «Мать и дитя: Санкт-Петербург», Россия

² Клиника «Мать и дитя: Кунцево», Россия

Введение. Исследования Ваerwald A.R. и соавт. (2003) позволили несколько приблизиться к решению вопроса стимуляции яичников в циклах проведения ЭКО/ИКСИ у женщин со сниженным овариальным резервом и «бедным» ответом. Kuang Y. и соавт. (2014), Martinez F. и соавт. (2014), Moffat R. и соавт. (2014), Ubaldi F.M. (2016) предполагают повышение эффективности ЭКО/ИКСИ в циклах «двойных» стимуляций.

Цель исследования. Сравнить результаты «двойных» стимуляций в протоколах сантагонистами и в «шанхайском» протоколе с «традиционно» стимулированными антагонистами циклами ЭКО/ИКСИ у женщин со «сниженным» овариальным резервом и «бедном» ответе.

Материалы и методы исследования. В исследование с сентября 2014 года по май 2016 были включены 57 женщин среднего возраста 42,1±4,1 года с уровнем АМГ ниже 0,9 нг/мл. Первую группы (n=21) составили пациенты, которым со 2-го дня цикла подкожно вводился корифоллитропин-альфа, и вторая стимуляция в цикле проводилась, начиная с 4-го дня после пункции фолликула/ов введением комбинации рекомбинантных человеческих фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов 300 и 150 МЕ соответственно. При обеих стимуляциях при диаметре доминантного/ых фолликула/ов 13 мм начинали введение 0,25 мг антагониста-ГнРГ цетрореликс подкожно каждые 24 часа до дня введения аналога ГнРГ трипторелин 0,2 мг. Во вторую группу (n=17) были включены женщины, которым проводилось ЭКО/ИКСИ в «шанхайском» протоколе. Третью группу (n=19) составили женщины, которым ЭКО/ИКСИ проводилось в «традиционно» стимулированном антагонистами цикле. Во всех случаях проводилась витрификация 3-дневных эмбрионов и отсроченный перенос (или планирование) криоконсервированных эмбрионов в цикле гормонозаместительной терапии.

Результаты. Не было достоверных отличий в количестве ооцит-кумулясных комплексов и ооцитов MII при «двойной» стимуляции и стимуляции в «шанхайском» протоколе. Общее количество ооцитов MII при «двойных»

стимуляциях с антагонистами отличалось от «традиционной» стимуляции с антагонистами – $3,33 \pm 2,13$, $2,43 \pm 1,54$ и $1,8 \pm 0,6$ ооцита соответственно. В циклах переноса криоконсервированных эмбрионов наступили 2 (из 7) беременности в первой группе пациентов, 2 (из 5) беременности во второй группе. В третьей группе одна беременность в цикле ЭКО/ИКСИ в естественном цикле после цикла проведения без ответа стимуляции яичников.

Выводы. Проведение стимуляции яичников в лютеиновой фазе при «двойной» стимуляции и в «шанхайском» протоколе позволяет значительно увеличить количество ооцитов по сравнению с одной только стимуляцией в «традиционном» протоколе в одном менструальном цикле. Возможно, проведение «двойной» стимуляции с антагонистами и в «шанхайском» протоколе повысит частоту наступления беременности в циклах проведения ЭКО/ИКСИ.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГИПООВАРИАЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВРТ

А.Г. Бурдули, К.У. Алиева

ФГБУ НЦАГИП им. В.И. Кулакова, Москва, Россия

Проблема неудовлетворительного ответа на гормональную стимуляцию при проведении циклов ВРТ остается актуальной. Среди научного сообщества нет единого мнения о критериях гипоовариального ответа. Согласно критериям ESHRE (The Bologna criteria; A.P. Ferraretti и соавт. , 2011), слабый ответ яичников при проведении стимуляции суперовуляции может быть предположен при сочетании 2 из 3 следующих параметров: 1) поздний репродуктивный возраст (старше 40 лет) или любой из факторов риска бедного овариального ответа; 2) неудовлетворительный ответ на стимуляцию в анамнезе; 3) низкий овариальный резерв (с учетом уровня антимюллерова гормона и числа антральных фолликулов). Пациентка также может быть отнесена к группе слабого овариального ответа при отсутствии других параметров, если в анамнезе было получено неудовлетворительное число ооцитов при максимальной стимуляции в двух циклах.

Вышеизложенные критерии могут быть использованы для прогнозирования исходов программы ВРТ, для выделения относительно однородных групп пациентов из общего числа женщин, которым проводится программа ЭКО. Однако все же существует определенная негомогенность в данной популяции женщин. В группу бедного овариального ответа могут быть включены пациентки как разного возраста, так и с разным овариальным резервом. Поэтому группой авторов в составе Poseidon Group в 2016 году была предложена новая концепция неудовлетворительного прогноза ответа яичников на стимуляцию суперовуляции.

Согласно этой концепции, пациенты со слабым овариальным ответом могут быть разделены на 4 группы. Каждая из групп обладает разными шансами на успех при проведении программ ВРТ.

В первую и вторую группы входят женщины (1-я группа возраст до 35 лет, 2-я группа – старше 35 лет) с сохраненным овариальным резервом (свыше 5 антральных фолликулов, уровень АМГ $\geq 1,2$ нг/мл) и с бедным или субоптимальным ответом яичников на стимуляцию.

Третью и четвертую группы (3-я группа возраст до 35 лет, 4-я группа – старше 35 лет) составляют женщины с исходными низкими параметрами овариального резерва (менее 5 антральных фолликулов, уровень АМГ $\leq 1,2$ нг/мл).

Несомненным преимуществом данной концепции является учет таких факторов, как возраст пациентки и соответствующей данной возрастной группе частоты анэуплоидии. Также принимается во внимание ответ яичников на высокие дозы гонадотропинов, поэтому вводится новый термин – «гипоответ», учитывающий использование более высоких доз гонадотропинов или увеличение времени стимуляции для получения удовлетворительного числа ооцитов.

Введение новой категории «субоптимального ответа» также позволяет выделить важную группу пациентов из общей группы женщин с «бедным ответом». Для субоптимального ответа яичников характерно получение от 4 до 9 ооцитов, которое ассоциировано в данной возрастной группе с более низкой частотой живорождений по сравнению с женщинами с нормальным «овариальным ответом» (10-15 ооцитов).

Использование новой концепции стратификации женщин с гипоовариальным ответом яичников может быть полезным как для прогнозирования исходов ВРТ, так и для выделения более гомогенных популяций из общего числа женщин с «бедным ответом» яичников для последующего включения в научные исследования.

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ УНДЕКАНОАТОМ ТЕСТОСТЕРОНА НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКО-ИКСИ У ЖЕНЩИН С БЕДНЫМ ОТВЕТОМ ЯИЧНИКОВ

С.Ю. Калинин¹, Г.Ж. Мсхалая², М.А. Малышева², Ю.А. Тишова¹, Т.С. Сухачева², В.В. Залетова²

¹ Кафедра эндокринологии РУДН, Москва, Россия

² Медицинская клиника репродукции МАМА, Москва, Россия

Введение. Бедный ответ яичников на стимуляцию в программах ВРТ является одной из сложнейших задач, с которой сталкиваются репродуктологи. Для увеличения вероятности беременности применяются различные методики, в частности, применение андрогенов перед программой ЭКО.

Цель исследования. Оценить эффективность терапии тестостероном ундеканоатом (пероральная форма) на вероятность клинической беременности и родов у женщин с бедным ответом яичников, прошедших ЭКО-ИКСИ.

Материал и методы. Были включены 128 женщин с бедным ответом яичников, диагностированным на основании рекомендаций Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (Болонских критериев). Пациенты были поделены на 2 группы: группа лечения (77 женщин) и группа контроля (51 женщина). Группе лечения назначался препарат тестостерона ундеканоат 40 мг ежедневно на протяжении минимум 40 дней (в среднем 51 день) до начала стимуляции в протоколе ЭКО. Статистический обсчет проводился с использованием пакеты прикладных программ Statistica 12 (Statsoft Inc, США). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. При сравнении количественных данных двух независимых групп использовался U-тест Манна-Уитни и двухсторонний точный критерий Фишера. Отличия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. До начала терапии не было отличий в базовых характеристиках пациенток между группами. Не отмечалось статистического отличия в стартовой или суммарной дозе назначенных гонадотропинов между группами. В группе лечения наблюдалось увеличение количества полученных зрелых ооцитов 2 [1; 3] по сравнению с группой контроля 1 [1;2], хотя разница не достигла статически значимого отличия. Частота клинической беременности (из расчета на проведенный цикл ЭКО) была достоверно выше в группе лечения и составила 24,7%, в группе контроля – 7,8% ($p=0,018$). Частота рождения ребенка составила 18% в группе лечения и только 5,9% в группе контроля ($p=0,06$).

Группа лечения была поделена на 3 подгруппы в зависимости от возраста: 1 подгруппа – моложе 35 лет (20 пациентов), 2 подгруппа – 35-39 лет (26 пациентов), 3 подгруппа включала пациенток 40 лет и старше (31 пациентка). Для каждой из подгрупп оценивалась вероятность клинической беременности и родов (из расчета на проведенный цикл ЭКО): 1 подгруппа – 45% и 100%, 2 подгруппа – 35% и 55,6%, 3 подгруппа 3,2% и 0%, соответственно.

Выводы. Терапия тестостероном ундеканоатом может увеличивать результативность программы ЭКО у женщин с бедным ответом яичников. Частота клинической беременности и рождения ребенка значительно снижена у женщин 40 лет и старше, такой группе пациенток, возможно, требуется более длительный прием препаратов тестостерона для увеличения эффекта терапии.

ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВРТ

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ НЕИНВАЗИВНОЙ ОЦЕНКИ ДИНАМИКИ РАЗВИТИЯ ЭМБРИОНОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ

*О.В. Шурыгина^{1,2}, А.А. Байзарова², А.А. Чудинова², О.В. Краснова²,
Е.А. Корюкина², В.А. Пекарев², М.Т. Тугушев^{1,2}, Е.В. Белова², Н.В. Сараева^{1,2}*

¹ ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики, Самара, Россия

² ЗАО «Медицинская компания ИДК», Самара, Россия

Введение. Современные методы вспомогательных репродуктивных технологий позволяют сегодня предоставить пациентам возможность переноса одного эмбриона с сохранением других эмбрионов отличного и хорошего качества с целью отсроченного переноса. Классические системы культивирования эмбрионов только с морфологической оценкой эмбрионов в течение культивирования являются явно недостаточными для осознанного переноса одного эмбриона, имеющего наибольший потенциал к имплантации. Только сочетанное использование внешней оценки качества эмбрионов, а также анализа морфодинамики и морфокинетики эмбриона делают наш выбор качественным и более доказательным.

Цель исследования. Неинвазивный метод непрерывного видеонаблюдения за развитием эмбрионов позволил клиникам ВРТ увеличить долю переносов одного эмбриона, не связанную с прямыми медицинскими показаниями. Следствием такой тактики является снижение уровня многоплодной беременности и, соответственно, акушерских рисков при вынашивании беременности.

Материал и методы. В практике лаборатории ВРТ ЗАО «Медицинская компания ИДК» с 2013 г. по 2015 г. проведено 457 циклов ВРТ (ЭКО, ИКСИ, ЭКО/ИКСИ) с использованием системы видеонаблюдения за развитием эмбрионов.

Результаты. Доля переносов одного эмбриона за этот период (5eSET+5SET) возросла с 36,2 % (2013 г.) до 52% (2015 г.). Показатели частоты беременности (ЧНБ) составил 48,7% (2013), 45,9% (2014 г.), 47,4% (2015), частоты имплантации (ЧИ) 36,4% (2013 г.), 35,3% (2014 г.), 37% (2015 г.) при снижении показателя многоплодной беременности 15,7 % (2013 г.), 14,4% (2014 г.), 10,4% (2015 г.).

Выводы. Таким образом, неинвазивный метод селекции эмбрионов в программах ВРТ позволяет сохранять высокие показатели ЧНБ и ЧИ при низком уровне многоплодной беременности и избежать высокого уровня многоплодной беременности и акушерских потерь при переносе одного эмбриона в программах ВРТ.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ОТБОР СПЕРМАТОЗОИДОВ – ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МЕТОД ПОВЫШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ПРОГРАММ ICSI

О.В. Краснова, О.В. Шурыгина, Е.А. Корюкина, А.А. Чудинова, Е.В. Белова,
А.А. Байзарова

ЗАО Медицинская компания «ИДК», Самара, Россия

Введение. Развитие современных технологий позволяет эмбриологу в настоящее время проводить более качественный физиологический отбор гамет для проведения оплодотворения.

Применение чашек PICSi для отбора сперматозоидов, связанных с гиалуроновой кислотой, используют в качестве инструмента для селекции зрелых сперматозоидов при лечении бесплодия методом ICSI.

Цель исследования. Определить эффективность физиологического отбора сперматозоидов при проведении оплодотворения методом ICSI на результативность программ ICSI у пациентов с изолированным мужским фактором и другими факторами бесплодия.

- Сравнить эмбриологические показатели в группах с изолированным мужским фактором в подгруппах PICSi+ICSI и только ICSI.

- Сравнить эмбриологические показатели в группах с другими факторами бесплодия в подгруппах PICSi+ICSI и только ICSI.

- Выявить, улучшает ли использование гиалуроновой кислоты для селекции сперматозоидов клиническую результативность циклов PICSi+ICSI в сравнении с только ICSI.

Материал и методы. Оплодотворение методом PICSi выполнялось на чашках производителя Origio в соответствии с инструкцией по использованию чашек PICSi.

Группы пациентов.

1 группа – пациенты с изолированным мужским фактором (171 пациент), которым проводили оплодотворение методом PICSi+ICSI (подгруппа А), и только ICSI (подгруппа Б).

2 группа – пациенты с другими факторами бесплодия (419 пациентов), которым проводили оплодотворение методом PICSi+ICSI (подгруппа А), и только ICSI (подгруппа Б).

В анализ вошли циклы, проведенные с 2012 г. Было проанализировано 590 циклов.

Результаты. Эмбриологические показатели в подгруппах 1 группы пациентов с изолированным мужским фактором были сопоставимы.

Частота наступления беременности (ЧНБ) и частота имплантации (ЧИ) в подгруппе с PICSi+ICSI были выше таковых в подгруппе с ICSI и составили 56,9% и 41,2% против 52,3% и 38,8% соответственно. Репродуктивные потери в подгруппе с PICSi+ICSI были ниже таковых подгруппы с ICSI и составили 12,0% против 16,3%.

Эмбриологические показатели в подгруппах 2 группы пациентов с другими факторами бесплодия были также сопоставимы, за исключением процента

дорастания до стадии бластоцисты. В подгруппе с PICSi+ICSI он составил 54,6% против 51,3% такового подгруппы с ICSI.

Частота наступления беременности (ЧНБ) и частота имплантации (ЧИ) в подгруппе PICSi+ICSI составили 59,4% и 43,2%, а в подгруппе с ICSI – 54,4% и 40,0% соответственно. Репродуктивные потери в подгруппе с PICSi+ICSI были значительно ниже, чем в подгруппе с ICSI, и составили 17,2% против 21,0%.

Выводы. Физиологический отбор сперматозоидов, связанных с гиалуроновой кислотой при проведении оплодотворения методом ICSI: позволяет улучшить эмбриологические показатели; увеличивает результативность программ ICSI; уменьшает репродуктивные потери.

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ООЦИТОВ НА ПРОЦЕССЫ РАННЕГО ЭМБРИОГЕНЕЗА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВРТ

*А.П. Коваль¹, К.В. Краснопольская², Г.В. Бадалян^{2,3}, Н.М. Сударикова²,
Н.И. Сесина^{2,3}*

¹ФГБУ науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (ИМБ РАН)

²ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

³ООО «Международная клиника «Семья», Москва, Россия

Введение. Пациентки 36 лет и старше (поздний репродуктивный возраст) часто вынуждены прибегать к помощи ВРТ. Известно, что даже при применении ВРТ частота наступления беременности (ЧНБ) у таких пациенток снижена по сравнению с более ранним возрастом. Факторы, обуславливающие снижение репродуктивного потенциала у пациенток в возрасте 36 лет и старше, в первую очередь, связаны с процессами, протекающими в ооцитах. Молекулярно-генетические механизмы, реализующиеся при увеличении возраста ооцитов, в настоящий момент активно исследуются учеными всего мира. Поскольку в ооцитах не осуществляется синтез РНК, особую важность приобретают хранение накопленных молекул РНК и их трансляция (синтез белка). Согласно литературным данным, с увеличением возраста ооцитов в них происходит ряд изменений на уровне структуры транскриптома и протеома, приводящих к нарушениям в ходе расхождения хромосом и формирования веретена деления при мейозе, что, в свою очередь, может привести к формированию хромосомных аномалий и снижению вероятности наступления беременности.

Цель исследования. Целью работы было проанализировать влияние возрастных изменений на частоту наступления беременности, количество получаемых ооцитов, процент оплодотворения, долю бластоцист на 5-е сутки развития эмбрионов, а также ранние репродуктивные потери у пациенток при использовании ВРТ.

Материал и методы. Проведен анализ данных по результатам работы ООО «Международная клиника «Семья»» с января 2015 г. по апрель 2016 г. в нативных и крио программах. Анализ проводили по группам пациентов согласно возрасту: до 30 лет, с 30 до 35 лет, с 36 до 39 лет и более 40 лет. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS Statistics.

Результаты. По результатам работы клиники проанализированы результаты 1576 нативных и 568 криопрограмм. Частота наступления беременности у пациенток младше 36 лет составила 36% в нативных циклах и 43% в криопрограммах. У пациенток в возрасте 36-39 лет ЧНБ составила 25% в нативных и 30% в криопрограммах. У пациенток в возрасте 40 и выше лет ЧНБ в нативных программах снизилась до 13%, значимо отличаясь от ЧНБ в криопрограммах – 28% ($P < 0,05$). Как в нативных, так и в криопрограммах, ЧНБ у пациенток в возрасте до 36 лет была значимо выше, чем у пациенток 36 лет и старше ($P < 0,001$).

Для пациенток разных возрастов анализ количества получаемых ооцитов и процента их оплодотворения не показал достоверных различий между группами. Доля бластоцист на 5-е сутки развития эмбрионов и ранние репродуктивные потери у пациенток при использовании ВРТ также статистически значимо не различаются у пациенток различных возрастных групп ($P > 0,1$).

Было выявлено, что при применении современных методов ВРТ в различных возрастных группах, ЧНБ в парах с мужским фактором достоверно не отличается от ЧНБ в соответствующей возрастной группе ($P > 0,5$).

Выводы. Статистический анализ закономерно показал, что частота наступления беременности статистически достоверно ниже у пациенток 36 лет и старше как в нативных, так и в криопрограммах по сравнению с младшими возрастными группами. В группе, включавшей пациенток 40 лет и старше, в нативных протоколах снижение ЧНБ значимо усиливается. С другой стороны, ЧНБ в криопрограммах сравнима у пациенток старших возрастных групп (36-39 и 40 лет и старше). Анализ количества получаемых ооцитов, процента оплодотворения, доли бластоцист на 5-е сутки развития эмбрионов, а также ранних репродуктивных потерь у пациенток разного возраста при использовании ВРТ не выявил значимых различий между группами. Таким образом, возрастные изменения ооцитов видимым образом не проявляются на ранних этапах развития эмбрионов. Влияние возрастных изменений может проявляться в уменьшении потенциала эмбрионов к имплантации, о чем также свидетельствует более низкая ЧНБ в нативных программах у пациенток старше 40 лет по сравнению с криопротоколами.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕСТОВ НВА

*Р.Н. Белоногов, В.Г. Артюхова, В.Ю. Деревьева, И.В. Кожевников,
Е.Е. Мурзова, А.Г. Секира*

ООО «Красноярский центр репродуктивной медицины», Красноярск, Россия

Введение. НВА-тест (Hyaluronan binding assay, Origio) является одним из методов оценки степени функциональной зрелости сперматозоидов. В основе НВА-теста лежит способность зрелого сперматозоида связываться с гиалуроновой кислотой, которая является главным компонентом ооцит-кумулясного комплекса. Образование рецепторов к гиалуроновой кислоте в сперматозоидах происходит одновременно с компактизацией ДНК, формированием участков связывания с зоной пеллюцида и экструзией избыточной цитоплазмы и свидетельствует о завершении этапов сперматогенеза, низкой частоте фрагментации ДНК и хромосомных аномалий. В связи с этим НВА-тест является одним из дополнительных функциональных методов исследования эякулята, влияющих на выбор тактики лечения бесплодия в рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Цель исследования. Цель исследования – определить взаимосвязь между частотой оплодотворения и частотой наступления беременности в программах ЭКО, ИКСИ и показателями НВА-теста.

Материал и методы. В исследование включены 93 супружеские пары, проходившие лечение методом ЭКО, и 333 супружеские пары, проходившие лечение методом ИКСИ на базе ООО «Красноярский центр репродуктивной медицины» с июля 2012 года по сентябрь 2015 года. Средний возраст мужчин составил 34,8 года (23 – 45 лет), средний возраст женщин составил 33,2 года (25 – 40 лет). Фактор бесплодия не учитывали. Определение индекса зрелости сперматозоидов осуществляли методом НВА. В каждом исследовании пациенты были разбиты на 3 группы в зависимости от показателя индекса зрелости сперматозоидов: 1 – НВА 0%-59%, 2 – НВА 60%-79%, 3 – НВА 80%-100%. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью расчета медианы и 25- и 75- перцентилей. Достоверность различий данных определяли с помощью непараметрического критерия Мана-Уитни.

Результаты. Частота оплодотворения в программе ЭКО у пациентов со значениями НВА 0%-59% составила 17% (0; 57), при НВА 60%-79% – 71% (60; 80) и при НВА 80%-100% – 67% (55; 80). В программе ИКСИ частота оплодотворения в зависимости от показателей НВА-теста составила в первой группе 75% (64; 88), во второй – 74% (50; 99) и в третьей группе – 75% (60; 100). Частота наступления беременности у пациентов, проходивших лечение методом ЭКО, при низких показателях НВА теста составила 0%, в группах со средними и высокими показателями – 42% и 40% соответственно. У пар, проходивших лечение методом ИКСИ, частота наступления беременности составила 35%, 27% и 27% в группах с показателями НВА 0%-59%, 60%-79% и 80%-100% соответственно.

Выводы. Установлено, что в группе пациентов с низкими показателями НВА-теста частота оплодотворения и наступления беременности в программе ЭКО существенно ниже, чем в группах со средними и высокими показателями способности сперматозоидов связывать гиалуроновую кислоту. У пациентов, проходивших лечение методом ИКСИ, установлено отсутствие статистически значимых различий в частоте оплодотворения и частоте наступления беременности относительно увеличения показателей НВА-теста. Таким образом, возможно рекомендовать проведение НВА-теста в качестве скринингового метода пациентам, планирующим лечение методом ЭКО, и в случае низких показателей планировать метод ИКСИ.

НОВЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА СПЕРМЫ В ПРОГРАММАХ ВРТ

О.В. Шурыгина¹, А.А. Байзарова², В.А. Пекарев³, М.Т. Тугушев¹

¹ ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики, Самара, Россия, ЗАО «Медицинская компания ИДК», Самара, Россия

² ЗАО «Медицинская компания ИДК», Самара, Россия

³ Медицинская компания ИДК, Самара, Россия

Введение. Новые возможности и методологические подходы к оценке качества эякулята являются актуальным направлением в области научных исследований вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Оценка морфологии спермы является часто недостаточной для оценки и составления прогноза, выбора тактики ведения пациента в программах ВРТ. Сегодня активно в практику внедряются функциональные тесты – НВА (Origio), фрагментации ДНК сперматозоидов и др. Новым тестом может являться определение уровня гиперактивированных сперматозоидов. У таких сперматозоидов выше скорость, интенсивность, амплитуда жгутиковых биений, средняя ширина движений (латеральное биение головки). Известно, что процесс гиперактивации может служить прогностическим критерием для ЭКО: ее низкий уровень предполагает мужское бесплодие и слабое связывание с оболочкой ооцита.

Цель исследования. Апробация теста, определяющего уровень гиперактивированных сперматозоидов.

Материал и методы. С июля 2015 г. по май 2016 г. на базе лаборатории ВРТ Центра лечения бесплодия ЗАО «Медицинская компания ИДК», являющейся клинической базой кафедры репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики, проводилась апробация нового теста – определение уровня гиперактивированных сперматозоидов. Для этого использовали предварительно приготовленный 10mM раствор кофеина, который

добавляли в соотношении 1:1 к надосадочной жидкости, полученной путем стандартной обработки спермы в градиентах плотности. Исследование уровня гиперактивированных сперматозоидов проводили через 30 мин., 60 мин., 120 мин с помощью анализатора спермы CASA (MICROPTIC, Spain). Для проведения исследования были выделены 2 группы. Группа пациентов, получавших лечение методами ВРТ в клинике Медицинской компании ИДК ЭКО (67 мужчин), и группа ИКСИ (35 мужчин).

Результаты. В группе ЭКО уровень гиперактивированных сперматозоидов в среднем составил 24,4% (через 30 мин. после применения кофеина), 22,96% (через 1 час после применения кофеина), 13,2% (через 3 часа после применения кофеина). В группе ИКСИ уровень гиперактивированных сперматозоидов в среднем составил 18,9% – 21,0% – 10,9% (через 30 мин – через 1 час – через 3 часа).

Выводы. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что уровень гиперактивации сперматозоидов отличается у пациентов в группе ЭКО и ИКСИ. Можно предположить, что данный тест будет полезен для прогноза выбора метода оплодотворения и лечения в программах ВРТ. Тем не менее полученные данные требуют накопления дальнейшего фактического материала.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХЕТЧИНГА БЛАСТОЦИСТ ЧЕЛОВЕКА В ПРОГРАММАХ ВРТ

А.Г. Сыркашева, О.В. Бурменская, Н.В. Долгушина, А.Ю. Романов, Э.О. Ибрагимова, Н.П. Макарова, Е.А. Калинина, Д.Ю. Трофимов

ФГБУ НЦАГИП им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Выход эмбриона из блестящей оболочки перед имплантацией обозначается в литературе термином хетчинг (англ. hatching – вылупление). Отсутствие самостоятельного хетчинга может являться одной из причин неудачи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Молекулярные механизмы хетчинга у человека мало изучены.

Цель исследования. Определить роль транскрипционной активности эмбриональных генов в генезе неудач хетчинга бластоцист человека в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материал и методы. Для исследования были отобраны 62 бластоцисты, донированные супружескими парами на проведение научных исследований. На 5-е сутки культивирования (120-122 часа после оплодотворения) проводили оценку морфологии бластоцист по классификации Гарднера (степень зрелости бластоцисты, качество внутриклеточной массы и трофобластического слоя). Затем на 6-е сутки культивирования (через 144-146 часов после оплодотворения) оценивали успех самостоятельного хетчинга. Во всех бластоцистах оценивали экспрессию мРНК генов CTSL2 (ген катепсина), GATA3 (транскрипционный

фактор), CGB (субъединица эмбрионального гормона, стимулирующий секрецию стероидов в яичниках, поддерживающий беременность) методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Из 62 включенных в исследование бластоцист 24,2% (n=15) оказались способными к самостоятельному хетчингу. В группе бластоцист с неэффективным хетчингом отмечалась более низкая экспрессия мРНК генов CTSL2, GATA3 и CGB. Экспрессия мРНК гена CTSL2 составила 4,76 (4,27-4,96)* Ig о.е. в образце в группе бластоцист, совершивших хетчинг, и 3,94 (3,64-4,23) Ig о.е. в группе бластоцист с отсутствием хетчинга ($p < 0,0001$). Экспрессия мРНК гена GATA3 составила 4,80 (4,60-4,94) Ig о.е. в группе бластоцист с самостоятельным хетчингом и 4,50 (4,13-4,60) Ig о.е. в группе бластоцист с неудачей хетчинга ($p < 0,0001$). Экспрессия мРНК гена CGB составила 2,94 (0,35-3,82) Ig о.е. в группе бластоцист, совершивших хетчинг, и 1,27 (0-2,23) Ig о.е. в группе бластоцист с отсутствием хетчинга ($p = 0,0083$).

В дальнейшем мы провели анализ зависимости экспрессии изучаемых генов от качества эмбрионов. Степень зрелости эмбрионов была связана с экспрессией мРНК генов CTSL2 и GATA3, которая была выше у эмбрионов 5-6 стадии развития. Качество внутриклеточной массы также было связано с экспрессией мРНК генов CTSL2 и GATA3, которая была выше у эмбрионов класса А. Качество трофэктодермального слоя также было связано с экспрессией мРНК генов CTSL2 и GATA3, которая также была выше у эмбрионов класса А. Таким образом, экспрессия мРНК генов CTSL2, GATA3 и CGB была выше у бластоцист, совершивших хетчинг, что для генов CTSL2 и GATA3 было ассоциировано с лучшим качеством бластоцист при оценке по Гарднеру.

Выводы. Показано значимое увеличение экспрессии мРНК гена катепсина L (CTSL2) в бластоцистах, способных к самостоятельному хетчингу, что позволяет предположить непосредственное участие катепсина L в хетчинге бластоцисты человека. Уровень экспрессии мРНК гена GATA3 коррелирует со всеми параметрами оценки качества бластоцисты по Гарднеру и с вероятностью самостоятельного хетчинга. Экспрессия мРНК гена CGB также выше в группе бластоцист, способных к самостоятельному хетчингу. Таким образом, эффективность хетчинга бластоцист человека в программах ВРТ определяется транскрипционной активностью генов. Экспрессия мРНК генов CTSL2, GATA3 и CGB является более низкой у бластоцист с неэффективным хетчингом, что может быть связано с качеством бластоцист.

*Данные представлены как медиана (интерквартильный размах)

СТРАТЕГИЯ ПОВЫШЕНИЯ ВЫЖИВАЕМОСТИ ЭМБРИОНОВ С АБЕРРАНТНОЙ КОМПАКТИЗАЦИЕЙ

*В.М. Гаврилов, Л.В. Хилькевич, А.Ю. Высоцкий, Е.В. Гергерт, А.А. Поварова,
Л.А. Вовк, Н.А. Марилова, Ю.А. Фетисова*

Перинатальный медицинский центр, Москва, Россия

Введение. Повышенная фрагментация (присутствие ануклеарных цитоплазматических фрагментов) и неполная компактизация бластомеров на стадии формирования морулы – причины частого замедления и полной остановки развития преимплантационных эмбрионов человека. Результаты многочисленных публикаций, посвященных дефрагментации эмбрионов на третьи сутки противоречивы. Наличие «лишних», уже ненужных эмбриону бластомеров на более поздних стадиях развития объясняется нарушением миграции трансмембранных белков (E-cadherin) в зоны плотных клеточных контактов, что сопровождается выпадением бластомеров из процесса компактизации (P. Soorman, A. Djiane, 2016). По данным различных исследований, основную «группу риска» формируют пациенты позднего репродуктивного возраста и пациенты со сниженным овариальным резервом (бедным ответом), что повышает актуальность поиска и практического внедрения стратегически новых подходов для культивирования таких эмбрионов.

Цель исследования. Оценка влияния вспомогательного хэтчинга в процессе культивирования эмбрионов с аберрантной компактизацией на частоту формирования пригодных для переноса или криоконсервации бластоцист, их имплантационный потенциал и частоту наступления беременности в стимулированных и криоциклах. Определение частоты хромосомной патологии таких бластоцист у пациенток в программах с преимплантационным генетическим скринингом (ПГС).

Материал и методы. Мы попытались решить проблему эмбрионов с неполной компактизацией бластомеров с помощью выполнения лазерного хэтчинга на 4-5 сутки развития. Таким образом, объектом нашего исследования являлись только наиболее жизнеспособные, компетентные к дроблению эмбрионы, с сохраненной интактной блестящей оболочкой (БО) до этапа компактизации. В исследование включены 42 пациентки в возрасте от 26 до 43 лет, проходивших лечение методом ЭКО/ИКСИ. Оплодотворение ооцитов, культивирование зигот и эмбрионов проводили в средах G1 V5/CCM (Vitrolife, Sweden). Присутствие «лишних» бластомеров и фрагментов, занимающих $\geq 30\%$ объема компатизирующегося или достигшего стадии ранней бластоцисты эмбриона, служило основанием для выполнения лазерного хэтчинга (Saturn Active 5, Research Instrument, U.K). После частичного (30-50%) открытия БО проводили удаление лишних бластомеров с помощью механического пипетирования (внутренний диаметр капилляра не менее 170 мкм). Далее эмбрионы культивировали до стадии экспандирую-

щейся бластоцисты с последующим переносом или витрификацией (Cryotop, Kitazato) на стадии В3-В6. Контрольную группу составили 84 пациентки 22-45 лет с нарушением компактизации эмбрионов без вспомогательного хэтчинга.

Результаты. 55 из 82 (67%) эмбрионов, прошедших процедуру вспомогательного хэтчинга, достигло стадии бластоцисты на 5-7 сутки. После переноса бластоцист в стимулированном (1 пациентка) и криоциклах (17 пациенток) частота имплантации составила 42,1% (8/19), частота наступления беременностей 39% (7/18). Суммарно зарегистрированы 1 эктопическая и 6 развивающихся беременностей в сроке более 12 недель. Частота формирования бластоцист в контрольной группе (без хэтчинга) не превышала 5%.

По результатам ПГС (aCGH, NGS) 6 из 11 (54,5%) биопсированных бластоцист исследуемой группы имели нормальный кариотип.

Выводы. Лазерный хэтчинг и удаление фрагментов/бластомеров на 4-5 сутки культивирования эмбрионов создает необходимые условия для успешного формирования и развития бластоцист и увеличения общего количества эмбрионов для последующего переноса. Такая стратегия на этапе преимплантационного развития может повысить кумулятивную частоту наступления беременности у пациенток с небольшим количеством эмбрионов в программах ПГС. Наши результаты согласуются с литературными данными о частоте развития зуплоидных бластоцист с aberrantными клеточными делениями на предшествующих стадиях дробления эмбриона (С. Lagalla et al., ESHRE 2015). Тем не менее полученные данные требуют увеличения исследуемой группы эмбрионов с aberrантной компактизацией и дальнейшего детального анализа.

ПОКАЗАНИЯ К МИТОХОНДРИАЛЬНОМУ ПЕРЕНосу И ЕГО ПЕРСПЕКТИВЫ

С.А. Сергеев

Центр репродукции и генетики «ФертиМед», Москва, Россия

Митохондрии – главные продуценты энергии клетки. Обладая собственным геномом, они, в отличие от генома соматических клеток, имеют менее защищенную ДНК, что приводит к большей частоте мутаций. Кроме того, наследование митохондрий происходит только по материнской линии, что обуславливает наследование мутаций генома митохондрий и отсутствие их коррекции при оплодотворении. В популяции зафиксировано клиническое проявление мутаций митохондриального генома с частотой 1:5000. Поэтому разработка методов лечения митохондриальных заболеваний весьма актуальна. С развитием методов ВРТ и их комбинации с протоколами переноса ядер соматических клеток стало возможным проведение ряда микроманипуляций с ооцитом для нормализации его митохондриона.

В настоящее время существует 2 подхода к обогащению пула митохондрий

нормальными митохондриями без мутаций. Для этого проводят либо донирование цитоплазмы ооцита, либо переносят ядро ооцита, имеющего мутантные митохондрии, в оплазму энуклеированного ооцита с нормальными митохондриями. Очевидно, что перенос ядра ооцита – более эффективный метод, в то время как при донировании лишь части цитоплазмы, нормальные митохондрии, происходящие из донорского ооцита, вносятся в ограниченном объеме в оплазму реципиента и их пул сильно «разбавляется» митохондриями с мутантным геномом. В итоге получается мозаичный ооцит, и нет гарантии того, что именно донорские митохондрии будут равномерно распределяться между клетками эмбриона при его дальнейшем развитии. И хотя после такого «донирования» цитоплазмы есть документированные беременности, эффективность данного подхода как способа предотвращения передачи митохондриальных заболеваний остается сомнительной. Второй метод трансплантации генетического материала ооцита с дефектом митохондрий в безъядерную цитоплазму ооцита донора может быть выполнен как на стадии МII перед оплодотворением, так уже и на стадии зиготы. В последнем случае проводят перенос пронуклеусов. Оба протокола используются различными исследовательскими группами, однако при переносе метафазной пластинки МII ооцита требуется специальная поляризационная оптика для визуализации и точного позиционирования веретена деления ооцита, в то время как перенос пронуклеусов может быть осуществлен с применением стандартной оптики лабораторий ЭКО. Впервые перенос пронуклеусов был осуществлен исследовательской группой Шухрата Миталипова на зеленых макаках. Сейчас эти исследователи работают в США над реализацией данного проекта на ооцитах человека. Аналогичные исследования ведутся и в Великобритании. Таким образом, в дальнейшем развитии эмбриона будет участвовать генетический материал из трех источников: сперматозоида, ядра ооцита с мутантными митохондриями и митохондриальный геном ооцитов донора. Данная особенность процедуры определяет трудности в получении разрешения на манипуляции такого рода, и в большинстве стран они запрещены полностью.

Для преодоления трудностей получения ооцитов доноров существует возможность использования аутологичных соматических клеток как источника нормальных митохондрий. Однако данный способ возможен лишь для обогащения ооцита митохондриями у пациенток без генетических дефектов с надеждой получения более жизнеспособных эмбрионов, например, у возрастных пациенток. Так как при делении клетки происходит и деление митохондрий, то соматические клетки, в отличие от ооцитов, обладают возобновляемым митохондрионом и могут служить его донорами. В настоящее время успешно используются клинические протоколы выделения фракции митохондрий из клеток-предшественников в ткани яичника и ее введение в ооцит при стандартном ИКСИ. Данная методика получила название «AUGEN» и успешно прошла клинические испытания. Ее разработчики заявляют о достоверно значимых различиях в частоте наступления беременности после переноса

эмбрионов из интактных ооцитов и полученных с применением трансплантации митохондриальной фракции в группе возрастных пациенток.

Необходимо отметить, что при любом подходе при переносе ядер или ооплазмы существует значительный риск травмирования ооцита или его веретена деления. Поэтому клиническое применение данной технологии весьма дискуссионно и должно обсуждаться в каждом конкретном случае при полном информировании пациента.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРЕХОДА К ПЕРЕНОСУ ОДНОГО ЭМБРИОНА В ПРОГРАММАХ ЭКО

Ж.Б. Тайбагарова

Институт репродуктивной медицины, Алматы, Республика Казахстан

Введение. Перенос одного эмбриона – неотъемлемая часть современных вспомогательных репродуктивных технологий. Эффективность репродуктивных технологий сегодня – это наличие здорового ребенка в семье. Борьба с многоплодием привела многие страны к тактике переноса одного эмбриона.

В 2009 the Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) ввел политику поощрения центров, руководствующихся принципами селективного переноса одного эмбриона (elective single embryo transfer- eSET) в рутинной практике (HFEA, 2008).

Северная Европа, Австралия и Япония продолжают играть ведущую роль в преимущественном селективном переносе одного эмбриона (Harbottle и др., 2015).

Казахстан не имеет нормативных документов и рекомендаций по количеству переносимых эмбрионов. Клиники ВРТ разрабатывают собственные клинические протоколы, в том числе регламентирующие число переносимых эмбрионов в программах ВРТ. Созданная Казахстанская Ассоциация Репродукции Человека должна объединить и внедрить клинические протоколы для центров ЭКО в Республике Казахстан, что приведет к консенсусу в тактике снижения многоплодия, без потерь в эффективности программ.

В Институте репродуктивной медицины, г. Алматы с июня 2013 г. заморозка эмбрионов проводится методом витрификации и с конца 2014 г. для программ eSET используется эмбриоскоп. В программах с предимплантационным генетическим скринингом приоритет остается за eSET .

Цель исследования. Оценить исходы программ ВРТ в зависимости от числа переносимых эмбрионов в Институте репродуктивной медицины (ИРМ) г. Алматы и определить перспективы повышения SET.

Материал и методы. Ретроспективный анализ количества переносимых эмбрионов в программах ЭКО, ИКСИ, донорства ооцитов и переноса

размороженных эмбрионов (FET) в коммерческих программах ИРМ за период 2010-2015 гг.

Результаты. В ИРМ за период 2010-2015 гг. было проведено 9188 программ ЭКО-ИКСИ, 1662 программы донорства ооцитов и 4525 переносов размороженных эмбрионов.

Доля SET (селективных и неселективных) выросла с 16% до 40% в циклах ЭКО-ИКСИ, с 15% до 48% в программах донорства ооцитов и с 24% до 39% в криопотоколах.

Закономерна более высокая эффективность программ с переносом двух эмбрионов, но, учитывая риски многоплодия и связанных с ним осложнений, есть перспективы перехода к SET. Так, например, при использовании SET программам ЭКО-ИКСИ и донорства ооцитов при выходе более трех бластоцист, клиническая эффективность была более 40% и доходила до 63%, что позволяет рекомендовать данный вид переноса, в особенности при наличии эмбриона хорошего качества.

В ИРМ с 2014 г. не было переносов четырех эмбрионов, резко снизилось количество переносов трех эмбрионов с 14% до 1%. Но сохраняется приоритет в переносе двух эмбрионов достигнув максимума в 2013 г. 63% в ЭКО-ИКСИ, 77% в программах донорства ооцитов и 69% в криопереносах; с постепенным снижением в программах ЭКО – ИКСИ до 57%, в криопереносах до 60% и значительного снижения удалось достичь в программах донорства ооцитов до 51%.

Несмотря на медленное снижение DET, частота многоплодной беременности снизилась с в программах ЭКО-ИКСИ с 25,5% до 7,6%, а в программах донорства ооцитов с 37,3% до 5%. Учитывая, преимущественную заморозку по одному и два эмбриона в соломинке, многоплодие в криопереносах было исходно ниже и уменьшилось с 16,5% до 5,8%, но и здесь имели место тройни после переноса двух эмбрионов.

Высокая частота DET связана:

- С желанием пациентов достичь более высокой эффективности наступления беременности. Следовательно, в подготовке пациентов в протокол необходимо проведение школ ЭКО с разъяснением рисков многоплодной беременности.
- Экономическими затратами на криопрокол в Казахстане.
- Отсутствием клинических протоколов по количеству переносимых эмбрионов.
- Заинтересованностью центра и врачей в высокой эффективности программ, что повышает их рейтинг.
- Тенденцией заморозки в одной соломинке эмбрионов лучшего и среднего качества, с целью уменьшения количества переносов на начатый цикл. Это позволило несколько снизить частоту многоплодных беременностей в FET, без дополнительных экономических затрат.

Применение эмбриоскопа и ПГС, позволит еще шире прибегать к SET.

Выводы.

- Внедрение клинических протоколов по селективному переносу одного эмбриона способствует росту SET. Утвердить клинические протоколы для всех клиник ЭКО в Казахстане.
- Разъяснение пациентам рисков многоплодной беременности и приоритетности SET.
- Учитывая высокую эффективность в программах ЭКО-ИКСИ с выходом более трех blastocysts отличного и хорошего качества и в программах донорства ооцитов, рекомендовать eSET как приоритетный с заморозкой оставшихся эмбрионов.
- Требуется рассмотрения экономическая мотивация вступления пациентов в криопротокол.
- Учитывая, увеличение эффективности криопереносов, что в свою очередь повышает кумулятивную частоту наступления беременности, обсуждать с пациентами возможность ПГС до криоконсервации эмбрионов, как перспективу уменьшения количества эмбриопереносов с повышением частоты наступления беременности и родов.
- Перенос трех эмбрионов допустим только по решению врачебного консилиума у пациенток с предшествующими неудачными попытками ЭКО, в случае отсутствия эмбриона хорошего качества, у пациенток старше 38 лет с собственными ооцитами.

РАСШИРЕНИЕ ПРАКТИКИ ПЕРЕНОСА ОДНОГО ЭМБРИОНА – ОБЪЕКТИВНАЯ РЕАЛЬНОСТЬ

О.В. Тюмина, И.В. Моисеева, М.А. Усова, Д.Н. Власов

ГБУЗ «Самарский областной центр планирования семьи и репродукции»,
Самара, Россия

Введение. С каждым годом значительно увеличивается количество родов после ВРТ. В 2013 г. из 2 млн. родов в РФ их доля составила 1,1%, в Самарской области – 1,56%. В мире после применения ВРТ родилось уже более 5,5 млн. детей. По данным регистра РАРЧ, в 2013 г. в России после ЭКО состоялось 13585 родов, из них 2951 – двумя и более плодами, что составило 22%. При этом риски развития осложнений у матери и ребенка при многоплодной беременности в 2-4 раза превышает таковой при одноплодной беременности. Все большее число клиник переходят к селективному переносу одного эмбриона. По литературным данным, кумулятивная частота наступления беременности при селективном переносе одного эмбриона в сочетании с программой криоконсервации эмбрионов достигает 47-53%, что соответствует частоте наступления беременности при переносе двух эмбрионов.

Цель исследования. Цель нашего исследования – оценить результативность программ ЭКО и ЭКО/ИКСИ в ГБУЗ «Самарский областной центр планирования семьи и репродукции» (СОЦП) при вынужденном и селективном переносе одного эмбриона.

Материал и методы. В ГБУЗ СОЦП тенденция к переносу одного эмбриона началась с 2012 г. При этом доля таких циклов неуклонно росла и составила соответственно 7,9,15 и 21% в 2012, 2013, 2014 и 2015 гг. Кроме того, с 2013 г. мы не производим перенос трех и более эмбрионов. В анализ вошли результаты циклов ЭКО и ИКСИ, прошедших в 2013-2015 гг. в ГБУЗ СОЦП, в которых проводился селективный или вынужденный перенос одного эмбриона. Количество циклов при вынужденном и селективном переносе за 3 года составило соответственно 238 и 242 цикла. Средний возраст пациенток составил 35,3 и 33,1 года, доля пациенток старше 38 лет – 34 и 13 % соответственно. Показаниями к селективному переносу одного эмбриона были возраст женщины < 35 и >40 лет, рубец на матке, первая или вторая программа ЭКО, наличие более одного эмбриона хорошего и отличного качества, успешные программы ЭКО в анамнезе, риск невынашивания многоплодной беременности, желание пациентов. Перенос эмбрионов проводился на 2-е и 3-е сутки при вынужденном переносе одного эмбриона и на 5-е сутки культивирования – при селективном.

Результаты. Частота наступления клинической беременности (ЧКБ) при вынужденном переносе одного эмбриона и кумулятивная ЧКБ при селективном переносе одного эмбриона составила соответственно 19,7 и 59%. При этом частота вынашивания составила 87,3% при среднем показателе 78,6% в 2015 г. Доля многоплодных беременностей в 2015 г. снизилась по сравнению с 2014 г. с 24 до 17%. Перспективным направлением снижения многоплодия является также сочетание селективного переноса одного эмбриона с преимплантационным генетическим скринингом при наличии показаний к нему. За указанный временной интервал нами было проведено 30 циклов ПГС, закончившихся 17 переносами эмбрионов. Было получено 9 клинических беременностей (частота клинических беременностей 52,9%), родилось 4 здоровых ребенка, 5 женщин вынашивают беременность (частота вынашивания беременности 100%).

Выводы. Селективный перенос одного эмбриона позволяет снизить число многоплодных беременностей без снижения общего процента беременности, что значительно уменьшает риски развития осложнений как со стороны матери, так и со стороны будущего ребенка. Преимплантационный генетический скрининг дает возможность для отбора зуплоидных эмбрионов с высокой вероятностью имплантации, что позволяет повысить результативность программ ВРТ, снизить частоту ранних репродуктивных потерь и повысить частоту вынашивания беременности.

ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕСТА ПО ОЦЕНКЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА СПЕРМАТОЗОИДОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ

И.В. Ушакова, Т.О. Володяева, М.А. Володина, С.В. Пятаева, М.Ю. Высоких, А.Н. Абубакиров

ФБГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения России, Москва, Россия

Введение. Крайне важно выбрать оптимальную процедуру оплодотворения (ЭКО или ИКСИ) в рамках лечения бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Как известно, высокий митохондриальный мембранный потенциал (ММП) сперматозоидов отвечает за подвижность клеток и в результате является одним из факторов успешного оплодотворения. С другой стороны, избыточный ММП способствует массовой продукции активных форм кислорода, в связи с чем в диагностических целях рационально проводить определение ММП в коридоре оптимальных значений.

Цель исследования. Целью нашего исследования явилась апробация метода количественной оценки ММП, с возможностью дальнейшего использования в программах ВРТ для выбора оптимального способа оплодотворения.

Материал и методы. Были исследованы образцы эякулятов бесплодных мужчин с нормозооспермией (n= 28). Для каждого образца была выполнена спермограмма в соответствии с критериями ВОЗ (2010 г.). Оценка величины митохондриального мембранного потенциала сперматозоидов проводилась методом проточной цитофлуорометрии с использованием рациометрического флуоресцентного красителя 5,5',6,6'-тетрахлор-1,1',3,3'-тетраэтилбензимидазолка рбоцианида йодид - JC-1 (Sigma, США).

Результаты. Показано, что подвижность во всех образцах эякулята соответствовала нормативным показателям (среднее значение (a+b)=50 +/-7,9%, N(a+b)> 32%). Тогда как в 7 образцах из 28 количество сперматозоидов с высоким ММП было ниже нормативных значений (54,3 +/- 7,3%, N>65%). В остальных 21 образцах регистрировался достаточный уровень ММП (72,9 +/- 8,1%). Таким образом в 25% случаев у пациентов с нормозооспермией определялось снижение величины ММП.

Выводы. Полученные данные могут явиться основой для оптимизации выбора процедуры оплодотворения в программе ВРТ (ЭКО/ИКСИ). Необходимы дальнейшие клинические исследования эффективности применения данного метода в программах ВРТ.

КРИОКОНСЕРВАЦИЯ И ХРАНЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО МАТЕРИАЛА

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРЕНОСА КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЭМБРИОНОВ РАЗНЫХ СТАДИЙ РАЗВИТИЯ

К.В. Краснопольская¹, Н.И. Сесина², Г.В. Бадалян², А.П. Коваль², Н.М. Сударикова¹

¹ Московский областной НИИ акушерства и гинекологии

² «Международная клиника «Семья», Москва, Россия

Введение. Развитие технологий криоконсервации эмбрионов, а вместе с ним повсеместное внедрение в клиническую практику витрификации позволяет эффективно сохранять эмбрионы всех стадий развития. Возможно ли использовать криоконсервацию как один из способов отбора качественных эмбрионов для переноса.

Цель исследования. Целью нашей работы является оценка частоты наступления беременности при переносе эмбрионов, криоконсервированных на 3-е сутки, на 5-е сутки, и эмбрионов, замороженных и размороженных на 3-и сутки и культивированных до 5-х суток развития, сравнение способности к имплантации эмбрионов, замороженных на разных стадиях развития, а также влияние стадии криоконсервации эмбрионов на дальнейшие репродуктивные потери в случае наступления беременности, определение оптимальной стратегии выбора стадии криоконсервации эмбрионов.

Материал и методы. В нашей клинике за период 2014-2015 гг. было проведено 1106 циклов с переносом криоконсервированных эмбрионов и 3398 нативных циклов с переносом эмбрионов на 3-е и на 5-е сутки. Пациенты были разбиты на группы по возрастам и по циклам (крио\нативный): до 30 лет (26\25%), с 31 до 35 лет (41\39%), с 36 до 39 лет (25\26%), с 40 до 42 лет (6\7%), и более 43 лет (2\3%). Отдельную группу составили пациентки с эмбрионами, криоконсервированными на 3-е сутки и после размораживания культивированными до 5-х суток (164 пациентки т.е. 15% от всех криоциклов).

Результаты. Было показано, что процент наступления беременности при переносе эмбрионов на 5-е сутки развития статистически достоверно (в 1,7-1,8 раза) выше, чем при переносе эмбрионов 3-х суток развития как криоконсервированных, так и нативных соответственно, также, как и в группе пациентов с переносом культивированных до 5-х суток после размораживания 3-х дневных эмбрионов.

При оценке ЧНБ в группе пациентов до 30 лет нет статистически достоверных различий между переносом криоконсервированных эмбрионов на разных стадиях развития. Во всех оцениваемых группах пациенток с увеличением возраста прослеживается тенденция снижения ЧНБ.

При оценке частоты ранних имплантационных потерь было выявлено статистически достоверное снижение частоты наступления биохимических беременностей при проведении криопрограмм переносом эмбрионов, достигших стадии бластоцисты. При этом наименьшая доля ранних имплантационных потерь наблюдалась при переносе эмбрионов, криоконсервированных на 3-и сутки развития, размороженных и культивированных до 5-х суток, и была в 2,04\{3,34 раза ниже, чем при переносе эмбрионов на 3 сутки.

Выводы. Пациенткам всех возрастов, а особенно старшей возрастной группы, рекомендована криоконсервация эмбрионов на 5-е сутки развития на стадии бластоцисты.

При наличии у пациентки эмбрионов, криоконсервированных на 3-и сутки, предпочтительно культивировать эмбрионы до 5-х суток, и производить перенос только эмбрионов, достигших стадии бластоцисты.

В случае неоднократного отсутствия развития эмбрионов до стадии бластоцисты целесообразно рекомендовать донорские программы.

Селективный перенос бластоцист, полученных после культивирования эмбрионов 3-х до 5-х суток развития, уменьшает число ранних имплантационных потерь.

РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ КРИОПРОГРАММЫ В ЦИКЛАХ С ОТСРОЧЕННЫМ ПЕРЕНОСОМ ЭМБРИОНОВ

А.А. Байзарова, О.В. Шурыгина, О.В. Краснова, А.А. Чудинова, Е.А. Корюкина, Е.В. Белова, Н. В. Сараева, Т.В. Быкова, О.Н. Булдина

Кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Медицинская компания ИДК, Центр семейной репродукции, Самара, Россия

В современной лаборатории ВРТ витрификация является неотъемлемым этапом в лечебном цикле. Замораживая эмбрионы, мы повышаем кумулятивную частоту наступления беременности, откладываем перенос эмбрионов в случаях, когда в этом есть необходимость. Это такие ситуации, как: риск развития СГЯ, повышение прогестерона, снижение толщины эндометрия, в ряде случаев у пациентов с ВИЧ-инфекцией, а также по другим медицинским показаниям. Для возможности отсроченного переноса в лаборатории ВРТ программа витрификации должна быть хорошо отработана.

Цель исследования. Оценить результативность криопрограмм в циклах с отсроченным переносом в сравнении с переносом в «свежих» циклах ЭКО и ИКСИ, в криоциклах без сегментации.

Материал и методы. Для проведения витрификации и размораживания использовали среды компании Irvine Scientific (USA) в соответствии со стандартным

протоколом проведения процедур, в соответствии с рекомендациями производителя. Использовали носители закрытого (CryoTip) и открытого (Cryotop) типа. Проводилась витрификация эмбрионов отличного и хорошего качества на пятые и шестые сутки развития.

Результаты. В лаборатории ВРТ ЗАО «Медицинская компания ИДК» ГК «Мать и дитя» за 2014-2015 г. было проведено 174 сегментаций циклов в программах ЭКО/ИКСИ. Из них 62% – сегментация цикла в связи с риском развития СГЯ, 11% – снижение толщины эндометрия, 17% – повышение прогестерона и 10% – другие медицинские показания (ОРВИ, полип эндометрия, снижение гемоглобина и др.).

Оценивалась результативность криопрограмм в циклах с отсроченным переносом эмбрионов. Проведено 174 переноса эмбрионов, частота наступления беременности (ЧНБ) составила 71%, частота имплантации (ЧИ) составила 56%. Причем доля SET-переносов составила 63%.

В циклах переноса размороженных эмбрионов (ПРЭ) без сегментации из 330 переносов эмбрионов за 2014-2015гг. ЧНБ составила 44%, ЧИ 36%, доля SET-переносов составила 55%.

В «свежих» циклах ЭКО за 2014-2015гг. проведено 628 переносов эмбрионов, ЧНБ составила 45,5%, ЧИ – 36%, доля SET-переносов 56%.

В программе ИКСИ за 2014-2015гг. проведено 483 переноса эмбрионов, ЧНБ составила 44,7% , ЧИ 33%, доля SET-переносов 49%.

Показатели ЧНБ и ЧИ в циклах с отсроченным переносом эмбрионов в сравнении с переносом в «свежих» циклах ЭКО/ИКСИ, криоциклах без сегментации, отличаются. Вероятнее всего, высокие показатели ЧНБ/ЧИ в программах ПРЭ с сегментацией связаны с переносом лучших эмбриона/ов, которые были заморожены, а также с отсутствием стимуляции овуляции в данном цикле.

Выводы. Проводя сегментацию циклов в программах ВРТ при наличии показаний, мы не снижаем результативность программ, пары получают долгожданную беременность, исключая риски для здоровья женщины и вынашивания беременности.

ЧАСТОТА ЖИВОРОЖДЕНИЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНОСА ЭМБРИОНОВ, ЗАМОРОЖЕННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СРЕД ДЛЯ ВИТРИФИКАЦИИ CRYOTECH И KITAZATO

Н.П. Макарова, Е.В. Кулакова, А.Г. Сыркашева, И.В. Владимирова, Е.В. Дюжева, Н.А. Беляева, В.Ю. Смольникова, К.У. Алиева, А.В. Зобова, Е.А. Калинина

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. В.И. Кулакова МЗ РФ, Москва, Россия

Введение. Криоконсервация эмбрионов в программах ВРТ стала на сегодняшний день важным этапом преодоления бесплодия, так как обладает

высокой эффективностью и позволяет с при единственной стимуляции суперовуляции достигнуть беременности и рождения здорового ребенка при нескольких переносах эмбрионов в полость матки. Частота наступления беременности при отмене переноса в стимулированном цикле и переносе размороженных эмбрионов в криопротоколе, согласно некоторым данным, превышает 50% (Cobo et al., 2012).

Цель исследования. Оценить частоту живорождений после переноса размороженных эмбрионов с использованием сред для витрификации CryoTech и Kitazato за период работы с 2014 по 2015 г.

Материал и методы. Для оценки эффективности переноса размороженных эмбрионов после витрификации были отобраны криопротоколы в период 01.01.2014-30.06.2015 гг. Всего было проанализировано 443 цикла. Критерии исключения: ПГС, донорские гаметы и эмбрионы, суррогатное материнство, перенос бластоцист Д6. Все пациентки, проходившие лечение в отделении вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, были поделены на 2 группы: витрификация на культуральных средах CryoTech (Япония) — 197 циклов, и Kitazato (Япония) — 246 циклов. Всем пациенткам переносили в полость матки бластоцисты Д5 отличного и хорошего качества. Размораживание осуществляли на рекомендованных производителями наборах для оттаивания. Поддержка посттрансферного периода была произведена по стандартному протоколу с использованием микронизированного прогестерона 600 мг/сут. Через 21 день после переноса было выполнено трансвагинальное УЗИ с целью визуализации плодного яйца в полости матки у пациенток с положительным тестом на β -ХГ. Через 40 недель пациентки были опрошены на предмет выяснения исхода беременности.

Результаты. Согласно проведенному анализу, группы CryoTech и Kitazato не отличались по возрасту пациенток ($38,4 \pm 2,2$ и $37,6 \pm 2,8$) и числу перенесенных эмбрионов (1,2 и 1,1). Частота наступления клинической беременности в двух группах была 44,6% (88/197) и 37,3% (92/246) соответственно, однако она статистически не различалась. Число неразвивающихся беременностей на разных сроках гестации в группе CryoTech — 34 (38,6%), в группе Kitazato — 31 (33,6%). Всего было рождено 115 здоровых доношенных детей. В группе CryoTech было 2 монозиготные двойни, однако обе прервались на сроке до 15 нед. Частота живорождения (delivery rate) детей в группе CryoTech составила 27,4% (54/197), в группе Kitazato — 24,7% (61/246).

Выводы. Как показал проведенный анализ, использование в клинической практике метода витрификации приводит в хорошим результатам лечения бесплодия. Не было выявлено разницы между использованием сред для криоконсервации разных производителей. Частота живорождений указывает на необходимость и в криоциклах переносить не более одного эмбриона. В нашем исследовании была выявлена высокая частота неразвивающихся беременностей различных сроков гестации, которую мы связываем сотягощенным акушерским анамнезом пролеченных пациенток, так как в исследование были включены все исходы, отличные от родов.

ОЦЕНКА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ВИТРИФИЦИРОВАННОЙ ОВАРИАЛЬНОЙ ТКАНИ

И.В. Малинова¹, М.В. Киселева¹, В.В. Южаков¹, Е.В. Комарова¹, Т.С. Багаева²

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, Обнинск, Россия

²МОСКОВСКИЙ государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Введение. Одним из современных методов сохранения фертильности у женщин репродуктивного возраста с онкологическими заболеваниями является криоконсервация овариальной ткани. Криоконсервация ткани яичников до агрессивной терапии и аутотрансплантация размороженной овариальной ткани в дальнейшем, позволит сохранить и восстановить фертильность женщин с онкологическим заболеванием в анамнезе.

Цель исследования. Цель исследования – изучить функциональную морфологию нативной ткани яичников женщин и оценить сохранность клеточных структур овариальной ткани в процессе ее витрификации, размораживания и культивирования *in vitro* в инкубационной среде для последующей аутотрансплантации.

Материал и методы. Работа выполнена на образцах овариальной ткани 17 женщин в возрасте от 20 до 47 лет при их информированном согласии во время лапароскопии. Изучали фрагменты нативной и размороженной овариальной ткани, включающие кортикальную зону и остатки мозгового вещества после удаления медуллярного слоя, в виде пластинок размером $\approx (3-5) \times (3-5) \times 1$ мм. Методы изучения сохранности и жизнеспособности нативной и витрифицированной овариальной ткани включали: 1) гистологический анализ; 2) морфофункциональный анализ с применением маркеров пролиферации (PCNA и Ki-67), ангиогенеза (CD31 и CD34) и структурной целостности клеток мезенхимального происхождения (виментина); 3) культивирование овариальной ткани на поверхности хориоаллантаоической мембраны эмбриона цыпленка (ChorioAllantoic Membrane test).

Результаты. Результаты исследования показали, что количественный и качественный состав фолликулярного аппарата в кортикальном слое яичников во многом определяется наличием патологических изменений в структурной организации стромального компартмента нативной овариальной ткани. По данным морфометрии, после витрификации содержание морфологически нормальных фолликулов снизилось с 78,3% до 64%. Однако относительный пул примордиальных фолликулов сохранился на уровне более 90%. Судя по экспрессии маркеров пролиферации, сразу после размораживания овариальная ткань находилась в состоянии гипоксии. Восстановление репопуляционной активности клеток фибробластического ряда и эндотелия сосудов начиналось с периферии культивируемых образцов и определялось, по-видимому, скоростью

и глубиной диффузии кислорода и питательных веществ в ткань яичника. В период инкубации до 4-х часов жизнеспособность стромальных и гранулезных клеток восстанавливалась. Обращала на себя внимание высокая резистентность стромальных клеток мезенхимального происхождения и капиллярной сети овариальной ткани к процедуре витрификации и инкубации размороженных образцов в соответствующей среде. При длительном культивировании (более 8 часов) при 370С в девитрифицированной ткани яичника начинали формироваться необратимые морфологические изменения.

С помощью САМ-теста оценивали состояние овариальной ткани по ее способности индуцировать процессы прорастания кровеносных сосудов хориоаллантаоисной мембраны в область трансплантата. Данная функциональная характеристика крайне важна для размороженной ткани яичника, которую необходимо ретрансплантировать пациентке, так как считается, что главная причина неприжизнения стрипов овариальной ткани – отсутствие прорастания к ним кровеносных сосудов и, как следствие – гибель трансплантата по причине ишемии. Оказалось, что овариальная ткань, прошедшая процедуру витрификации, способна вызывать интенсивные процессы ангиогенеза сосудов хориоаллантаоисной мембраны.

Выводы. Полученные результаты позволяют подтвердить сохранность и жизнеспособность овариальной ткани после витрификации и свидетельствует о быстром восстановлении жизнеспособности ее клеточных компонентов после размораживания.

Таким образом, используемые нами методы оценки морфологической сохранности и жизнеспособности витрифицированной ткани яичника позволяют сделать вывод о приемлемости протоколов витрификации и девитрификации овариальной ткани с целью сохранения фертильности женщин репродуктивного возраста.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ И БЕРЕМЕННОСТЬ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ТКАНИ ЯИЧНИКА: ОБЗОР ПЯТИ СЛУЧАЕВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Е.Н. Лапина¹, О.В. Быстрова¹, А.С. Калугина¹, Ю.А. Татищева¹, А.С. Лисянская², Г.М. Манихас²

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

²Отделение онкогинекологии, Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Россия

Введение. Достижения последних лет в лечении онкологических заболеваний приводят к тому, что все больше пациентов успешно завершают лечение. Однако современные, эффективные схемы противоопухолевой терапии обладают

выраженной гонадотоксичностью. Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией стволовых клеток, лучевая терапия на область малого таза практически в 100% случаев приводят к преждевременному истощению яичников и бесплодию. Существует несколько вариантов сохранения фертильности (СФ): витрификация эмбрионов, ооцитов и криоконсервация ткани яичника с последующей трансплантацией в ремиссии заболевания.

Материал и методы. Ретроспективный анализ эндокринной функции криоконсервированной ткани яичника после 5 ортотопических трансплантаций у четырех пациенток с диагнозами: рак шейки матки, Лимфома Ходжкина.

Результаты. В 100% случаев произошло восстановление гормональной активности яичниковой ткани после трансплантации. В среднем через 4,5 месяца после трансплантации наблюдали повышение эстрадиола и снижение ФСГ. У трех пациенток проведено 8 программ ЭКО в натуральном цикле и с контролируемой овариальной стимуляцией, получены зрелые ооциты. У пациентки 28 лет, в периоде ремиссии Лимфомы Ходжкина, после трансплантации криоконсервированной ткани яичника наступила беременность в натуральном цикле с оплодотворением методом IVF и переносом трехдневного эмбриона в полость матки. Проведено плановое кесарево сечение по акушерским показаниям, родилась девочка 8/9 баллов по Апгар, вес – 3100г.

Выводы. Использование метода криоконсервации ткани яичника позволяет избежать гонадотоксического воздействия противоопухолевого лечения и полной стерильности. Данный метод СФ является единственным доступным для девочек в препубертатном периоде и женщин, которым необходимо немедленно начать противоопухолевую терапию.

ПРОГРАММЫ ЭКО С ЭМБРИОНАМИ, ПОЛУЧЕННЫМИ ИЗ ВИТРИФИЦИРОВАННЫХ И НАТИВНЫХ ООЦИТОВ ДОНОРА

К.В. Краснопольская, Т. А. Назаренко, В.Р. Александрова, Н.И. Сесина

МОНИИАГ, Москва, Россия

Введение. Цель исследования – проанализировать лабораторные и клинические исходы ЭКО-ОД с эмбрионами из витрифицированных донорских ооцитов и сопоставить их с результатами программ ЭКО-ОД с нативными и размороженными эмбрионами, полученными из нативных донорских ооцитов.

Материал и методы. Сопоставляли результаты программ ЭКО-ОД с использованием витрифицированных ооцитов (29 циклов с размораживанием ооцитов), нативных эмбрионов (115 циклов с ПЭ) и размороженных эмбрионов, полученных из нативных ооцитов (56 циклов с ПЭ). При оценке результатов уточняли % выживания и оплодотворения размораживаемых витрифицированных ооцитов. При оценке клинических исходов в сравнивавшихся программах ЭКО-

Од анализировали % отмен ПЭ, частоту наступления беременности (ЧНБ) на ПЭ, % имплантации, % многоплодия и % ранних репродуктивных потерь.

Результаты. Установлено, что частота выживания и оплодотворения витрифицированных ооцитов составляет соответственно 88,7% и 67%. Клинические исходы программы ЭКО-ОД с применением эмбрионов, полученных из витрифицированных ооцитов, существенно уступают результатам программ ЭКО-ОД с нативными или размороженными эмбрионами, полученными из нативных ооцитов, по всем важнейшим параметрам. Улучшение результатов лечения по показателю ЧНБ в программе ЭКО-ОД с витрифицированными ооцитами возможно лишь при увеличении числа переносимых эмбрионов до трех, однако при этом резко возрастает риск многоплодия, который оказывается значительно большим, чем в альтернативных программах ЭКО-ОД с нативными или размороженными эмбрионами, полученными из свежевыделенных ооцитов.

Выводы. Во всех ситуациях, когда для преодоления бесплодия требуется использование донорских ооцитов, целесообразно отдавать приоритет программам ЭКО-ОД с применением именно нативных или размороженных эмбрионов, полученных из нативных ооцитов.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БАНКА ВИТРИФИЦИРОВАННЫХ ДОНОРСКИХ ООЦИТОВ

*Ю.А. Татищева, С.А. Шлыкова, Ю.К. Каменецкая, Н.А. Сломинская,
О.В. Быстрова, Ю.И. Мухина, Ю.Г. Зубова, О.С. Прядкина, А.В. Горбунова,
А.С. Калугина*

Клиника «Ава-Петер», Санкт-Петербург, Россия

Введение. В мире современных вспомогательных репродуктивных технологий широко распространено использование донорских ооцитов. Несмотря на высокую эффективность, применение нативных донорских ооцитов имеет ряд ограничений. Новым этапом в практике ВРТ стала криоконсервация ооцитов. Первый ребенок из криоконсервированных ооцитов был рожден в 1986 г. (Chen C., 1986), однако, широкое клиническое использование криоконсервированных ооцитов началось в 2005 г. после внедрения метода витрификации (Kuwayama M. et al, 2005). С тех пор доля циклов с витрифицированными донорскими ооцитами ежегодно растет, постепенно замещая циклы с нативными ооцитами. Мета-анализ рандомизированных исследований демонстрирует высокую выживаемость ооцитов после витрификации, а также сходные показатели оплодотворения и наступления клинической беременности в программах ЭКО/ИКСИ с витрифицированными и нативными ооцитами. Подтверждено отсутствие повышенного риска хромосомной патологии у детей, рожденных из витрифицированных ооцитов. За последние годы широкое развитие получили банки донорских ооцитов, которые возникают во всем мире на базе крупных центров репродуктивной медицины.

Цель исследования. Оценить эффективность использования банка донорских ооцитов в клинике «Ава-Петер»

Материал и методы. В клинике «Ава-Петер» создан и постоянно развивается банк витрифицированных донорских ооцитов (БВДО). Сегодня мы разработали 2 программы, различающиеся по количеству ооцитов на один цикл лечения. Пациенты имеют возможность подобрать донора как по фенотипическим признакам, так и по группе крови, образованию, профессии. Витрификацию ооцитов проводили по методу Kuwayama и соавт. (2005 г.), используя наборы для витрификации Kitazato. Оценку эффективности проводили, учитывая следующие эмбриологические и клинические параметры: выживаемость ооцитов (ВО) после размораживания, частота оплодотворения (ЧО), частота использования эмбрионов (ЧИЭ), частота имплантации (ЧИ), частота наступления клинической беременности (ЧНКБ), частота многоплодия (ЧМ) и частота прерываний (ЧП).

Результаты. С 2009 г. в клинике «Ава-Петер» было витрифицировано более 17500 ооцитов в 1093 циклах стимуляции донора. К началу июня 2016 г. проведено более 1300 разморозок донорских ооцитов. Всего разморожено более 13000 ооцитов. Эффективность программ с витрифицированными донорскими ооцитами составила: ВО - 83,7%, ЧО - 76,3%, ЧИЭ - 29%, ЧИ — 40%, ЧНКБ — 51,1%, ЧМ — 30%, ЧП - 15%. Сравнение эффективности этих циклов с циклами, где были использованы нативные ооциты доноров, не выявило отличий. Кроме того, на основании полученных данных мы провели оценку эффективности отдельных доноров, разработали критерии для их отбора и выбора оптимальных программ лечения.

Выводы. Банк донорских ооцитов является перспективным направлением ВРТ. Метод витрификации обеспечивает высокую выживаемость ооцитов, не снижает частоту оплодотворения, дробления и имплантации. Эффективность циклов с использованием витрифицированных ДО сопоставима с нативными ДО. Использование БВДО позволяет подбирать более гибкие схемы лечения, сокращает сроки лечения поскольку не теряется время на синхронизацию циклов донора и реципиента, а также дает пациентам широкий выбор доноров.

ГЕНЕТИКА И РЕПРОДУКЦИЯ. ПГД

ЭМБРИОН КАК ПАЦИЕНТ: ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОГО МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

М.В. Кречмар

NGC Василеостровская клиника репродукции, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Успешность процедуры ЭКО в значительной степени определяется качеством генетической программы каждого эмбриона.

В настоящее время генетические исследования будущих родителей/доноров

проводятся на этапе подготовки ЭКО и включают в себя как стандартное карiotипирование, так и комплексные исследования многих генов, вплоть до полноэкзомного секвенирования. Генетические исследования назначаются как с учетом индивидуальных особенностей и диагноза пациентов, также и по программе преко́нцепционного скрининга с целью уточнения статуса носителя мутаций всем биологическим родителям, а также донорам. При ЭКО проведение исследования каждого эмбриона с оценкой количества всех хромосом эмбриона позволяет избежать высокого риска хромосомной патологии для плода и ребенка.

Материал и методы. Проведен анализ результатов полнохромосомных исследований методом NGS эмбриональных клеток с целью исключения из программы эмбрионов с высоким риском хромосомной патологии. Определены критерии прогноза и отбора эмбрионов в зависимости от генетического статуса. Разработаны принципы репродуктивного медико-генетического консультирования с учетом новых технологий исследования эмбрионов и преко́нцепционного тестирования будущих родителей. На основании генеалогических данных, клинико-фенотипических особенностей и результатов генетического тестирования оценивались риски моногенной, хромосомной патологии и вероятность ВПР. Соответственно, в медико-генетическом заключении указывались все виды рисков отдельно для каждого этапа – эмбрионального, плодного, постнатального.

Результаты. В пилотную группу вошли 45 женщин из разных возрастных групп, в том числе и доноры. Случаи высокого базового риска ожидаемой хромосомной патологии (более 10%) в исследование не включались. При этом некоторые виды рисков – стабильные, другие изменялись в зависимости от сроков беременности и результатов генетических исследований на разных этапах, начиная с преко́нцепционного. Преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) эмбрионов проводилось последовательно, результаты получены по 140 тестам. В 9 случаях выявлена трисомия, в 11 – моносомия по одной хромосоме, в 25 – множественные изменения числа хромосом. Мозаицизм по одной хромосоме был установлен в 12 случаях, множественный мозаицизм в сочетании с анеуплоидиями выявлен у 20 эмбрионов. В 8 случаях метод NGS позволил установить делеции отдельных участков хромосом с потерей значимой части генома эмбриона. Из 140 исследованных эмбрионов без отклонений оказались 57 эмбрионов, которые и были рекомендованы к переносу. С учетом хромосомного статуса эмбриона определялся прогноз наступления беременности, вероятность хромосомного дисбаланса плода и хромосомной патологии на постнатальном этапе для ребенка. Неблагоприятный прогноз обосновывался не только наличием количественных нарушений, но и влиянием вовлеченных хромосом. Особенности каждой отдельной хромосомы и ее вклад в эмбрио- и фетогенез учитывался для оценки прогноза при мозаичных формах анеуплоидий. Не всегда наличие добавочных хромосом являлось основанием для отказа от переноса. При тестировании эмбрионов наличие дополнительной У-хромосомы или трех Х-хромосом при адекватной оценке прогноза и консультировании родителей не является противопоказанием к переносу. Во всех случаях в медико-

генетическом заключении по результатам исследования эмбрионов указывались рекомендации по дальнейшей пренатальной диагностике с учетом проведенного полнохромосомного исследования по клеткам трофэктодермы. В большинстве случаев рекомендовали неинвазивное исследование по свободной плодной ДНК в сочетании с УЗИ. При повышенном риске исследование клеток плода с применением молекулярных технологий – микроматричного и полноэкзомного анализа. Тестирование по амниоцитам или клеткам пуповинной крови плода мы рекомендуем при подсадке и наступлении беременности эмбриона с мозаичным статусом. Медико-генетическое заключение составлялось на каждого отдельного эмбриона для сопровождения во время беременности и является первым исследованием будущего ребенка. Тестирование биологических родителей на носительство мутаций в генах наиболее частых и тяжелых моногенных заболеваний позволило значимо снизить вероятность их появления у потомков, что является наиболее эффективной формой скрининга этих наследственных болезней и может быть рекомендовано в программе подготовке доноров половых клеток. Нами проведено тестирование 64 потенциальных доноров мужских и женских половых клеток. В 43 случаях исследуемые мутации не обнаружены. Статус доноров был определен как «низкий риск для потомства по исследованным заболеваниям», доноры были рекомендованы к участию в программе. У 6 человек из исследуемых мутаций выявлено носительство двух, соответственно, участие этих доноров в программе ВРТ не рекомендовано. При установлении одной мутации статус донора определялся с учетом частоты встречаемости этой мутации в популяции и тяжести её проявлений. Необходимо подчеркнуть, что наличие мутаций в большинстве случаев является информацией, которую необходимо использовать при планировании программы ВРТ. И при установлении мутации у кого-либо из родителей или доноров должна быть строгая рекомендация провести тестирование гена этого наследственного заболевания у второго биологического родителя.

Выводы. Проведенные исследования комплекса генов моногенных заболеваний в исследуемой группе будущих родителей позволили существенно снизить вероятность рождения ребенка с тяжелым наследственным заболеванием. Полнохромосомное тестирование эмбрионов позволило избежать подсадки эмбрионов с высоким риском хромосомной патологии, что снизило риск самопроизвольного прерывания беременности по причине дисбаланса хромосом и значимо уменьшило вероятность рождения ребенка с хромосомной патологией. «Медико-генетический паспорт» новорожденного ребенка должен включать в себя расчеты вероятностей моногенных и хромосомных болезней с учетом всех предварительных генетических тестов родителей, эмбриона и плода.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕБНЫХ ЦИКЛОВ ЭКО С ПГД ДЛЯ СЕМЕЙ С ВЫСОКИМ ГЕНЕТИЧЕСКИМ РИСКОМ

Е.В. Маркова, О.А. Серебрянникова, Н.В. Кеосьян, А.В. Светлаков

Красноярский центр репродуктивной медицины, Красноярск, Россия

Введение. Многие аспекты лечебных циклов ЭКО с преимплантационной генетической диагностикой (ПГД) в случае высокого генетического остаются актуальными; в свою очередь, новые возможности ставят новые вопросы. С одной стороны, пациенты часто фертильны, с другой стороны, определенные генетические состояния могут быть связаны со «слабым» ответом на стимуляцию суперовуляции. Особое значение имеет генетическое консультирование и взаимодействие всех специалистов, вовлеченных в ПГД. Красноярский центр репродуктивной медицины (КЦРМ) проводит ПГД транслокаций с 2006 г. и ПГД и генных болезней с 2010 г.

С целью взаимодействия репродуктологов, эмбриологов и генетиков при ПГД в КЦРМ была создана специальная «Карта ПГД» в рамках программы учета лечебных циклов ЭКО. Она позволяет сохранять данные о проведенной ПГД и отслеживать цикл с ПГД «в реальном времени». «Карты ПГД» заполняются как для внутренних, так и для внешних (по транспортной схеме) случаев ПГД; в первом случае они связаны с лечебным циклом ЭКО. Карта содержит несколько вкладок, в том числе информацию о подготовительном этапе ПГД.

Несмотря на технические возможности выполнения ПГД, решение вопроса о ее проведении должен принимать именно врач-генетик с учетом показаний, целесообразности, альтернативных методов преодоления генетического риска и иных аспектов. Прием врача-генетика для супружеских пар с высоким риском наследственной патологии у ребенка может предшествовать приему у репродуктолога. Сложные этические аспекты ПГД возникают в случае ряда заболеваний, таких, как болезни с поздним началом, в случаях неопределенности генетического риска. Так, современное высокопроизводительное секвенирование позволяет выявлять у пациентов ранее неизвестные мутации, патологическая роль которых не установлена. Кроме того, в нашей практике зафиксированы случаи, когда пациенты сообщают не соответствующие действительности сведения о наследственном заболевании в семье с целью селекции эмбрионов по полу. Отдельной проблемой консультирования и проведения ПГД остается недостаток нормативных документов в этой области.

В настоящее время возникают новые аспекты лечебных циклов с ПГД. ПГД может быть «разобрана» по разным организациям, включая анализ части эмбрионов одного лечебного цикла в одной генетической лаборатории, а части – в другой. Рост доли циклов с переносом размороженных эмбрионов ведет к тому, что ПГД может быть значительно разделена во времени с наступлением беременности. Все эти аспекты требуют разработки целостного подхода оценки

результатов ПГД, а также разработки рекомендаций для пациентов и вопросов информированного согласия.

НЕОБХОДИМ ЛИ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ У МУЖЧИН ПЕРЕД ВРТ

В.С.Петрищев¹, Н. Широкова², Е.А. Померанцева²

¹Группа компаний мать и дитя, ПМЦ, Москва, Россия

²Лаборатория GENETICO, Москва, Россия

Введение. Бесплодие представляет большую проблему в развитых странах, где в среднем одна из шести пар сталкивается с невозможностью зачать ребенка. Несмотря на интенсивные исследования, во многих случаях патогенез бесплодия, особенно мужского, остается невыясненным, и специфической терапии не может быть предложено. Как следствие, все большее число пар использует ВРТ, в особенности ИКСИ. Тяжелое мужское бесплодие может быть связано с генетическими нарушениями, такими, как аномалии кариотипа, делеции Y хромосомы, мутации гена кистозного фиброза (CFTR) и другими. Эти аномалии могут быть переданы потомству посредством ИКСИ, а также быть причиной появления несбалансированных генетических нарушений. Возможное повышение пороков развития у потомства после ИКСИ активно дебатруется. В этой связи во многих странах с целью профилактики неблагоприятных исходов выполняется генетическое тестирование и консультирование пациентов перед ВРТ.

Цель исследования. Провести обзор литературы для изучения существующей практики генетического тестирования и консультирования пациентов перед ИКСИ;

- оценить частоту выявления генетических аномалий у пациентов с тяжелым мужским бесплодием – кандидатов на ИКСИ.

Материал и методы. Поиск уместных источников проводился по ключевому запросу в сети Интернет «генетическое тестирование в парах перед ВРТ». Анализировались рекомендации следующих руководств: «Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion» (ASRM, 2013); «Guidelines on Male Infertility» (EAU, 2013); «Assessment and treatment for people with fertility problems» (NICE, 2013).

Для изучения частоты встречаемости генетических факторов мужского бесплодия анализировалась база данных медико-генетической лаборатории GENETICO.

Результаты. Практика генетического обследования супружеских пар перед ВРТ значительно варьирует между различными странами, от обязательного обследования до отсутствия такового. В Норвегии тестирование на хромосомные aberrации перед ИКСИ проводится у обоих партнеров, тогда как в Швеции исследование кариотипа выполняется только у мужчин с необструктивной

азооспермией и тяжелой олигозооспермией. В Италии является обязательным проводить исследование кариотипа у обоих партнеров перед ВРТ, кроме того, женщины партнеры тестируются на носительство гена муковисцидоза (CFTR). (Safety issues in assisted reproduction technology. HR, 2004).

Руководства ведущих профессиональных сообществ рекомендуют проводить исследование кариотипа у пациентов с концентрацией сперматозоидов ниже 5 млн. (ASRM, EAA, 2006).

В основе общепринятых подходов лежит консенсус, выработанный международной группой экспертов и предложенный для использования в 2003 г. (Risks and complications in assisted reproduction techniques: Report of an ESHRE consensus meeting, 2003). Основные положения консенсуса следующие:

- пациенты с тяжелой патологией спермы, планирующие ВРТ, должны быть информированы о генетических рисках для потомства и целесообразности генетического консультирования;

- в случае тяжелого мужского бесплодия генетическое обследование и консультирование должно стать рутинной частью ведения пациентов;

- принимая во внимание клинические данные пациентов, должно быть выполнено а) исследование кариотипа при необструктивной азооспермии и олигозооспермии, < 5,0 млн/ мл; б) тестирование на CFTR при указании на обструктивную азооспермию; в) тестирование на микроделеции Y хромосомы при необструктивной азооспермии и олигозооспермии, ≤ 1,0 млн/ мл;

- при выявлении генетической аномалии должно быть предложено генетическое консультирование.

По данным итальянских авторов, частота аномальных кариотипов у пар с показанием для ИКСИ составила 2,2% (31/ 1,426). Частота выявления гена кистозного фиброза составила 6,5 (185/ 2,848), при этом 5T вариант был выявлен в 42% (78/185) и ΔF508 было выявлено в 26,5% (49/185), (Riccaboni et al., 2016). Частота микроделций Y хромосомы по данным Cruger et al., (2003) у пациентов с тяжелой олигозооспермией составила 2% и у пациентов с азооспермией составила 6,5%.

По данным лаборатории GENETICO, в период с декабря 2015 по июнь 2016 г. было обследовано 88 пациентов – кандидатов на ИКСИ. Исследование выполнялось методом ПЦР в микрофлюидных планшетах с использованием TaqMan проб для выявления микроделций в локусе AZF и носительства мутаций и полиморфизмов в генах SRY, TSSK2, CFTR, DNAI1, KAL1, AMHR2, HFE, AR. Микроделций в локусе AZF и мутаций в генах DNAI1, KAL1, AMHR2 выявлено не было. Частота выявления мутаций в гене кистозного фиброза составила 9,1% (8/88), при этом 5T вариант был выявлен в 6,8% (6/8) Были обнаружены мутации dele2,3 в 12,5% (1/8), p.D1152H 12,5% (1/8), p.R117H 12,5% (1/8). Мутации ΔF508 выявлено не было. Длинные аллели в гене AR более 26 повторов, приводящие к снижению чувствительности к андрогенам и снижению сперматогенеза, были выявлены у 6 пациентов (6,8%). У одного пациента мутация в гене CFTR была ассоциирована с длинным аллелем в гене AR.

Выводы. Результаты текущих исследований демонстрируют увеличение генетических аномалий у пациентов, с показаниями для ИКСИ в сравнении с популяционной частотой. Это обуславливает риск неблагоприятных исходов у потомства после ВРТ. В этой связи хорошей клинической практикой является информировать о повышенном относительном риске генетических аномалий у потомства и целесообразности проведения генетического тестирования и генетического консультирования в случае выявления аномалий. Объем обследования определяется клинической ситуацией и может включать исследование кариотипа, тестирование на делеции Y-хромосомы, мутации гена кистозного фиброза (CFTR) и другие специфические тесты при необходимости.

ПРЕИМПЛАНТАЦИОННЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ С ПОМОЩЬЮ NGS

К.Э. Яковлева

ООО «Диаэм», Москва, Россия

Эмбрионы с измененным числом копий хромосом могут быть причиной неудачных попыток ЭКО, неразвивающейся беременности, невынашивания беременности, рождения детей с врожденной патологией. Эти случаи являются показанием к преимплантационному генетическому скринингу анеуплоидий (ПГС). ПГС позволяет отбирать эмбрионы с нормальным количеством хромосом, повышая вероятность успеха имплантации по сравнению с циклами ЭКО без соответствующего скрининга. Преимплантационный генетический скрининг методом NGS (next generation sequencing, высокопроизводительное секвенирование) находит все большее применение в клиниках ВРТ за рубежом. Растущее число публикаций доказывают преимущество этого метода по сравнению с другими методами (FISH, aCGH, ПЦР). Технология NGS Ion Torrent (полупроводниковое секвенирование) позволяет быстро и доступно проводить точное детектирование изменений хромосом и плеч хромосом (>48 млн п.н.) всего за 8-10 часов. Она основана на детектировании высвобождающихся ионов водорода во время реакции секвенирования, проводимой на микросферах в лунках полупроводникового чипа. В технологии Ion Torrent не используются дорогостоящие флуоресцентные нуклеотиды и оптические детекторы, благодаря чему высокопроизводительное секвенирование теперь доступно даже для небольших лабораторий.

Для анализа анеуплоидий достаточно одного бластомера, возможен также забор клеток трофэктодермы. Требуемое количество ДНК из одной клетки составляет всего 6 пг. После выделения и обработки ДНК секвенирование проходит в автоматическом режиме. Компьютерная обработка данных сиквенса упрощает выдачу результатов ПГС.

Набор для преимплантационного скрининга анеуплоидий Ion ReproSeq PGS в

сочетании с высокопроизводительным секвенатором Ion PGM от Thermo Fisher Scientific, работающем по технологии Ion Torrent, позволяет проводить быстрый и экономичный скрининг анеуплоидий по всем 24 хромосомам. Благодаря технологии с использованием чипов, нет необходимости накапливать образцы и объединять их в большие партии, что позволяет проводить одновременный скрининг от 2 до 24 образцов, то есть по мере их поступления.

Скорость полупроводникового секвенирования и подготовка матриц путем изотермической амплификации с набором Ion ReproSeq PGS обеспечивают самую быструю процедуру скрининга анеуплоидий. Время от получения единичной клетки от эмбриона до выбора нормального кариотипа займет у вас всего 7,5 часа при скрининге трех образцов, и 9,5 часа при скрининге 24 образцов. Таким образом, данная технология ПГС позволяет проводить перенос проанализированных эмбрионов непосредственно в день анализа либо замораживать при необходимости.

Новейшая технология NGS Ion Torrent от Thermo Fisher Scientific позволяет проводить простой, быстрый и экономичный скрининг анеуплоидий, минимизирует необходимость накапливать образцы и позволяет проводить скрининг эмбрионов по мере их поступления, а также делает возможным перенос проанализированных эмбрионов в полость матки в день проведения ПГС.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ВЫПОЛНЕНИЯ БИОПСИЙ ЭМБРИОНОВ

Е.В. Мусатова, Я.В. Ковалева, С.А. Сергеев, Е.А. Померанцева

ООО ЦГРМ «ГЕНЕТИКО», Москва, Россия

Введение. Биопсия эмбриона является важным этапом, обеспечивающим возможность проведения преимплантационной генетической диагностики (ПГД). Качество выполнения биопсии непосредственно определяет не только возможность проведения дальнейшего анализа, но и точность получаемых результатов. Тестовая биопсия, осуществляемая эмбриологом еще до получения биопсийного материала для ПГД, отражает навыки работы конкретного специалиста и может позволить оценить вероятность возникновения ошибок при проведении биопсий в ходе дальнейшей работы.

Материал и методы. Тестовые биопсии выполнили 35 эмбриологов из различных клиник, руководствуясь полученной инструкцией по правилам сбора и маркировки биопсийного материала. В рамках тестовых биопсий был получен материал 304 эмбрионов (107 образцов blastomeres и 197 образцов трофэктодермы). В среднем на каждого эмбриолога пришлось по 6,7 ($\pm 2,4$) тестовых образцов. В ходе дальнейшей работы эмбриологов в рамках биопсий эмбрионов, выполненных для ПГД, получено 1675 образцов (170 образцов blastomeres и 1505 образцов трофэктодермы). Была осуществлена

полногеномная амплификация ДНК биопсийного материала с положительными и отрицательными контролями. С целью визуализации продуктов полногеномной амплификации проводился электрофорез в агарозном геле с последующей оценкой прохождения амплификации в опытных образцах и положительных контролях, а также определением чистоты отрицательных контролей.

Результаты. Анализ данных тестовых биопсий выявил отсутствие амплификации 14% образцов бластомеров и 8% образцов трофэктодермы. Контаминация биопсийного материала зафиксирована в 12% случаев при биопсии бластомеров и в 8% случаев при биопсий трофэктодермы. 31 эмбриолог получил удовлетворительные результаты тестовых биопсии после первого выполнения; 4 эмбриолога не были допущены до выполнения биопсий для ПГД после первой попытки тестовой биопсии, двое из них выполнили тестовую биопсию со второго раза. При выполнении биопсий эмбрионов для ПГД были получены следующие результаты. Отсутствие амплификации материала бластомеров наблюдалось в 8% случаев, а трофэктодермы – в 5%. Контаминация при биопсии бластомеров отмечена в 1,2% случаев, а при биопсии трофэктодермы – в 3,45%.

	Тест В	ПГД В	Тест ТЕ	ПГД ТЕ
Амплификация +	92 (86%)	156 (92%)	181 (92%)	1431 (95%)
Амплификация -	15 (14%)	14 (8%)	16 (8%)	74 (5%)
Контаминация	13 (12%)	2 (1,2%)	16 (8%)	52 (3,45%)

Выводы. Оценка качества выполнения биопсии эмбриона является неотъемлемой процедурой при проведении ПГД и позволяет не только оценить, но и улучшить качество биопсии. Анализ факторов, влияющих на качество осуществления биопсии, дает полезную информацию для организации практической работы эмбриологов.

РАЗРАБОТКА И АПРОБАЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО НАБОРА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ НОСИТЕЛЬСТВА МОНОГЕННЫХ МУТАЦИЙ У ПЛАНИРУЮЩИХ БЕРЕМЕННОСТЬ

Н. А. Широкова, Р.А. Биканов, Н.В. Ветрова, Е.А. Померанцева

ООО ЦГРМ «ГЕНЕТИКО», Москва, Россия

Введение. Решение репродуктивных проблем в браке на сегодняшний день возможно с помощью ВРТ. Будущих родителей всегда волнует здоровье будущего ребенка. В связи с этим актуальна задача генетического скрининга потенциальных родителей на носительство моногенных наследственных патологий с целью выявления риска рождения больного ребенка. Для выявления носительства тяжелых моногенных заболеваний был разработан диагностический набор, который позволяет анализировать 47 мутаций, ассоциированных с развитием более 30 тяжелых и/или несовместимых с жизнью наследственных патологий.

Цель исследования. Определение информативности предложенного диагностического набора.

Материал и методы. На носительство мутаций было проанализировано 272 образца ДНК (221 от клиентов клиник ЭКО, 42 образца потенциальных доноров спермы и 9 здоровых добровольцев). ДНК была амплифицирована с использованием TaqMan проб в микрофлюидных планшетах. Детекция продуктов ПЦР проводилась по конечной точке.

Результаты. Критериями включения мутаций в набор являлись достоверная высокая патогенность мутации и частота встречаемости, а также популяционные и этнические особенности. Мутации были обнаружены у 73 человек. Из них у 9 установлено 2 и более мутации. Общая частота встречаемости мутаций в исследуемой выборке совпадала с литературными данными. Были выявлены мутации: с.1521_1523delCTT (CFTR), с.7093G>A (ABCA12), с.2492A>G (POLG), с.976G>A (ACAD9), с.2728A>G (CREBBP), с.3207C>A (ATP7B), с.452G>A (DHCR7), с.1903C>T (LAMB3), с.657_661delACAAA (NBN), с.1062+5G>A (FAN), с.206C>T (IDUA). В результате скрининга был выявлен пациент с болезнью Вильсона-Коновалова, которому на момент прохождения анализа диагноз не был установлен.

В связи с высокой частотой встречаемости исследуемых мутаций в генах ABCA12, POLG и ACAD9, было принято решение исключить их в дальнейшем из скрининга. Несмотря на то что в базе данных ClinVar эти мутации описаны как патогенные или условно патогенные, по результатам исследования было принято решение отнести их к полиморфизмам.

Выводы. Предложенный диагностический набор может быть использован для скрининга носительства тяжелых наследственных заболеваний и рекомендован будущим родителям и донорам в программах ВРТ. Корректная интерпретация, конкретные рекомендации и оценка репродуктивных рисков – индивидуальных и семейных – приведет к увеличению вероятности рождения здорового ребенка.

СТРУКТУРА ХРОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВРТ

И. Г. Ким

Медицинский центр репродукции человека «Астана ЭКОЛАЙФ»,
Астана, Республика Казахстан

Введение. В настоящее время бесплодие считается одной из важнейших социальных и медицинских проблем. Частота бесплодного брака составляет 10-20% от общего числа супружеских пар (по данным ВОЗ 2009г.). В Республике Казахстан реальная статистика частоты бесплодного брака отсутствует. По различным данным его частота колеблется от 12 до 15,5%. Использование экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) позволяет реализовать функцию деторождения при различных заболеваниях, которые ранее считались абсолютно бесперспективными, однако при этом возникает повышенный риск передачи генетических нарушений потомству, в первую очередь, нарушений репродуктивной функции.

Генетические исследования последних лет убедительно свидетельствуют, что значительная часть нарушений репродукции обусловлена генетическими факторами и, в частности, хромосомными аномалиями. Хромосомная патология в популяции составляет в среднем 1%, а среди пациентов с нарушениями репродуктивной функции частота хромосомных аномалий, по данным разных исследователей, достигает 20%. В связи с этим большое значение имеет цитогенетическое обследование пациентов с бесплодием, привычным невынашиванием, наличием в анамнезе ребёнка или плода с хромосомной патологией или множественными пороками развития, врождённой аплазией и гипоплазией внутренних половых органов, аменореей, задержкой полового развития, нарушениями сперматогенеза.

Цель исследования. Целью настоящей работы явилось изучение структуры хромосомной патологии у пациентов, обследованных перед проведением программ ВРТ.

Материал и методы. Проведено цитогенетическое обследование 2976 пациентов в программах ВРТ (1651-женщина и 1325-мужчин) с различными нарушениями репродуктивной функции (повторяющиеся выкидыши в анамнезе, замершие беременности, рождения детей с множественными врождёнными пороками развития, бесплодие, многократные неудачные попытки ЭКО). Исследование проводилось на препаратах, полученных путем культивирования лимфоцитов периферической крови в условиях *in vitro*. При культивировании использовалась стандартная методика с применением культуральной среды RPMI и эмбриональной телячьей сыворотки, в качестве стимулятора роста клеток добавлялся фитогемагглютинин. Культивированные клетки обрабатывали гипотоническим раствором (0,56 % KCl), а затем фиксировали в метанол уксусной

смеси (3:1). Для дифференциального окрашивания хромосом использовалась методика GTG-banding с обработкой препаратов трипсином. Анализ хромосом проводился на клетках в стадии метафазы, с помощью микроскопа Olympus BX61, оснащённого цифровой камерой и программой автоматического кариотипирования Cytovision 3.9. При проведении кариотипирования руководствовались правилами, рекомендованными для цитогенетических исследований в учреждениях медико-генетической службы.

Результаты. Цитогенетические находки составили 15,6% (462случая) от общего числа обследованных, 12,3% составил хромосомный полиморфизм и 3,3% – иные хромосомные аномалии, что согласуется с данными разных исследователей.

Согласно данным литературы, частота носителей сбалансированных структурных перестроек хромосом значительна и составляет в среднем 1:400-500 в популяции. В наших исследованиях сбалансированные структурные перестройки были выявлены у 68 пациентов и представлены реципрокными транслокациями (2,59%), транслокациями между аутосомами и половыми хромосомами (0,64%), робертсоновскими транслокациями (1,94%), а также инверсиями хромосом 7, 9 и Y (1,08%, 8,32% и 0,4% соответственно). Наиболее часто (у 38 пациентов) встречалась перичентрическая инверсия 9-й хромосомы 46,XX/46,XY,inv(9). Данная аномалия по нашим данным составила 8,32%. Сбалансированные хромосомные перестройки (транслокации и инверсии) среди мужчин и женщин встречались с примерно одинаковой частотой (2,2% и 2,3% соответственно). Однако робертсоновские транслокации у женщин выявлялись в 2 раза чаще, чем у мужчин. Во всех случаях робертсоновских транслокаций в образовании дериватов участвовала хромосома 14, что коррелирует с данными других исследователей. Таким образом, сбалансированные структурные перестройки в наших исследованиях составили 2,25%, что значительно превышает общепопуляционную частоту и согласуется с данными других исследователей.

Несбалансированные хромосомные аномалии в исследуемой группе (n =2976) представлены дупликациями 6 и 9 хромосом (17 случаев), делециями 15 и X-хромосом, фрагильной 12 и сверхчисленной маркерной хромосомами (по 1 случаю), а также в 5 случаях был выявлен добавочный генетический материал неизвестного происхождения на хромосомах 15, 21, 22. Несбалансированные хромосомные перестройки в данной выборке составили 0,7%. По литературным данным этот показатель колеблется от 0,8 до 1,2%.

Аномалии половых хромосом у женщин представлены мозаичными вариантами синдрома Шерешевского-Тернера (45,X/46,XX) (4 случая) и структурной аномалией X-хромосомы – 46,X,del(X) и составили 0,3%.

У мужчин числовые аномалии половых хромосом представлены мозаичными и полными вариантами синдрома Клайнфельтера и дисомии Y-хромосомы (12 и 3 случая соответственно). Синдром Клайнфельтера, встречаясь в мужской популяции с частотой 0,2%, является наиболее частой формой мужского гипогонадизма, обусловленного нарушением числа половых хромосом. В исследуемой группе синдром Клайнфельтера встречался почти в 5 раз чаще, чем в общей популяции,

и составил 0,9%. Синдром дисомии Y-хромосомы в популяции встречается с частотой 1 случай на 1000 мужчин (0,1%). Обычно мужчины с дисомией Y-хромосомы фертильны, но из-за присутствия дополнительной половой хромосомы, повышается риск возникновения в сперматозоидах анеуплоидии по половым хромосомам. Среди мужчин исследованной группы синдром дисомии Y-хромосомы составил 0,23%. Таким образом, частота числовых аномалий половых хромосом у мужчин составила 1,1%, что не противоречит данным других исследователей. В трех случаях у пациентов при мужском фенотипе имел место женский кариотип 46,XX, что составило 0,1%. В общей популяции инверсия пола – синдром де ля Шапелля встречается с частотой 1 на 20000 и характеризуется нарушением развития половых органов и отсутствием сперматогенеза.

Хромосомный полиморфизм характеризуется увеличением гетерохроматиновых районов 1, 9, 16 и Y-хромосом, а также спутников и спутничных нитей акроцентрических хромосом 13,14,15,21 и 22. Хромосомный полиморфизм явился наиболее частой (364 случая) цитогенетической находкой в наших исследованиях в структуре цитогенетических находок составил 78,8%. Следует отметить, что в исследуемой группе хромосомный полиморфизм встречался чаще у мужчин, чем у женщин (14,1% и 10% соответственно) и составил 12,2%, что не противоречит международным данным. Так, увеличение гетерохроматиновых участков аутосом 1, 9 и 16, спутников и спутничных нитей акроцентрических хромосом встречалось в 10,1%. У 40 мужчин отмечено значительное увеличение длинного плеча Y-хромосомы (46,X,Yqh+) и в 23 случаях уменьшение длинного плеча Y-хромосомы (46,X,Yqh-). Таким образом, у 4,7% обследованных мужчин обнаружено изменение гетерохроматиновых районов Y-хромосомы.

Выводы. Представленные результаты наглядно показывают значительный вклад (15,6 %) хромосомных аномалий (у мужчин 18,5%, у женщин 13%) при нарушениях репродуктивной функции. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют об актуальности и целесообразности цитогенетического обследования супружеских пар в программе ЭКО. Установление генетических причин патологических состояний значительно меняет тактику ведения и принципы терапии таких пациентов, создаёт условия повышения эффективности лечения бесплодия методами ВРТ.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА В ПРОГРАММЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ МЕТОДАМИ ВРТ И КАНДИДАТОВ В ДОНОРЫ ООЦИТОВ

А.М. Щелочков

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

Введение. Пациентам, получающим лечение методами ВРТ и кандидатам в доноры ооцитов проводится предварительное генетическое обследование, включающее исследование кариотипа (для обеих групп) и исследование на носительство мутаций часто встречаемых аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний (т.е. встречающихся с частотой не ниже 1/50)- по желанию для пациентов ВРТ и в обязательном порядке для кандидатов в доноры гамет (в рассматриваемом аспекте-кандидатов в доноры ооцитов). В генетический скрининг включено обследование на носительство : муковисцидоза (OMIM 219700); фенилкетонурии (OMIM 261600); адреногенитальный синдром (OMIM 201910); спинальная мышечная амиотрофия 1 типа Верднига-Гоффмана (OMIM 253300); несиндромальная нейросенсорная тугоухость (OMIM 220290). Для дополнительного прогноза успешного лечения методами ВРТ и программы донорства гамет было предложено проводить скрининг на синдром Жильбера. Синдром Жильбера (OMIM 143500) известен как доброкачественная ферментопатия, обусловленная мутацией в промоторной части гена UGT1A1 (динуклеотидная инсерция в области ТА повтора – 7 вместо 6) и в определенных обстоятельствах вызывающая значительное повышение уровня сывороточного билирубина. Существенным фактором является то, что прием многих лекарственных препаратов может спровоцировать обострения. Поскольку пациенты, проходящие лечение методами ВРТ (ЭКО), и доноры ооцитов проходят медикаментозную гормональную стимуляцию овуляции, то у пациентов с синдромом Жильбера высока вероятность гипербилирубинемии, следствием которой является отмена проводимого лечения и связанные с этим материальные и моральные потери, что нередко встречается в практике клиник ЭКО.

Целью данного исследования явилось определение прогностического риска обострения синдрома Жильбера у кандидатов в доноры ооцитов при назначении им гормональной терапии (индукции овуляции).

Материал и методы. Проводилось молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР на наличие мутации гена UGT1A1 у кандидатов в доноры ооцитов и пациентов с гипербилирубинемией для выяснения частоты носительства различных вариантов мутации гена синдрома Жильбера в группах обследуемых по поводу гипербилирубинемии и кандидатов в доноры ооцитов.

Результаты. Всего было обследовано 50 пациентов. В первой группе (25 человек) были кандидаты в доноры ооцитов, соматически здоровые, получившие

допуск терапевта. Во второй группе (25 пациентов) были обследуемые по направлениям лечащих врачей для исключения синдрома Жильбера. В первой группе была выявлена мутация гена UGT1A1 в гомозиготе у 4%, в гетерозиготе у 36%. При обследовании во второй группе у 36% была выявлена гомозигота мутации гена UGT1A1 и гипербилирубинемия (общий билирубин в крови выше 20 мкмоль/л) и у 40% выявлена гетерозигота при нормальном уровне билирубина.

Выводы. Выявлено, что гомозиготное носительство мутации гена UGT1A1 ассоциировано с повышенной частотой гипербилирубинемии, что может являться осложнением гормональной стимуляции овуляции. У таких пациентов высок риск отмены программ ВРТ (ЭКО) или программ донации ооцитов. Среди условно здоровых кандидатов в доноры ооцитов и пациентов, проходящих лечение методами ВРТ (ЭКО), 4% являются носителями гомозиготной мутации гена UGT1A1, и стимуляция овуляции может вызвать у них перенос или отмену соответствующей программы. В связи с этим рекомендуется предварительное обследование данных категорий пациентов для профилактики гипербилирубинемии или принятия решения о допуске к донорству.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЫЯВЛЕННЫМИ РЕЦИПРОКНЫМИ ТРАНСЛОКАЦИЯМИ НА ЭМБРИОЛОГИЧЕСКОМ ЭТАПЕ ПРОГРАММ ВРТ

А.А. Чудинова, О.В. Шурыгина, О.В. Краснова, А.А. Байзарова, Е.А. Корюкина

Медицинская компания ИДК, Самара, Россия

Одной из самых тяжелых групп пациентов в лечении бесплодия являются пациенты – носители сбалансированных реципрокных транслокаций. У носителей реципрокных транслокаций фенотипические проявления отсутствуют, однако половина гамет несёт несбалансированный генетический материал, что приводит к снижению фертильности, повышенной вероятности спонтанных выкидышей и рождения детей с врождёнными аномалиями. Наличие транслокаций в кариотипе является абсолютным показанием для проведения ПГД при планировании беременности и предполагает исследование генетического материала эмбриона методом PCR с точки зрения присутствия аномального количества фрагментов или целых хромосом, вовлеченных в транслокацию.

При наличии транслокации вероятность формирования анеуплоидий по хромосомам, сформировавшим отклонение в кариотипе у одного из супругов, наиболее высока. Однако важно помнить, что наличие любой транслокации – само по себе уже риск и пусковой механизм для формирования анеуплоидий по любой другой хромосоме. В практике лаборатории ВРТ медицинской компании ИДК для выбора генетически полноценного эмбриона, подлежащего переносу в полость матки, у пар с выявленными транслокациями обязательным является скрининг всего спектра хромосом. Так, при проведении ПГД методом NGS у 40%

тестируемых эмбрионов таких пациентов обнаруживаются множественные анеуплоидии, микроделеции, дупликации и наличие мозаицизма по хромосомам, не принимавшим участие в формировании транслокации у одного из супругов.

На базе нашей клиники прошла программу пациентка К. (кариотип супруга 46,XY,t(1;12)(q32.1;q22)) с несколькими прерываниями беременности в анамнезе по причине врожденных пороков развития плода. Из 5 тестируемых эмбрионов анализ NGS выявил множественные анеуплоидии у двух эмбрионов, еще у двух были диагностированы анеуплоидии только по хромосомам, вовлеченным в транслокацию, один эмбрион – с нормальным кариотипом. После переноса эуплоидного эмбриона наступила беременность, на данный момент срок беременности 25 недель, все показатели в норме.

Выбор эмбрионов со сбалансированным кариотипом для таких пар повышает шанс родить здорового ребенка приблизительно в 20 раз. Таким образом, анализ ПГД, направленный на хромосомы, участвующие в транслокации, должен быть дополнен комплексной диагностикой PGD-NGS, включающей все хромосомы.

ACGH У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП: РЕЗУЛЬТАТЫ 2015 ГОДА

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

ООО АВА-ПЕТЕР, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Известно, что у женщин старшего репродуктивного возраста до 80% доимплантационных эмбрионов анеуплоидны, а число продуцируемых ооцитов невелико. Проведение преимплантационного генетического скрининга (ПГС) эмбрионов на анеуплоидии позволяет избежать многих рисков и достичь наступления беременности в кратчайшие сроки. Мы представляем результаты циклов ЭКО с ПГС, проведенного методом сравнительной геномной гибридизации (aCGH) в клинике «АВА-ПЕТЕР» в 2015 г. у пациенток различных возрастных групп в сравнении с циклами без ПГС.

Материал и методы. Материалом для данного исследования послужили результаты скрининга методом aCGH образцов ДНК, полученных из клеток трофэктодермы эмбрионов 5-го или 6-го дня развития. Все этапы aCGH проводили в соответствии с инструкциями производителя (BlueGnome, Великобритания). ПГС был проведен для 54 пациенток старше 39 лет, 66 пациенток с другими показаниями к ПГС (привычное невынашивание и пр.) и 43 доноров ооцитов. Оценивали частоты имплантации, клинической беременности (КБ), двоен и прерываний для 3 возрастных группы: до 35 лет, 36-38 лет и старше 39 лет в циклах ЭКО с ПГС и без ПГС.

Результаты. Наши данные показывают, что использование ПГС у пациенток 36-38 лет и старше 39 лет позволяет добиться частоты имплантации и КБ, равных

или даже превышающих такую у пациенток младше 35 лет ($p < 0.05$). Кроме того, ПГС позволяет в 2-3 раза увеличить данные показатели по сравнению с ЭКО без ПГС в пределах одной возрастной группы. Эти и другие данные представлены в таблице:

Группа	доноры ооцитов		<35 лет		36-38 лет		>39 лет	
	без аCGH	ПГС-аCGH	без аCGH	ПГС-аCGH	без аCGH	ПГС-аCGH	без аCGH	ПГС-аCGH
ЭКО								
% импл.	37	49	38	44	29	59	18,8	64,3
% КБ	50	54,3	48,2	45,5	41,2	54,5	28,9	64,3
% двоен	24,3	10,5	28,3	10	17,7	0	5	0
% прерыв.	25	10,5	16,5	20	24	16,67	34,2	11,1

Выводы. Полученные нами данные подтверждают, что скрининг эмбрионов на анеуплоидии методом аCGH может быть рекомендован для проведения во всех циклах ЭКО, особенно у женщин старшего репродуктивного возраста.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ НЕУДАЧ ЭКО У ЖЕНЩИН С МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ АНОМАЛИЯМИ ООЦИТОВ

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

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

Введение. Качество половых клеток в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) является ключевым фактором успеха. В клинической практике качество ооцитов оценивается преимущественно по их морфологическим характеристикам. Аномалии ооцитов можно разделить на две группы: цитоплазматические и экстрацитоплазматические дисморфизмы. Патологические изменения цитоплазмы, визуализируемые при помощи световой микроскопии, являются прогностически неблагоприятными факторами, так как увеличивают риск неудачных исходов программ ВРТ.

Цель исследования. Цель данного исследования – оценить возможные генетические причины неудач ВРТ у пациенток с различными морфологическими аномалиями ооцитов.

Материал и методы. На первом этапе были отобраны 343 ооцита, не оплодотворившиеся после проведения интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ). Было оценено число копий митохондриальной ДНК (мтДНК) методом ПЦР в реальном времени в зависимости от наличия и типа морфологических аномалий (цитоплазматические дисморфизмы – группа 1, $n=126$; экстрацитоплазматические дисморфизмы – группа 2, $n=108$; морфологически нормальные ооциты – группа 3; $n=109$).

На втором этапе были отобраны 368 эмбрионов на 3-и сутки культивирования для проведения генетического скрининга (98 эмбрионов в группе 1, 126 эмбрионов в группе 2 и 144 в группе 3). Один бластомер от каждого эмбриона был проанализирован методом FISH на наличие анеуплоидии хромосом 13, 18, 21, X и Y.

Результаты. Распределение числа копий мтДНК ооцитов находилось в диапазоне от 5'440 до 9'800'000 копий. Медиана распределения составила 2'000'000 с интерквартильным размахом от 813'000 до 3'300'000 копий. В группе 1 медиана мтДНК с интерквартильным размахом составила 1'300'000 (263'500 – 2'325'000) копий, в группе 2 – 2'000'000 (1'350'000 – 4'150'000) копий, в группе 3 – 2'500'000 (1'400'000 – 4'000'000) копий ($p < 0,0001$). Клинико-анамнестические (возраст, индекс массы тела, уровень антимюллерового гормона) и ятрогенные (частота назначения различных протоколов стимуляции, длительность стимуляции суперовуляции, суммарная доза назначаемых препаратов гонадотропинов и вид триггера овуляции) факторы не влияли на число копий мтДНК в неоплодотворившихся ооцитах.

Максимальное число анеуплоидных эмбрионов было получено в группе 1 – 67 (68,4%), затем в группе 2 – 49 (38,9%) и в группе 3 – 45 (31,3%) ($p < 0,0001$). Для анализа факторов, способных оказать влияние на развитие анеуплоидии в эмбрионах, мы провели сравнение группы с анеуплоидными эмбрионами (группа А, $n=161$) и с эуплоидными эмбрионами (группа Б, $n=207$). Группы различались статистически значимо по возрасту пациенток, индексу массы тела и уровню антимюллерового гормона пациенток, от которых были получены эмбрионы. Скорректированное отношение шансов (ОШкор) получения анеуплоидных эмбрионов при наличии экстрацитоплазматических дисморфизмов по сравнению с нормальными ооцитами с учетом выявленных конфаундеров составило 1,3 (95% ДИ=0,7; 2,1). ОШкор получения анеуплоидных эмбрионов при наличии цитоплазматических дисморфизмов по сравнению с нормальными ооцитами с учетом выявленных конфаундеров составило 3,6 (95% ДИ=1,8; 7,2). Наиболее частыми типами анеуплоидий являлись полисомии хромосом. Следует отметить, что распространенность всех видов полисомий была значительно выше у пациенток с цитоплазматическими дисморфизмами ооцитов.

Выводы. Возможными причинами неэффективности программ ВРТ у пациентов с цитоплазматическими дисморфизмами ооцитов могут быть хромосомные или метаболические нарушения в половых клетках. Ооциты с цитоплазматическими дисморфизмами имеют более низкое число копий мтДНК по сравнению с морфологически нормальными ооцитами, а получение и перенос эмбрионов с различными видами анеуплоидий, полученных при их оплодотворении, осуществляется в 3,6 раза чаще. Пациентки с морфологическими аномалиями ооцитов, в первую очередь, с цитоплазматическими дисморфизмами, представляют группу риска по выявлению различных анеуплоидий у эмбрионов в программах ВРТ.

ПГС С ПОЛНЫМ ХРОМОСОМНЫМ СКРИНИНГОМ И ВИТРИФИКАЦИЕЙ БЛАСТОЦИСТ ЗА 1 МЕСЯЦ. ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Н.В. Корнилов

Клиника репродукции и генетики «NGC», кафедра акушерства и гинекологии им. С.М. Давыдова СЗМАМЗРФ им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Скрининг на анеуплоидию, как правило, проводится с криоконсервацией blastocyst и оправдан технологически и экономически. Но при этом процедура растягивается на 2 месяца. Если овариальную стимуляцию проводить во второй фазе цикла и планировать перенос зуплоидного эмбриона в следующем цикле, то продолжительность в целом не превышает 1 менструальный цикл. Мы предположили возможность такой схемы и проверили ее в пилотном исследовании.

Цель исследования. Изучить возможность и эффективность протокола с ПГС и полным хромосомным скринингом. Конечный результат оценивается как процент прогрессирующих беременностей после 12 недель. Одновременно учитывается процент прерываний беременностей в ранние сроки. Расчет проводился на цикл и на перенос эмбриона.

Материал и методы. 25 циклов (22 пары) с ЭКО и ПГС включены в исследование. Критерием исключения был низкий овариальный резерв, оцениваемый по уровню АМГ и антральному счету фолликулов. Овариальная стимуляция: с 12-13 дмц корифоллитропин альфа 150 мг. Аналоги ГнРГ не использовали. Через 7-8 дней от результата УЗ мониторинга добавляли ежедневные инъекции гонадотропинов. Триггер агонистом ГнРГ (Декапептил 0,1) при достижении 3 фолликулов диаметра 17 мм. Пункция фолликулов через 37-38 часов. Биопсия трофэктодермы и скрининг на анеуплоидию технологией NGS. Перенос зуплоидной blastocyst в натуральном цикле на 6-й день вагинального приема прогестерона с отменой в день переноса.

Результаты. Средний возраст пациенток составил 37,3+/-3,1 года. АМГ - 1,8+/-0,4нг/мл. Продолжительность стимуляции 9,8 дня. Среднее количество ооцитов 12,7. Среднее количество blastocyst 3,9. 24 цикла закончились биопсией трофэктодермы, 21 цикл с минимум одной зуплоидной blastocystой. 15 положительных ХГЧ и 15 клинических беременностей, 1 прервалась до 8 недель. Частота прогрессирующих беременностей после 12 недель на начатый цикл 56%, на перенос 66,7%. Частота прерываний до 12 недель 6,7%. При переносе только одного эмбриона частота многоплодия 0%

Выводы. Овариальная стимуляция в лютеиновую фазу дает удовлетворительное количество зуплоидных blastocyst, высокий процент прогрессирующих беременностей после 12 недель. Процедура проходит за 1 месяц. Стимуляция удобна и лучше переносится, чем стандартная. Возможно, не требует применения аналогов ГнРГ для предотвращения спонтанного пика ЛГ.

ПРЕИМПЛАНТАЦИОННАЯ ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА В СЕМЬЯХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ СПИНАЛЬНОЙ АМИОТРОФИИ И ВТОРИЧНЫМ БЕСПЛОДИЕМ

А.А. Орлова¹, Я.В. Ковалева¹, Е.А. Померанцева¹, А.А. Гусарева²,
О.М. Челомбитко², С.А. Сергеева³, А.А. Смирнова³

¹ЦГРМ «Генетико», Москва, Россия

²Клиника репродуктивного здоровья «АРТ-ЭКО», Москва, Россия

³Центр репродукции и генетики «ФертиМед», Москва, Россия

Введение. В течение марта 2015 г. в Центре генетики и репродуктивной медицины «Генетико» проводилась благотворительная акция по ПГД-консультированию. Задачей акции было информирование семей с высоким риском наследования спинальной амиотрофии (СМА) о возможности родить здорового ребенка с помощью метода преимплантационной генетической диагностики (ПГД). В результате в лабораторию обратились 15 семей, из которых было проконсультировано 6 семей, которым было актуально проведение ПГД спинальной амиотрофии, и отобрана одна пара для проведения бесплатной диагностики эмбрионов.

Спинальная амиотрофия – это одно из наиболее распространенных наследственных заболеваний, характеризующееся поражением двигательных нейронов передних рогов спинного мозга. СМА наследуется по аутосомно-рецессивному типу, частота заболевания 1:6000-10000 новорожденных, частота носительства 1 на 40-50 человек.

Ранее основным способом предотвратить заболевание в семье с высоким наследственным риском был генетический анализ будущего ребенка при помощи пренатальной диагностики. Если такой анализ показывает, что ребенок болен, то семье приходится принимать непростое решение о прерывании беременности.

Сейчас у таких семей появилась возможность воспользоваться новым методом генетического анализа – ПГД. ПГД проводится во время процедуры ЭКО, когда для переноса выбирается эмбрион, не унаследовавший заболевание. Все больше семей в мире выбирают этот путь.

В Центр генетики и репродуктивной медицины ИСКЧ была проведена ПГД спинальной амиотрофии для трех семей.

Семья 1. В 2008 г. в семье родилась девочка (естественная беременность), которой поставили диагноз СМА I типа. Заболевание подтвердили молекулярно-генетическим тестированием. Ребенок умер в возрасте трех месяцев. Супруги прошли генетическую диагностику для определения носительства мутаций в гене SMN. Статус носительства подтвердился у обоих супругов.

Семья 2. В семье причиной смерти двоих детей (естественная беременность) была СМА I типа. Статус носительства подтвердился у обоих супругов.

Семья 3. Беременность у пациентки с трубным бесплодием наступила в результате ЭКО, в 1,5 месяца ребенку поставили диагноз СМА I типа. Статус носительства подтвердился у обоих супругов.

На консультации было рекомендовано провести ЭКО-ИКСИ совместно с ПГД в криоцикле для исключения СМА I типа у будущего ребенка и дополнительный анализ эмбрионов на хромосомные аномалии для увеличения вероятности наступления беременности.

Тест-система состояла из прямой диагностики мутации методом ПЦР-ПДРФ, позволяющей дифференцировать мутантный и нормальный аллели, косвенной диагностики СМА по высокополиморфным микросателлитным локусам, тесно сцепленным с исследуемым геном, методом фрагментного анализа на секвенаторе, и системы молекулярного кариотипирования методом сравнительной геномной гибридизации (СГГ) на микрочипах. Тест-система была оптимизирована и валидирована для проведения диагностики на продуктах полногеномной амплификации (WGA) единичных клеток (полученных с использованием набора SurePlex™, Illumina, США).

В результате ЭКО-ИКСИ в семье 1 был получен один эмбрион, которому на пятые сутки развития была выполнена биопсия трофэктодермы. Проведенная ПГД показала, что эмбрион унаследовал мутантный аллель от матери и здоровый от отца, что соответствует статусу «носительство без проявлений заболевания». Это заключение было подтверждено как прямой, так и косвенной диагностикой. Затем было проведено молекулярное кариотипирование эмбриона методом СГГ и выявлен нормальный кариотип 46XY. В результате переноса эмбриона наступила беременность, в настоящее время семья ожидает рождения ребенка.

В семье 2 было получено 6 эмбрионов, в одном образце не прошла полногеномная амплификация и не было возможности провести диагностику для исключения заболевания. Еще один эмбрион унаследовал заболевание, у одного эмбриона удалось определить только отцовский здоровый аллель, ПГД методом сравнительной геномной гибридизации показала, что эмбрион был хаотичным. У одного эмбриона был выявлен статус носительства, и 2 эмбриона были здоровы. По результатам молекулярного кариотипирования этих эмбрионов был подтвержден нормальный кариотип, и все 3 были рекомендованы для переноса. В клинике провели 3 криопереноса, но беременность не наступила. Спустя несколько месяцев пациентка сообщила, что забеременела естественным путем. Было принято решение провести пренатальную диагностику (биопсия ворсин хориона), которая показала, что плод унаследовал от родителей здоровые аллели.

В семье 3 в результате ЭКО было получено 5 эмбрионов. На пятые сутки развития эмбрионов произведена биопсия трофэктодермы для ПГД. В одном образце не прошла полногеномная амплификация, один эмбрион унаследовал заболевание. У трех эмбрионов выявили статус носительства и рекомендовали их для переноса, хромосомное исследование не проводилось. Беременность наступила после третьего криопереноса, в настоящее время прогрессирует на сроке 20 недель.

Т.Н. Ким^{1,2}, О.А. Попова²

¹ ТОО «Центр Перинатальной Профилактики»

² Медицинский центр репродукции человека «Астана ЭКОЛАЙФ», Астана, Республика Казахстан

Введение. Неотъемлемой частью обследования пациентов перед применением процедур ВРТ стало стандартное исследование кариотипа лимфоцитов периферической крови. Кариотипирование позволяет выявить наряду с хромосомными аномалиями (сбалансированные хромосомные перестройки, числовые аномалии половых хромосом, сверхчисленные маркерные хромосомы и др.) высокий процент хромосомных изменений, приходящихся на хромосомный полиморфизм (ХП).

Хромосомный полиморфизм является одной из отличительных особенностей кариотипа человека. Под полиморфизмом понимают нормальную изменчивость хромосомного набора, которая заключается в различиях между гомологичными хромосомами по отдельным сегментам, районам и даже целым плечам. К полиморфным вариантам относят такие изменения хромосом, которые сохраняются в процессе онтогенеза, стабильно наследуются при митотическом делении клетки и передаются как простой менделевский признак от родителей к детям, не оказывая влияния на фенотип. Поскольку гетерохроматиновые районы содержатся во всех хромосомах, существование различных вариантов характерно практически для каждой хромосомы человека, а неограниченное число сочетаний таких вариантов приводит к уникальности кариотипа каждого человека, за исключением монозиготных близнецов.

Молекулярной основой хромосомного полиморфизма является изменение содержания в хромосоме дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) с многократно повторяющимися нуклеотидными последовательностями. Большая часть такой ДНК лишена транскрипционной активности, т. е. не участвует в реализации генетической информации и составляет обедненные структурными генами гетерохроматиновые районы хромосом. Вариабельность именно этих районов хромосом является главной причиной хромосомного полиморфизма, чем и объясняется отсутствие неблагоприятного влияния ХП на фенотип организма.

В настоящее время биологическое значение хромосомного полиморфизма остаётся не выясненным, поскольку недостаточно выяснена биологическая роль гетерохроматина. Имеются основания предполагать, что эта часть генома важна как для нормальной реализации генетической программы индивидуального развития организма с момента его зарождения, так и для адаптации биологического вида к окружающей среде. Не установлено также, какой уровень содержания гетерохроматина не имеет последствий для генетического здоровья.

Однако повышенная частота переменных хромосом обнаруживается

при цитогенетическом исследовании плодного материала при замерших беременностях и самопроизвольных выкидышах, у новорожденных с множественными врожденными пороками развития и у пациентов с хромосомными болезнями (синдром Дауна, Шерешевского — Тернера, Клайнфельтера и другие).

Считается также, что полиморфный гетерохроматин может нарушать процесс сегрегации (расхождения) и конъюгации (спаривания) хромосом в мейозе, что приводит к образованию несбалансированных (анеуплоидных) гамет, а особенности строения гетерохроматина могут оказывать существенное влияние на функционирование генов, расположенных рядом. Клинически это может проявляться хромосомными болезнями у потомства, бесплодием, привычным невынашиванием, замершими беременностями, многократными неудачными попытками ЭКО. По данным разных авторов, доля хромосомной вариабельности в группе пациентов с нарушением репродуктивной функции составляет от 10 до 22%.

Цель исследования. Выделить группу пациентов с вариабельностью хромосом в кариотипах, определить структуру хромосомного полиморфизма и проанализировать результативность процедур ВРТ в исследуемой группе.

Материал и методы. В исследовании использовались результаты стандартного кариотипирования лимфоцитов периферической крови 2976 пациентов в программах ВРТ, из них 1651 женщина и 1325 мужчин. Цитогенетические находки составили 15,6% (462 случая, в том числе 216 женщин и 246 мужчин).

В данной выборке хромосомный полиморфизм явился наиболее частой (364 случая) цитогенетической находкой и составил 12,2%, что не противоречит международным данным. В структуре цитогенетических находок (n=462) ХП составил 78,8%. Следует отметить, что в исследуемой группе хромосомный полиморфизм встречался чаще у мужчин, чем у женщин (14,1% и 10% соответственно).

В исследуемой группе увеличение гетерохроматиновых участков аутосом 1, 9 и 16, спутников и спутничных нитей акроцентрических хромосом встречалось в 10,2%, что согласуется с данным других исследователей. Наиболее часто встречался полиморфизм 22, 21, 13 и 15 хромосом, а также Y-хромосомы. У 40 мужчин отмечено значительное увеличение длинного плеча Y-хромосомы и в 23 случаях уменьшение длинного плеча Y-хромосомы. Таким образом, у 4,7% обследованных мужчин обнаружено изменение гетерохроматиновых районов Y-хромосомы, эти данные также перекликаются с данными литературы.

У 38 пациентов исследуемой группы выявлена перицентрическая инверсия 9-й хромосомы 46,XX/46,XY,inv(9). Данную аномалию мы выделили в отдельную группу, которая в структуре цитогенетических находок составила 8,32%. У женщин инверсия 9-й хромосомы составила 10,18% (22 случая), у мужчин – 6,5% (16 случаев). Эта распространенная структурная сбалансированная хромосомная абберация считается парафизиологическим вариантом нормального кариотипа, который не приводит к каким-либо фенотипическим проявлениям. Однако существует много сообщений относительно носителей перицентрической

инверсии 9-й хромосомы, у которых выявляются различные нарушения репродуктивной функции. К ним относят повторяющиеся выкидыши в анамнезе, замершие беременности, рождения детей с МВПР, бесплодие, многократные неудачные попытки ЭКО.

Среди пациентов с вариабельностью хромосом мы выделили группу, в которой проследили эффективность программ ВРТ. В данную исследуемую группу включено 97 циклов, из них: 38 циклов – ХП в кариотипе женщины, 49 циклов – ХП в кариотипе мужчины, 10 циклов – полиморфные варианты хромосом у обоих супругов. У 10 пациентов выявлен полиморфизм по двум хромосомам. Анализ полученных данных проводился по подгруппам в зависимости от возраста женщины (от 23 до 43 лет). Первая подгруппа – до 35 лет, вторая – 36-39 лет, третья – 40 лет и старше. В качестве контрольной группы взято 97 циклов ВРТ с нормальным кариотипом пациентов и соответствующим количеством женщин по возрастным группам. Ооциты и эмбрионы культивировали в среде: IVF→ISM1→Blastasist (ORIGIO, Дания). Обработку спермы проводили методом центрифугирования в градиенте плотности с использованием среды «Sperm preparation» (ORIGIO, Дания). Ооциты оплодотворяли через 3-4 часа после пункции, добавляя 50-100 тысяч подвижных сперматозоидов на ооцит. Через 18-20 часов после оплодотворения ооциты исследовали на наличие пронуклеусов. Дальнейшую оценку дробления и качества эмбрионов проводили через 46-48 часов после оплодотворения на инвертированном микроскопе Olympus IX71 при увеличении S400. Эмбрионы классифицировались согласно числу бластомеров, их равномерности и сферичности и наличию фрагментации (MAX – 7,0 баллов). Перенос проводили на 3-5 день культивирования, для чего отбирали не более трех эмбрионов с наиболее высокой оценкой качества. Клинические беременности диагностировали через 3-4 недели после переноса по наличию плодного яйца в полости матки. Полученные эмбриологические данные сопоставлялись с данными частоты наступления беременности в возрастных группах.

Результаты. При сравнении частоты оплодотворения в исследуемых группах (70,5%-83%) статистически достоверных различий не выявлено. Анализ морфологии эмбрионов показал существенную разницу в количестве качественных эмбрионов на один цикл. В исследуемых подгруппах этот показатель составил в среднем 1,9 (I – 3,4; II – 1,6; III – 0,7), в контрольных подгруппах – 3,6 (I – 5,3; II – 3,2; III – 2,2).

В исследуемых подгруппах культивирование эмбрионов до 5 суток осуществлялось в среднем в 11% случаев (I – 20,8%; II – 12,5%; III – 0%), в контрольных подгруппах этот показатель составил 37% (I – 45,3%; II – 36,8%; III – 30%). Среднее количество эмбрионов на перенос во всех группах составило 2,2 (1,7-2,6). Частота наступления клинических беременностей в основной группе была значительно ниже во всех возрастных подгруппах (I – 37,7%; II – 12,5%; III – 0%), что в среднем составило 18%, в контрольных подгруппах – 39,5% (I – 61,5%; II – 47%; III – 10%).

Выводы. Таким образом, учитывая низкое качество эмбрионов в исследуемой группе, можно предположить, что наличие хромосомного полиморфизма влияет

на процесс деления клетки и развития эмбриона, что снижает возможность культивирования эмбрионов до 5-х суток. Частота наступления беременности статистически ниже у пациентов носителей вариабельных хромосом, по сравнению с контрольной группой пациентов с нормальным кариотипом.

Полученные данные свидетельствуют, что у пациентов с нарушениями репродуктивной функции высокий процент хромосомных изменений приходится на хромосомный полиморфизм. Носительство полиморфных вариантов хромосом необходимо учитывать как фактор риска при медико-генетическом консультировании пациентов в рамках программ ВРТ и, учитывая анамнез и форму бесплодия, рекомендовать проведение преимплантационной генетической диагностики.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА У БЕСПЛОДНЫХ СУПРУЖЕСКИХ ПАР: СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

А.В. Зобова, А.Н. Екимов, Н.А. Беляева, Е.В. Кулакова, В.Ю. Смольникова, И.В. Владимирова, Н.П. Макарова, Е.Анат. Калинина

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Введение. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) во многом зависит от качества переносимых эмбрионов и их имплантационного потенциала. Поиск возможных механизмов, которые приводят к потере беременности при переносе эмбрионов хорошего качества, является актуальным направлением репродуктивной медицины. Основной причиной остановки развития морфологически нормальных эмбрионов, неудач имплантации и ранних репродуктивных потерь являются количественные хромосомные аномалии – анеуплоидии. Таким образом, необходимость отбора эмбрионов с нормальным набором хромосом способствовала развитию нового диагностического направления — преимплантационного генетического скрининга (ПГС).

Цель исследования. Оценка частоты наступления клинической беременности у супружеских пар, проходящих лечение бесплодия в рамках программы экстракорпорального оплодотворения с применением ПГС методом сравнительной геномной гибридизации на микрочипах.

Материал и методы. В настоящее исследование было включено 53 супружеские пары, обратившиеся в отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова в 2015 г. Были отобраны пары со следующими показаниями к проведению генетического скрининга: множественные неудачные попытки ЭКО в анамнезе, тяжелые нарушения

сперматогенеза, привычное невынашивание беременности, хромосомная патология плода в анамнезе, старший репродуктивный возраст. Стимуляцию суперовуляции проводили по стандартному протоколу с антагонистами ГнРГ. В качестве триггера вводился ХГ. Оплодотворение проводили методом ИКСИ, эмбрионы культивировали в средах Irvine Scientific (США) до 5-х суток. На 5-е сутки после оплодотворения выполняли биопсию клеток трофэктодермы, биопсийный материал анализировали методом сравнительной геномной гибридизации на микрочипах. Эмбрионы витрифицировали методом Kitazato (Япония). Перенос зуплоидных эмбрионов (ПЭ) в полость матки был осуществлен через 2-3 менструальных цикла после проведения программы ЭКО (в криоцикле). Для оценки влияния фактора возраста все пациенты были разделены на 2 группы: до 35 лет (n=33) и более 35 лет (n=20). В настоящее исследование были включены только пациенты, которым выполнялся перенос зуплоидных эмбрионов в полость матки.

Результаты. 139 из 261 бластоцисты оказались зуплоидными и были рекомендованы к переносу в полость матки. Суммарная частота наступления клинической беременности составила 47,1% (25/53). У двух пациенток была диагностирована биохимическая беременность. Частота наступления клинической беременности в группе до 35 лет — 36,3% (12/33), в группе старшего репродуктивного возраста — 65,0% (13/20).

Результаты проведенной генетической диагностики выявили большее число генетически аномальных эмбрионов в группе пациенток старшего репродуктивного возраста — 50,0% (37/74) по сравнению с группой до 35 лет — 45,4% (85/187).

Выводы. Полученные в настоящем исследовании результаты указывают на повышение эффективности программ лечения бесплодия методами ВРТ с использованием преимплантационного генетического скрининга у пациенток старше 35 лет. Частота наступления клинической беременности у молодых пациенток практически не меняется по сравнению с циклами без применения ПГС. Выявленные данные позволяют рекомендовать программу ЭКО+ПГС методом сравнительной геномной гибридизации именно в группе женщин старше 35 лет для повышения результативности экстракорпорального оплодотворения и с целью профилактики рождения детей с врожденными и наследственными заболеваниями.

ОЦЕНКА УРОВНЯ КОНТАМИНАЦИИ ДНК В ПРОТОКОЛЕ БИОПСИИ ТРОФЭКТОДЕРМЫ

Ю.А. Внучкова¹, А.П.Павлов¹, М.Н.Павлова², К.О.Годунов²

¹Парсек Лаб

²Клиника репродукции и генетики «NGC», Санкт-Петербург, Россия

Введение. Выявление наличия ДНК контаминации и значение для последующей амплификации и секвенирования при биопсии трофэктодермы. Выявление видовой принадлежности ДНК и фрагментарный анализ для выявления источника контаминации. Разработка правил проведения биопсии трофэктодермы.

Цель исследования. Определение наличия и источника контаминации образцов биоптатов в протоколе биопсии трофэктодермы и выработка схемы внутреннего контроля качества для последующего преимплантационного генетического скрининга.

Материал и методы. В качестве материала для исследования служили: образцы WGA биоптатов трёх эмбрионов, аликвоты всех растворов, используемых в процессе биопсии и отмывки биоптатов (PVP, Flushing Medium, PBS PVP) – 49 образцов.

Тестирования образцов на наличие контаминации ДНК проводилось следующим образом: полногеномная амплификация всех образцов (WGA) набором SurePlex (Illumina) с последующей флуориметрической детекцией продуктов реакции. Наличие детектируемого количества ДНК служило свидетельством контаминированности образца. В этом случае проводился дальнейший анализ контаминированного образца на видовую принадлежность и фрагментный анализ для идентификации источника ДНК.

Результаты. В результате эксперимента контаминация ДНК обнаружена в аликвотах раствора Flushing medium, в который помещались эмбрионы на время проведения биопсии. Слабый уровень контаминированности обнаружен в аликвотах раствора PBS(PVP) и в промывочных каплях PBS(PVP), в которые был помещен биоптат одного из эмбрионов. Прочие образцы не содержали молекул ДНК. ДНК обнаружена в исходном растворе Flushing medium.

Выводы. 1. Наличие ДНК в промывочной капле PVP не детектировано. Таким образом, использование одного капилляра для проведения нескольких биопсий представляется безопасным.

2. Наибольшее содержание ДНК человека выявлено в растворах проведения биопсии. Это может быть связано с нарушением целостности эмбриональных клеток во время проведения процедуры и наличием бластоцельной жидкости в капле.

3. Контаминация ДНК человека выявлена в каплях 2-го и 3-го промывочных рядов. Для 3-го ряда показано, что некоторое количество этой ДНК может

переноситься в промывочные капли PBS(PVP). При этом в последней промывочной капле концентрация ДНК оказывается в несколько раз меньше, чем в первой.

Наличие ДНК в последней промывочной капле подразумевает возможную контаминацию последующих образцов при использовании одного капилляра для всех рядов. Ввиду этого, актуальной представляется дополнительная промывка капилляра в PBS(PVP) после каждого ряда или использование новых капилляров.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

*Н.В.Низяева¹, Т.В. Сухачёва², Г.В. Куликова¹, М.Н.Наговицына¹, Н.Е. Кан¹,
Э.Ю. Амирасланов¹, Н.В. Зарецкая¹, С.В. Павлович¹, Р.А. Серов², А.И. Щёголев¹*

¹НЦАГиП им. акад В.И. Кулакова, Москва, Россия

²НЦССХ им. А.Н.Бакулева, Москва, Россия

Введение. Процент врождённых пороков развития (ВПР) составляет в разных регионах России от 1,3% до 4,3 %, однако морфологические изменения плаценты при ВПР мало изучены.

Цель исследования. Изучение морфологических и ультраструктурных особенностей строения ворсинчатого дерева плаценты при врождённых пороках развития плода.

Материал и методы. Исследование выполнено на образцах плацент от 45 женщин на сроке 35-39 недель гестации, у 30 из них родились дети с множественными пороками развития (пороки сердца, гипоплазия лёгких, атрезия отделов кишки, экстрофия мочевого пузыря, лимфангиома, недоразвитие верхних конечностей и др.). В группу контроля включены плаценты от 15 женщин 38-39 недель гестации, новорождённые дети которых были без ВПР. Все плаценты подвергнуты гистологическому исследованию (окр. гемат.-эоз.), кроме того, образцы плацент 10 женщин изучены с помощью трансмиссионной электронной микроскопии.

Результаты. При гистологическом исследовании в контрольной группе строение ворсинчатого дерева соответствовало сроку гестации, наблюдался баланс между терминальными и промежуточными ворсинами. В ткани плаценты при ВПР выявлялся неразветвленный тип ангиогенеза ворсинчатого дерева; общее количество сосудов ворсин было снижено, вплоть до образования бессосудистых ворсин; имел место склероз стромы промежуточных ворсин с наличием депозитов коллагена. Кроме того, отмечались ворсины с наличием слабой инфильтрации лимфоцитами, увеличенным количеством макрофагов, иногда – с примесью плазмоцитов, что может быть расценено как проявление хронического виллита неустановленной этиологии, и являться следствием иммунного конфликта между антигенами матери и плода.

При электронно-микроскопическом исследовании в контрольной группе в

строме ворсин плаценты отмечены веретеновидные клетки с длинными, тонкими отростками, контактирующими с друг другом. В группе ВПР: клетки стромы ворсин разной величины и формы, с крупными гиперхромными ядрами, с утолщенными деформированными отростками, цитоплазма с наличием множественных вакуолей в виде капель жира. Кроме того, в ряде случаев эндотелий ворсин был значительно увеличен в размерах, что уменьшало просвет сосуда ворсин.

Выводы. Таким образом, в плаценте от детей, родившихся со множественными врождёнными пороками развития, выявляются гистологические и ультраструктурные изменения, свидетельствующие о значительном снижении ангиогенеза, склерозе ворсин, приводящих к нарушениям в системе плацентарно-плодных взаимодействий.

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА В ЭРУ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

В.А. Гнетцкая¹, М.А. Курцер², Е.С. Кузнецова¹

¹Медико-генетический центр группы компаний «Мать и дитя», Москва, Россия

²Перинатальный медицинский центр, Клинический госпиталь Лапино Медико-генетический центр группы компаний «Мать и дитя», Москва, Россия

Введение. Наиболее эффективным методом скрининга частых хромосомных аномалий плода (с. Дауна, Эдвардса, Патау, Тернера) до недавнего времени считались ультразвуковые и биохимические маркеры в первом триместре беременности. Это позволяло выявить до 90% плодов с трисомией 21 при уровне ложноположительных результатов 5%. Инвазивная пренатальная диагностика, проведение которой требуется беременным группы «риска» в 1% случаев сопряжена с риском осложнений.

Обнаружение внеклеточной ДНК плода, свободно циркулирующей в плазме матери, позволило получить новый метод скрининга анеуплоидий – неинвазивный пренатальный тест (НИПТ). Исследования показали высокую эффективность НИПТ в отношении наиболее частых анеуплоидий плода. Выявляемость трисомии 21 при НИПТ превышает 99% при уровне ложноположительных результатов около 0,04%.

Цель исследования. Определение наиболее эффективного метода скрининга частых хромосомных аномалий плода

Материал и методы. Образцы материнской венозной крови были получены у 4126 пациенток на сроке 9-26 недель, анализ проводился в лабораториях Ариоза Диагностикс и Натера (США) с использованием алгоритмов DANSR и FORTE (тест Harmony) и NATUS (тест Panorama). При проведении НИПТ в 69 наблюдениях был выявлен высокий риск хромосомной патологии (трисомии 13, 18, 21, с. Клайнфельтера, моносомия X). Пренатальное кариотипирование проведено 65 беременным, диагноз был подтвержден в 61 случае. В 4 наблюдениях с высоким риском анеуплоидии – кариотип плода в норме (ложноположительные результаты), 4 пациентки отказались от проведения инвазивной диагностики.

Результаты. Ложноотрицательных результатов по НИПТ нами не было получено. Таким образом чувствительность НИПТ для с. Дауна в нашем исследовании составила 100%, положительный предсказательный результат для трисомии 21 составил 94,6% при уровне ложноположительных ответов – 0,05%.

Анализ свободноциркулирующей внеклеточной ДНК плода в крови матери с использованием секвенирования нового поколения является точным методом обнаружения аутосомных анеуплоидий, аномалий по половым хромосомам у плода с 9 недель беременности и может быть рекомендовано всем беременным, в том числе прошедших процедуру ЭКО, в качестве высокоэффективного пренатального скрининга.

В случае если пациентке рекомендована инвазивная пренатальная диагностика, особым потенциалом обладает молекулярно-генетическое исследование методом сравнительной геномной гибридизации (aCGH – array comparative genomic hybridization), существенно повышающее эффективность пренатальной диагностики, так как наряду с крупными хромосомными нарушениями позволяет определять субмикроскопические перестройки одновременно во всех 24 хромосомах человека.

С 2014 г. нами выполнено 407 пренатальных исследований методом aCGH (PerkinElmer) при наличии пороков развития или УЗ-маркеров хромосомной патологии плода. Материалом для исследования служили клетки ворсин хориона или клетки амниотической жидкости, полученные в 11-20 нед. беременности. На первом этапе проводили анализ кариотипа стандартным методом. В 47 наблюдениях (11,5%) были обнаружены количественные изменения в хромосомном наборе (трисомия 21 – 23 случая, трисомия 18 - 10, трисомия 13 - 2, мозаичная трисомия 8 - 1, моносомия X – 5, трисомия 21 и 13 – 1, анеуплоидии по половым хромосомам - 4). Методом aCGH у 14 (3,4%) плодов с нормальным кариотипом выявлены структурные перестройки хромосом размером от 0,26 до 17,7 Mb. Обнаруженные микроделеции и/или микродупликации описаны в базе данных OMIM и определены как патогенные, связанные с задержкой развития, пороками развития и характерным фенотипом.

В 9 случаях для подтверждения диагноза проводили FISH – анализ с таргетными зондами к соответствующим участкам хромосом. Подтверждены dup 16p13.3p13.2; del 16p13.3/dup 16q23.3q24.3; del 1p36.32; del 22q11.31; del 22q13.3; del 2q37.3/dup17p13.1p13.1; del 4p16.3p16.1.

В случае del X p21.1, делеция гена DMD с 45 по 55 экзон была подтверждена методом MLPA, что соответствует диагнозу миопатия Дюшенна.

В трех случаях у плода наблюдали микроделецию и микродупликацию разных участков хромосом. В двух семьях провели FISH-анализ с использованием субтеломерных ДНК-зондов на короткие и длинные плечи соответствующих хромосом и подтвердили наличие сбалансированной транслокации у одного из родителей.

Ультразвуковое исследование является эффективным методом формирования показаний к инвазивной пренатальной диагностике. В группе плодов с пороками развития и маркерами XA хромосомный дисбаланс обнаружен в 17,8%.

Выводы. Использование молекулярно-генетического анализа методом сравнительной геномной гибридизации позволило значительно сократить количество недифференцированных комплексов пороков и аномалий развития плода.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ ПО ТЕХНОЛОГИИ ILLUMINA В ЦЕЛЯХ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММЫ ВРТ

*Ж.И. Глинкина¹, М.А. Курцер², Е.С. Младова², М.М. Овчинникова³,
А.Ю. Высоцкий⁴, И.Д. Троценко⁴*

¹ГК "Мать и дитя", ПМЦ, Москва, Россия;

²ГК "Мать и дитя", Москва, Россия;

³ГК "Мать и дитя", КГ "Лапино", Москва, Россия;

⁴ГК "Мать и дитя", ПМЦ, Москва, Россия

Введение. В последние годы преимплантационная диагностика стала неотъемлемой частью программы ЭКО не только у пациентов с бесплодием, но и у фертильных супружеских пар с высоким риском рождения больного ребенка. Это связано с тем, что есть свободный доступ к эмбрионам вне полости матки женщины и тем самым возможность исследовать эмбрионы. Многочисленные публикации подтверждают, что применение ПГС в программе ЭКО повышают в разы эффективность программы ВРТ. Следует отметить, что процент повышения эффективности зависит от применяемого метода и количества исследуемых хромосом.

Материал и методы. В нашей группе компаний МАТЬ И ДИТЯ с января 2016 г. мы применяем метод NGS для преимплантационного генетического скрининга. Всего в исследование включено 124 женщин, средний возраст составлял 36,4 года (± 6 лет). Эмбрионов было исследовано 326.

Результаты. При анализе эмбрионов патологические изменения были обнаружены в 205 (62,9%) из 326 случаев. В 51,2% случаев патология была выявлена по одной хромосоме, в 23,9% патология была выявлена по двум хромосомам, в 24,9% по трем и более. Частота патологических изменений более двух хромосом была статистически значимо выше в возрастной группе старше 40 лет по сравнению с группой до 35 лет ($p=0,0412$). Наиболее часто патологические изменения наблюдались по 15, 16, 21 и 22 хромосомам. Частота мозаицизма в возрастной группе старше 40 лет была статистически значимо ниже по сравнению с группами до 35 и 35-40 лет ($p<0,01$), а частота трисомий в старшей возрастной группе была наиболее высокой.

Выводы. Проведенное исследование еще раз показывает, что преимплантационный генетический скрининг в рамках программы ВРТ является хорошим профилактическим мероприятием по рождению ребенка с генетической патологией.

ОПТИМИЗАЦИЯ ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ЭКСПЕРТНОЙ СИСТЕМОЙ «XGENCLOUD» В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

В.Б. Черных^{1,2}, И.В. Угаров^{2,3}

¹ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

² ООО «эксДжен Сайбернетикс», Москва, Россия

³ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Введение. Стремительное развитие науки и технологий привело к значительному отставанию практической медицины от знаний биологии и генетики. Клиническая медицина испытывает существенный дефицит в развитии диагностических методов и подходов. Большинство врачей, в том числе и специалистов в области репродукции человека, не обладает должными знаниями о генетике. Быстрый темп развития медицинской генетики требует от врачей постоянно обновлять и совершенствовать свои знания. Одним из способов решения этих проблем является разработка экспертных систем.

Цель исследования. Разработать панель генов и оптимизировать каталоги симптомов, болезней и фармакологических препаратов для повышения эффективности дифференциально-диагностического поиска и интерпретации результатов генетического тестирования в репродуктологии с помощью экспертной системы «xGenCloud».

Материал и методы. Для расчета рисков и реализации прогностической функции экспертной системы использовался комплекс математических методов: нейронные сети, продукционные правила и фреймы. В качестве стратегии оценки предрасположенности и формирования практических рекомендаций используется прямой логический вывод. Сервис разработан на основе платформы xGen IDS с использованием Win Azure. Для наполнения справочника по фармакологическим препаратам в качестве основы использовали базу данных по фармакогенетике PharmGKB.

Для формирования продукционных правил и обучающей выборки по ассоциациям мутаций и предрасположенности к заболеваниям использовали проанализированные данные научных публикаций, включая мета-аналитических, данные базы данных по генетическим вариантам и связанным с ними проявлениям фенотипа (Genetic Association Database, ClinVar, dbGAP). Для формирования каталога моногенных заболеваний и данных по экспрессивности, пенетрантности, а также типу наследования использовали информацию из каталога OMIM. При описании межгенного взаимодействия и формирования каталога генных сетей использовали данные из научных публикаций и из баз данных, таких, как Gene Network Central. Данные об эпигенетических эффектах формировали из баз данных Geneimprint и Catalogue of Parent of Origin Effects.

Результаты. Разработанная панель генов и оптимизация сервиса позволяет сузить область дифференциально-диагностического поиска при патологии репродуктивной системы (бесплодии, невынашивании беременности и др.), автоматически интерпретировать результаты генетических анализов, содержит информацию о более чем 400 генах, связанных с репродукцией человека. Структура заключения включает 2 варианта: упрощенный, с результатами генетического тестирования и перечнем практических рекомендаций, и расширенный научный отчет с подробной информацией об ассоциациях, выявленных мутаций и полиморфизмов с заболеваниями, характеристикой мутаций с учетом популяционной принадлежности обследуемого, описанием генов и подробным объяснением рассуждений при оценке предрасположенности и назначении рекомендаций и дополнительных методов диагностики с указанием библиографических ссылок.

Выводы. Реализуемые в рамках экспертной системы «xGenCloud» алгоритмы дифференциальной диагностики помогают врачам облегчить поиск причин, приведших к нарушению репродукции. Одним из преимуществ данной системы является прогноз заболеваний репродуктивной системы на доклинической стадии.

ВЕРИФИКАЦИЯ МЕТОДА ПОЛНОГЕНОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ ДЛЯ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА ЭМБРИОНОВ ПЯТОГО ДНЯ РАЗВИТИЯ

*Ю.А. Внучкова¹, А.П. Павлов¹, М.А. Стрижова², М.Н. Павлова², К.О. Годунов²,
С.В. Вяткина², Н.В. Корнилов²*

¹Парсек Лаб

²Клиника репродукции и генетики «NGC», Санкт-Петербург, Россия

Введение. Валидация технологии полногеномного секвенирования VeriSeq PGS/MPS для применения в протоколе ПГС при повторной биопсии blastocyst, признанных аномальными методом aCGH (24sure, Illumina). Там, где получены дискордантные результаты, реанализированы аликвоты WGA методом NGS прежде анализированные aCGH.

Цель исследования. Верификация технологии полногеномного секвенирования VeriSeq PGS для применения в протоколе ПГС на образцах с известным анеуплоидным кариотипом и сравнение результатов с данными aCGH (24sure, Illumina).

Материал и методы. Материалом для исследования служили: биопат №1 (клетки трофэктодермы для ПГС методом aCGH) и биопат №2 (клетки ТЭ со значительной примесью клеток внутренней клеточной массы (BKM)).

Полногеномная амплификация (WGA) и полногеномное секвенирование проведены согласно протоколам SurePlex DNA Amplification System, VeriSeq PGS

Результаты. Сравнение данных хромосомного тестирования биоптатов №1 методом aCGH и №2 методом VeriSeq PGS выявило 42% полной идентичности (34 образца из 81). Помимо подтверждения аналитических качеств метода анализа, это также с высокой вероятностью указывает на генетическую однородность эмбрионов, биоптаты которых вошли в данную группу.

Частично сходные результаты анализа двух биоптатов были получены для 38% образцов (31 из 81). Данные образцы характеризовались наличием идентичной генетической аномалии (анеуплоидия, сегментарные перестройки хромосом) по одной или нескольким хромосомам и рядом отличных хромосомных патологий. Предполагается, что причина расхождений – в генетической гетерогенности, или мозаичности, протестированных эмбрионов. Среди исследованных образцов 5% (4 из 81) оказалось непригодным для анализа с использованием технологии секвенирования. Для 15% (12 из 81) образцов было выявлено полное несоответствие кариотипов исследуемых биоптатов. Это могло свидетельствовать либо о мозаичности эмбрионов, либо об ошибке метода анализа.

14 образцов, для которых было установлено частичное или полное несоответствие кариотипов двумя методами анализа были переанализированы на VeriSeq PGS с использованием продукта WGA, полученного из биоптата №1. Для 86% переанализированных образцов (12 из 14) получены идентичные результаты. В одном образце выявлены частичные совпадения кариотипов (0,7%). Один образец (0,7%) выявил полное несоответствие интерпретируемых результатов. Это можно объяснить меньшим диапазоном чувствительности метода aCGH. Следует отметить, что в трех образцах с использованием VeriSeq PGS с большей точностью был детектирован мозаицизм исследуемого клеточного материала.

Выводы. Для детекции хромосомных аномалий показана высокая идентичность двух методик: NGS и aCGH. Показана большая разрешающая способность метода NGS для определения уровня мозаицизма в клетках трофэктодермы. Генетически однородные (не мозаичные) эмбрионы исследуемой выборки составили 42%. Сравнительный анализ результатов, проведенный при тестировании выборки из 81 эмбрионального образца, выявил 48,15% мозаичных эмбрионов.

ПРЕКОНЦЕПЦИОННЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ МОНОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ MPS/NGS

*А.Е. Павлов¹, Т.С. Симакова¹, А.Г. Брагин¹, В.П. Свеколкин¹, М.А. Глушкова¹,
Ю.А. Внучкова¹, Р.В. Васильев², С.В. Вяткина³, М.А. Стрижова³, Н.В. Корнилов³*

¹Parseq Lab, Санкт-Петербург, Россия

²NGC Research Lab, Санкт-Петербург, Россия, Parseq Lab, Санкт-Петербург, Россия

³Клиника репродукции и генетики «NGC», NGC Research Lab, Санкт-Петербург, Россия

Преимплантационная генетическая диагностика (PGD) становится действенным инструментом медико-генетического консультирования и планирования семьи. Однако такая диагностика должна проводиться только в контексте установления информативности семьи и общего анамнеза наследственных заболеваний обоих родителей. В этом случае эмбрион целесообразно тестировать таргетно на конкретные генетические нарушения, обнаруженные ранее у родителей скринирующими методами. Для оценки риска рождения ребенка с наследственным заболеванием (НЗ) и предоставления пациентам возможности принятия информированных решений в вопросах своей репродуктивной программы совместными усилиями NGC Research Group и Parseq Lab (Санкт-Петербург) разработана панель на основе метода высокопроизводительного анализа генома (MPS). Тест-система предназначена для скрининга семейных пар и доноров на носительство наиболее частых и тяжелых НЗ.

Выбор заболеваний основан на комплексной оценке практики тестирования в ходе PGD и PGS, включения заболеваний в гайдлайны и предписания регулирующих органов разных стран. Помимо этого, учитывались частоты заболеваний, их пенетрантность, генетическая этиология, а также данные по статистике проведенных циклов PGD по данным ESHRE PGD Consortium. Для включения в таргетную панель было выбрано 19 наследственных заболеваний.

Панель создавалась путём объединения функционально значимых регионов целевых генов (экзонов и сайтов сплайсинга), а также клинически значимых генетических вариантов (хотспотов), описанных в различных базах данных, рекомендациях и консенсусах. Такой подход позволяет добиться высоких априорных диагностических качеств теста. В ходе работы над выбором таргетных регионов были импортированы, структурированы и объединены в общую базу данных более 15900 уникальных хотспотов из 18 разнородных источников. Особое внимание уделялось выбору канонических транскриптов, которые в дальнейшем необходимы для корректной функциональной аннотации обнаруженных вариантов.

Верификация теста (определение аналитических свойств) была проведена на контрольных образцах ДНК человека: полногеномный стандарт NIST RM 8398, образцы из проекта 1000 геномов, а также образцы биобанка Parseq Lab по генам CFTR и PAH. В ходе исследований была определена сходимость результатов

генотипирования образцов в экспериментальных и контрольных данных. По результатам были рассчитаны чувствительность и специфичность метода.

Валидация скринингового метода на носительство НЗ не может быть выполнена классическим методом на выборке контрольных образцов по причине отсутствия клинического статуса у носителя. При разработке настоящей тест-системы нами был реализован иной подход – верификация обеспечивает достижение высоких аналитических свойств метода (корректность определения варианта и дикого типа в позиции), а диагностические качества определяются включением известных генетических вариантов в целевые регионы панели и секвенированием функционально значимых областей генов с последующей предиктивной аннотацией.

Важным аспектом внедрения высокопроизводительного анализа генома в клиническую практику в условиях потоковых исследований является использование специального программного обеспечения для быстрой аннотации известных и неизвестных ранее вариантов. Создание курируемой базы данных аннотированных вариантов и адаптированного интерфейса пользователя позволяет максимально упростить и ускорить интерпретацию данных молекулярным биологом и клиническим генетиком. Данный функционал был реализован нами в составе программного продукта VariFind™ Software.

РАЗРАБОТКА И ПРИМЕР КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ УСТАНОВЛЕНИЯ ОТЦОВСТВА ЭМБРИОНОВ СОВМЕСТНО С ПОЛНЫМ ХРОМОСОМНЫМ СКРИНИНГОМ

Р.А. Биканов, Е.А. Померанцева

ЦГРМ «Генетико», Москва, Россия

Введение. Преимплантационная генетическая диагностика (ПГД) эмбриона на ранних стадиях развития позволяет получить ценную информацию о его генетическом статусе. Спектр существующих на сегодняшний день диагностических ресурсов открывает возможность увеличения объема информации, получаемой на доимплантационных стадиях развития. Необходимость определения биологического отцовства на ранних стадиях развития эмбрионов является примером задачи современной лабораторной практики.

В лабораторию «Генетико» обратилась семья, нуждавшаяся в скрининге эмбрионов на хромосомные аномалии, а также в подтверждении отцовства эмбрионов.

Материал и методы. Материалами для определения отцовства послужили образцы клеток трофэктодермы эмбрионов и образец периферической венозной крови предполагаемого отца. ДНК из образца венозной крови предполагаемого отца была выделена с использованием набора «Blood DNA Isolation Mini Kit»

согласно протоколу производителя. Биопсия трофэктодермы проведена на 5-й день развития эмбрионов. Пробоподготовка ДНК биопсийного материала проводилась с использованием набора для полногеномной амплификации «Picorplex WGA kit». Продукты полногеномной амплификации использовались как для определения отцовства, так и для проведения ПГД хромосомных аномалий. Сначала была проведена ПГД методом сравнительной геномной гибридизации, и эмбрионы с выявленными хромосомными нарушениями были исключены из дальнейшего исследования. Генотипирование проводили методом фрагментного анализа по полиморфным маркерам, входящим в набор для определения отцовства «COrDIS Plus». Перед началом работы была проведена валидация этого набора для работы с продуктами полногеномной амплификации WGA. Для валидации была использована референсная ДНК и независимые контроли, и были отобраны успешно амплифицирующиеся маркеры. При отборе маркеров учитывалась только интенсивность сигнала. Отбор маркеров из состава тех, что входят в набор «COrDIS Plus», потребовался в связи с особенностью биоматериала. Известно, что при полногеномной амплификации в получаемом продукте не полностью представлен геном исходной клетки. Считается, что эффективность WGA приблизительно равна 85%. Исходя из этого, можно предположить, что часть маркеров для определения отцовства попадают в область, плохо поддающуюся амплификации при помощи WGA. В результате для использования на продуктах WGA были выбраны маркеры D3S1358, TH01, D12S391, D1S1656, D10S1248, D18S51, D16S539, D8S1179, SE33.

Результаты. Анализ трех эмбрионов с помощью девяти вышеуказанных маркеров показал, что биологическое отцовство предполагаемого отца в отношении эмбрионов не исключается, так как было обнаружено совпадение аллелей по всем девяти исследуемым локусам. Комбинированный индекс отцовства (PI) составил 6095, 11683, 7952 для каждого эмбриона соответственно. Вероятность отцовства составила 99,98 %, 99,99 % 99,98 % для этих трех эмбрионов.

Уровень доказательности исследования в случае неисключения отцовства для дупета (ребенок – предполагаемый отец) в отсутствие другого родителя должен составлять:

- не ниже 99,75% (рассчитываемый как Байесова вероятность отцовства/материнства);
- не ниже 400 (рассчитываемый как комбинированный индекс отцовства PI).

Выводы. Методы лабораторной диагностики позволяют решать задачу определения отцовства на доимплантационной стадии развития эмбрионов. Продукты полногеномной амплификации, рутинно получаемые в ходе ПГД методом сравнительной геномной гибридизации, могут быть использованы для этого исследования. Получаемые вероятность отцовства и комбинированный индекс отцовства соответствуют принятым уровням доказательности исследования.

ВЛИЯНИЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА МЕТОДОМ array-CGH НА ВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Н.В. Александрова, А.Н. Екимов, Т.А. Кодылева, А.Н. Абубакиров, Д.Ю. Трофимов

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

Введение. В ходе преимплантационного генетического скрининга (ПГС) анализируется хромосомный набор эмбриона. Селекция эмбрионов с нормальным набором хромосом увеличивает вероятность наступления успешной беременности и рождения живого ребенка. В настоящее время подавляющее большинство клиник проводят ПГС с помощью array-CGH на биологических чипах. Преимуществом данного метода является способность выявлять как микроскопические хромосомные нарушения (анеуплоидии, в том числе и мозаицизм, несбалансированные транслокации и маркерные хромосомы), так и субмикроскопические (микроделеционные/микродупликационные синдромы, несбалансированные субтеломерные перестройки) одновременно во всем геноме.

Целью данного исследования было оценить возможность влияние ПГС с помощью метода сравнительной геномной гибридизации array-CGH на последующее вынашивание беременности.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 63 пациенток, которым проводилось ПГС по следующим показаниям: возраст старше 35 лет – 29 пациенток (46%), невынашивание беременности в анамнезе – 12 пациенток (19%), бесплодие неясного генеза – 22 пациентки (35%). Группу контроля составили пациентки (N=100 пациенток), с аналогичными показаниями к проведению ПГС, которые подписали письменный отказ от прохождения процедуры ПГС. Сравнительная геномная гибридизация генетического материала эмбриона проводилась с использованием оборудования фирмы Agilent (США) на чипах GenetiSure Pre-Screen Microarray Kit , 8 x 60K согласно инструкции фирмы производителя.

Результаты. У 63 пациенток преимплантационный генетический скрининг хромосомных аномалий эмбрионов, полученных в 63 циклах оплодотворения *in vitro*, проведен суммарно у 357 эмбрионов. У 47 пациенток (74,6%) были отобраны эмбрионы с нормальным кариотипом для последующего переноса в полость матки. Из них у 17 наступила биохимическая беременность, а затем диагностировалась клиническая беременность. В 100% случаев беременность закончилась рождением живого ребенка. В группе контроля биохимическая беременность наступала в 38% (в расчете на перенос), при этом частота невынашивания беременности составила 30%.

Выводы. Таким образом, проведенное исследование показало значительное повышение частоты вынашивания беременности при использовании ПГС методом array-CGH у пациенток, входящих в группу риска, благодаря переносу эмбрионов, не несущих хромосомных аномалий.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ЭКО

АНАЛИЗ ИСХОДОВ ЭКО ПО ДАННЫМ ОБЪЕДИНЕННОГО СКАНДИНАВСКОГО РЕГИСТРА КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ ВРТ

А. Сазонова

Клиника репродуктивной медицины

Салгренский Университетский госпиталь, Гетеборг, Швеция

У детей, рожденных после ЭКО, чаще встречается низкий вес при рождении, очень низкий вес при рождении, преждевременные роды и выше заболеваемость по сравнению с детьми в общей популяции. Несмотря на снижение частоты многоплодных родов после ЭКО за последние годы, в некоторых странах она все еще остается достаточно высокой. Недавние отчеты показали, что частота многоплодных родов составляет 19,2% в Европе (2011) и 26,6% в США (2013) (Курка et al., 2016; CDC., 2011). Среди всех многоплодных родов 95% составили двойни. Общеизвестно, что материнская и неонатальная заболеваемость и смертность значительно выше среди двоен после ЭКО по сравнению с одноплодными беременностями (Helmerhorst et al., 2004, Sazonova et al., 2013). Оптимальный способ минимизировать риск многоплодных родов – снижение количества переносимых эмбрионов. Скандинавские страны, в частности, Швеция, лидирует среди стран, снизивших частоту многоплодных родов путем внедрения переноса одного эмбриона в качестве основной лечебной стратегии. Вследствие этого частота многоплодных родов в Швеции снизилась с 26% в 2001 г. до 5-6%, в то время как частота родов не изменилась. Частота переноса одного эмбриона выросла с 10% в 2000 году до 70-80% среди всех переносов эмбрионов в свежих циклах и не меняется на протяжении последних лет. В циклах переноса замороженных эмбрионов частота переносов одного эмбриона в настоящее время составляет 85%. Результаты крупных эпидемиологических исследований и мета-анализов показали так же, что риск преждевременных родов и низкого веса при рождении у детей после одноплодных родов и ЭКО существенно выше, чем в общей популяции (Bergh et al., 1999; Sazonova et al., 2011a). Данный риск оставался существенно высоким даже после поправки на сопутствующие факторы со стороны матери. Реального объяснения данному негативному влиянию до сих пор нет; возможными факторами, которые могут неблагоприятно влиять на исходы одноплодных беременностей после ЭКО, являются состояние здоровья матери, гормональная стимуляция и технологии культивирования. Было проведено расширенное исследование (Wennerholm et al., 2013) на основании наиболее полного регистра детей, рожденных после ЭКО в Скандинавии в период с 1982 по 2007 г. (Committee on Nordic ART and Safety - CoNARTaS group), включавшее в отдельный анализ исходы переносов размороженных эмбрионов

(N= 6647). Было обнаружено существенное повышение риска рождения крупного плода (aOR 1.29, 95% CI 1.15-1.45) перинатальной (aOR 1.39, 95% CI 1.03-1.87), неонатальной (aOR 1.87, 95% CI 1.23-2.84) и детской (aOR 1.92, 95% CI 1.36-2.72) смертности. Недавнее ретроспективное популяционное исследование (Ernstad et al., 2016), изучавшее все одноплодные роды после переноса бластоцист в Швеции в период с 2002 по 2013 г., не выявило повышения риска врожденных пороков развития. Перинатальная смертность и риск осложнений со стороны плаценты были выше после переноса бластоцисты по сравнению с эмбрионами на стадии дробления. Недавно были опубликованы результаты большого исследования (Sundh et al., 2014), проведенного группой CoNARTaS и оценивающего частоту злокачественных заболеваний у детей после ЭКО. Не выявлено статистически значимого повышения риска какого-либо вида рака у детей после ЭКО по сравнению с общей популяцией (AOR 1.08 (0.91-1.27)), за исключением опухолей мозга (HR 1.44 95% CI 1.01-2.05) и злокачественных эпителиальных неоплазий (HR 2.03 95% CI 1.06-3.89). Важными аспектами, требующими дальнейшего изучения, являются отдаленные последствия для здоровья и встречаемость редких заболеваний, таких, как нарушения импринтинга.

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА ПОТЕРЬ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ВРТ

Е.Б. Рудакова, Л.Ю. Замаховская

ГБУЗ МОПЦ, Балашиха, Россия

Введение. Проблема потерь беременности после ЭКО и ПЭ не теряет своей актуальности. До сих пор не разработано эффективных алгоритмов, позволяющих предотвращать неполноценную гестацию при индуцировании беременности. Более 50% процентов беременных после ЭКО и ПЭ сталкиваются с проблемой невынашивания беременности, особенно в первом триместре. При этом в структуре неудач ЭКО и ПЭ следует выделять: презембрионические, эмбрионические и плодовые потери.

Цель исследования. Нашей целью в данной работе стало изучение и коррекция факторов риска, оказывающих достоверное влияние на исход программы ЭКО в виде презембриональных (биохимических) и эмбриональных (до 10 недель гестации) потерь.

Материал и методы. Исследование проведено в 4 этапа. Обследовано 143 женщины с сочетанными формами бесплодия, планирующие ЭКО и ПЭ в отделении ВРТ ГБУЗ «МОПЦ». Для изучения структуры причин потери беременности использовались клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования, включая доплерометрию сосудов матки во вторую фазу цикла, аспирационную биопсию эндометрия с последующим иммуноцитохимическим исследованием аспириатов, консультацию гематолога.

Количественные данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm$). Для оценки статистической значимости различий между сравниваемыми группами применялся ранговый непараметрический U – критерий Манна-Уитни, а при необходимости – ANOVA. Для выявления силы корреляционной связи использовались непараметрические коэффициенты корреляции: ранговый Спирмена (r_s) и парный Тау Кэндалла (r_k). Критический уровень значимости при проверке гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05. Статистическая обработка данных проводилась программой «Statistica» и с помощью стандартных математических таблиц MS Excel.

На первом этапе исследования все пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от исхода, проведенной программы ЭКО и ПЭ. Первую группу составили 42 женщины, исходом программы которых явились преембриональные потери. Вторую группу составили 47 женщин, исходом программы которых явились эмбриональные потери до 10 недель гестации. Третья группа – группа контроля, пациентки до 35 лет включительно, прошедшие программу ЭКО и ПЭ и при исследовании которых не было выявлено наличия неблагоприятных факторов, влияющих на исход ВРТ ($n=54$). На первом этапе в группах были выделены неблагоприятные факторы, которые, согласно литературным данным, могут влиять на исход беременности. В группе контроля данные неблагоприятные факторы отсутствовали.

На втором этапе исследования было проведено определение силы влияния каждого неблагоприятного фактора на гестацию в первой и второй группе пациенток. Также было проведено сравнение эффективности программ ЭКО и ПЭ в 2016 г. у пациенток, имеющих и не имеющих достоверно влияющих на исход факторов риска.

На третьем этапе исследования первые 2 группы пациенток подверглись комплексному специализированному лечению в зависимости от выявленных неблагоприятных факторов, влияющих на исход беременности, при условии, что данный фактор возможно скорректировать.

На четвертом этапе была оценена эффективность повторной попытки ЭКО и ПЭ у пациенток после коррекции неблагоприятных факторов в сравнении с группой контроля, проведен анализ значимости неблагоприятных факторов на исход программ ЭКО до и после коррекции.

Результаты. У пациенток с преембриональными потерями статистически значимое влияние на исход ЭКО оказали: количество полученных ооцитов в ходе проведения трансвагинальной пункции менее и равное 7 ($r_k=0,42$, $p=0,005$); хронический эндометрит, подтвержденный гистологически ($r_k=0,74$, $p=0,005$); нарушение рецепторного статуса эндометрия ($r_k=0,71$, $p=0,005$); совпадения с супругом по системе HLA 3 и более ($r_k=0,26$, $p=0,03$); циркуляция АТ к бетта-ХГЧ, слабopоложительный и положительный результат ИФА теста, в том случае, если пациентка отказалась от предложенной коррекции перед проведением ЭКО ($r_k=0,31$, $p=0,005$). Следует отметить, что, по нашим данным, пациентки, имеющие положительные результаты в ходе проведения стандартной программы ЭКО с

недостаточным ответом, в результате чего было получено менее 7 яйцеклеток на стимуляцию, имеют достаточно скромный процент результативности. В нашем отделении – 6-7%, против 76% при получении оптимального количества ооцитов – 9-19.

Пациентки, имеющие эмбриональные потери, характеризовались тем, что при исследовании неблагоприятных факторов, описанных в табл. 2, значимо на исход беременности оказали влияние: врожденные тромбофилии ($r_k=0,78$, $p=0,00$), приобретенные тромбофилии ($r_k=0,32$, $p=0,003$), хронический эндометрит, подтвержденный гистологически ($r_k=0,64$, $p=0,033$), нарушение кровообращения в малом тазу по данным доплерометрии сосудов матки ($r_k=0,66$, $p=0,00$) (табл.2).

На третьем этапе исследования первые 2 группы пациенток подверглись комплексному специализированному лечению в зависимости от выявленных неблагоприятных факторов, влияющих на исход беременности, при условии, что данный фактор возможно скорректировать.

Лечебные мероприятия у пациенток с преэмбриональными потерями после ЭКО и ПЭ включали лечение хронического эндометрита, коррекцию рецепторного статуса эндометрия, профилактику осложнений, связанных с совместимостью с супругом по системе HLA комплекса гистосовместимости второго класса и носительством антител к бетта-ХГЧ.

У пациенток второй группы проводилась коррекция нарушений гемостаза на прегравидарном этапе, в фертильном цикле программы ЭКО и ПЭ и в эмбриональном периоде.

Выводы. Достоверно с преэмбриональными потерями коррелируют следующие факторы: хронический эндометрит, подтвержденный гистологически, нарушение рецепторного статуса эндометрия, количество полученных ооцитов в ходе проведения трансвагинальной пункции менее или равное 7,3 и более совпадения с супругом по системе HLA II класса гистосовместимости, циркуляция АТ к бетта-ХГЧ. Достоверно с эмбриональными потерями коррелируют такие факторы, как: врожденные тромбофилии в гомо- и гетерозиготной форме, приобретенные тромбофилии, хронический эндометрит, подтвержденный гистологически, нарушение кровообращения в малом тазу. Коррекция данных факторов позволяет увеличить долю пациенток, преодолевающих эмбриональный порог на 28%.

ИННОВАЦИОННАЯ РОССИЙСКАЯ МОДЕЛЬ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО ПЕССАРИЯ ДОКТОРА ШНЕЙДЕРМАН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*М.Г. Шнейдерман, Н.К. Тетруашвили, Н.Е. Кан, Н.И. Клименченко,
С.В. Павлович, З.С. Ходжаева, В.Л. Тютюнник, Е.И. Дегтярева,
Р.А. Нуретдинова, А.А. Агаджанова, М.И. Кесова*

ФГБУ “НЦ АГ и П им. В.И. Кулакова” Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Частой причиной преждевременных родов является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) – состояние, при котором происходит преждевременное раскрытие шейки матки у беременных женщин и, как следствие, преждевременные роды. Это патологическое состояние встречается до 9% общего числа беременных женщин и до 42% женщин с привычным невынашиванием беременности. Для профилактики преждевременных родов и лечения ИЦН применяются пессарии.

Наиболее частым осложнением при использовании популярных форм пессариев является возникновение чувства дискомфорта, боли, смещение и выпадение введенных во влагалище пессариев, появление обильных влагалищных выделений и образование пролежней на стенке влагалища.

Целью нашей работы явилась разработка новой модели акушерского пессария для коррекции и лечения ИЦН как одной из основных проблем невынашивания беременности.

Материал и методы. Разработанный в ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» и ЗАО «МедСил» новый вид акушерско-гинекологического пессария выполнен из высококачественного медицинского силикона различной твердости по Шору, определенной упругости и плотности, специально подобранного для оптимального использования. Новая модифицированная модель имеет несколько конструктивных отличий от существующих устройств и надежно препятствует раскрытию шейки матки у беременных женщин при ИЦН, а также предупреждает стрессовое недержание мочи. Принципиально новым в последней модификации акушерско-гинекологического пессария является наличие четырех вертикальных силиконовых «фартуков», исходящих от нижней поверхности кольца и не дающих пессарию сместиться или развернуться в неправильную позицию, и наличие четырех выпуклостей с внутренней поверхности кольца, которые сжимают с четырех сторон шейку матки и препятствуют прогрессированию ИЦН.

Результаты. Испытания модифицированной модели акушерско-гинекологического пессария проведенные в ФГБУ “НЦ АГ и П им. В.И. Кулакова” на 108 беременных женщинах (при сроках от 18 до 34 недель беременности) с диагностированной ИЦН показали их высокую надежность и эффективность. Применение нового вида пессария позволило сохранить беременность у всех 108 беременных женщин.

Выводы. Преимущество новой модели акушерско-гинекологического пессария перед существующими образцами состоит в следующем:

1. За счет наружных вырезов и вертикальных фартуков, препятствующих смещению и выпадению пессария, происходит дополнительная надежная фиксация кольца во влагалище.

2. Благодаря четырем выпуклостям, расположенным по внутренней поверхности кольца, предотвращается нежелательное раскрытие цервикального канала у беременных женщин при ИЦН и достигается сохранение беременности.

3. За счет четырех полукруглых вырезов на наружной поверхности кольца уменьшается площадь соприкосновения и давления пессария на слизистую влагалища, понижается возможность развития пролежней и язв на слизистой влагалища.

4. Увеличиваются пути оттока влагалищного отделяемого через 4 наружных выреза.

5. Антимикробное покрытие способствует предупреждению развития бактериальных осложнений во влагалище.

Оптимальное время использования акушерского пессария – от 14 до 37 недель беременности, после чего пессарий удаляется. Использование нового вида акушерско-гинекологического пессария позволяет значительно повысить возможность сохранения беременности у женщин ИЦН и с привычным выкидышем и улучшить качество жизни у женщин, страдающих опущением тазовых органов и стрессовым недержанием мочи.

О ПОЗНАВАТЕЛЬНОМ РАЗВИТИИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, ЗАЧАТЫХ ПРИ ПОМОЩИ ЭКО, И ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С МАТЕРЯМИ

Е.В. Соловьева

ГБОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет», Москва, Россия

Введение. Широкое использование вспомогательных репродуктивных технологий, закрепленное включением в государственные программы, ведет к росту числа детей, зачатых посредством ЭКО. Несмотря на это, влияние способа зачатия на психическое развитие детей изучено недостаточно, а имеющиеся результаты неоднозначны. В раннем детстве психическое развитие ребенка непосредственно связано с качеством общения с ухаживающим взрослым, прежде всего – матерью. Мы предположили, что трудности на этапе зачатия, нередко сопровождающиесяотягощенным течением беременности и родов, могут особым образом отражаться на отношении матери к ребенку и, как следствие, на его психическом развитии.

Цель исследования. Выявление особенностей познавательного развития детей раннего возраста, зачатых посредством ЭКО, и их взаимодействия с матерями, путем сравнения с группой матерей и детей, зачатых спонтанно.

Материал и методы. Опрос матерей, структурированное наблюдение за игрой матери и ребенка (видеосъемка и последующий анализ видео независимыми экспертами, совпадение результатов – не менее 85%), тестирование («Диагностика нервно-психического развития детей первого года жизни» Э.Л. Фрухт, «Ранняя диагностика умственного развития для детей 2-3 лет» Е.А. Стребелевой), анализ медицинских данных. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета SPSS Statistics 19.

Выборка. 170 детей 11-37 месяцев (80 зачаты методом ЭКО и 90 – спонтанно) и их матери. Исследование проводилось в отделении катамнеза ЦПСИР г. Москвы и в московских детских садах.

Результаты и выводы.

1. Зачатие при помощи ЭКО не является фактором риска психического развития детей. Угрозу нормальному познавательному развитию представляют осложненные условия пре- и перинатального периода, сопутствующие ЭКО: количество неудачных попыток ЭКО, предшествующих зачатию, многоплодие, недоношенность, а также раннее прекращение грудного вскармливания.

2. Норма нервно-психического развития у младенцев группы ЭКО встретилась существенно ($p \leq 0,01$) реже, чем в контрольной группе. Познавательное развитие детей, зачатых от 1-3 попыток ЭКО, имеет положительную динамику: к концу третьего года представленность нормы достигает соответствующего показателя контрольной группы. Подобные позитивные изменения не отмечены у детей, зачатых после многократных (4-9) попыток ЭКО.

3. На фоне трудностей на этапе зачатия и нередко отягощенной беременности у женщин группы ЭКО отмечено снижение материнской компетентности по сравнению со спонтанно зачавшими матерями. На этапе вынашивания у части женщин группы ЭКО выявлен характерный комплекс переживаний: позитивное, и даже сверхценное, отношение к факту беременности в сочетании с поздними сроками идентификации внутриутробных шевелений плода, игнорированием их или восприятием как дискомфортных. В реальном взаимодействии с ребенком нарушение материнской компетентности проявляется в существенном снижении чувствительности и отзывчивости к ребенку.

4. В группе детей, зачатых посредством ЭКО, по сравнению со спонтанно зачатыми сверстниками выявлено снижение показателей общения с матерями: частоты использования вербальных и невербальных средств и включенности предметных действий в общение, что коррелирует с более низкими характеристиками коммуникативной компетентности матерей.

ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЧЕВЫХ АНОМАЛИЙ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

В.А. Печенина

Кафедра логопедии Московского педагогического государственного университета, Москва, Россия

Введение. Актуальным представляется раннее выявление групп риска по возникновению речевых и других когнитивных нарушений. Автора интересовало, связаны ли эти нарушения со способом зачатия. Одним из векторов исследования был сбор и анализ анамнестических данных в процессе бесед с родителями и изучении медицинской, педагогической, психологической документации с целью выявления отягощенного анамнеза и предпосылок к возникновению речевых нарушений.

Цель исследования. Второй вектор исследования – сравнительный анализ особенностей становления речи и возникновения речевых нарушений у детей, зачатых естественным путём, и детей, рожденных вследствие применения экстракорпорального оплодотворения.

Материал и методы. В соответствии с целью и поставленными задачами на констатирующем этапе эксперимента было отобрано 105 детей и были сформированы 2 группы дошкольников 3-7 лет. В основную экспериментальную группу (ЭГ) были включены 43 ребенка, родившихся после ЭКО, близнецов в основной группе 74,4%. Группу сравнения (ГС) составили 62 ребенка, рожденных от естественно наступившей беременности, из них одна тройня, 22 двойни и 15 одиночно рожденных детей. Полученные во время исследования данные были статистически обработаны с использованием метода корреляционного анализа и коэффициента Стьюдента, что позволяет говорить о значимости следующих критериев, влияющих на речевое развитие детей экспериментальной и контрольной групп: длительности гестации, способа родоразрешения, патологии пренатального, натального, постнатального периода развития и ранней неонатальной адаптации, многоплодия, асфиксии во время беременности и родов, родовых травм, инфекционных заболеваний матери и плода, генетических факторов, соматической патологии. Различия считались достоверными, если ($p < 0,05$). При этом частота возникновения речевых нарушений при использовании метода не отличается от популяционных данных ($p < 0,05$).

Результаты. Распространенность речевых патологий у детей, рождённых в результате ЭКО, а также у детей от многоплодной беременности (монозиготных и дизиготных близнецов) таких как общее недоразвитие речи (ОНР – 69,5 % и 47,6 %), фонетико-фонематическое недоразвитие речи (ФФНР – 54,5 % и 49,6 %), задержка психического развития (ЗПР – 9,3 % и 14,8%) достоверно выше, чем у детей, рождённых от одноплодной беременности (48,1 %, 25,0 %, 32,0 %, 6.1 % соответственно). Случаев ринолалии в ЭГ не было выявлено ни разу, а заикание отсутствовало в обеих группах.

Выводы. Полученные в ходе экспериментального изучения результаты позволяют говорить, что данные критерии одинаково негативно влияют на речевое развитие ребенка, независимо от способа зачатия. В результате изучения медико-психолого-педагогической документации мы выяснили, что у 84% детей, изучаемого контингента отягощен анамнез vitae, что связано с вышеуказанными факторами. В неврологическом статусе детей имели место детский церебральный паралич (ДЦП – 7,3%), синдром дефицита внимания и гиперактивность (СДВГ - 12,1%), минимальная мозговая дисфункция (ММД – 36,5%), задержка психического и речевого развития (ЗПРР – 17%), соматическая ослабленность, сопутствующие заболевания органов и систем. Было установлено, что на обследованной нами когорте детей, рожденных в результате применения ЭКО, мы не установили принципиальных отличий в нарушениях речи от других детей соответствующего возраста, связанных именно со способом зачатия (in vitro).

У всех детей, независимо от способа зачатия, близнецов и одиночно рожденных дошкольников, имеет место прямая корреляционная зависимость ($p < 0,05$) тяжести речевых нарушений и их выраженности от степени гипоксии, действующей в антенатальный и интранатальный периоды их жизни. Отставание в речевом развитии чаще имеет место у монозиготных близнецов, чем у дизиготных близнецов и одиночнорожденных детей (36,2%, 28,4% и 8,6% соответственно).

Данное исследование позволило нам сделать вывод о том, что только у 26,8% детей ЭГ и у 27,5% детей КГ речевое развитие соответствует возрастной норме.

Таким образом, полученные результаты констатирующего эксперимента позволяют сделать вывод о вариативности и многоаспектности речевых нарушений у дошкольников 3-7 лет, о необходимости поиска новых методов и форм коррекции недостатков речи.

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ДОНОРСКИХ ООЦИТОВ

Г.Г. Филиппова

ЧУ ДПО «Институт перинатальный и репродуктивной психологии»
Москва, Россия

Использование донорских ооцитов (ДО) в программах ВРТ связано с целым рядом психологических проблем, возникающих у пациентов. Опыт психологической работы при подготовке к ЭКО с использованием ДО, сопровождении беременности с ДО и психологического консультирования родителей с детьми, рожденными при использовании ДО, позволил выделить 3

основных группы психологических проблем, с которыми сталкиваются пациенты в программах ЭКО с использованием ДО:

- проблемы, связанные с принятием ребенка, рожденного от ДО;
- проблемы, связанные с семейными отношениями;
- проблемы, связанные с выбором донорского материала.

Проблемы принятия ребенка. Основные проблемы в принятии ребенка от ДО возникают у женщин. У них возможны переживания по поводу того, что они будут вынашивать «не своего ребенка», опасения, что после родов не смогут его принять и относиться к нему, как к своему. Большое значение при этом имеет отношение мужчины к использованию ДО. При доверительных партнерских отношениях и в случаях психологической готовности мужчины к отцовству мужчины достаточно быстро адаптируются к необходимости использования ДО. Для них основное значение имеет то, что жена вынашивает его ребенка. Еще одной проблемой является вопрос о том, надо ли сообщать ребенку, родственникам и окружающим о том, что ребенок рожден от ДО, когда и как эту информацию следует сообщить ребенку и в каких случаях целесообразно не разглашать факт рождения ребенка от ДО.

Проблемы семейных отношений. Необходимость использования донорских ооцитов женщины могут расценивать как свидетельство своей репродуктивной неполноценности, а мужчины – как репродуктивную несостоятельность жены. Некоторые пациенты переживают при этом реальный кризис, у них может снижаться самооценка, могут возникать проблемы в партнерских отношениях. Эти переживания могут усугубляться отношением родственников мужа, которые склонны обвинять женщину в неспособности к рождению собственных детей. Особенно остро эта проблема возникает в тех случаях, когда женщина старше партнера.

Проблемы выбора донора. У пациентов возникают сомнения в качестве донорского материала. Пациентам необходима подробная информация о процедурах отбора доноров, убедительные гарантии их здоровья и качества донорского материала. Часто пациенты не понимают того, какие особенности донора важны для успешности ЭКО, и предъявляют требования к их характеру и личностным качествам. В этих случаях необходима четкая и доступная информация о том, какие качества донора наследуются, а какие являются продуктом воспитания (например, образование, материальное положение, черты характера и тем более жизненные ценности), что зависит от генетики, а что от самого течения беременности и от воспитания ребенка. Важным является аргумент улучшения здоровья ребенка при использовании донорского материала.

При возникновении вопросов этического и религиозного характера, а также при возникновении семейных разногласий (когда один из партнеров не настроен на донорские программы или опасается реакции другого, при сомнениях в отношении родственников партнера и т.п.) следует рекомендовать консультацию с психологом. С психологом должны обсуждаться вопросы возможных проблем отношения к будущему ребенку (я буду знать, что это не мой ребенок, не смогу его

принять, он не будет похож на меня и т.п.), вопросы о том, следует ли говорить детям о таком способе их зачатия и рождения, как и когда это следует делать. Эти вопросы находятся в ведомстве психолога, их решение зависит от ментальности пациентов, их этнических традиций и семейных отношений.

РОЛЬ РЕСУРСНЫХ СОСТОЯНИЙ РОДИТЕЛЕЙ ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ И ДЛЯ ЗАЧАТИЯ ЗДОРОВОГО РЕБЕНКА

А.А. Табидзе¹, А.А. Востриков², Н.П. Коваленко³, Т.М. Рожнова⁴

¹ НЦ «Психопедагогика» Минобрнауки РФ (Московское отделение), Москва, Россия

² Томский госуниверситет, НЦ «Психопедагогика» Минобрнауки РФ (Томское отделение), Томск, Россия

³ Санкт-Петербургского госуниверситета, Российская ассоциация перинатальной психологии и медицины, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Введение. Позитивное ресурсное состояние – это оптимальное психофизиологическое и психоэмоциональное состояние родителей, способствующее высокой вероятности зачатия здорового ребёнка. Тема исследования была подсказана известной христианской притчей «Сеятель», в которой рассматривается три случая: «Вышел сеятель (мужчина или женщина) и бросил(а) семя на каменистую почву, и ничего не выросло (отсутствие ресурсного состояния, бесплодие); бросил семя в тернии, в сорняки, и выросли тернии (негативное ресурсное состояние, асоциальные качества, агрессия, алкоголизм и др.); бросил семя на добрую, подготовленную почву, и вырос добрый урожай (позитивное ресурсное состояние, конструктивные качества)». Из прошлых веков нам направлено послание – бросать семя на добрую, подготовленную почву.

В настоящее время процесс деторождения преимущественно осуществляется спонтанно, без соответствующей подготовки и без учёта ресурсных состояний. Школьные психологи бьют тревогу – увеличивается число детей с психическими отклонениями, СДВГ, психогенными заболеваниями, соответствующими негативным ресурсным состояниям, что определяет актуальность темы исследования.

Цель исследования. Разработка методики оценки, коррекции и формирования позитивных ресурсных состояний мужчины и женщины, способствующих зачатию здорового ребёнка.

Материал и методы. Проведена оценка ресурсных состояний 10 полных семей с детьми, 12 доноров ооцитов, пяти матерей детей с СДВГ, 27 женщин в возрасте 25-40 лет.

Использована запатентованная методика Табидзе А.А., основанная на

комбинации психодиагностического типирования и нейрофизиологического тестирования, позволяющая оценивать ресурсное состояние человека.

Результаты. В семьях, где ресурсное состояние обоих родителей соответствует негативному уровню, дети обладают качествами, соответствующими таким негативным состояниям: имеют низкий уровень здоровья, больше болеют, испытывают трудности в учёбе и в дальнейшем с трудом осваивают этап социализации.

Для семей, где один из супругов имеет позитивное ресурсное состояние, а другой – негативное, вероятность передачи становится неопределённой: первому ребёнку может быть передано негативное состояние одного супруга, а второму – позитивное другого супруга, или обоим негативное.

В семьях, где оба родителя являются носителями положительных ресурсных состояний, их дети отличаются хорошим здоровьем и по завершению пубертатного периода легко встраиваются в процесс социализации.

Оценка степени ресурсных состояний 12 доноров ооцитов одной из клиник ВРТ показала, что только 2 кандидатуры (20%) удовлетворяют необходимые положительные требования. Остальные 10 образцов в банке ооцитов являются неудовлетворительными с позиции ресурсных состояний.

Все 5 матерей детей с СДВГ имели негативное ресурсное состояние.

Из 27 женщин фертильного возраста только 20% (5 человек) обладали положительным ресурсным состоянием, 30% (8 человек) имели явное негативное ресурсное состояние, остальные 50% (14 человек) имели промежуточное ресурсное состояние. Эти 50% достаточно легко поддаются коррекции психотерапевтическими методами.

Выводы. Установлены отличительные психоэмоциональные и психофизиологические признаки, указывающие на наличие позитивных или негативных ресурсных состояний. Негативные ресурсные состояния родителей, как предрасположенность, с высокой вероятностью передаются детям и влияют на уровень здоровья потомства и его способность к социализации.

Обсуждение. В настоящее время при проведении медико-генетического консультирования пациентов с наличием бесплодия используются высокотехнологичные узкоспециализированные методы исследования. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности комплексного анализа психофизиологических характеристик ресурсного состояния будущих родителей с использованием системного семейного подхода, что позволит своевременно провести коррекцию их психического и физического здоровья, способствующую рождению детей с позитивным уровнем ресурсного состояния. Наряду с предимплантационной молекулярно-генетической диагностикой предлагается создание службы оценки ресурсных состояний будущих родителей и при необходимости их психокоррекции в Центрах планирования семьи и Перинатальных центрах.

ПОЗДНЕЕ МАТЕРИНСТВО – ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОСТИ

Е.Ю. Печникова

Медико-психологическая клиника «Семья с плюсом», Москва, Россия

По результатам исследований демографов рождаемость не омолаживается, а стареет, каждое последующее поколение производит на свет потомство в более позднем возрасте, чем предыдущее. С середины 1990 г. эволюция рождаемости перешла в новую фазу, связанную с перестройкой возрастной модели (Л.Б.Николаева, Л.Г.Ушакова, 2013 г.).

Однако биологическая эволюция не так стремительна, и женская репродуктивная система максимально производительна в определенный возрастной промежуток. При оценке перинатальных факторов риска такой социально-биологический фактор, как возраст матери, с 20 до 30 лет оценивается как 0 баллов, с 30 до 34 лет – в 2 балла, в 36-39 лет – 3 балла, а 40 лет и более – 4 балла (сравнимо с заболеванием почек во время беременности или тяжелой анемией). То есть возраст – не болезнь, однако отмечается выраженное снижение адаптационных возможностей, определяющих физиологическое протекание беременности, с возрастом женщины. Чем старше женщина, тем сложнее адаптироваться к процессу беременности, что еще нередко осложняется соматической отягощенностью женщин после 30 лет.

В середине XX столетия был довольно четкий возрастной критерий поздно рожаящей женщины, что выносилось в диагноз, – 28 лет. Сейчас это еще инфантильный возраст, когда подчас о замужестве и не думают, особенно жители крупных городов.

Обращения женщин по поводу планирования и наблюдения по беременности после 35 лет, когда по современным представлениям начинается угасание репродуктивной системы, можно классифицировать по следующим критериям: первородящие и повторно родящие. Первая категория подразделяется на 2: первая – по разным социальным обстоятельствам откладывание беременности (поздний брак; в браке долго зрели до детей; карьера и т.д.) и вынужденная бездетность (бесплодие и привычные потери беременности).

В группе повторно родящих можно выделить другие подгруппы: многорожаящие (сельская местность, матушки и т.д.), повторный брак, и нужны общие дети; прежний брак, но, наконец, зрелое родительство; выросли дети, и нечего делать, а вроде силы еще есть; вторичное бесплодие; гибель взрослых детей.

Во всех случаях требуется комплексная оценка физиологических, психологических и социальных условий, комплексная медико-психологическая помощь для возможности здоровой беременности и последующих родов, рождения здоровых, репродуктоспособных в будущем детей.

ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ И ПРИМЕНЕНИИ ВРТ

М.Е. Ланцбург, Д.А. Полупанова

Московский государственный психолого-педагогический университет,
Москва, Россия

Введение. Затруднения, испытываемые при зачатии, могут иметь как физиологические, так и психологические основания. Для беременности после ЭКО характерен ее сверхценный статус, часто по тревожному типу, конфликтный личностный смысл, присутствует конфликтное эмоциональное отношение к беременности (эйфорическое, негативное и амбивалентное) (Айвазян Е.Б., Филиппова Г.Г., Соловьева Е.В., Захарова Е.И., Якупова В.А.).

Цель исследования. Цель исследования – выявить особенности отношения матерей к детям раннего возраста, рожденным после ЭКО

Материал и методы. Характеристика выборки:

Дети, зачатые с помощью ЭКО от 1-9 попытки, наблюдаемые в отделении катамнеза Центра планирования семьи и репродукции, и их матери – более 100 диад.

Методы:

1. Инструментальное наблюдение с использованием видеосъемки и последующим анализом видеоматериалов.
2. Анкетирование.
3. Тестирование (шкала депрессии Зунга).
4. Сбор анамнестических данных.
5. Методы математической обработки данных.

Характеристики, подлежащие оценке.

1. Проявления инициативы в общении и действиях с предметами со стороны ребенка и со стороны матери.
2. Отзывчивость по отношению к инициативе со стороны ребенка и со стороны матери
3. Содержание участия матери в игре ребенка (пристальное наблюдение за игрой, участие в игре, отстраненность).
4. Характер участия матери в игре ребенка (ведущая, ведомая, партнерство, отстраненность).
5. Эмоциональная вовлеченность в процесс общения (поддерживает, регулирует, отстранена).
6. Отношение к действиям ребенка в игре (негативная оценка, отсутствие оценок, демонстративная оценка, позитивная оценка).
7. Как оказывается помощь матерью (по собственной инициативе, по просьбе ребенка, не оказывается).
8. Параметры общения матери с ребенком (вербальные и невербальные, в действии).
9. Организация матерью пространства

Результаты.

- Отличия матерей группы ЭКО от матерей группы СЗ:

- матери группы ЭКО чаще испытывают затруднения в идентификации срока начала шевелений плода и чаще имеют дискомфортный характер переживаний от шевелений;

- матери группы ЭКО чаще имеют регуляторный и реже – поддерживающий характер эмоциональной вовлеченности в игровое взаимодействие.

1. Особенности синхронизации действий в диадах из группы ЭКО:

- снижена по сравнению с диадами группы СЗ продолжительность совместных игровых действий;

- наблюдается больше, чем в группе СЗ, число синхронных взглядов, однако это связано с потребностью матери в регулировании действий ребенка.

Выраженной депрессии у матерей не обнаружено.

Выводы. Результаты эмпирического исследования подтвердили гипотезу о том, что взаимодействие матерей с детьми раннего возраста, зачатыми с помощью ЭКО, отличается от взаимодействия матерей и детей, зачатых спонтанно, по ряду параметров. Семьи, проходящие лечение от бесплодия, находятся в зоне риска не только с медицинской, но и с психологической точки зрения, а проблемы, которые сопутствуют «искусственному» зачатию, не ограничиваются периодом зачатия и вынашивания ребенка, а продолжают оказывать влияние и после рождения ребенка. Определенную часть матерей ЭКО отличает пониженная чувствительность к ребенку как на этапе беременности, так и в дальнейшем взаимодействии с ребенком, сочетающаяся с преобладанием регулирующего и контролирующего типа вовлеченности во взаимодействие с ребенком.

Полученные данные позволяют строить по-новому психологическое сопровождение женщин, испытывающих проблемы с бесплодием на этапах: постановка диагноза, подготовка к ЭКО, участие в протоколе ЭКО, беременность, начало материнства. Особое внимание должно быть уделено формированию установки на необходимость понимания потребностей ребенка, начиная с периода еще подготовки к зачатию, а в дальнейшем развитие субъектно-ориентированного отношения к ребенку, что поможет снизить трудности матери во взаимодействии с ребенком и риск угрозы психологическому здоровью ребенка.

ОПЫТ ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РАБОТЫ В КЛИНИКЕ ВРТ С ПАЦИЕНТКАМИ, НУЖДАЮЩИМИСЯ В ДОНАЦИИ ООЦИТОВ

Ю.Ю. Бахарева

МАУЗ «ЦЕНТР ВРТ», Челябинск, Россия

Введение. Необходимость психотерапевтического сопровождения пациенток в программах ЭКО в настоящее время не вызывает сомнений. В последние годы проводится ряд исследований (в том числе и в нашей клинике), направленных

на разработку и внедрение в практику систем поэтапной психотерапевтической помощи женщинам, проходящим терапию бесплодия методами вспомогательной репродукции. Особую категорию составляют пациентки, нуждающиеся в проведении ЭКО с использованием донорских яйцеклеток.

Медицинские показания для донации ооцитов известны:

- Отсутствие ооцитов, обусловленное преждевременным истощением яичников, состояниями после овариэктомии, радио- или химиотерапии, а также же аномалиями развития.

- Функциональная неполноценность ооцитов, а также наличие у пациентки наследственной (хромосомной) патологии.

- Неудачные попытки ЭКО при недостаточном ответе яичников на индукцию суперовуляции, получение эмбрионов низкого качества с последующим отсутствием имплантации.

Использование донорских половых клеток для многих пациенток – единственный способ решения проблемы бесплодия. Эти технологии используются уже более 30 лет, и их успешность достигает 45%. Вместе с тем, процедура донации ооцитов является весьма деликатной и непростой с психологической и этической точки зрения. Как показывает практика, самое сложное для женщины-реципиента – принятие решения о вступлении в данную программу. Психологическая неготовность пациентки может привести к актуализации психологических защит, формированию дистресса и значительному снижению шансов на успех терапии методами ВРТ.

Цель исследования. Выявить этапы и варианты психоэмоционального реагирования пациенток на информацию о необходимости использования донорских ооцитов. Оценить факторы, влияющие на принятие решения об участии в данном варианте программы ЭКО, и разработать тактику психотерапевтического сопровождения.

Материал и методы. В исследование была включена 41 пациентка Центра вспомогательных репродуктивных технологий г. Челябинска, нуждающаяся в донации ооцитов. Клинические и анамнестические данные пациенток разных возрастов имели определенные особенности. С учетом этих факторов обследуемые были разделены на 2 разновозрастные клинические группы. В первую группу было включено 18 пациенток в возрасте от 26 до 34 лет (средний возраст 30 ± 4 года), во вторую – 23 женщины, возраст которых от 37 до 44 лет (средний возраст $40,5 \pm 3,5$ лет). В ходе психотерапевтического обследования пациенток были использованы клинические и психометрические методы. Психометрическое исследование проводилось с использованием опросника Spylberger Н. (адаптирован Ю.Л. Ханиным) для определения уровня реактивной и личностной тревожности, шкалы Hamilton М (HDRS) для оценки депрессивного компонента психопатологической картины. При проведении семейного консультирования был использован тест интерперсональной диагностики Т.Лири (адаптация Л.Н. Собчик), согласованность семейных ценностей и ролевых установок в супружеской паре оценивалась по опроснику РОП (ролевые ожидания и привязанности в браке) А.Н. Волковой.

Результаты. Установлено, что психоэмоциональные реакции, проявляемые пациентками обеих клинических групп после установления диагноза, полностью соответствовали этапам проживания горя по Kubler-Ross: отрицание, сделка, агрессия, депрессия, адаптация. Очевидно, что «кристаллизация» решения об участии в донорской программе происходила на этапе адаптации (принятия).

На первых двух этапах ведущая роль в общении с пациенткой принадлежала врачу-репродуктологу. Именно лечащий врач способствует созданию у пациентки адекватной внутренней картины её физиологического состояния, подробно и аргументированно информируя о её репродуктивном статусе. Роль психотерапевта на данном этапе – поддерживающая, предпочтение отдавалось технике рациональной психотерапии.

Основная психотерапевтическая работа проводилась на этапах агрессии и депрессии. Психодиагностически оценивалось актуальное состояние пациентки и её личностные особенности, что способствовало разработке наиболее эффективной индивидуальной психотерапевтической тактики. Проведение на данном этапе супружеского консультирования позволяло работать в направлении создания благоприятной психотерапевтической среды в семье.

Только на этапе адаптации возможным становилось использование техник решения ориентированной терапии, направленных на формирование у пациентки уверенного решения об использовании донорских ооцитов либо отказа от участия в программе ВРТ. В ходе проведенного нами обследования было определено, что вариант принятия решения зависит не только от личностных особенностей пациентки, но во многом – от её семейной ситуации. При этом мотивации пациенток разных возрастных групп имели существенные отличия.

При обследовании пациенток первой клинической группы (возраст 26-34 года) были определены следующие особенности: ни у одной из пациенток не было детей, длительность брака составляла от 4 до 7 лет. На начальном этапе консультирования у всех пациенток данной группы в соответствии с критериями МКБ-10 было диагностировано расстройство адаптации. Состояние 8 (44,4%) из них соответствовало тревожно-депрессивному варианту (F43.22) и 10(55,6%) - с преобладанием тревоги(F43.23). Данные психометрического обследования демонстрировали высокий уровень не только реактивной (48,51±1,22), но и личностной (47,12±1,14) тревожности, что говорит о низком уровне стрессоустойчивости пациенток этой клинической группы. Результаты семейного консультирования в 16 случаях (88,9%) из 18 обследованных пар демонстрировали отсутствие перманентных конфликтных зон, высокую ролевую адекватность супругов по опроснику РОП, низкую степень расхождений между «реальным Я» и «идеальным Я» партнеров по тесту Т.Лири. В двух (11,1% обследуемых) супружеских парах (длительность брака 5 и 7 лет) отмечен конфликтный тип взаимоотношений, несогласованность ролевых представлений и семейных ценностей по опроснику РОП, высокая степень расхождений между «реальным Я» и «идеальным Я» по тесту Т.Лири у обоих партнеров.

Анамнестические и клинические данные пациенток второй клинической группы (средний возраст $40,5 \pm 3,5$ лет) имели ряд отличий от первой. У 9 из 23 обследованных пациенток были дети, в том числе у 5 – рожденные в браке, существующем на настоящий момент. Длительность брака составляла от 6 до 16 лет. Клинически на начальном этапе консультирования у всех пациенток, также, как и в первой группе, в соответствии с критериями МКБ-10 было диагностировано расстройство адаптации. Состояние 9 (39,1%) из них соответствовало тревожно-депрессивному варианту (F43.22) и 14 (60,9%) – с преобладанием тревоги (F43.23). Следовательно, клинически выраженные депрессивные проявления (оценка по шкале Гамильтона) встречались реже, чем у пациенток первой клинической группы. Данные психометрического обследования были сходными с таковыми у пациенток первой клинической группы и так же демонстрировали высокий уровень не только реактивной ($47,14 \pm 1,12$), но и личностной ($48,14 \pm 1,15$) тревожности, доказывая высокий уровень стрессреактивности пациенток обеих клинических групп. Результаты семейного консультирования 16 (69,6%) из 23 обследованных пар демонстрировали отсутствие перманентных конфликтных зон, высокую ролевую адекватность супругов по опроснику РОП, низкую степень расхождений между «реальным Я» и «идеальным Я» партнеров по тесту Т.Лири. У 7 супружеских пар (длительность брака от 6 до 15 лет) отмечен конфликтный тип взаимоотношений, несогласованность ролевых представлений и семейных ценностей по опроснику РОП, высокая степень расхождений между «реальным Я» и «идеальным Я» по тесту Т.Лири у обоих партнеров. Следовательно, во второй обследуемой группе статистически значимо чаще наблюдался конфликтный тип семейных отношений.

Первый этап психотерапевтической работы с пациентками обеих групп был направлен на купирование невротической симптоматики. На этом этапе использовалась психофармакотерапия (анксиолитики, при выраженной депрессивной симптоматике – препараты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина), Эриксоновский гипноз и рациональная психотерапия. Далее, с учетом выявленных личностных особенностей, проводилась психодинамическая терапия по методу символдрамы с целью проработки внутренних конфликтов, обусловивших высокий уровень базовой тревоги. Кроме того, использовались техники семейной терапии, направленной на создание позитивной психотерапевтической среды. На этапе «стихания» невротических проявлений проводилась работа психотерапевтического сопровождения пациенток, принимающих решение об участии в донорской программе.

На фоне проводимой терапии 16 пациенток первой клинической группы приняла решение в пользу проведения терапии бесплодия методами ВРТ с использованием донорских ооцитов. Отказались от участия в программе 2 пациентки, в семье которых был выявлен конфликтный тип взаимоотношений с партнером. Необходимо отметить, что для всех пациенток данной группы важнейшим критерием выбора донора было генетическое родство с ней или

(в случае отсутствия близких родственников, готовых участвовать в донорской программе) – значительное фенотипическое сходство с реципиенткой.

Во второй клинической группе решение об отказе от терапии бесплодия методами ВРТ с использованием донорского материала приняло 9 пациенток. Отрицательное решение приняли женщины, имеющие совместных детей в настоящем браке (5 пациенток), а также 4 бездетные пациентки, в семье которых наблюдались конфликтные взаимоотношения с партнером. Трое пациенток, не имеющих детей, в семье которых наблюдался конфликтный тип отношений, приняли решение о терапии методами ВРТ с использованием донорских эмбрионов. 11 пациенток второй клинической группы приняли решение в пользу проведения терапии бесплодия методами ВРТ с использованием донорских ооцитов. В отличие от пациенток первой клинической группы, важнейшим критерием выбора донора было не генетическое родство или фенотипическое сходство с реципиенткой, а физическое здоровье, молодой возраст и внешняя привлекательность донора.

Дальнейшая психотерапевтическая работа проводилась с пациентками, вступившими в программу ЭКО. Она была направлена на формирование адекватной внутренней картины будущей беременности, нейтрализацию эмоциональных последствий предшествующего негативного опыта. В случае успешности лечения методом ВРТ осуществлялось психотерапевтическое сопровождение пациентки в период беременности, а также консультирование (одно- или двукратное) в первый год жизни ребенка (детей).

На момент окончания исследования у 13 из 16 пациенток первой клинической группы родились здоровые дети (в четырех случаях – двойни). С первой попытки ЭКО наступило 8 беременностей, со второй – 3 беременности, при проведении криопотокола – 2. Три пациентки находились на этапе подготовки к проведению криопотокола.

Среди 14 пациенток второй клинической группы наступление беременности в первой попытке ЭКО – у семи (2 – с использованием донорских эмбрионов и 5 – ооцитов), со второй попытки – у двух пациенток. На момент окончания исследования у 8 из них родились здоровые дети, одна – вынашивает беременность (двойня). Остальные пациентки – готовятся к повторной попытке ЭКО или проведению криопотокола.

Психотерапевтическое консультирование пациенток обеих клинических групп на этапе вынашивания детей и в первый год после родов показало отсутствие у них нарушений формирования доминанты беременности, а также первичного чувства материнства.

Выводы.

1. Необходимость психотерапевтического сопровождения пациенток, нуждающиеся в проведении ЭКО с использованием донорских ооцитов, очевидна и имеет свои особенности.

2. Психоэмоциональные реакции, проявляемые пациентками после установления диагноза, полностью соответствуют стадиям проживания горя по

Kubler-Ross и сопровождаются развитием психопатологической симптоматики невротического круга по типу расстройства адаптации.

3. Психотерапевтическая помощь пациенткам этой категории не только позволяет купировать невротическую симптоматику, но и способствует принятию осознанного решения (или отказа) от терапии бесплодия методами ВРТ с использованием донорского материала.

4. На принятие позитивного решения и дальнейший успех терапии влияет не столько психоэмоциональный статус пациентки, сколько возрастные особенности и тип супружеских отношений.

5. Критерии выбора донора ооцитов имеют существенные отличия для пациенток разных возрастных групп.

6. Психотерапевтическое сопровождение данной категории пациенток профилактирует нарушение формирования психологической доминанты беременности и первичного чувства материнства в отношении ребенка, рожденного в результате терапии методами ВРТ с использованием донорского материала.

СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН В БЕСПЛОДНОМ БРАКЕ

А.В. Астахова^{1,2}, С.В. Боголюбов¹, А.К. Зиньковский²

¹Клиника Доктора Фомина, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

²Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

Введение. Одной из основных проблем в психосоматике является задача в идентификации психологических переменных, предположительно участвующих в развитии патологических соматических процессов. Важным является изучение психического здоровья мужчин и женщин, страдающих бесплодием. Бесплодие приводит к переосмыслению жизненных планов и социальных ролей. Супруги, столкнувшиеся с infertility, испытывают разочарование, безнадежность, тревогу, дистресс, неспособность вербализовать эмоции, также имеется наличие определенной степени психической дезадаптации у супружеских пар, страдающих бесплодием.

Цель исследования. Изучить психоэмоциональный статус мужчин и женщин в бесплодном браке.

Материал и методы. Обследованы 22 супружеские пары, страдающие бесплодием. Средний возраст женщин составил 27,6±3,8, мужчин 31,8±4.2 года. Контрольную группу составили 22 супружеские пары идентичного возраста, имеющие не менее одного ребенка. Для выявления уровня алекситимии, тревоги и депрессии, были использованы Шкала тревоги и депрессии (HADS), Торонтская Алекситимическая Шкала, (G.J.Taylor и соавт., 1985). По результатам теста «не-

аликситимический» тип личности набирает 62 балла и ниже; от 62 до 74 баллов - «группа риска»; «аликситимический» тип личности – 74 балла и выше. Достоверность различий оценивалась непараметрическими методами.

Дополнительно обследовано 20 мужчин, страдающих бесплодием, в возрасте от 23-42 лет. Средний возраст мужчин составил $28,9 \pm 2,6$ лет. Контрольную группу составили 20 мужчин идентичного возраста, имеющие одного и более ребенка. Исследование психологического пола и маскулинности-фемининности личности проводилось по методике Сандры Бем (Sandra L. Bem, 1974); тест на удовлетворенность браком проводился с использованием Опросника удовлетворенности браком (Столин В.В., Романова Т.А., Бутенко Г.П., 1984); самооценка личности проводилась по методу С.А.Будасси (Никиреева Е. М., 2007). Статистическая обработка проводилась с использованием непараметрических методов.

Результаты. Как у мужчин, так и у женщин выявлен высокий уровень аликситимии ($80,44 \pm 2,9$ и $78,8 \pm 2,4$ балла соответственно), данный параметр статистически значимо ($p < 0,05$) отличался от показателей контрольной группы ($68 \pm 2,1$ и $70 \pm 2,3$ балла соответственно). Выявлен средний, приближающийся к высокому, уровень тревоги у пациентов, страдающих бесплодием (мужчины – $8,9 \pm 1,2$; женщины – $9,4 \pm 1,6$ балла, $p < 0,05$). Выявлена прямая сильная корреляционная связь между высоким уровнем аликситимии и тревогой у лиц, страдающих бесплодием. При этом низкие показатели вербализированных депрессивных проявлений подтверждают, что основной источник аликситимического когнитивного стиля – неспособность к переводу аффективных сигналов в символы для использования их в общении. Таким образом, у пациентов, страдающих бесплодием, наблюдается развитие вторичной аликситимии, которая появляется в особой стрессовой ситуации и вбирает в себя своеобразное отрицание болезни, ее вытеснение, элементы покорности к обстоятельствам при высокой степени тревожности. У мужчин с бесплодием выявлен достоверно высокий уровень феминности, по сравнению с отсутствием такового в контрольной группе $10,4 \pm 1,4$ и 0 балла соответственно, $p < 0,05$). Уровень яркой маскулинности в контрольной группе фертильных мужчин достоверно высок, по сравнению с группой бесплодных мужчин $30,7 \pm 1,9$ и $14,3 \pm 1,5$ соответственно, $p < 0,05$).

Выявлен достоверно высокий уровень полной неудовлетворенности браком у мужчин, страдающих бесплодием, по сравнению с отсутствием такового в контрольной группе ($10,2 \pm 2,1$ и 0 балла соответственно, $p < 0,05$). Выявлен достоверно высокий уровень заниженной самооценки в группе мужчин с бесплодием, превышающий в 3 раза результаты контрольной группы. ($30 \pm 2,5$ и $10 \pm 2,2$ соответственно, $p < 0,05$). Уровень нормальной самооценки в группе фертильных мужчин выше уровня данной в группе мужчин, страдающих бесплодием $64,5 \pm 1,5$ и $49,6 \pm 1,7$, $p < 0,05$).

Выводы. Полученные данные демонстрируют наличие психической дезадаптации у супружеских пар, страдающих бесплодием и необходимостью, наряду со специализированной помощью, проведения психотерапевтической коррекции паттернов выявленной аффективно-когнитивной дестабилизации у данной категории больных.

ЮРИДИЧЕСКИЕ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ

ВРТ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН: ОРГАНИЗАЦИОННО-ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ

В.Н. Локшин

Казахстанская ассоциация репродуктивной медицины, Республика Казахстан

Бесплодный брак в Казахстане, как и в других странах мира, представляет собой важную медико-социальную проблему. Важными составляющими успеха в ее решении, несомненно, являются правовые, экономические и организационные особенности каждого отдельно взятого государства.

Население Казахстана в 2015 г. превысило 17 млн. человек. В стране в последние годы заключается около 160 тысяч браков, при этом можно предположить, что ежегодно у 22000 супружеских пар возникают проблемы с деторождением. К сожалению, точная статистика бесплодия не ведется. Проведенные нами исследования 5560 супружеских пар с бесплодием показали, что 35% из них нуждаются в лечении методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

ВРТ в Республике Казахстан регулируются Кодексом Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» (17 Глава), принятым в 2009 г. На основании Кодекса были приняты основные нормативные документы в области охраны репродуктивного здоровья. «Кодекс о семье и супружестве» определяет порядок проведения программ суррогатного материнства, права и обязанности участников этого процесса. Законодательство страны признает право граждан на проведение всех существующих программ ВРТ. Внесенные в 2015 г. поправки запрещают вывоз из страны половых клеток и эмбрионов с коммерческой целью.

В 2015 г. в республике было проведено 6430 программ ВРТ, в том числе 52% программ ЭКО и 42% - ИКСИ. Программы с донорскими ооцитами были проведены в 10% случаев, суррогатного материнства в 4,4%, преимплантационной генетической диагностики 3% (193 программы). Если в прошлые годы рост числа выполненных программ ВРТ составлял 10-12%, то в 2015 г. он замедлился, что вероятно связано с финансовыми проблемами пациентов в связи с экономическим кризисом и беспрецедентной девальвацией тенге. При этом в Казахстане цены на лекарственные препараты, оборудование и расходные материалы государством не регулируются и привязаны к мировым валютам.

Вспомогательные репродуктивные технологии получили хороший стимул для развития в Республике Казахстан после принятия решением Правительством РК о выделении средств на проведение программ ВРТ за счет средств республиканского бюджета. С 2009 г. число бюджетных программ выросло от 110 до 800 в 2015 г.

В рамках осуществления государственной программы реформирования здравоохранения «Денсаулык» право выбора клиники и врача осуществляется

самими пациентами («деньги за пациентом»). Важным фактором успеха при проведении «квотных» программ ВРТ является выполнение их только в клиниках с лучшими показателями эффективности.

Средняя эффективность лечения бесплодия в программах ЭКО составила 39 %, ИКСИ – 38,9 %, программ с донорскими ооцитами – 42,8 %. Показатель Take home baby был на уровне 29,1 %. Наиболее успешным ведение беременности было в центрах, имеющих свои женские консультации. В стране работают 20 клиник ВРТ, в том числе 4 государственные. Более 300 программ ВРТ в год выполняют только 5 центров.

Требуют своего решения утверждение стандартов подготовки специалистов клиник ВРТ на государственном уровне. Есть необходимость пересмотра ряда законодательных норм в отношении проведения программ суррогатного материнства (нет права проведения программы у женщин, не состоящих в официальном браке), транспортировки эмбрионов и половых клеток за пределы страны для собственных нужд. В условиях внедрения в стране обязательного медицинского страхования необходимо определить возможности для проведения программ ВРТ за средства страхового фонда.

СУРРОГАТНОЕ МАТЕРИНСТВО КАК ВЫХОД ИЗ РЕПРОДУКТИВНОГО ТУПИКА: СОПРЯЖЕНИЕ МЕДИЦИНЫ И ПРАВА

М.В. Радченко

ГБОУ ВПО ЮУрГУ, ГБОУ ВПО ЮУрГМУ, Челябинск, РФ

Введение. Актуальность заявленной тематики предопределена практической деятельностью кандидата юридических наук, более 10 лет проработавшего врачом акушером-гинекологом. В настоящее время: врач-организатор здравоохранения, активно практикующий юрист, выступающий исключительно на стороне медицинских организаций. Доцент кафедры гражданского права и процесса Южно-Уральского государственного университета (НИУ) г. Челябинск, ассистент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья факультета постдипломного образования Южно-Уральского государственного медицинского университета

Ныне разрешенное действующим Законодательством РФ суррогатное материнство как один из методов лечения бесплодия вызывает ожесточенные споры в российском обществе. Причиной тому является не только морально-этическая уязвимость этого метода вспомогательных репродуктивных технологий, но и действующее Законодательство РФ, в первую очередь, регулирующее семейные отношения.

Договор, заключаемый между суррогатной матерью (женщиной, вынашивающей плод после переноса донорского эмбриона) и потенциальными родителями, указанный как обязательный в 323-ФЗ, по своей сути является непоименованным договором. Следовательно, совокупность прав и обязанностей по этому договору

является результатом индивидуального правотворчества. Содержание настоящего договора характеризуется совокупностью рисков как со стороны потенциальных родителей, так и со стороны суррогатной матери.

Цель исследования. Целью настоящего исследования является выработка практических рекомендаций для врачей и специалистов в сфере медицинского права, сопровождающих суррогатное материнство.

Для достижения поставленной цели решены следующие задачи:

Систематизация превентивных мер в целях недопущения неблагоприятных имущественных последствий для медицинских организаций, осуществляющих ВРТ методом суррогатного материнства.

Установление коррелятов между гражданским правом РФ и отраслевым здравоохранительным правом РФ с целью формулирования организационных принципов ВРТ методом суррогатного материнства.

Акцентируется внимание врачей на соотношение здравоохранительного и потребительского законодательства как на «страшный сон» медиков в Российской Федерации в целях недопущения ими косвенного нарушения закона «О защите прав потребителей» в сфере ВРТ

Материал и методы. Проведен анализ действующего законодательства с точки зрения практикующего врача и практикующего юриста. Использован многолетний опыт практической деятельности правового сопровождения деятельности медицинской организации, осуществляющей ВРТ, ООО «ДНК-КЛИНИКА», г. Челябинск

К докладу подготовлена презентация.

Результаты. Положения на защиту подтверждены действующим Законодательством РФ и складывающейся правоприменительной практикой

Выводы. Упреждение конфликтных ситуаций и ограждение медицинских организаций, направивших желающих воспользоваться такими вспомогательными репродуктивными методами, от каких – либо правовых разбирательств.

Тенденции правоприменительной практики неблагоприятны для медиков. Суммы компенсаций морального вреда растут.

Все нематериальные блага «стоят» очень-очень дорого.

Если же эти блага связаны с репродуктивными функциями, то их «цена» многократно увеличивается.

Конфликт подобного рода требует юридического сопровождения с самого начала, потом может быть поздно.

Т.М. Джусубалиева

ТОО «Институт репродуктивной медицины», Алматы, Республика Казахстан

Введение. Казахстан является многонациональным государством, в которой проживает 140 национальностей. Численность населения составляет – 17 500 000 человек. До 15-17% супружеских пар в Казахстане бесплодны. Из 160 тыс. ежегодно заключаемых браков около 20 тыс. пар бесплодны, причем 30% из них нуждаются в лечении методами ВРТ.

Цель исследования. Каждое государство разрабатывает законодательное обеспечение ВРТ, руководствуясь нормами международного права, культурными, этическими и религиозными традициями своего общества. К законодательным актам Республики Казахстан (РК) в области ВРТ относятся: Конституция Республики Казахстан, Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения», Кодекс о Браке (супружестве) и семье, Приказ МЗ РК от 30 октября 2009 года № 627 «Об утверждении Правил проведения вспомогательных репродуктивных методов и технологий», Приказ МЗ РК от 30 октября 2009 года № 624 «Об утверждении Правил проведения донорства и хранения половых клеток».

Материал и методы. Кодекс РК «О браке и Семье» утвержден указом Президента РК Н. Назарбаевым 26 декабря 2011г. В него внесены четкие положения регулирования суррогатного материнства (СМ), где все стороны, и в первую очередь, ребенок, защищены, а их права и законные интересы гарантированы.

Результаты. Суррогатное материнство – это вынашивание и рождение ребенка по договору между суррогатной матерью и супругами с выплатой вознаграждения. Между лицами, состоящими в браке, и женщиной, давшей свое согласие на вынашивание и рождение ребенка путем применения ВРТ, устанавливается нотариально удостоверенное соглашение – договор о суррогатном материнстве. Договор СМ заведомо предполагает родительские права супругов (заказчиков) на ребенка, а также учитывает форсмажорные обстоятельства (мертворождение, осложнение течения беременности, оперативные вмешательства, рождение ребенка с врожденными пороками развития, смерть суррогатной матери). Согласно статье 59 Кодекса РК «О браке, и семье» родителями ребенка, родившегося в результате применения СМ признаются супруги (заказчики). Матерью ребенка после его рождения в медицинском свидетельстве о рождении записывается супруга (заказчица), заключившая договор СМ. При отказе супругов (заказчиков) от ребенка эти лица обязаны выплатить компенсацию суррогатной матери в размере и в порядке, устанавливаемых договором. При отказе супругов (заказчиков) от ребенка право материнства остается за суррогатной матерью, а в случае ее отказа ребенок передается на попечение государства. Передача ребенка суррогатной матери либо государственным организациям оставляет за ребенком право наследника супругов (заказчиков).

Выводы. Существующее Казахстанское законодательство является одним из либеральных и демократичных в мире. Законодательство любой страны всегда будет отставать от темпов развития ВРТ и будет сопровождаться возникающими этическими проблемами. Степень либеральности или консерватизма закона зависит от традиций и морально-этических норм общества каждой конкретной страны.

ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР В ЦЕНТРЕ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ

Е.В. Шалаева, М.Т. Тугушев, В.А. Пекарев, О.В. Шурыгина

ЗАО Медицинская компания ИДК, Кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

Важным аспектом в ведении пациентов с проблемой бесплодия является индивидуальный, персональный подход к каждой паре, проходящей лечение. Взаимоотношения между пациентом и медицинским работником зависят не только от индивидуальных особенностей пациента, его психики, но и от личности и поведения медицинского персонала, его общей и профессиональной культуры, соблюдения принципов этики и деонтологии.

Основная ответственность за характер этих взаимоотношений, столь важных для успешного лечения, всегда ложится на медицинского работника. Роль медицинской сестры в общем процессе лечения пациентов ВРТ – одна из приоритетных. Именно медицинская сестра выстраивает взаимодействие между врачом-репродуктологом, пациентом и клиникой.

Сестринский процесс в Центре лечения бесплодия (ЦЛБ) медицинской компании ИДК организован с момента определения приоритетной проблемы пациента на данный момент и решения ее с максимальной пользой для него. На каждом этапе подготовки и ведения пациентов в программах ВРТ действует отработанный алгоритм. Подготовка пациентов к программе (первый этап) осуществляется по двум направлениям: работа с пациентами из регионов, дистанционная подготовка к вводам в программы ВРТ. На втором этапе активна модель работы медицинской сестры в день ввода пары в программу. На третьем этапе работает модель работы медицинской сестры в сопровождении пациентов в дни мониторинга в рамках программы. В день пункции фолликулов для создания оптимального эмоционального комфорта, четкой организации, предупреждения развития нестандартных ситуаций, своевременного оказания медицинской помощи при угрозе развития осложнений пациентов сопровождает прикрепленная медицинская сестра. На этапе переноса эмбрионов в полость матки отработан алгоритм действий медицинской сестры – ассистента врача-

репродуктолога. Пожалуй, одним из самых ответственных этапов является работа с пациентами после завершения программы. Это работа – модель работы медицинского менеджера-психолога, основная задача которого – оставить пациента, лояльного к клинике, даже при получении отрицательного результата в данном конкретном цикле.

Несмотря на четкое распределение функциональных обязанностей среди среднего медицинского персонала в центре лечения бесплодия, каждая медицинская сестра владеет всеми этапами ведения пациентов в программах ВРТ. Такой комплексный подход позволяет обеспечить высокую возвратность пациентов в клинику, оптимальную подготовку пары к программе ВРТ, избежать несостоявшихся вводов, а также демонстрирует высокий уровень лояльности клиники по отношению к пациенту.

Подробно алгоритмы организации сестринской работы на разных этапах в клинике ВРТ будут представлены в докладе.

ВЫБОР ПОЛА БУДУЩЕГО РЕБЕНКА С ЦЕЛЬЮ ПЛАНИРОВАНИЯ СЕМЬИ: ЗА И ПРОТИВ

К.Н. Свитнев

Компания «Росюрконсалтинг», Москва, Россия

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) позволяют как определить пол уже существующего эмбриона (PGD, Preimplantation Genetic Diagnostic), так и осуществить зачатие эмбриона определенного пола (метод Эрикссона, различающий сперматозоиды по весу, в зависимости от типа хромосомы и метод МикроСорт, основанный на цитометрической селекции спермы) с целью планирования семьи и предотвращения беременности ребёнком «нежелательного» пола, избавив женщину от необходимости делать аборт.

Научные исследования показывают необоснованность боязни гендерных «перекосов», желающие обрести ребенка определенного пола делятся примерно поровну.

Выбор пола разрешен в США, а также в Израиле (в случае наличия в семье четырех детей одного пола). В ряде стран выбор пола законодательно не регламентирован и практикуется клиниками по своему усмотрению. В большинстве же стран, включая Россию, где ВРТ регламентированы законодательно, PGD практикуется, но выбор пола разрешен только по медицинским показаниям. Но если закон не запрещает уничтожать «лишние» эмбрионы и оставляет за женщиной право на произвольное прерывание беременности вплоть до 12 недели, то нельзя не признать за родителями права отказаться от эмбрионов неуютного им пола ещё до наступления беременности – с целью планирования семьи.

Отказ будущим родителям в выборе пола приводит не к реализации их

репродуктивной программы «вслепую», а к отказу от неё, так как родителям в силу причин, связанных с планированием семьи, нужен ребёнок определённого пола. Порой родители вынуждены идти на прерывание беременности, когда выяснится, что ребёнок «не того пола».

Технологии, позволяющие выбрать пол будущего ребёнка, должны быть доступны и с целью планирования семьи – для рождения первенца определённого пола или же исправления гендерного дисбаланса, уже сложившегося в семье. Запрет на выбор пола, содержащийся в ст. 55 ФЗ №323 «Об основах охраны здоровья граждан», должен быть отменен.

ВОЗМОЖНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОСПЕКТИВНОГО РЕГИСТРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ МЕТОДОМ ЭКО ЗА СЧЁТ СРЕДСТВ ОМС

А.В. Иванов

СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург, Россия

Введение. В докладе представлены данные о формировании проспективного регистра пациентов, проходящих лечение методом ЭКО за счет средств ОМС. Отражены законодательные, экономические, медицинские аспекты формирования системы контроля качества оказания медицинской помощи при бесплодии в Санкт-Петербурге. Представлены результаты работы информационной системы за 4 года.

Цель исследования. Создание объективной информационной системы, позволяющей оценить качество оказываемой помощи в ЭКО клиниках Санкт-Петербурга.

Материал и методы. Представлена информационная система 1С для сбора данных о лечении пациенток при бесплодии за счёт средств ОМС на всех этапах проведения процедуры ЭКО от обследования на процедуру и до родов.

Результаты. Создание общедоступной, объективной системы оценки качества оказания медицинской помощи.

Выводы. Создание проспективного регистра пациенток проходящих лечение бесплодия методом ЭКО за счет средств ОМС в субъекте РФ, позволяет объективно оценить результативность работы медицинских учреждений для формирования планового задания ТФОМС с целью оптимизации расходования средств ОМС на лечение бесплодия.

ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОГРАММ ВРТ В РАМКАХ ГОБМП

Л.А. Бадельбаева, Т.М. Джусубалиева

Институт репродуктивной медицины, Алматы, Республика Казахстан

Введение. В 2010г. Министерство здравоохранения РК впервые выделило бюджетные средства для проведения 110 программ ВРТ в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи (ГОБМП). К 2016 г. количество программ ВРТ в РК увеличилось до 750 и 40% из них выполняется в Институте репродуктивной медицины г.Алматы.

Цель исследования. Целью исследования являлась оценка эффективности программ, выполненных в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи (ГОБМП) в институте репродуктивной медицины г.Алматы, Казахстан.

Материал и методы. Проведен анализ эффективности выполнения квотных программ в ИРМ, которые проводятся парам с утвержденными показаниями к программам ВРТ в рамках ГОБМП, а именно: женское бесплодие, обусловленное трубно-перитонеальным фактором; тяжелые формы мужского бесплодия (олиго-, астено-, тератоозоспермия) общее количество сперматозоидов в эякуляте, более 500тыс/мл., активно подвижных не менее 25%, морфологически нормальных форм (по строгому критерию Крюгера) не менее 2%. Проведен анализ 285 программ, из которых перенос эмбрионов в свежем цикле проведен в 225 случаях, ЧНБ составила 120 (53,3%); перенос размороженных эмбрионов при отрицательном результате проведен в 104 циклах, ЧНБ составила 45 (43,2%). При риске СГЯ все эмбрионы криоконсервировались за счет средств клиники, бесплатно для пациентки, последующие переносы размороженных эмбрионов проводились без дополнительной оплаты. В течение календарного года пациентка могла бесплатно воспользоваться замороженными эмбрионами и проводить подсадки до получения положительного результата. В программах использовался весь спектр эмбриологических процедур: ИКСИ, ПИКСИ, ИМСИ, ESCO MIRI-TL. Для селекции лучшего эмбриона использовалось продленное культивирование до 5-6 дня. Данная политика клиники позволила достигнуть кумулятивной частоты наступления беременности 57,8%.

Результаты. Общая эффективность программ: кумулятивная частота наступления беременности из 285 циклов – получено 165 беременностей, частота наступления беременности составила 57,8%. Максимальная эффективность в программах ЭКО\ИКСИ 50\50 составила 61,1 %. Эффективность программы ЭКО в рамках ГОБМП, нацеленной на конечный результат «take home baby», по итогам 2014- 2015 гг. составила 38,3% .

Выводы. Организованная системная работа по отбору пациентов на квотные программы, широкий ассортимент препаратов для проведения программы ЭКО, продленное культивирование эмбрионов, поддержка посттрансферного периода,

бесплатное проведение программы подсадки размороженных эмбрионов при отрицательном результате, использование всего спектра эмбриологических процедур позволило достичь вышеуказанных результатов.

ЭКО ПО ТРАНСПОРТНОЙ СХЕМЕ

К.А. Яворовская

ГАУЗ «Женская консультация №9» ДЗМ, Москва, Россия

Введение. Применение транспортной схемы в ЭКО расширяет возможности оказания помощи пациенткам из отдаленных районов, уменьшает потраченное время на дорогу, снижает психологический стресс для пациенток, а также позволяет продолжить наблюдение по беременности у своего врача рядом с местом проживания.

Цель исследования. Создать максимально комфортные условия для проведения ЭКО.

Материал и методы. Проведено 52 протокола по транспортной схеме.

Результаты. При достаточно хорошей эффективности пациентки отмечают большую экономию времени и психологический комфорт при проведении ЭКО по транспортной схеме.

Выводы. Рекомендовано шире проводить ЭКО по транспортной схеме.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ СОЦИАЛЬНОГО ПОРТРЕТА ПАЦИЕНТОВ КЛИНИК РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ. НА КАКИЕ ВОПРОСЫ НАМ ПРИДЕТСЯ ОТВЕТИТЬ В БУДУЩЕМ

В.Л. Гордеева¹, В.М. Здановский¹, Т.А. Назаренко², Н.Е. Русанова³

¹Центр Лечения Бесплодия «ЭКО», Москва, Россия

²Медицинский Центр «ЛЕРА», Москва, Россия

³Институт Социально-экономических проблем народонаселения РАН, Москва, Россия

Введение. Общественная потребность в ВРТ очевидна – прогрессивное снижение рождаемости привело к депопуляции, для преодоления которой требуются все резервы воспроизводства населения. Однако маркетинговая специфика отрасли – высокая себестоимость услуг, большой риск для медицинского страхования и сохранившаяся социальная стигматизация проблемы обусловили дисбаланс между потребностью в ВРТ и их доступностью. Это видно при сравнении «социальных портретов» желающих получить ВРТ и тех, кто уже

пользуется ими. Достижения методик ВРТ, наряду с безоговорочной пользой, накладывают и высокую долю ответственности на специалистов, работающих в этой области.

Цель исследования. Изучить путем ретроспективного анализа данных архивной документации особенности социального портрета и клинической характеристики пациентов клиник ЭКО и ЛЕРА, являющихся одними их пионеров в области ВРТ в России. С учетом полученных результатов предпринять попытку оптимизации современного списка допусков и ограничений для использования ВРТ.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов, обратившихся в клиники «ЭКО» и «ЛЕРА» в период с 1990 по 2016 г. по поводу лечения бесплодия методом ЭКО. Определены особенности социального портрета пациенток в различные периоды становления ВРТ в России.

Выводы.

1. Доля детей рожденных после ВРТ в России, не оказывает решающего влияния в демографическом отношении, однако несет значительную социальную нагрузку.

2. Для современного портрета пациентов клиник ВРТ характерно увеличение количества одиноких женщин, пациенток старшего репродуктивного возраста, прибегающих к методам ВРТ с привлечением донорских программ и сурrogатного материнства, что, несомненно, накладывают высокую ответственность на специалистов, практикующих в области ВРТ.

3. Сохранение потребности в нескольких детях в семье подтверждается фактом обращения в клинику 15-17% пациенток за последующими детьми, после рожденных в результате ЭКО. При этом этические проблемы хранения или вынужденной утилизации криоконсервированных эмбрионов после распада семьи не менее актуальны.

Окончательные выводы по оптимизации существующих показаний и ограничений к программам ВРТ возможны после проведения мультицентровых исследований с привлечением социологов, педиатров и психологов.

ОПЫТ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ОТДЕЛЕНИИ ВРТ

М.Т. Тугушев, Н.В. Сараева, О.В. Шурыгина

ЗАО «Медицинская компания ИДК», группа компаний «Мать и Дитя»,
Кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики ГБОУ ВПО
Самарский государственный медицинский университет Минздрава России,
Самара, Россия

Введение. Существует множество концепций и моделей управления качеством медицинской помощи (КМП), в том числе в сфере репродуктивной медицины и вспомогательных репродуктивных технологий. В докладе представлен краткий обзор модели управления качеством, работающей в клинике более 10 лет и показавшей свою эффективность. Система управления КМП стала вводиться в клинику в целом и в отделении ВРТ с 2005 г. Для улучшения качества медицинской помощи в клинике были созданы определенные условия, главные из которых: фокусированность на пациенте, ориентация на результат и стремление к совершенству, вовлечение каждого сотрудника в процесс улучшения качества и открытый климат общения.

Материал и методы. Проведен анализ всех нежелательных событий, зарегистрированных в клинике за последние 3 года. Проанализированы результаты осложнений – синдрома гиперстимуляции яичников, многоплодной беременности и осложнений после хирургических вмешательств. В докладе рассматриваются ключевые аспекты управления КМП – управление клинической эффективностью и результативностью, управление клиническими рисками.

Результаты. Мы отметили рост количества зарегистрированных нежелательных событий за счет увеличения количества фиксаций всех отклонений. Это, в свою очередь, привело к росту количества корректирующих мероприятий, что сказалось на снижении частоты осложнений в программах ЭКО и осложнений после хирургических вмешательств.

Выводы. Представленная модель показала свою эффективность как инструмент улучшения качества медицинской помощи. Она не является застывшей, а представляет собой динамическую систему, находящуюся в постоянном изменении и улучшении.