



Репродуктивные технологии сегодня и завтра

Материалы

*XXV Юбилейной международной конференции
Российской Ассоциации Репродукции Человека*

(9—12 сентября 2015 г., Сочи)

Сочи, 2015

Репродуктивные технологии сегодня и завтра

Материалы XXV Юбилейной международной конференции
Российской Ассоциации Репродукции Человека
(9—12 сентября 2015 г., Сочи) — 224 с.

В сборник включены тезисы выступлений участников
XXV Юбилейной международной конференции
Российской Ассоциации Репродукции Человека,
проходившей в Сочи 9—12 сентября 2015 г.

Составители сборника материалов:

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

Смирнова Анна Анатольевна, доцент кафедры эндокринологии
ФПК МР РУДН, Москва

СОДЕРЖАНИЕ

СТИМУЛЯЦИЯ ЯИЧНИКОВ И ОВАРИАЛЬНЫЙ ОТВЕТ

<i>И.В. Владимирова, Е.А. Калинина, А.Е. Донников</i> ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОВАРИАЛЬНОГО ОТВЕТА В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ	13
<i>К.Г. Серебренникова, Е.П. Кузнецова, Е.С. Ванке, И.В. Кунгурова, Т.В. Иванова</i> ПОДГОТОВКА К ВРТ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ОПЕРИРОВАННЫМИ ЯИЧНИКАМИ И СНИЖЕННЫМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ	14
<i>С.Б. Байкошкарлова, М. Ницке, А.К. Ибрагимов, Г.А. Килибаева, Н.С. Кожяхметова</i> НОВЫЕ ПОДХОДЫ К МИНИМАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ В ПРОГРАММЕ ЭКО	17
<i>С.В. Никитин, И.Б. Архангельская, М.Л. Симбарская, А.А. Феоктистов</i> ОПЫТ «ДВОЙНОЙ» СТИМУЛЯЦИИ ОВУЛЯЦИИ VS СТИМУЛЯЦИИ ОВУЛЯЦИИ В ПРОТОКОЛАХ С АНТАГОНИСТАМИ-ГНРГ В ЦИКЛАХ ЭКО/ИКСИ У ПАЦИЕНТОК СО СНИЖЕННЫМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ	20
<i>Л.Р. Чалова, Г.Б. Бапаева</i> РОЛЬ ЯТРОГЕНИИ В СНИЖЕНИИ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА.	22
<i>К.Ю. Сагамонова, А.А. Клепикова, О.С. Золотых, Т.А. Казанцева, И.Б. Крутящая, А.С. Смирнова, Е.И. Пятибратова, О.В. Атапина, Л.Ю. Шабанова</i> СНИЖЕНИЕ ИЛИ ОТСУТСТВИЕ «ОВАРИАЛЬНОГО» РЕЗЕРВА? ГДЕ ГРАНЬ?	24
<i>К.Ю. Сагамонова, М.В. Левченко, Т.Е. Азарова, А.А. Клепикова, О.С. Золотых, И.Б. Крутящая, Е.И. Пятибратова, Л.Ю. Шабанова, В.А. Кожевникова, Н.П. Никишина</i> ЗНАЧЕНИЕ АМГ В ВЫЯВЛЕНИИ ПАЦИЕНТОК С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ СТАРЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ	28

ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВРТ

*В.П. Апрышко, Н.В. Дмитриева, Е.С. Калинина, К.В. Кириенко,
А.А. Клепуков, А.Г. Миронова, Е.М. Савина, Е.В. Уварова,
Е. Ю. Симоненко, С.А. Яковенко*

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ СРЕД SAGE И
LIFEGLOBAL НА ИСХОД ПРОГРАММЫ ЭКО. 31

*О.В. Шурыгина, А.А. Байзарова, А.А. Чудинова, О.В. Краснова,
М.С. Зайцева, В.А. Пекарев*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИСТЕМЫ ВИДЕОНАБЛЮДЕНИЯ ЗА РАЗВИТИЕМ
ЭМБРИОНОВ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВРТ 33

В.В. Честков, А.В. Ганцова, А.В. Мартынов, Ю.В. Щепкина, И.В. Честков
ОДНО- ИЛИ ДВУХЭТАПНОЕ КУЛЬТИВИРОВАНИЕ ЭМБРИОНОВ?
КОМПРОМИСС ВОЗМОЖЕН. 34

*О.В. Шурыгина, А.А. Чудинова, В.А. Пекарев, О.В. Краснова,
А.А. Байзарова*

СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ TIME-LAPSE ТЕХНОЛОГИЙ И
ПОСЛЕДУЮЩЕГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА ЭМБРИОНОВ 36

*В.П. Апрышко, А.И. Болт, Т.Г. Хряпенкова, М.Н. Трошина,
М.А. Харитонова, И.Ю. Ермилова, А.А. Наумова, Н.В. Дмитриева,
Е.Ю. Симоненко, С.А. Яковенко*

МОЖНО ЛИ ПОВЫСИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВРТ
ПУТЕМ ОТМЕНЫ ПЕРЕНОСА ЭМБРИОНА В ЦИКЛЕ СТИМУЛЯЦИИ
ОВУЛЯЦИИ 37

*В.П. Апрышко, Н.В. Дмитриева, С.Ю. Ншанян, Е.А. Осина, И.В. Зорина,
А.А. Бирюков, А.А. Клепуков, Е.Ю. Симоненко, А.Н. Сулима,
С.А. Яковенко*

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ ВРТ ПРИ ПЕРЕНОСЕ
РАЗМОРОЖЕННОГО ЭМБРИОНА В ЕСТЕСТВЕННОМ
МЕНСТРУАЛЬНОМ ЦИКЛЕ И НА ФОНЕ ЗГТ. 40

ЭНДОМЕТРИЙ И ИМПЛАНТАЦИЯ ЭМБРИОНА

*И.К. Богатова, А.И. Малышкина, Н.Ю. Сотникова, А.В. Бойцова,
Ю.С. Анциферова*

ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА В ЭНДОМЕТРИИ
ИНФЕРТИЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОК: ВЗАИМОСВЯЗЬ С ИСХОДОМ ЭКО. 42

Е.Е. Брагина

ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ НЕУДАЧАХ ИМПЛАНТАЦИИ. 43

<i>Э.В. Вартанян, К.А. Цатурова, Е.А. Девятова</i> СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭНДОМЕТРИОПАТИИ	45
<i>В.М. Зуев, Е.А. Калинина, М.Т. Александров, Ю.И. Пиманчева</i> НЕСОСТОЯТЕЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИЙ В ПРОГРАММАХ ЭКО: ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И РЕАБИЛИТАЦИЯ	47
<i>А.А. Феоктистов, Д.А. Ниаури, В.Н. Эллиниди, Д.М. Обидняк</i> ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВРТ	49
<i>Д.М. Рихмаер, А.В. Хованкина, Ю.В. Поттириди, Л.М. Межевкина, Г.Ю. Косовский</i> ПЕРВИЧНЫЕ КОЛОНИИ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ КЛЕТОК КАК МОДЕЛЬ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ И ЦИТОКИНОВ В ПЕРИОД ИМПЛАНТАЦИИ	51
<i>В.Ю. Смольникова, Е.А. Калинина, А.Е. Мартынова</i> ОСОБЕННОСТИ ИМПЛАНТАЦИИ ПРИ МИОМЕ МАТКИ В ПРОГРАММАХ ВРТ	57
<i>К.Г. Серебренникова, Е.П. Кузнецова, А.С. Ищук, Д.Р. Аглямова, Т.В. Иванова</i> ОСОБЕННОСТИ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ЭНДОМЕТРИЯ К ПРОГРАММАМ ВРТ	58
<i>М.Г. Шнейдерман, Е.А. Калинина, В.Ю. Смольникова, Н.Г. Мишиева, А.Н. Абубакиров, Л.А. Левков, С.В. Павлович, К.У. Алиева, А.А. Куземин, Е.В. Кулакова</i> НЕГОРМОНАЛЬНЫЙ МЕТОД КОРРЕКЦИИ ТОНКОГО ЭНДОМЕТРИЯ В ПРОЦЕССЕ ПОДГОТОВКИ ПАЦИЕНТОК К ПРОГРАММЕ ЭКО	61

КРИОКОНСЕРВАЦИЯ

<i>Е.Ю. Симоненко, В.А. Твердислов, А.А. Григорьева, С.А. Яковенко, С.Б. Гармаева</i> МОДИФИКАЦИЯ КРИОПРОТЕКТАНТА ЯИЧНЫМ ЖЕЛТКОМ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ СПЕРМАТОЗОИДОВ	65
<i>Е.Е. Брагина, Е.А. Арифудин</i> АПОПТОЗ СПЕРМАТОЗОИДОВ И КРИОКОНСЕРВАЦИЯ	67
<i>К.В. Краснопольская, Н.И. Сесина, Г.В. Бадалян, Я.А. Черкезов, В.Н. Ивахненко, Н.И. Митраков</i> СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДЛЕННОГО ЗАМОРАЖИВАНИЯ И ВИТРИФИКАЦИИ ЭМБРИОНОВ	68

*Н.А. Будерацкая, С.В. Лавриненко, И.Я. Тимашева, И.Е. Ильин,
О.И. Парницкая, Ю.В. Гонтарь*

СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ ДОНОРСКИХ ПРОГРАММ
С ПРИМЕНЕНИЕМ СВЕЖИХ И ВИТРИФИЦИРОВАННЫХ ООЦИТОВ . . . 70

ГЕНЕТИКА И РЕПРОДУКЦИЯ. ПГД

*Л.В. Хилькевич, А.Ю. Высоцкий, В.М. Гаврилов, И.В. Сенечкин,
М.А. Иванов, Е.В. Гергерт, М.А. Милютина, Е.С. Младова,
В.Н. Бондаренко, А.А. Поварова*

БИОПСИЯ И ВИТРИФИКАЦИЯ БЛАСТОЦИСТ В ПРОГРАММАХ ПГС —
ЭФФЕКТИВНАЯ СТРАТЕГИЯ ДОСТИЖЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ. 73

Ж.И. Глинкина

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА CGH ПРИ НАРУШЕНИЯХ
РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ 75

*А.И. Болт, А.С. Страшнова, Н.С. Воронич, В.П. Апрышко,
Е.И. Шаламова, А.А. Наумова, С.А. Яковенко, В.А. Твердислов,
Е.Ю. Симоненко, О.Ю. Верлинский*

ПРЕИМПЛАНТАЦИОННЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ
КАК МЕТОД ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММЫ ЭКО. 77

*Н.Г. Митюшина, П.А. Базанов, Е.Ю. Воскобоева, О.Е. Гаврилова,
О.С. Горская, Н.В. Юрматова, Е.Ю. Плохова*

ОПЫТ ПОВТОРНОЙ БИОПСИИ ЭМБРИОНОВ В РАМКАХ
ПРОГРАММЫ ПГС/ПГД 79

*Ю.В. Гонтарь, Н.А. Будерацкая, И.Е. Ильин, О.И. Парницкая,
Э.В. Капустин, С.В. Лавриненко*

ПОВТОРНЫЙ АНАЛИЗ ТРОФЭКТОДЕРМЫ ПОСЛЕ ПГД,
ПРОВЕДЕННОЙ НА БЛАСТОМЕРЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ FISH,
КАК МЕТОД ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИАГНОСТИКИ 81

*Е.С. Шубина, А.Н. Екимов, Д.О. Коростин, Н.В. Александрова,
Н.П. Макарова, Т.А. Кодылева, Д.Ю. Трофимов*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО
СЕКВЕНИРОВАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО
ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА. 83

*Я.В. Ковалева, С.А. Сергеев, А.В. Марахонов, А.А. Исаев,
Е.А. Померанцева*

ОДНОМОМЕНТНОЕ ПРОВЕДЕНИЕ ПГД НА МОНОГЕННОЕ
ЗАБОЛЕВАНИЕ И ХРОМОСОМНУЮ ПАТОЛОГИЮ 84

<hr/>	
<i>Н.А. Скрябин, Д.И. Жигалина, В.Г. Артюхова, А.В. Светлаков, И.Н. Лебедев</i>	
ПЕРСПЕКТИВЫ БЛАСТОЦЕНТЕЗА КАК МАЛОИНВАЗИВНОГО МЕТОДА ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА.....	86
<i>А.Г. Чоговадзе, Е.О. Бондарь, М.А. Лелекова, А.А. Исаев</i>	
ПРОФИЛАКТИКА ПЕРЕДАЧИ МОНОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОТ ДОНОРОВ РЕПРОДУКТИВНЫХ КЛЕТОК	88
 БЕРЕМЕННОСТЬ И ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ЭКО	
<i>В.А. Гнетецкая, М.А. Курцер, Л.А. Бессонова, Е.С. Кузнецова</i>	
ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА В ЭРУ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ.....	92
<i>И.Ю. Барков</i>	
НЕИНВАЗИВНЫЙ ПРЕНАТАЛЬНЫЙ ДНК-СКРИНИНГ АНЕУПЛОИДИЙ (ПО КРОВИ МАТЕРИ): РЕЗУЛЬТАТЫ ВАЛИДИЗАЦИИ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ	94
<i>И.В. Канивец, Д.В. Пьянков, И.А. Акимова, Ю.К. Киевская, В.Д. Баринова, Ж.А. Дюжнев, Ф.А. Коновалов, С.А. Коростелев</i>	
ХРОМОСОМНЫЙ МИКРОМАТРИЧНЫЙ АНАЛИЗ АБОРТИВНОГО МАТЕРИАЛА: ДИАГНОСТИКА ПРИЧИН И ПРОФИЛАКТИКА РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ	96
<i>М.В. Кречмар</i>	
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РОДИТЕЛЕЙ, ЭМБРИОНА И ПЛОДА В ПРАКТИКЕ ВРТ.....	98
<i>Н.В. Ветрова, А.А. Исаев, Т.В. Богданова, М.М. Литвинова, М.С. Балашова</i>	
ВОЗМОЖНОСТИ НЕИНВАЗИВНОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО ТЕСТА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСНОВНЫХ ХРОМОСОМНЫХ АНЕУПЛОИДИЙ У ПЛОДА В ГРУППАХ ЖЕНЩИН ВЫСОКОГО И НИЗКОГО РИСКА.....	101
 МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ	
<i>О.Б. Жуков, В.В. Евдокимов, А.А. Жуков</i>	
КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ВЛИЯНИЯ БАД «СПЕРОТОН» НА ПАРАМЕТРЫ ФЕРТИЛЬНОСТИ ЭЯКУЛЯТА	105

<hr/>	
<i>Е.Е. Брагина, В.Б. Черных, О.Л. Коломиец, А.В. Поляков, Е.А. Арифалин, И.И. Витязева, С.В. Боголюбов, М.Ю. Габля, И.В. Виноградов, Л.Ф. Курило</i>	
НАРУШЕНИЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С МИКРОДЕЛЕЦИЯМИ AZF ЛОКУСА Y ХРОМОСОМЫ	106
<i>В.В. Евдокимов, С.В. Захариков, С.П. Сидоров, В.Б. Туровецкий, Л.А. Андреева, Н.Ф. Мясоедов</i>	
ПРАКТИКА КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ПАТОСПЕРМИИ	110
<i>О.В. Шурыгина, А.А. Чудинова, М.С. Зайцева, О.В. Краснова, А.А. Байзарова</i>	
ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У МУЖЧИН С НОРМО- И ОЛИГОАСТЕНОЗОСПЕРМИЕЙ	112
<i>Е.А. Епанчинцева, В.Г. Селятицкая, М.А. Свиридова</i>	
ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ ТИПОВ ОЖИРЕНИЯ НА ВЫРАБОТКУ АНТИСПЕРМАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ПРИ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ	114
<i>Е.А. Епанчинцева, В.Г. Селятицкая, М.А. Свиридова, Е.Г. Новикова</i>	
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА ИНФЕРТИЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С МУЖСКИМ ФАКТОРОМ БЕСПЛОДИЯ В БРАКЕ	118
<i>Я.В. Ковалева, Н.А. Широкова, А.А. Исаев, Е.А. Померанцева</i>	
ПРИМЕНЕНИЕ ЧИПОВ НА ОСНОВЕ МИКРОФЛЮИДИКИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ МУЖСКОГО И ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ	121
<i>С.В. Ломтева, К.Ю. Сагамонова, К.Г. Савикина, Т.А. Шерчкова, В.Н. Прокофьев, Т.П. Шкурат</i>	
ИНТЕНСИВНОСТЬ ИНДУЦИРОВАННОЙ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ И УРОВЕНЬ ТЕСТОСТЕРОНА И ЭСТРАДИОЛА В СЕМЕННОЙ ЖИДКОСТИ МУЖЧИН С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ПАТОСПЕРМИИ	123
<i>К.Ю. Сагамонова, С.В. Ломтева, К.Г. Савикина, Е.С. Бугримова, И.М. Парибек, В.Н. Киселева, Н.С. Четверик, И.Б. Крутящая, А.С. Смирнова, А.Н. Шестель</i>	
СНИЖЕНИЕ И ВЛИЯНИЕ МИКРОБНОЙ ОБСЕМЕНЕННОСТИ ЭЯКУЛЯТА НА ИСХОД ПРОГРАММЫ ИКСИ	126
<i>О.В. Сергеев, L. Minguez-Alarcon, J.S. Burns, P.L. Williams, M.M. Lee, S.A. Korrick, Л.В. Смигулина, Б.А. Ревич, R. Hauser</i>	
ПРЕДИКТОРЫ КАЧЕСТВА СПЕРМЫ РОССИЙСКИХ МУЖЧИН: ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОТ ПРЕПУБЕРТАТА ДО МОЛОДОГО ВОЗРАСТА	128

<i>В.Б. Черных, Е.Е. Брагина, О.Л. Коломиец, А.В. Поляков, Е.А. Арифудин, И.И. Витязева, С.В. Боголюбов, М.Ю. Габля, И.В. Виноградов, Л.Ф. Курило</i>	
РАЗНЫЕ ТИПЫ AZF-ДЕЛЕЦИЙ ПРИ АЗОСПЕРМИИ У МУЖЧИН	132
<i>И.В. Виноградов, М.Н. Коршунов, Ю.А. Штыря, М.Ю. Габля, Л.Б. Киндарова</i>	
ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА 750 В КОРРЕКЦИИ АСТЕНОТЕРАТОЗОО- И ЛЕЙКОСПЕРМИИ ПРИ ПОДГОТОВКЕ ПАР С СОЧЕТАННЫМ ФАКТОРОМ БЕСПЛОДИЯ К ПРОГРАММАМ ЭКО/ИКСИ	135
<i>О.Л. Коломиец, М.Ю. Габля, И.В. Виноградов, И.И. Витязева, С.В. Боголюбов, А.А. Кашинцова, В.Е. Спангенберг</i>	
МЕХАНИЗМЫ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РИСКИ ИКСИ В ЗЕРКАЛЕ МЕЙОЗА	137

АНЕСТЕЗИЯ

<i>В.И. Потиевская, И.Л. Ушаков</i>	
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИНГАЛЯЦИОННОЙ АНЕСТЕЗИИ СЕВОФЛУРАНОМ НА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ ПУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ	141
<i>Т.С. Сабина, И.Ф. Алексеев, В.Г. Багаев, В.Г. Амчелавский</i>	
ПРАВОВОЕ ОБОСНОВАНИЕ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ	144
<i>И.Л. Ушаков, Д.В. Меньщиков</i>	
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ ПУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ	147

ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОЕ БЕСПЛОДИЕ. ЭНДОМЕТРИОЗ

<i>А.Н. Сулима, А.А. Алексеев</i>	
ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С ТРУБНО- ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ФОРМОЙ БЕСПЛОДИЯ	150
<i>И.Б. Мгалоблишвили, К.О. Табуцадзе, А.И. Мгалоблишвили</i>	
ТРАНСВАГИНАЛЬНАЯ ГИДРОЛАПАРАСКОПИЯ — ОРГАНОСБЕРЕГАЮЩЕЕ ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОМЕТРИОМ ЯИЧНИКОВ У СУБФЕРТИЛЬНЫХ ЖЕНЩИН ПЕРЕД ЗАПЛАНИРОВАННЫМ ЭКО	153

М.А. Шахова

ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРУЕМОЕ БЕСПЛОДИЕ. НОВЫЙ ПОДХОД
К ЛЕЧЕНИЮ 155

*Э.В. Вартамян, К.А. Цатурова, Н.Л. Петухова, А.В. Маркин, М.А. Ускова,
Е.А. Девятова*

НОВЫЙ АЛГОРИТМ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ
ПРИ АДЕНОМИОЗЕ И ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ МЕТОДОМ ЭКО 157

ВРТ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Ю.Т. Гафуров, Т.А. Назаренко

ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ
ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ 160

А.В. Корнеев

ОПЫТ РАБОТЫ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ
ПОМОЩИ ВИЧ-ДИСКОРДАНТНЫМ ПАРАМ (ИНФИЦИРОВАН
МУЖЧИНА) 163

О.Н. Булдина, Ю.М. Баранова, Т.В. Быкова

БЕЗОПАСНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ ГЕМАТОГЕННЫХ ИНФЕКЦИЯХ.
ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОВЕДЕНИЯ ВРТ В ДИСКОРДАНТНЫХ ПАРАХ. . 168

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

РЕАЛИЗАЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ МЕТОДАМИ ВРТ
У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ 172

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕПРОДУКЦИИ

Ю.Ю. Бахарева

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО
СОПРОВОЖДЕНИЯ В КЛИНИКЕ ВРТ 175

Ш.Ш. Рагимова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ
БЕРЕМЕННОСТИ В ОТНОШЕНИИ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО
РАЗВИТИЯ ПЛОДА 180

С.В. Коланькова

ТЕХНОЛОГИЯ ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ
ГОТОВНОСТИ К БЕРЕМЕННОСТИ И МАТЕРИНСТВУ ДЛЯ ВРАЧЕЙ-
РЕПРОДУКТОЛОГОВ И АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ 182

<i>Е.Ю. Печникова</i>	
МЕДИЦИНСКИЕ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С НЕУСПЕШНЫМИ ИСХОДАМИ ЭКО	183
<i>Г.Г. Филиппова</i>	
ПРИЧИНЫ ОТКАЗОВ ПАЦИЕНТОВ ОТ ПРОГРАММЫ ЭКО	184
<i>О.В. Шестакова, Ф.К. Тетелютина</i>	
ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МУЖЧИН В БЕСПЛОДНОМ БРАКЕ	186
<i>О.В. Шестакова, М.А. Полякова, В.П. Вотякова, М.Н. Новоселова</i>	
ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СУПРУЖЕСКИХ ПАР В БЕСПЛОДНОМ БРАКЕ	189
<i>Н.Б. Шумакова</i>	
АПРОБАЦИЯ ПСИХОДИАГНОСТИЧЕСКОГО ОПРОСНИКА, ИССЛЕДУЮЩЕГО СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЛИЧНОСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕНЩИН И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С КОЛИЧЕСТВОМ НЕУДАЧНЫХ ИСХОДОВ ЭКО	195
<i>Ш.К. Карибаева, В.Н. Локшин</i>	
ОСОБЕННОСТИ ПРОГРАММЫ ВРТ ПОСЛЕ МНОГОКРАТНЫХ НЕУДАЧНЫХ ПОПЫТОК	198
 ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВРТ	
<i>Е.Б. Рудакова, Т.В. Стрижова, Л.Ю. Замаховская, О.Б. Трубникова</i>	
ВРТ В РАМКАХ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ПРОГРАММ	201
<i>В.В. Литвинов, С.А. Яковенко</i>	
ПЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ И ПРОВЕДЕНИЯ ПРОГРАММ ВРТ ПО ТРАНСПОРТНОЙ СХЕМЕ	204
 РИСКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ ВРТ	
<i>Ю.М. Баранова, О.Н. Булдина, Т.В. Быкова</i>	
СЕКМЕНТАЦИЯ ЦИКЛА ЭКО	206
<i>Е.А. Грон, И.Н. Лукошкина, М.А. Губанова, А.В. Семенов, А.М. Карпенко, В.В. Роцупкина</i>	
ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МЕТОДОМ ЭКО У ПАЦИЕНТОК С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ	207

<i>И.В. Молчанова, А.П. Момот, О.П. Томилина</i> КОРРЕКЦИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ПРОГРАММАХ ВРТ – УСПЕХИ И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ.	215
<i>А.П. Момот, И.В. Молчанова, О.П. Томилина, К.А. Мошкова</i> ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА И ИХ КОРРЕКЦИИ НА ИСХОДЫ ЭКО.	219
<i>А.А. Смирнова, М.Б. Анишина, С.А. Сергеев, А. Ellenbogen</i> IVM У ПАЦИЕНТОК С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ СГЯ	219
<i>О.В. Шурыгина, В.А. Пекарев</i> МНОГОПЛОДНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ В ПРОГРАММАХ ВРТ: ОТ КОЛИЧЕСТВА К КАЧЕСТВУ	221

СТИМУЛЯЦИЯ ЯИЧНИКОВ И ОВАРИАЛЬНЫЙ ОТВЕТ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОВАРИАЛЬНОГО ОТВЕТА В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОЛЕКУЛЯРНО- ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

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

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

Введение. Вариабельность овариального ответа у различных групп пациенток в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) исключает возможность единого подхода к стимуляции функции яичников. Генетический скрининг может позволить прогнозировать исходы стимуляции суперовуляции, индивидуализировать тем самым терапию бесплодия.

Цель исследования — поиск молекулярно-генетических маркеров, позволяющих прогнозировать овариальный ответ при стимуляции суперовуляции, характер оогенеза, эмбриогенеза в программах ВРТ.

Материал и методы. В ходе проспективного исследования случай—контроль обследованы 160 пациенток, обратившихся для проведения программы ЭКО. Основную группу составили 80 пациенток с нормальным ответом на стимуляцию яичников: 1-я группа — 40 пациенток с «бедным» овариальным ответом; 2-я группа — 40 пациенток с «гиперответом» яичников. Полиморфизм генов определялся методом ПЦР с анализом кривых плавления.

Результаты. Носительство генотипа G/G полиморфизма гена FSHR 2039 G>A (Ser680Asn) повышает риск развития «гиперответа» яичников на стимуляцию суперовуляции (ОШ=3,49; 95% ДИ 1,3—11,6; $p=0,021$). Носительство генотипа G/G полиморфизма гена LHCGR935 A>G (Asn312Ser), генотипа C/C по-

лиморфизма гена VEGFA-634 G>C повышает риск получения только незрелых ооцитов (ОШ=3,41; 95% ДИ 1,05—11,1; $p=0,039$ и ОШ=4,09; 95% ДИ 1,3—11,71; $p=0,040$ соответственно). Носительство генотипа А/А полиморфизма гена AMHR2-482 A>G более чем в 2 раза повышает риск получения незрелых ооцитов (ОШ=2,23; 95% ДИ 1,1—4,3; $p=0,025$). Согласно аутосомно-доминантной модели, носительство аллеля G полиморфизма гена ESR1-351 A>G [XBaI] более чем в 2 раза повышает риск получения эмбрионов класса С (низкого качества) (ОШ=2,3; 95% ДИ 1,1—4,6; $p=0,022$).

Выводы. Полиморфизм генов FSHR 2039G>A (Ser680Asn), LHCGR 935A>G (Asn312Ser), VEGFA-634G>C, AMHR2-482 A>G, ESR1 –351A>G [XBaI] является независимым фактором, способным прогнозировать исход стимуляции суперовуляции, качество ооцитов и эмбрионов в программах ВРТ, и может дополнить арсенал уже имеющихся маркеров.

* * *

ПОДГОТОВКА К ВРТ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ОПЕРИРОВАННЫМИ ЯИЧНИКАМИ И СНИЖЕННЫМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ

**К.Г. Серебrenникова^{1,2}, Е.П. Кузнецова³, Е.С. Ванке^{1,2},
И.В. Кунгурова³, Т.В. Иванова²**

¹ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России;

²ФГБУ «Центральная клиническая больница РАН», Москва;

БУЗ УР «1 Районная клиническая больница» МЗУР, Россия

Состояние овариального резерва, отражающее прогностический потенциал женщины, во многом определяет успех лечения бесплодия. Бесспорна зависимость резерва от возраста пациентки и хирургического вмешательства на яичниках (Н.Г. Мишиева, 2008; К.Ю. Боярский, 2009). Применительно к методам стимуляции яичника полноценный овариальный резерв обеспечивает адекватный ответ яичника на введение индукторов овуляции (Т. Onagawa, 2004; А. Steiner, 2006).

Цель исследования — определение тактики ведения женщин со сниженным овариальным резервом после оперативного лечения на яичниках при восстановлении фертильности методами ВРТ.

Материал и методы. В клиническое исследование были включены 398 больных с бесплодием. Средний возраст больных составил $32,33 \pm 9,73$ года ($m=0,31$). (ДИ 95% 31,72—32,04). Первый этап включал полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, оценку овариального резерва, согласно приказу №107н Минздрава России. После предварительного обследования больные были разделены на следующие группы: 1-я группа ($n=84$) — больные после оперативного лечения кист яичников со сниженным овариальным резервом и нарушенной рецептивностью эндометрия, включенные в программу ВРТ. 2-я группа ($n=182$) — после оперативного лечения кист яичников с нормальным овариальным резервом и ненарушенной рецептивностью эндометрия наблюдались в естественном цикле. Группа сравнения ($n=132$) — больные с бесплодием и интактными яичниками, включенные в программу ВРТ. Стимуляция суперовуляции проводилась по общепринятым схемам. Контроль эффективности стимуляции суперовуляции осуществляли при динамическом обследовании и наблюдении. Оплодотворение проводилось методами ЭКО и ИКСИ.

Результаты. Достоверные отличия были получены при сравнении всех маркеров овариального резерва у больных с оперированными яичниками и группой сравнения ($p<0,001$). Средний объем яичников у больных с оперированными яичниками был достоверно ниже ($p<0,01$), чем в группе больных с интактными яичниками, за исключением больных с оперированными простыми кистами ($p=0,48$) яичников и параовариальными кистами ($p=0,48$). Анализ результатов гормонального обследования позволил установить, что у больных с оперированными яичниками отмечалась тенденция к увеличению содержания в сыворотке крови ФСГ и более низкой продукции эстрадиола ($p<0,0001$) по сравнению с показателями в группе с интактными яичниками.

Практически у всех больных с резецированными яичниками уровень АМГ был достоверно ниже ($p < 0,0001$) по сравнению с больными с интактными яичниками. При проведении корреляционного анализа взаимозависимости показателей овариального резерва были получены положительные корреляционные связи средней силы при $p < 0,05$ между возрастом и уровнем ингибина В ($r = 0,518$), АМГ и концентрацией эстрадиола ($r = 0,595$). В связи с полученными результатами при нормальном уровне овариального резерва, соответствующей фазе менструального цикла морфологической характеристики эндометрия и достоверно нормальном уровне эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в эндометрии, больным после оперативного лечения рекомендовалось восстановление репродуктивной функции в естественном цикле, согласно результатам морфологической характеристики удаленных тканей яичников в течение 3—6 мес. Пациенткам с нарушением рецептивности эндометрия перед программой ВРТ была проведена подготовка препаратами заместительной гормональной терапии в течение 3 мес. В 1-й группе наблюдения стимуляция суперовуляции по короткому протоколу была проведена 34 ($40,48 \pm 5,35\%$) больным, по протоколу с антГНРГ 50 ($59,52 \pm 5,35\%$) больным. В группе сравнения стимуляция суперовуляции по короткому протоколу проведена 70 ($53,0 \pm 4,34$) больным, по протоколу с антГНРГ — 57 ($43,2 \pm 4,31$) больным, 5 ($3,4 \pm 1,58\%$) больных наблюдались в естественном цикле. В группе с оперированными яичниками среднее количество ооцитов было достоверно меньше, чем в группе сравнения ($p = 0,003$). Среднее количество эмбрионов было больше в группе сравнения в 1,4 раза ($p < 0,001$). Частота наступления беременности достоверно превышала аналогичные показатели между 1-й и 2-й группами ($p = 0,05$), а также между группой с оперированными яичниками и с сохраненным фолликулярным аппаратом ($p = 0,05$).

Выводы. Таким образом, овариальный резерв отражает функциональное состояние репродуктивной системы и определяет тактику ведения больных с бесплодием. Наиболее ин-

формативными маркерами снижения овариального резерва женщин с оперированными яичниками являются — низкая концентрация ингибина В ($34,63 \pm 14,46$ пг/мл) и АМГ ($0,61 \pm 0,36$ нг/мл) ($p < 0,0001$). Учитывая, что хирургические вмешательства на яичниках являются неблагоприятным фактором, отрицательно влияющим на овариальный резерв яичника и репродуктивную функцию женщины, для достижения положительного эффекта в реализации репродуктивной функции необходимо в более ранние сроки после операции приступить к проведению программ вспомогательных репродуктивных технологий.

* * *

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К МИНИМАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ В ПРОГРАММЕ ЭКО

**С.Б. Байкошкарлова, М. Нишке, А.К. Ибрагимов,
Г.А. Килибаева, Н.С. Кожаметова**

«Экомед», Алматы, Казахстан

Ретроспективный анализ 421 цикла с различными видами малой стимуляции в протоколах ЭКО/ИКСИ выявил достаточно высокую эффективность протоколов с применением тамоксифена в сочетании с малыми дозами гонадотропинов (50—100 МЕ) и протоколов с применением летрозолола, тамоксифена и малых доз гонадотропинов (50—100 МЕ). Частота наступления беременности на перенос составила 28,1%, а в группе пациентов до 35 лет — 35,1%, что сопоставимо с эффективностью стандартных протоколов ЭКО/ИКСИ. Снижение расходов на дорогостоящие лекарственные препараты, возможность проведения трансвагинальных пункций без анестезии и практическое отсутствие осложнений могут способствовать широкому применению этого метода. Несмотря на имеющие место в практике репродуктолога определенные стандарты о хороших и плохих ответчиках в программах ВРТ, взгляды на необходимое оптимальное количество ооцитов для достижения беременности в данном цикле значительно различаются. Несомненно, на

данный фактор имеет влияние современное развитие эмбриологии, биотехнологии, улучшение условий культивирования и селекции эмбрионов для переноса. Используя для стимуляции яичников большие дозы дорогостоящих гонадотропинов, мы можем получить 8—12 яйцеклеток и более. Однако в основном большая часть из них может оказаться невысокого качества и не будет развития достаточно большого количества перспективных эмбрионов. Более половины эмбрионов, полученных при стандартных стимуляциях в ЭКО, могут быть анеуплоидными. При этом, кроме дискомфорта для пациентов, связанных со значительным увеличением яичников, симптомов, связанных с искусственным климаксом (в длинном протоколе) и значительными финансовыми расходами на лекарственные препараты, существует риск ряда осложнений, наиболее частым из которых является синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ). Также существует ряд заболеваний, при которых значительный выброс эстрогенов нежелателен — эндометриоз, миома матки, гиперплазия эндометрия и другие гормонозависимые заболевания. К тому же, надо учитывать наличие факторов риска эстрогензависимых онкологических заболеваний. Малая стимуляция подразумевает ежедневное введение малых доз гонадотропинов, в комбинации с антиэстрогенными препаратами. В большинстве случаев, особенно у сравнительно молодых женщин, можно получить 3—8 ооцитов, из них 2—5 хорошего качества. В сущности, несмотря на снижение числа яйцеклеток, доля яйцеклеток наилучшего качества не снижается.

Цель исследования — оценка клинической эффективности программ малой стимуляции в программах ЭКО/ИКСИ, определение места протоколов малой стимуляции в программах ВРТ, определение наиболее эффективных схем стимуляции. Проведен ретроспективный анализ 421 цикла ЭКО/ИКСИ, за период с 2012 г. по май 2015 г., в клиниках «Экомед» Астаны и Алматы. Средний возраст пациенток составил 34 года. Из общего количества 115 (27,3%) циклов проведено пациенткам от 35 до 40 лет, 104 (24,7%) цикла — женщинам старше 40 лет.

Доля пациенток до 35 лет составила 48,0%. Перенос 1—2 эмбрионов осуществлялся на 2—6-е сутки. В зависимости от схем стимуляции все циклы разделены на три группы:

1-я группа — кломифен цитрат со 2—7-го дня цикла + гонадотропины со 2—5-го дня цикла (58 циклов);

2-я — тамоксифен с 1—5-го дня цикла + гонадотропины (172 цикла);

3-я — летрозол со 2—3-го дня цикла + гонадотропины + тамоксифен (191 цикл). В качестве триггера использовались ХГ (овитрель 250 мкг) и агонисты ГнРГ (диферелин или декапептил в дозе 0,2 мг) за 35—36 ч до пункции. Во всех группах по возрастным показателям и факторам, приведшим к бесплодию и необходимости ВРТ, значительной статистической разницы не имелось. Клиническая беременность наступила у 101 (27,1% на ПЭ) женщины, из них 11 — двойней. В возрастной группе до 35 лет частота наступления клинической беременности на протокол составила 33,8%, от 35 до 40 лет — 23,5% и в возрасте старше 40 лет — 15,7%. Ооциты не получены в 13 циклах у пациенток старше 38 лет. В 9 случаях получено более 10 ооцитов. Случаев СГЯ средней и тяжелой степени не было. В остальных случаях получено от 1 до 8 ооцитов. Перенос эмбрионов отменен в 22 циклах из-за отсутствия перспективных эмбрионов. В 1-й группе ооциты не получены в 2 циклах, ПЭ не выполнен в 4 циклах из-за отсутствия развивающихся эмбрионов и 13 циклах из-за выраженного недоразвития эндометрия (толщина эндометрия менее 5 мм). У 11 пациенток эмбрионы развивались до стадии бластоцист и были криоконсервированы. Из 39 переносов нативных эмбрионов клиническая беременность наступила лишь у 7 (17,9%) женщин. В криопротоколах у пациенток этой группы после ПЭ беременность наступила у 5 (45,5%) женщин. Во 2-й группе в 4 циклах не получены ооциты, перенос отменен в 10 циклах. Из 158 циклов клиническая беременность наступила у 43 (27,2%) женщин. В 3-й группе ооциты не получены в 7 случаях. ПЭ не выполнен в 8 циклах. Клиническая беременность составила 28,9% (51 из 176 ПЭ).

Таким образом, по результатам нашего исследования наиболее эффективным является протокол малой стимуляции: летрозол в сочетании с гонадотропинами, а наименее результативным является схема стимуляции с применением кломифена цитрата. Следует отметить, что антиэстрогены вместе со стимулирующим эффектом на яичники также обладают способностью предотвращать преждевременную овуляцию, и поэтому практически нет необходимости в назначении дорогостоящих антагонистов ГнРГ. На наш взгляд, протоколы малой стимуляции имеют достаточно высокую эффективность, требуют меньших финансовых затрат, являются щадящими и хорошо переносятся пациентами, практически не имеют серьезных осложнений и могут быть рекомендованы большинству пациентов, нуждающихся в ЭКО/ИКСИ.

Таблица. Частота наступления клинической беременности на перенос эмбрионов в протоколах малой стимуляции

Вид стимуляции Возраст, годы	Гонадотропины + кломифена цитрат	Гонадотропины + тамоксифен	Гонадотропины + тамоксифен+летрозол
До 35	22,2% (4 из 18)	33,7% (28 из 83)	36,3% (33 из 91)
35–40	15,4% (2 из 13)	23,6% (9 из 38)	25,5% (12 из 47)
Старше 40	12,5% (1 из 8)	16,2% (6 из 37)	15,7% (6 из 38)
Частота наступления беременности	17,9% (7 из 39)	27,2% (43 из 158)	28,9% (51 из 176)

Примечание. Криопротоколы в таблицу не включены.

* * *

ОПЫТ «ДВОЙНОЙ» СТИМУЛЯЦИИ ОВУЛЯЦИИ VS СТИМУЛЯЦИИ ОВУЛЯЦИИ В ПРОТОКОЛАХ С АНТАГОНИСТАМИ-ГНРГ В ЦИКЛАХ ЭКО/ИКСИ У ПАЦИЕНТОК СО СНИЖЕННЫМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ

С.В. Никитин, И.Б. Архангельская, М.А. Симбарская, А.А. Феоктистов

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

В настоящее время проблема индукции овуляции у пациенток со сниженным овариальным резервом является одной из самых

актуальных. К сожалению, несмотря на принятые «болонские критерии» бедного ответа, нет единых подходов оценки овариального резерва при стимуляции яичников в циклах проведения ЭКО/ИКСИ. В последнее время продолжают попытки повышения эффективности ЭКО/ИКСИ при «бедном» ответе, которая не превышает 5—7%. Одним из таких подходов является проведение «двойной» стимуляции овуляции в одном менструальном цикле, с целью получения большего количества ооцитов.

Цель исследования — сравнить результаты «двойной» стимуляции против «традиционных» стимулированных циклов с антагонистами-ГнРГ в программах ЭКО/ИКСИ у женщин со сниженным овариальным резервом и «бедным» ответе на стимуляцию яичников в цикле/ах проведения ЭКО/ИКСИ в анамнезе.

Материал и методы. 13 пациенткам со сниженным овариальным резервом и «бедным» ответом (которым до этого проводилось лечение бесплодия методом ЭКО/ИКСИ в циклах стимуляции с антагонистами и которое было контрольным в данном исследовании) с сентября 2014 г. по май 2015 г. проведено ЭКО/ИКСИ в циклах «двойной» стимуляции. Средний возраст женщин составил $41,4 \pm 3,6$ года. Уровень ФСГ составил $14,6 \pm 2,4$ мМЕ/мл, ЛГ — $8,4 \pm 3,1$ и АМГ $0,3 \pm 0,1$ нг/мл. При первой стимуляции всем пациенткам со 2-го дня цикла подкожно вводился рекомбинантный человеческий гонадотропин корифоллитропин альфа с учетом массы тела (до 60 кг — доза составила 100 мкг, свыше 60 кг — 150 мкг). Вторая стимуляция проводилась, начиная с 4-го дня после трансвагинальной пункции фолликула/ов введением комбинации рекомбинантных человеческих фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов 300 и 150 МЕ соответственно. Во время стимуляции овуляции при достижении доминантного/ых фолликула/ов, размером (-ами) 14 мм начинали введение 0,25 мг антагониста-ГнРГ подкожно каждые 24 ч до дня введения агониста-ГнРГ (трипторелина) 0,2 мг. Все эмбрионы криоконсервированы и переносятся в цикле гормонозаместительной терапии.

Результаты. При проведении первой стимуляции овуляции во время трансвагинальной пункции было получено сопоставимое с циклом «традиционной» стимуляции с антагонистами количество ооцитов — $2,3 \pm 1,1$. Среднее число ооцитов, полученных при второй стимуляции, составило $3,5 \pm 2,4$. Общее количество ооцитов МП при «двойной» стимуляции достоверно отличалось от «традиционной» стимуляции с антагонистами — $54 \pm 16,3$ (86%) и $28 \pm 12,8$ (92%) ооцитов соответственно. Общее количество нормально оплодотворенных ооцитов (характеризующихся наличием двух пронуклеусов в цитоплазме зигот) при «двойной» стимуляции яичников составило $46 \pm 12,7$ ооцитов. Это достоверно выше полученного при «традиционной» стимуляции с антагонистами-ГнРГ количества ооцитов — $24 \pm 8,5$.

Выводы. Необходимо продолжить исследование, чтобы понять, дает ли преимущества увеличение количества эмбрионов (если об этом можно говорить) при «двойной» стимуляции у женщин с действительно «бедным» ответом по сравнению с «традиционными» методами стимуляции или при ЭКО/ИКСИ с минимальной стимуляцией и стоит ли ожидать улучшения исходов ЭКО/ИКСИ. Возможно, некоторая отсрочка по времени при начале стимуляции повторно в следующем цикле даст сопоставимые результаты. Хотя исследования А. Gougeon (1979, 1986) и А. Вагвальд (2003) дают нам надежду повысить эффективность лечения бесплодия у женщин с «бедным» ответом при «двойной» стимуляции в циклах проведения ЭКО/ИКСИ.

* * *

РОЛЬ ЯТРОГЕНИИ В СНИЖЕНИИ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА

А.Р. Чалова, Г.Б. Бапаева

АО ННЦМД, Казахстан, Астана

Овариальный резерв играет важную роль в адекватном ответе яичника на овариальную стимуляцию и получении полно-

ценных яйцеклеток в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Значительную роль в снижении овариального резерва играют оперативные вмешательства на органах малого таза.

Цель исследования — изучить влияние ятрогении на снижение овариального резерва и ответов яичников в программах стимуляции суперовуляции.

Материал и методы. Обследованы 74 женщины репродуктивного возраста 26—34 лет. Они были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 36 женщин, у которых в анамнезе были оперативные вмешательства на яичниках. 2-ю группу составили 38 женщин, не имевших в анамнезе операций на яичниках. Всем им проводилось экстракорпоральное оплодотворение, с применением протокола с антагонистами со 2—3-го дня менструального цикла. Определены показатели ФСГ, АМГ в крови, ЧАФ (по данным УЗИ) и ответы на стимуляцию: количество гонадотропинов, количество полученных ооцитов меньше 2.

Результаты. Изучение анамнеза показало, что в 1-й группе в 72,2% случаев операции на яичнике произведены по поводу ретенционных кист. В 1-й группе при обследовании выявлено повышение уровня ФСГ, снижение уровня АМГ и ЧАФ, необходимость увеличения дозы гонадотропинов в стимуляции. При этом в 1-й группе количество пациентов, у которых получено 2 ооцита и меньше, было в 2,4 раза больше по сравнению со 2-й группой (63,9 и 26,3% соответственно).

Выводы. Таким образом, необоснованные хирургические вмешательства на яичниках (ятрогения) существенно влияют на снижение овариального резерва и адекватного ответа на стимуляцию.

* * *

СНИЖЕНИЕ ИЛИ ОТСУТСТВИЕ «ОВАРИАЛЬНОГО» РЕЗЕРВА: ГДЕ ГРАНЬ?

**К.Ю. Сагамонова, А.А. Клепикова, О.С. Золотых,
Т.А. Казанцева, И.Б. Крутящая, А.С. Смирнова,
Е.И. Пятибратова, О.В. Атапина, Л.Ю. Шабанова**

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

Одной из актуальных проблем современной репродуктологии по-прежнему остается поиск путей повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток со «слабым» ответом яичников (В.С. Корсак и соавт., 1996; К.В. Краснопольская, 2003; Ф.В. Дахно, 2011; Т.А. Назаренко, 2013). По данным мировой литературы, пациентки со «слабым» ответом яичников на стимуляцию составляют около 1/3 всех пациенток программ ВРТ. В данной группе женщин частота наступления беременности наиболее низкая и составляет от 7,6 до 17,5%. При этом в 12—30% случаев проведение программы ВРТ может быть прекращено из-за отсутствия ооцитов или эмбрионов, пригодных для переноса. Как правило, наиболее часто «слабый» ответ яичников на гонадотропную стимуляцию наблюдается у женщин старшего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом. В то же время именно снижение овариального резерва вероятнее всего является основной причиной «слабого» ответа яичников на проводимую стимуляцию суперовуляции что, в свою очередь ограничивает эффективность программ ВРТ (О.В. Булаченко, 2011; Т.И. Устинкина, С.Б. Шустов, 2011; В.А. Питько и соавт., 2013). На снижение «овариального резерва» с различной прогностической значимостью указывают: высокий уровень ФСГ (более 12—15 МЕ/л), повышенный уровень эстрадиола (более 30—75 пг/мл), пониженный уровень ингибина В (менее 45 пг/мл), антимюллерового гормона (менее 1 нг/мл), количество антральных фолликулов (К.Ю. Боярский, 1998; О.В. Булаченко, 2011). Если говорить не о возрасте женщины, а о факте сниженного овариального резерва яичников, возникшего по различ-

ным причинам в течение репродуктивного периода (перенесенные операции на яичниках, аутоиммунные процессы, воспалительные процессы), становится понятным, что крайне минимальных значений изученных маркеров, указывающих на способность яичников женщины продуцировать полноценные ооциты, до настоящего времени не установлено. Также нет четких критериев и их нижних нормативных границ, указывающих на возможность или невозможность получения доминантных фолликулов при гонадотропной стимуляции яичников в циклах ВРТ (следовательно, и ооцитов, и эмбрионов) у пациенток со сниженным АМГ 0,1 до 0,5 нг/мл и нормальным или повышенным уровнем ФСГ. В результате этого значимая часть пациенток с синдромом «слабого» ответа яичников вынужденно подвергается необоснованному воздействию высоких доз гонадотропинов и в последующем снимается с протоколов стимуляции. Даже для последующих программ ВРТ (как минимум для второй) решение об очередной попытке стимуляции яичников пациентка принимает самостоятельно, опираясь на мнение врача о том, что только аналогичный отрицательный результат подтвердит необходимость «донации» ооцитов. Таким образом, пользуясь настойчивым желанием пациентки получить собственные ооциты, врачи, ввиду отсутствия убедительного маркера, указывающего на степень снижения «овариального резерва», вынуждены назначать второй «бесполезный» протокол стимуляции с использованием еще более высоких доз гонадотропинов. Нечеткость диагностических критериев, определяющих «слабый» ответ яичников на гонадотропную стимуляцию, отсутствие достоверных дифференцированных критериев, указывающих на различную степень снижения овариального резерва, в конечном итоге ухудшают результаты лечения бесплодия у данного контингента больных, что обосновывает необходимость дальнейших исследований.

Цель исследования — разработка прогностических и диагностических критериев отбора пациенток с синдромом «слабого» ответа яичников для проведения программы «Донация ооцитов».

Материал и методы. В исследование были включены 29 пациенток. Критериями включения были: уровень АМГ 0,1—0,5 нг/мл, количество антральных фолликулов от 1 до 3 в каждом яичнике на момент включения в протокол стимуляции (2—3-й дни менструального цикла) и настойчивое желание пациентки, направленное на получение собственных ооцитов в программах ВРТ.

1. Трансвагинальное ультразвукографическое исследование органов малого таза и яичников проводят на аппарате Aloka prosound SSD-3500 SX (Япония).

2. Определение в сыворотке крови содержания антимюллера гормона выполняют с использованием иммуноферментного набора АМН GenII ELISA («Beckman Coulter Inc.», США).

3. Определение в сыворотке крови содержания фолликуло-стимулирующего гормона выполняют с использованием иммуноферментного набора Гонадотропин ИФА—ФСГ («Алкор-Био», Россия).

Результаты. С целью выявления диагностического критерия, указывающего на крайнюю степень снижения овариального резерва, при котором на фоне гонадотропной стимуляции невозможно достичь развития фолликулов ретроспективно, после завершения контролируемой овариальной стимуляции и протокола ВРТ пациентки были разделены на три клинические группы. В 1-ю клиническую группу ($n=9$) были включены обследуемые, у которых на фоне гонадотропной стимуляции в протоколах ВРТ не удалось достичь развития фолликулов. 2-ю клиническую группу ($n=14$) составили пациентки, у которых на фоне идентичных доз вводимых гонадотропинов удалось получить ответную реакцию яичников в виде развития доминантных фолликулов и получения при трансвагинальной пункции яичников не менее 1 ооцита. Однако эффекта после проведенной программы ВРТ (клинической беременности) не наступило. 3-я группа ($n=6$) была сформирована из пациенток с диагностированной клинической беременностью после проведения протокола ВРТ с использованием аналогичной гонадо-

тропной стимуляции. В качестве контроля было проведено аналогичное обследование у пациенток, включенных в программы ВРТ с нормативным уровнем АМГ более 1 нг/мл и с количеством антральных фолликулов более 5 в каждом из яичников на момент включения в программу. Ретроспективно были отобраны 10 пациенток с положительным результатом проведенных программ ВРТ (клинически подтвержденная беременность). В каждой из исследуемых групп на момент включения в программу на 2—3-й день менструального цикла определяли уровни ФСГ и АМГ. Вычисляли коэффициент отношения абсолютных значений ФСГ к АМГ (ФСГ/АМГ). Проведенный межгрупповой сравнительный анализ показал, что у обследуемых 1-й клинической группы вариабельность коэффициента находилась в пределах от 51 до 118. Средний внутригрупповой коэффициент составил 84,8. Во 2-й клинической группе коэффициент отношения ФСГ/АМГ находился в пределах 24,2—50. Среднее значение коэффициента составило 39,1. В наиболее успешной 3-й клинической группе колебание изучаемого коэффициента определялось пределами 11,6—50. При этом в среднем коэффициент составил 32,3. В контрольной группе коэффициент отношения ФСГ/АМГ колебался от 2,6 до 6,7 (в среднем составив 4,4). Приведенные данные указывают на тот факт, что у пациенток с отсутствием ответной реакции яичников на гонадотропную стимуляцию яичников регистрировался наивысший коэффициент отношения ФСГ/АМГ, превышающий в 19,3 раза коэффициент в группе контроля. При менее выраженном истощении яичников (во 2-й и 3-й клинических группах) изучаемый коэффициент был соответственно в 2,2—2,6 раза меньше по сравнению с 1-й группой и в 8,9—7,3 раза выше, чем в группе контроля.

Выводы. Анализ представленных данных позволил нам предложить коэффициент отношения ФСГ/АМГ в качестве оценки резервных возможностей яичников в циклах ВРТ и выделения группы пациенток с критически выраженным снижением «овариального резерва» с целью определения показаний к

программе «Донация ооцитов». Предложенный алгоритм ведения пациенток со сниженным «овариальным резервом» позволяет своевременно проводить коррекцию лечения пациенток с синдромом «слабого» ответа яичников (с отсутствием вероятности получения собственных ооцитов в протоколах ЭКО), определить объективные показания к проведению программы ВРТ с использованием «донорских» ооцитов, устранить необоснованное медикаментозное воздействие на организм пациенток, снизить материальные затраты на лечение бесплодия.

* * *

ЗНАЧЕНИЕ АМГ В ВЫЯВЛЕНИИ ПАЦИЕНТОК С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ СТАРЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

**К.Ю. Сагамонова, М.В. Левченко, Т.Е. Азарова,
А.А. Клепикова, О.С. Золотых, И.Б. Крутящая,
Е.И. Пятибратова, Л.Ю. Шабанова, В.А. Кожевникова,
Н.П. Никишина**

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

Физиология старения репродуктивной системы у женщин имеет особенности, связанные со снижением способности к зачатию в среднем к 41—43 годам. Это выключение репродуктивной функции не соответствует срокам старения других органов и тканей. Известно, что время наступления менопаузы в среднем составляет 45—55 лет, однако может иметь широкие временные рамки. При менопаузе, наступающей в 60 лет, способность к деторождению может сохраняться и в 52 года (К.Ю. Боярский, 2011). Однако в клинической практике приходится сталкиваться с обратными ситуациями. В исследованиях S. Rishardson и соавт. было отмечено, что у 1 женщины из 1000 менструации прекращаются по неизвестной причине в 30 лет. При этом у такой женщины способность к зачатию теряется в 22 года. Также у 1 женщины из 100 менопауза наступает в 40 лет, а физиологиче-

ское время последних родов составляет 32 года. Помимо этого исследования N. Lauffer и соавт. (2004) показали, что пациентки, обращающиеся в клиники бесплодия, могут иметь потенциал зачатия беременности ниже, чем в общей популяции женщин того же возраста. Наиболее ранним и достоверным показателем старения женской репродуктивной системы является снижение уровня АМГ. При исследовании различных факторов старения яичников (уровень АМГ, количество антральных фолликулов, базальные уровни ФСГ, ингибина В и эстрадиола) обнаружено, что только уровень АМГ и количество антральных фолликулов имеют четкую корреляцию с «овариальным резервом» у женщин всех возрастных групп, тогда как уровни ФСГ и ингибина В обладали такой корреляционной связью только у пациенток после 40 лет, а уровень эстрадиола вообще не имел корреляционной связи (О.В. Булавенко, 2011).

Цель исследования — оценить значение АМГ в выявлении пациенток с преждевременным старением репродуктивной системы.

Материал и методы. Репродуктологами нашей клиники было уделено внимание участвующим случаям обращения за медицинской помощью молодых женщин по поводу бесплодия в браке с необоснованно низкими уровнями АМГ. Для определения частоты встречаемости описанной категории нами ретроспективно проведен анализ уровня АМГ у женщин, проводивших обследование в ООО «Центр репродукции человека и ЭКО» за период 2013—2014 г. Критериями включения в исследование были пациентки с бесплодием в возрасте от 20 до 30 лет, с сохраненным регулярным менструальным циклом. В исследование были включены 344 пациентки, условно разделенные на две группы. 1-ю группу составили 54 пациентки в возрасте 20—25 лет, 2-ю — 290 женщин в возрасте 26—30 лет. Определение в сыворотке крови содержания антимюллерова гормона выполняют с использованием иммуноферментного набора АМН GenII ELISA («Beckman Coulter Inc.», США). Забор крови проводят утром натощак из локтевой вены.

Результаты. При анализе уровня АМГ было выявлено, что в 1-й группе средние значения АМГ составили 5,63 нг/мл (1,3—18,3). При этом ни у одной из пациенток этой группы не зарегистрированы значения исследуемого показателя <1 нг/мл. Во 2-й группе средние значения изучаемого показателя составили 4,48 нг/мл (0,08—20,9). У 257 обследуемых 2-й группы регистрировались показатели АМГ >1 нг/мл, при этом его средние значения были равны 5,0 нг/мл (1,0—20,9) (2а подгруппа). У остальных 33 пациенток 2-й группы (2б подгруппа) уровень АМГ был <1 нг/мл, составляя в среднем 0,46 нг/мл (0,08—0,94). Обращает на себя внимание тот факт, что у 4 пациенток этой подгруппы регистрировался практически нулевой уровень АМГ ($<0,08$ нг/мл). Более детальный анализ анамнестических данных показал, что у 19 из 33 пациенток с низким уровнем АМГ (2б подгруппа) отсутствовали указания на ранее перенесенные оперативные вмешательства на яичниках, острые и хронические инфекционно-воспалительные процессы, аутоиммунные патологические состояния и др. У остальных 14 пациенток данные медицинской документации свидетельствовали о ранее перенесенных оперативных вмешательствах в объеме односторонних резекций яичников (по поводу фолликулярных кист или кист желтого тела) ($n=9$) и электрокаутеризаций яичников ($n=5$).

Выводы. Представленные данные подтверждают целесообразность изучения уровня АМГ у пациенток, обращающихся в клинику бесплодия, с целью раннего выявления преждевременного старения репродуктивной системы и скорейшего включения в программы ВРТ (вне зависимости от наличия или отсутствия других причин бесплодия) для реализации репродуктивной функции — рождения ребенка.



ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВРТ

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ СРЕД SAGE И LIFEGLOBAL НА ИСХОД ПРОГРАММЫ ЭКО

В.П. Апрышко, Н.В. Дмитриева, Е.С. Калинина, К.В. Кириенко, А.А. Клепуков, А.Г. Миронова, Е.М. Савина, Е.В. Уварова, Е.Ю. Симоненко, С.А. Яковенко

Клиника репродукции человека «Альтравита», Москва, Россия;
биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;
Клиника репродукции человека «Альтравита», Москва, Россия; кафедра биофизики, физический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; клиника репродукции человека «Альтравита», Москва, Россия; кафедра биофизики, физический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Культивирование эмбрионов до предимплантационной стадии является ключевым элементом работы лаборатории ЭКО. Оптимальные условия и состав среды для культивирования являются критическими факторами для развития эмбрионов *in vitro*. Из имеющегося разнообразия коммерческих сред мы выбрали широко применяемые среды Quinn's Advantage (Sage) и LifeGlobal, составы которых разработаны на основе двух различных подходов к метаболической поддержке развития эмбрионов.

Цель исследования — сравнение эффективности программ ВРТ при проведении эмбриологического этапа с использованием сред Quinn's Advantage (Sage) и LifeGlobal.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 438 циклов ЭКО с ИКСИ в период с 2011 г. по 2014 г. в клинике ЭКО «Альтравита». Для исследования были отобраны пациенты в возрасте от 20 до 39 лет, с отсутствием генетических факторов бесплодия в анамнезе и тяжелых форм патозооспермии. Эмбрионы культивировали 5—6 дней. Оценку бластоцист вы-

полняли в соответствии с критериями Gardner. Витрифицировали эмбрионы качества не ниже категории ВВ.

Результаты. Проведено 213 циклов ЭКО с использованием среды Sage и 225 циклов ЭКО с использованием среды LifeGlobal. Среднее число ооцитов, культивированных в среде Sage — $16,3 \pm 8,1$, в среде LifeGlobal — $17,6 \pm 8,5$. Среднее число перенесенных эмбрионов — 1,1. В обеих исследованных группах было сделано равное число переносов размороженных эмбрионов ($n=275$). Частота нормального оплодотворения статистически не отличалась для среды Sage ($77,8 \pm 15,1\%$) и среды LifeGlobal ($76,0 \pm 15,9\%$). Частота формирования бластоцист была выше в группе с использованием среды LifeGlobal ($62,9 \pm 21,5\%$) по сравнению с группой с использованием среды Sage ($54,2 \pm 23,3\%$; $p < 0,05$). Частота имплантации эмбрионов в группе с использованием среды LifeGlobal была выше по сравнению с группой с использованием среды Sage (46,1 и 36,8% соответственно; $p < 0,05$). Частота биохимических беременностей, определяемая по положительном тесту на β -ХГ, была выше в группе с использованием среды LifeGlobal (54,9 и 43,3% соответственно; $p < 0,01$). Частота наступления клинических беременностей в группе с использованием среды LifeGlobal была также выше по сравнению с группой с использованием среды Sage (48,0 и 38,9% соответственно; $p < 0,05$). Различия в частоте прерывания беременности до 12 нед были статистически незначимыми между обеими группами.

Выводы. Использование среды LifeGlobal по сравнению со средами Sage Quinn's Advantage повышает эффективность программы ВРТ у пациентов в возрасте от 20 до 39 лет.

Работа поддержана грантом Российского научного фонда (проект №14-50-0029).

* * *

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИСТЕМЫ ВИДЕОНАБЛЮДЕНИЯ ЗА РАЗВИТИЕМ ЭМБРИОНОВ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВРТ

**О.В. Шурыгина, А.А. Байзарова, А.А. Чудинова,
О.В. Краснова, М.С. Зайцева, В.А. Пекарев**

ЗАО «Медицинская компания ИДК», группа компаний «Мать и дитя»,
Самара, Россия

Возможность применения в программах ВРТ time-lapse технологий дает существенные преимущества эмбриологу в процессе культивирования и отбора эмбриона на перенос. При использовании данной методики снижается неблагоприятное воздействие окружающей внешней среды на эмбрионы, появляется возможность всесторонней оценки развития эмбриона, совместное групповое культивирование также оказывает положительное влияние.

Цель исследования — сравнить результативность программ ЭКО и ИКСИ с применением системы видеонаблюдения и оценить эффективность стратегии переноса одного эмбриона.

Материал и методы. За 2013—2014 гг. проведено 362 цикла ВРТ с использованием системы постоянного видеонаблюдения за развитием эмбрионов Primo Vision («Vitrolife»). При культивировании эмбрионов в данной системе использовалась универсальная среда Continuis Single Culture («Irvine Scientific», США). При стандартном культивировании использована линия сред G5 Series («Vitrolife», Швеция).

Результаты. За 2013 г. в программе ЭКО было проведено 68 циклов с использованием системы постоянного видеонаблюдения и 263 цикла без использования этой системы. Частота наступления беременности (ЧНБ) составила 64 и 49% соответственно, частота имплантации (ЧИ) — 54 и 35%. Уровень многоплодной беременности (МПБ) в группе ДЕТ с использованием системы видеонаблюдения составил 32%, без использования 26%. Полученные данные явились ключевой задачей по снижению данного показателя на следующий год. В программе ИКСИ за 2013 г. показатели были следующими: проведено 107 ци-

клов с использованием системы постоянного видеонаблюдения, в данной группе ЧНБ 50%, ЧИ 38%. Без использования системы видеонаблюдения проведено 287 циклов ЧНБ 44%, ЧИ 33%. За 2014 г. в программе ЭКО был проведен 81 цикл с использованием системы постоянного видеонаблюдения и 256 циклов без использования этой системы. Частота наступления беременности составила 55 и 42% соответственно, частота имплантации — 42 и 31%. МПБ в группе DET составило 18% при использовании системы видеонаблюдения. В программе ИК-СИ за 2014 г. проведено 106 циклов с использованием системы постоянного видеонаблюдения. ЧНБ 48%, ЧИ 36%. Без использования системы видеонаблюдения — 341 цикл. ЧНБ 45%, ЧИ 33%. Уровень МПБ — 10% при переносе двух эмбрионов.

Выводы. Таким образом, культивирование эмбрионов с использованием системы постоянного видеонаблюдения позволяет проводить селекцию эмбрионов и осуществлять селективный выбор одного эмбриона на перенос не только без снижения результативности программы, а даже с большей эффективностью по сравнению со стандартными условиями культивирования.

* * *

ОДНО- ИЛИ ДВУХЭТАПНОЕ КУЛЬТИВИРОВАНИЕ ЭМБРИОНОВ? КОМПРОМИСС ВОЗМОЖЕН

В.В. Честков¹, А.В. Ганцова², А.В. Мартынов¹, Ю.В. Шепкина¹, И.В. Честков²

¹ФГБНУ МГНЦ, НПП ПанЭко, Москва; ²НПП ПанЭко, Москва

Существует два подхода к раннему культивированию эмбрионов: в одной среде в течение всего срока культивирования до стадии бластоцист, или при последовательной смене питательной среды на более физиологичную для бластоцист. Первый подход разработан J. Biggers, в то время как приоритет в разработке двухэтапного культивирования отдается D. Gardner. Большинство эмбриологов воспринимают эти подходы как альтернативные. Нам представлялось важным оценить возмож-

ность совмещения обоих подходов для культивирования эмбрионов человека с целью создания питательных сред, позволяющих использовать преимущества обоих методов. Известно, что в соответствии с современными представлениями о физиологических изменениях в составе окружающей среды эмбрионов, среда для культивирования бластоцист отличается от предшествующей среды более высоким уровнем глюкозы, сниженным содержанием лактата и др. На основе среды KSOM нами разработана среда ЭКО ПРО «Дробление», использование которой при одноэтапном культивировании давало выход мышечных бластоцист около 80%. Повышение концентрации глюкозы в начале культивирования подавляло развитие эмбрионов уже на двухклеточной стадии. Но при смене среды на 48 ч культивирования эмбрионов на аналогичную с повышенным содержанием глюкозы (до 240 мг/л) выход бластоцист не менялся и при дальнейшем повышении ее концентрации — плавно снижался. Снижение содержания лактата до 450 мг/л на 48 ч культивирования эмбрионов не изменяло выход бластоцист, но при повышении содержания глюкозы до 240 мг/л на 48 ч культивирования снижение содержания лактата было недопустимо. Таким образом, питательная среда ЭКО ПРО «Дробления», позволяющая проводить одноэтапное культивирование, может быть использована и как первая среда при двухэтапном культивировании со средой ЭКО ПРО «Бластная». Этот результат позволил сравнить возможные способы введения глюкозы в среду культивирования на 2-й стадии. В одном варианте на 48 ч среду дробления меняли на бластную с содержанием глюкозы 240 мг/л, а в другом варианте в среду дробления вводили концентрированный раствор глюкозы, доводя ее концентрацию до 240 мг/л. Хотя полученные результаты не были статистически достоверны, второй способ повышения концентрации глюкозы давал более высокий выход бластоцист (до 84%). Этот результат может свидетельствовать, что гуморальные факторы, выделяемые эмбрионом, имеют значение не только при групповом, но и при индивидуальном их культивировании.

Таким образом, показано, что изменения концентрации метаболитов, свойственные 2-этапной системе культивирования эмбрионов, могут быть применены и в питательных средах, предназначенных для 1-этапного культивирования.

* * *

СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ TIME-LAPSE ТЕХНОЛОГИЙ И ПОСЛЕДУЮЩЕГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА ЭМБРИОНОВ

О.В. Шурыгина, А.А. Чудинова, В.А. Пекарев, О.В. Краснова, А.А. Байзарова

ЗАО «Медицинская компания ИДК», группа компаний «Мать и дитя», Самара, Россия

На сегодняшний день существует масса подходов и технологий для профессионального отбора качественного эмбриона для переноса. Одним из широко используемых при ВРТ методов является система Primo Vision — один из видов новейших time-lapse-технологий, позволяющий проводить всестороннюю оценку качества эмбрионов на основе изображений, полученных в условиях постоянной съемки. Данная система позволяет выявить нюансы динамики процесса развития эмбриона, такие как формирование пронуклеусов, характер дробления, пульсацию бластоцеле, точную идентификацию фрагментации, время деления и компактизации. Рассмотрение данных аспектов в свою очередь с первых дней развития определяет эмбрионы с высоким риском наличия неполноценной генетической составляющей, анализ которых требует более тщательного внимания. При выявлении таких эмбрионов особенно важно последующее применение генетического скрининга анеуплоидий. Анализ эмбрионов методом флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH), проводимый на 3-и и на 5-е сутки развития эмбрионов, позволяет исключить количественные отклонения по наиболее часто вовлеченным в патологию хромосомам, а именно 22, 21, 18, 16, 13, X, Y и тем самым определить самый перспективный эмбрион для переноса,

основываясь не только на морфодинамических данных, но и с точки зрения генетической полноценности. Практика совместного применения этих двух подходов на базе лаборатории ВРТ ГК «Мать и дитя» ЗАО МК ИДК отчетливо показывает, что у эмбрионов с выявленным неравномерным дроблением, а также в случаях резкого несовпадения времени деления эмбрионов с временными референсными показателями с высокой частотой обнаруживается наличие анеуплоидий. Отбор лидирующего эмбриона, имеющего наибольшие шансы на успешную имплантацию с применением нескольких методик, значительно повышает шансы не только на беременность, но и на благополучное вынашивание и роды.

* * *

ВОЗМОЖНО ЛИ ПОВЫСИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВРТ ПУТЕМ ПОЛНОЙ ОТМЕНЫ ПЕРЕНОСА ЭМБРИОНА В ЦИКЛЕ СТИМУЛЯЦИИ ОВУЛЯЦИИ

В.П. Апрышко^{1,2}, А.И. Болт², Т.Г. Хряпенкова², М.Н. Трошина², М.А. Харитоновна², И.Ю. Ермилова², А.А. Наумова², Н.В. Дмитриева², Е. Ю. Симоненко³, С.А. Яковенко^{1,3}

¹Клиника репродукции человека «Альтравита», Москва, Россия;

²биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова; ³клиника репродукции человека «Альтравита», кафедра биофизики, физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Современное развитие технологии витрификации эмбрионов позволяет получить практически 100% выживаемость бластоцист при разморозке. В связи с этим последнее время перенос размороженного эмбриона приобретает все большую популярность в практике врачей ЭКО, так как имеет ряд широко известных преимуществ.

Цель исследования — анализ эффективности переноса размороженного эмбриона.

Материал и методы. Проведено сравнительное исследование частоты наступления и частоты прерывания беременности до

12 нед в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с переносом размороженных эмбрионов (криоцикл), и в циклах стимуляции овуляции (свежий цикл). Проанализирована эффективность переносов эмбрионов в свежих и криоциклах в зависимости от возраста пациенток. Проведен ретроспективный анализ 4832 программ (с использованием ИКСИ технологии, без использования донорских ооцитов) за период с января 2007 г. по октябрь 2014 г., в которых переносился 1 эмбрион 5-го дня развития в свежем цикле или 5-го дня развития в криоцикле. Бластоцисты для переноса или витрификации отбирались по системе Гарднера и обладали качеством не ниже ВВ (АА, АВ, ВА, ВВ). Витрификация эмбрионов осуществлялась по протоколу Kuwayama. Возраст пациенток 20—47 лет. Индукция суперовуляции (ИСО) проводилась по «короткому» протоколу с использованием гонадотропинов и антагонистов ГнРГ. Прием вагинальных форм прогестерона начинали в день пункции в свежем цикле или за 5 дней до переноса в криоцикле. Были выделены три группы сравнения: 20—35 лет, 35—40 лет, 40—47 лет. Анализировали следующие результаты: частоту наступления клинической беременности на перенос и частоту прерывания беременности до 12 нед на клиническую беременность. Беременность считалась прогрессирующей клинической наличием сердцебиения эмбриона при ультразвуковой диагностике на 12-й неделе после переноса эмбриона в полость матки. Данные анализировали с использованием критерия Стьюдента.

Результаты. В группе пациенток (2799) до 35 лет частота наступления клинической беременности после переноса составила 39,4 и 32,9% в крио и в свежем цикле соответственно ($p < 0,001$). При наступившей клинической беременности доля выкидышей до 12 нед составила 32,3 и 20,9% в крио и в свежем цикле соответственно ($p < 0,01$). Таким образом, доля прогрессирующих беременностей после переноса составила 15,9 и 15,3% в крио и в свежем цикле соответственно ($p > 0,05$). В группе паци-

енток (1363) 35—39 лет частота наступления клинической беременности после переноса составила 32,3 и 27,9% в крио и в свежем цикле соответственно ($p < 0,004$). Частота прерывания беременности до 12 нед после наступления клинической беременности составила 41 и 40% в крио и в свежем цикле соответственно ($p > 0,05$). Не отличалась и доля прогрессирующих беременностей — 10,0 и 10,3% в крио и в свежем цикле соответственно ($p > 0,05$). В группе пациенток (670) старше 39 лет частота наступления клинической беременности после переноса составила 20,3 и 15,8% в крио и в свежем цикле соответственно ($p < 0,01$). Частота прерывания беременности до 12 нед после наступления клинической беременности составляла 57,4 и 63,2% в крио и в свежем цикле соответственно ($p > 0,05$). Доля прогрессирующих беременностей после переноса была незначительно выше в крио, чем в свежем цикле — 4,7 и 3,7% соответственно ($p > 0,05$). Таким образом, частота наступления беременности после переноса эмбриона в криоцикле была выше по сравнению со свежим, независимо от возраста. Однако частота прогрессирующих беременностей на перенос не отличалась во всех возрастных группах вне зависимости от типа переноса. Отмечена более высокая частота прерывания беременности до 12 нед в криоцикле по сравнению со свежим циклом в группе пациенток 20—35 лет.

Выводы. Несмотря на более высокую частоту наступления клинической беременности, женщины до 35 лет имеют повышенный риск потери беременности до 12 нед в криоцикле по сравнению со свежим циклом. Представленные данные свидетельствуют о том, что перенос эмбрионов в свежем цикле более предпочтителен у пациенток данной возрастной группы при отсутствии противопоказаний. Отсутствие различий в частоте прогрессирующих беременностей в свежем и криоцикле у женщин 35—40 лет позволяет лечащему врачу выбирать между свежим и криопереносом в зависимости от клинической ситуации. Очень низкая частота прогрессирующих беременностей в груп-

пе пациенток старше 39 лет позволяет расширить объем показаний для использования донорских ооцитов у пациенток данной возрастной группы.

Работа поддержана грантом Российского научного фонда (проект №14-50-0029).

* * *

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ ВРТ ПРИ ПЕРЕНОСЕ РАЗМОРОЖЕННОГО ЭМБРИОНА ЧЕЛОВЕКА В ПОЛОСТЬ МАТКИ В ЕСТЕСТВЕННОМ МЕНСТРУАЛЬНОМ ЦИКЛЕ И В ЦИКЛЕ ЗГТ

**В.П. Апрышко¹, Н.В. Дмитриева², С.Ю. Ншанян², Е.А. Осина²,
И.В. Зорина², А.А. Бирюков², А.А. Клепуков²,
Е.Ю. Симоненко³, А.Н. Сулима⁴, С.А. Яковенко⁵**

¹Клиника репродукции человека «Альтравита»; ²биологический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова, ³кафедра биофизики, физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, ⁴Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ; ВО «КФУ им. Вернадского», Москва, Россия

Метод витрификации во вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ) позволил значительно повысить выживаемость криоконсервированных эмбрионов (95—100%). Перенос размороженного эмбриона в естественном менструальном цикле женщины (ЕЦ) не требует гормональной подготовки эндометрия и рекомендован для женщин с регулярным овуляторным менструальным циклом. Перенос размороженного эмбриона в цикле заместительной гормональной терапии (ЗГТ) удобнее для врача при планировании даты переноса эмбриона, а также рекомендован пациенткам с ановуляторным менструальным циклом.

Цель исследования — сравнение эффективности переноса размороженного эмбриона в ЕЦ и цикле ЗГТ.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 500 переносов размороженных эмбрионов в ЕЦ и 500 переносов в цикле ЗГТ. Среднее число перенесенных эмбрионов составляло 1,4 для ЕЦ и 1,3 для ЗГТ. Средний возраст пациенток для ЕЦ

составлял 34,8 года, для ЗГТ — 35,1 года. Эмбрионы культивировали в течение 5—6 дней. Оценку бластоцист выполняли в соответствии с критериями Gardner. Витрифицировали эмбрионы качества не ниже категории ВВ. После размораживания бластоцисты культивировали в течение 120 мин для оценки их жизнеспособности.

Результаты. Частота наступления клинических беременностей при переносе размороженных эмбрионов в ЕЦ была выше по сравнению с переносами в цикле ЗГТ (43,7 и 39,8% соответственно), однако это различие не являлось статистически достоверным ($p=0,26$). Частота живорождения при переносе размороженных эмбрионов в ЕЦ составляла 33,7% и была несколько ниже по сравнению с переносами в цикле ЗГТ (36,4%), однако это различие также не являлось статистически достоверным ($p=0,2$). Частота прерывания беременности была выше для переносов в ЕЦ по сравнению с переносами в цикле ЗГТ (38,7 и 44,3% соответственно), что не имело статистической достоверности ($p=0,14$).

Выводы. Ретроспективный анализ эффективности переносов криоэмбрионов в ЕЦ и цикле ЗГТ не выявил статистически значимых различий в частоте наступления клинических беременностей, живорождения и потери беременностей. В случае, если у пациентки сохраняются нормальный менструальный цикл и овуляция, перенос размороженного эмбриона в ЕЦ является предпочтительным за счет снижения риска возникновения эстроген-зависимых опухолей и сокращения затрат на гормональную терапию.

Работа поддержана грантом Российского научного фонда (проект №14-50-0029).



ЭНДОМЕТРИЙ И ИМПЛАНТАЦИЯ ЭМБРИОНА

ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА В ЭНДОМЕТРИИ ИНФЕРТИЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОК: ВЗАИМОСВЯЗЬ С ИСХОДОМ ЭКО

**И.К. Богатова, А.И. Малышкина, Н.Ю. Сотникова,
А.В. Бойцова, Ю.С. Анциферова**

ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова»
Минздрава России, Иваново, Россия

Установлено, что процесс подготовки эндометрия к имплантации эмбриона связан с особым характером регуляции апоптоза эндометриальных клеток. У женщин с бесплодием различной этиологии во многих случаях снижена рецептивность эндометрия, что является важным фактором, лимитирующим успех проведения у них ЭКО. Однако взаимосвязь имплантационного потенциала эндометрия с особенностями регуляции апоптоза эндометриальных клеток в период «окна имплантации» у пациенток с бесплодием, участвующих в программе ЭКО, в настоящее время изучена недостаточно.

Цель исследования — оценить характер регуляции апоптоза в эндометрии пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием и эндометриозом, а также выявить взаимосвязь между особенностями экспрессии в ткани эндометрия мРНК факторов, обладающих про- и антиапоптотическим действием, и успехом наступления беременности у этих женщин после проведения ЭКО.

Материал и методы. Было проведено обследование 63 женщин с бесплодием, обусловленным трубно-перитонеальным фактором, и 17 пациенток с эндометриозом, планирующих участвовать в программе ЭКО. 13 здоровых фертильных женщин составили контрольную группу. Материалом для исследования

служили биоптаты ткани эндометрия, полученные в период «окна имплантации» менструального цикла, предшествующего овариальной стимуляции. Уровень экспрессии в ткани эндометрия мРНК про-апоптотических (PTEN и каспаза-3) и анти-апоптотических факторов (XIAP и HSP27) оценивали методом RT-PCR в режиме реального времени.

Результаты. У пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия в эндометрии было выявлено повышение экспрессии мРНК PTEN, XIAP и HSP27 по сравнению с показателями контрольной группы. В эндометрии женщин с эндометриозом выявлено значительное усиление экспрессии мРНК XIAP по сравнению с показателями здоровых женщин. Ретроспективный анализ данных в зависимости от успеха проведения ЭКО у обследованных женщин показал, что у пациенток обеих клинических групп успешное наступление беременности после проведения ЭКО было ассоциировано с изначально высокими значениями экспрессии мРНК проапоптотического фактора PTEN в ткани эндометрия в период «окна имплантации». Отсутствие наступления беременности у пациенток с эндометриозом было связано с высокими показателями экспрессии мРНК анти-апоптотических факторов XIAP и HSP27.

Выводы. Особенности регуляции апоптоза в эндометрии в период «окна имплантации» непосредственно связаны с рецептивностью эндометрия и позволяют прогнозировать успех наступления беременности после проведения ЭКО.

* * *

ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ НЕУДАЧАХ ИМПЛАНТАЦИИ

Е.Е. Брагина

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

Успех имплантации определяется синхронизацией двух процессов, отсчет которых идет от овуляции — развитие эмбриона и созревание эндометрия. Синхронизация этих процессов определяет так называемое «окно имплантации». Во время фазы рецептивности наблюдаются изменения морфологии секреторных клеток. Данные по ультраструктуре секреторных клеток в идеальном 28-дневном естественном цикле человека получены Nikas (1999). На 16-й ДМЦ клетки приобретают выпуклую форму, на следующий день микроворсинки достигают максимального развития, становятся длинными и утолщенными, затем происходит набухание кончиков микроворсинок. На 19-й ДМЦ количество микроворсинок исчезает, на выпуклой апикальной поверхности неравномерно расположены короткие остаточные микроворсинки диаметром около 0,1—0,15 мкм, частично куполообразная апикальная поверхность секреторной клетки становится гладкой. Сформированные пиноподии на 20-й ДМЦ представляют собой гладкие мембранные выросты, становится видно нарушение межклеточных контактов. Ресничные клетки эпителия скрываются под поверхность пиноподимальных выростов. На 21-й ДМЦ высота пиноподий уменьшается, на апикальной мембране пиноподий появляются равномерно расположенные кончики микроворсинок диаметром около 0,8 мкм, поверхность становится морщинистой. На следующий день пиноподии исчезают, выявляются куполообразные секреторные клетки, апикальная поверхность которых покрыта микроворсинками, между клетками хорошо выражены межклеточные контакты. Изучение биопсийного материала эндометрия у женщин, в анамнезе которых неудачная имплантация эмбриона, позволила выявить ряд отличий от вышеописанного: задержка или акселерация времени формирования пиноподий, уменьшенное содержание пиноподий, гетерогенность клеточного состава, сохранение межклеточных контактов.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭНДОМЕТРИОПАТИИ

Э.В. Вартамян, К.А. Цатурова, Е.А. Девятова

ООО КВРТ «Дети из пробирики», Москва, Россия

В настоящее время отмечается неуклонный рост распространенности поражения эндометрия в популяции инфертильных женщин. Частота хронического эндометрита при бесплодном браке, по данным разных авторов (В.М. Сидельникова, 2010; Э.В. Вартамян, 2012; В.М. Зуев, 2014), колеблется от 67 до 92,6%. Полноценность трансформации эндометрия в «окно имплантации» — предиктор успеха реализации фертильности. Применение технологии цветового доплеровского кодирования (ЦДК) при проведении рутинного ультразвукового исследования (УЗ) органов малого таза у пациенток с бесплодием различного генеза предоставляет более полную информацию о состоянии микроциркуляции в бассейне маточных артерий, что особенно значимо в «окно имплантации». Использование данной технологии позволит избежать применения методов инвазивной диагностики (пайпель-биопсия, диагностическая гистероскопия, иммуно-гистохимическое исследование эндометрия) эндометриопатии в большинстве случаев.

Цель исследования — обосновать целесообразность рутинного применения метода ЦДК в «окно имплантации» на этапе планирования беременности у пациенток с бесплодием.

Материал и методы. Проспективное когортное исследование. Критерии включения: репродуктивный возраст, длительность бесплодия свыше 3 лет, бесплодие, связанное с органической патологией матки, невынашивание беременности. Для исследования отобраны 154 пациентки. 1-я группа (56) — бесплодие, ассоциированное с наличием эндометриоза, 2-я (34) — бесплодие, обусловленное наличием хронического эндометрита воспалительного генеза, 3-я (47) — с невынашиванием беременности, 4-я (17) — инфертильные пациентки с гипопла-

стической эндометриопатией. Всем женщинам на этапе обследования проводили УЗ органов малого таза на 19—24-й день овуляторного менструального цикла с применением технологии ЦДК и оценкой индекса резистентности (ИР) в маточных артериях (МА) с двух сторон, аркуатных (АА), радиальных (РА), базальных (БА) и спиральных артериях (СА).

Результаты. В 1-й группе достоверно чаще ($p < 0,05$) зарегистрированы следующие изменения гемодинамики матки: диффузное обогащение сосудистого рисунка миометрия за счет артериального компонента у 45 (80,4%), повышение ИР на уровне АА у 54 (96,4%), повышение ИР на уровне РА у 52 (92,9%) женщин, что связано с неоангиогенезом при эндометриоидном поражении матки. Во 2-й группе достоверно чаще ($p < 0,05$) зарегистрировано диффузное обеднение сосудистого рисунка миометрия за счет артериального компонента у 23 (67,6%), диффузное обогащение сосудистого рисунка миометрия за счет венозного компонента выявлено у 25 (73,5%) пациенток. В 3-й группе достоверно чаще ($p < 0,05$) отмечено значительное повышение ИР на уровне МА и АА — у 47 (100%) пациенток, а также изменение вида доплеровской огибающей на уровне МА, АА, РА — у 44 (93,6%): глубокая ранняя протодиастолическая выемка с нулевыми значениями скоростей кровотока зарегистрирована у 44 (93,6%), нулевые значения скоростей кровотока в фазу поздней диастолы у 35 (74,4%) женщин, что обусловлено наличием локальных и системных гемореологических нарушений, влекущих за собой активацию внутрисосудистого свертывания, и играющих первостепенную роль при невынашивании. В 4-й группе у 13 (76,5%) женщин не удалось выявить кровотока на уровне БА ($p < 0,04$), а отсутствие кровотока на уровне СА определялось у 17 (100%) пациенток ($p < 0,02$). Значимые изменения ИР на уровне МА, АА и РА в этой группе не выявлены.

Выводы. С учетом современных возможностей сканеров экспертного уровня, по характеру патологических изменений микроциркуляции в бассейне маточных артерий, с высокой

степенью точности можно установить генез патологических изменений эндометрия и судить о степени тяжести эндометриопатии, не прибегая к рутинному применению методов инвазивной диагностики.

* * *

НЕСОСТОЯТЕЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИЙ В ПРОГРАММАХ ЭКО: ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И РЕАБИЛИТАЦИЯ

В.М. Зуев, Е.А. Калинина, М.Т. Александров, Ю.И. Пиманчева

Кафедра акушерства и гинекологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Клиника репродуктивного здоровья «Арт-Эко», Институт физики твердого тела РАН, Москва, Россия

Морфофункциональное состояние эндометрия во многом определяет наступление и развитие беременности на всех ее этапах, течение родов и послеродового периода. Диагностика и восстановление нарушенной структуры и функции эндометрия способствуют повышению рождаемости.

Цель исследования — повышение эффективности реабилитации эндометрия в программах ЭКО.

Материал и методы. 360 женщин в возрасте 30—47 лет. Группа сравнения 15 здоровых женщин. Все (100%) пациентки прошли от 3 до 12 неудачных программ ЭКО и ПЭ. Использовали клинические и лабораторные методы: УЗИ и доплерометрия, цитоморфологические и иммуно-гистохимические, люминесцентную спектроскопию. В качестве лечения и реабилитации — фотоиммунная лазерная терапия. Критерии эффективности — нормированные спектральные показатели состояния эндометрия: пролиферации, микроциркуляции и оксигенации и метаболизма и наступление беременности.

Результаты. Как в основной, так и в группе сравнения интенсивность клеточной пролиферации в интактной коже и в эндометрии имели ундулирующий характер и изменялись в соответствии с днями менструального цикла: на 5—7-й день мен-

струального цикла составили $6-8 \times 10^6 \times 1,2 \times 10^7$, внутриматочные показатели на 70—80% ниже. В середине фазы пролиферации (8—10-й день) показатели увеличивались и составили в интактной коже $2,4-3,8 \cdot 10^7$, а внутриматочные — 50—90% от них, в конце фазы пролиферации (11—13-й день) в интактной коже — $6-8 \cdot 10^7$, а внутриматочные выше таковых на 30—60%. Перед менструацией (за 1—3 дня) показатели резко уменьшались на 30—60%. Представленные данные коррелировали с толщиной эндометрия при УЗИ от 2—5 мм (5—7-й день цикла) до 9—15 мм (21—22-й ДМЦ). У женщин с хроническим эндометритом показатели пролиферации были меньше в 2—5 раз. Показатели оксигенации и микроциркуляции у здоровых были одинаковыми на протяжении всего менструального цикла — 1,1—1,5 отн.ед., а у женщин с хроническим эндометритом на 10—50% ниже, что трактовали как гипоксию эндометрия. При этом биофотометрические показатели составляли 0,8—1,4, что трактовали как наличие фиброзных изменений ($1,4 \pm 10\%$), либо изменение оптических характеристик крови в условиях снижения ее оксигенации (гипоксия эндометрия). Указанные параметры оксигенации и сопутствующей ей микроциркуляции эндометрия в значительной степени восстанавливались на фоне фотоиммунной лазерной терапии. Именно в этих случаях у женщин с хроническим эндометритом наступала беременность (42%).

Выводы. Таким образом, восстановление микроциркуляции и оксигенации эндометрия (восстановление эхо-структуры и толщины эндометрия, кровотока в магистральных артериях матки и сосудах эндометрия, его функциональной активности) в значительной степени способствуют реабилитации репродуктивной функции женщин. Полученные результаты свидетельствуют также и о негативной роли гипоксии эндометрия (ишемии матки) в имплантации и неразвивающейся беременности.

* * *

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

А.А. Феоктистов¹, Д.А. Ниаури², В.Н. Эллиниди³,
Д.М. Обидняк¹

¹Группа компаний «Мать и Дитя»,²Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии; ³ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Несмотря на интенсивное развитие репродуктивной медицины и эмбриологии, показатели эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) остаются стабильными и не превышают 42% в общемировой практике. В настоящее время неэффективную имплантацию все чаще ассоциируют с патологией эндометрия и, как следствие, — нарушением его рецептивности. Одним из таких патологических состояний является хронический эндометрит. По данным различных литературных источников, частота хронического эндометрита составляет от 2 до 46% в общей популяции, а среди женщин, страдающих бесплодием, — 12—26%. Роль хронического эндометрита в нарушении процесса имплантации и развитии бесплодия также дискутируется. В этом контексте представляет интерес исследование роли хронического эндометрита на успешность программы ВРТ в группе пациенток с повторным неэффективным применением ВРТ.

Цель исследования — определить распространенность хронического эндометрита среди пациенток с повторным неэффективным применением ВРТ, а также оценить влияние комплексного лечения хронического эндометрита на успешность имплантации.

Материал и методы. В исследование включены 446 женщин до 42 лет с двумя и более неэффективными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в анамнезе. Средний возраст пациенток составил $36,6 \pm 1,5$ года. Первичное бесплодие встречалось в 2 раза реже вторичного и отмечено у 33,8% женщин. Длительность бесплодия в среднем составила $8,8 \pm 3,9$

года. Среднее количество неэффективных попыток ВРТ у исследованных женщин составило 4,7 (варьировало от 2 до 13). Всем пациенткам в раннюю пролиферативную фазу выполнялась биопсия эндометрия (прицельная во время диагностической гистероскопии — 43,6% или пайпель-биопсия — 56,4%) с последующим комплексным гистологическим и иммуногистохимическим исследованием. По совокупности маркеров воспаления, степени выраженности лимфоидной инфильтрации и склеротических изменений определялась степень активности процесса. В соответствии с полученными данными все пациентки с верифицированным хроническим эндометритом получали разработанную нами комплексную терапию, включающую терапию антибиотиками широкого спектра действия, противовоспалительную, иммуномодулирующую и физиотерапию. При определении аутоиммунного характера воспаления назначались препараты человеческого иммуноглобулина. Эффективность проводимого лечения оценивалась по частоте наступления клинической беременности.

Результаты. По данным иммуногистохимического исследования выраженный хронический эндометрит верифицирован в 67%. Из них у 13,8% исследуемых пациенток хронический эндометрит сочетался с наличием железисто-фиброзного полипа эндометрия. Особую группу составили женщины с формированием лимфоидных фолликулов и аутоиммунного характера воспаления — 15%. После комплексного лечения хронического эндометрита программа ЭКО или ЭКО/ИКСИ проведена у 346 женщин. Частота наступления беременности составила 47,7%. Согласно полученным данным, наиболее неблагоприятным вариантом течения является выраженный хронический эндометрит с формированием лимфоидных фолликулов и аутоиммунным характером воспаления — в этой группе клиническая беременность отмечена лишь у 38,7% женщин, причем в большинстве случаев (66%) беременность перестала развиваться на сроке до 12 нед.

Выводы. Распространенность хронического эндометрита в группе пациенток с повторным неэффективным применением

ВРТ составила 67%, что существенно выше, чем в общей популяции; верификация выраженного хронического эндометрита, а также выявление в эндометрии лимфоидных фолликулов и аутоиммунного характера воспаления являются неблагоприятными прогностическими признаками в отношении наступления и вынашивания беременности; комплексная терапия хронического эндометрита повышает эффективность программ ВРТ.

* * *

ПЕРВИЧНЫЕ КОЛОНИИ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ КЛЕТОК КАК МОДЕЛЬ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ И ЦИТОКИНОВ В ПЕРИОД ИМПЛАНТАЦИИ

**Д.М. Рихмаер¹, А.В. Хованкина¹, Ю.В. Поттириди¹,
Л.М. Межевикина², Г.Ю. Косовский¹**

¹ФГБНУ «Центр экспериментальной эмбриологии и репродуктивных биотехнологий», Москва, Россия; ²ФГБНУ «Институт биофизики клетки Российской академии наук», Пушкино, Россия

В раннем эмбриогенезе активируется огромное количество регуляторных молекул, обеспечивающих как эмбриональное, так и эндометриальное развитие, межклеточные взаимодействия, пролиферативную активность, апоптоз и дифференцировку клеток, а также синхронизацию между стадией развития эмбриона и степенью готовности матки к имплантации. Среди регуляторных молекул огромное значение на этом этапе развития имеет эндометриальный цитокин LIF (*Leukemia Inhibitory Factor*) — один из основных регуляторов децидуальной реакции матки (Nagy и соавт., 2003; Kimber, 2005; Novatny и соавт., 2009; Aghajanova и соавт., 2010). Этот фактор и его синтетические аналоги применяются для коррекции и лечения некоторых форм бесплодия, связанных с нарушениями функции эндометрия человека. Ранее мы обнаружили бинарный механизм действия цитокина LIF мыши и человека на доимплантационные эмбрионы и клеточные культуры *in vitro* (Серышева и соавт.,

2002; Борисова и соавт., 2009; Mezhevikina и соавт., 2011). Оказалось, что молекулы LIF связываются на клеточной поверхности как с мембранными рецепторами (LIF-R и gp130), так и липидным матриксом, что приводит к увеличению проводимости мембран для воды и электролитов (Серышева и соавт., 2002; Борисова и соавт., 2009). В присутствии LIF усиливаются процессы хетчинга (выход бластоцисты из оболочки — *zona pellucida*) и образования первичных колоний, представляющих собой единую популяцию взаимодействующих клеток внутренней клеточной массы (ВКМ) и трофобласта (ТБ) (Межевикина и соавт., 2006; Mezhevikina и соавт., 2011). Такие колонии являются удобными и достаточно простыми моделями для исследования механизмов действия факторов пролиферации и дифференцировки в период имплантации.

Цель исследования — оценка характера распределения клеток ВКМ и ТБ после выхода бластоцисты из *zona pellucida* и образования первичных колоний в условиях пролонгированного культивирования *in vitro*. Плюрипотентный потенциал первичных эмбриональных клеток ВКМ и ТБ выявляли по активности эндогенных щелочных фосфатаз и транскрипционного фактора Nanog.

Материал и методы. Использовали мышей инбредных линий 129/Sv (коллекция лаборатории генетики НЦ биомедицинских технологий РАМН, питомник Светлые горы), NMRI и C57Bl/6 (питомник филиала Института биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Пущино), SHK (питомник «Центральный», ст. Крюково). Лабораторные мыши содержались в виварии Института биофизики клетки РАН в условиях нормативных требований к содержанию и кормлению экспериментальных животных. Выделение эмбрионов на стадии бластоцисты. Для выделения большого количества бластоцист использовали метод стимуляции самок с помощью гонадотропных гормонов: 10 ед. подкожно фолликулостимулирующего Фоллимаг («Мосагроген», Россия) и 10 ед. внутрибрюшинно хорионического гонадотропи-

на человека (чХГ, Московский эндокринный завод, Москва). Гормоны вводили с интервалом 52 ч во второй половине дня. После введения чХГ самок подсаживали к самцам из расчета 1:1 и утром следующего дня определяли самок с копулятивными пробками. День обнаружения пробки считали первым днем беременности. Бластисты выделяли из рогов матки на 4-й день беременности. Морфологический анализ бластоцист проводили под инвертированным микроскопом IX-70 («Olympus», Япония). *Среды.* Для выделения и культивирования бластоцист использовали модифицированную среду Виттена (МСВ) с органическим буфером HEPES для стабильного поддержания постоянного уровня pH при работе с бластоцистами на открытом воздухе (Nagy и соавт., 2003). *Культивирование бластоцист.* Бластисты культивировали 4-х луночных эмбриологических чашках Петри («Nunc», Нидерланды) в CO₂-инкубаторе MCO-15AC («Sanyo», Япония) при 37 °С и атмосфере 5% CO₂. Длительность культивирования в МСВ составляла от 7 до 14 сут. После выхода бластоцист из *Z. pellucida* в МСВ дополнительно вносили 10% фетальной сыворотки коров («Sigma», США). *Биологические эффекты.* Использовали рекомбинантные белки со свойствами цитокина LIF мыши («Sigma», США) и человека («PeproTech.Inc.», США, Канада) в концентрации 10 нг/мл культуральной среды. Развитие эмбрионов оценивали по эффективности хетчинга, количеству клеток ВКМ и ТБ в бластоцистах, размерам внутренней полости и первичной колонии. Расчетные данные получали с помощью компьютерной программы PhotoM. В первичных колониях выявляли эндогенную щелочную фосфатазу (ЭЩФ) по методу А. Лойда (Лойд, 1982) и экспрессию транскрипционного фактора стволовых клеток Nanog. *Выявление ЭЩФ.* Бластисты и первичные колонии фиксировали в охлажденном ацетоне, после чего инкубировали с а-нафтол-AS-фосфатом (ICN, США) и красителем ВВ синим прочным (ICN, США) в течение 1 ч при 37 °С в CO₂-инкубаторе. Субстрат а-нафтол-AS-фосфат растворяли в количестве 5,0 мг в

0,25 мл ДМСО, добавляли 25 мл деионизированной воды (milliQ) и 25 мл буфера Трис-НСl (рН 8,5). В этот раствор вносили 25,0 мг красителя ВВ синего прочного и фильтровали его через нитроцеллюлозные фильтры с диаметром пор 0,6 мкм. Раствор цитохимического красителя использовали сразу же после приготовления. *Определение фактора транскрипции Nanog.* Колонии клеток ВКМ и ТБ фиксировали охлажденным ацетоном, обрабатывали раствором первичных моноклональных антител мыши («Sigma», США) против белка Nanog в разведении 1:500 и оставляли на ночь в холодильнике при 4 °С. После тщательной отмывки фосфатным буфером колонии инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч со вторичными козьими антителами против иммуноглобулинов мыши, конъюгированными с флуоресцентным красителем FITC (ИМТЭК, Россия) в разведении 1:300. После чего препараты заключали под покровное стекло в раствор глицерина и фосфатного буфера (1:1), анализировали под инвертированным микроскопом Axiovert 40CFL («Zeiss», Германия) при длине волны 488 нм. Клетки, продуцирующие Nanog, при микроскопировании дают зеленое свечение. *Исследование фосфоинозитольной PI-системы.* Для блокирования PLC использовали 0,5, 1, 5 и 10 мкМ U73122 (Biomol), для подавления активности PKC — 0,5, 5 и 10 мкМ BisII («Sigma»). В качестве активатора PKC использовали форболовый эфир (Fluka) в концентрациях 1, 10 и 50 нМ. *Статистическая обработка результатов.* Вычисляли средние арифметические значения и средние квадратичные отклонения по компьютерным программам Sigma Plot и Microsoft Office Excel. Для оценки статистически значимых различий в группах сравнения использовали критерий соответствия Стьюдента.

Результаты. Разработанный нами метод пролонгированного культивирования ранних эмбрионов инбредных мышей в МСВ с добавлением в среду 10 нг/мл рекомбинантного цитокина LIF мыши и человека обеспечивает высокую эффективность хетчинга на 2-е сутки культивирования, способствует

формированию первичных колоний на 5—7-е сутки культивирования. У разных линий мышей (NMRI, SHK и 129/Sv) хетчинг происходит через 48 ч культивирования бластоцист в МСВ с LIF и без добавления LIF. Присутствие этого фактора в культуральной среде положительно влияет на эффективность выхода бластоцист из з. *pellucida*, но не ускоряет по времени сам процесс. Следует отметить, что не более 20—30% бластоцист указанных выше линий могут самостоятельно осуществлять хетчинг в МСВ без LIF. Потеря способности выходить из блестящей оболочки является существенным нарушением и свидетельствует о том, что такие бластоцисты не могут имплантироваться в матку и продолжать свое развитие. Таким образом, хетчинг является необходимым условием для успешного формирования первичных колоний в течение 5—7 сут культивирования бластоцист *in vitro*. В этот период важна активность клеток ТБ, которые первыми прикрепляются к субстрату, распластываются и образуют монослой в виде подложки для последующего развития центральной группы клеток ВКМ. При выявлении в первичных колониях активности ЭЩФ окрашиваются только клетки ВКМ (10—12 мкм), которые локализуются, как правило, в центре колонии в виде плотной компактной группы. Полярные клетки ТБ, расположенные по периферии колонии, не обнаруживают активности ЭЩФ. Несмотря на отсутствие ЭЩФ, у них выявляется позитивная реакция на фактор транскрипции стволовых клеток Nanog, что может свидетельствовать о потенциальной способности к цитодифференцировкам (Chambers и соавт., 2003; Mitsui и соавт., 2003). В источниках литературы есть много свидетельств о выделении на стадии бластоцисты у животных и человека LIF-зависимых линий столовых клеток (Rossant, 2001; Vuesker и соавт., 2010; Hanna и соавт., 2010). Усиление продукции транскрипционного фактора Nanog используют в трансгенных конструкциях как прием для поддержания стабильности стволовых клеток мыши и человека, повышения их потенциала к различным дифференцировкам (Chambers и со-

авт., 2003; Mitsui и соавт., 2003). Известно также, что высокая активность этого фактора сдвигает дифференцировку клеток ВКМ в направлении внезародышевой энтодермы (Mitsui и соавт., 2003). Схожие процессы происходят с клетками ВКМ в составе целого эмбриона в зависимости от места их расположения и локальных взаимодействий с клетками ТБ (Tam, Zhou, 1996). В некоторых клетках ВКМ обнаруживается экспрессия фактора Nanog, типичного для плюрипотентных клеток эпибласта, в других — Gata6, более характерного для первичной внезародышевой энтодермы (Chazaud и соавт., 2006). Первичные колонии как модели позволяют объективно оценивать судьбу клеток ВКМ и ТБ под влиянием регуляторных факторов и биологически активных молекул, изучать молекулярные и клеточные механизмы, ответственные за пролиферацию, дифференцировку и гибель клеток в период имплантации. Такая модель удобна для проведения цитоиммунохимических исследований, оценки экспрессии генов, конфокальной микроскопии. Более того, первичные колонии клеток ВКМ и ТБ на стадии бластоцисты могут служить надежными источниками для выделения новых линий клеток для медико-биологических исследований, клеточной терапии и трансплантологии.

Выводы. Ингибирование основных компонентов PI сигнализации, протеинлипазы C (PLC — U73122) и протеинкиназы C (PKC — BisII) на стадии бластоцисты приводит к сдвигу по времени начала кавитации, доза-зависимому снижению скорости кавитации, а также задержке бластоцист в блестящей оболочке. Потеря бластоцистой способности выходить из блестящей оболочки является существенным нарушением и свидетельствует о том, что такие бластоцисты не смогут имплантироваться в матку и продолжать свое развитие. Эндогенный LIF регулирует эти процессы.

* * *

ОСОБЕННОСТИ ИМПЛАНТАЦИИ ПРИ МИОМЕ МАТКИ В ПРОГРАММАХ ВРТ

В.Ю. Смольникова¹, Е.А. Калинина¹, А.Е. Мартынова²

¹ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова», Москва, Россия; ²Центр планирования семьи и репродукции, Москва, Россия

Влияние миомы матки на результаты программы ЭКО до сих пор изучено недостаточно. Подслизистые и интрамуральные миомы, деформирующие полость матки, снижают частоту наступления беременности в программе ЭКО. Тем не менее остается неопределенным влияние интерстициальных миом, не деформирующих полость матки, на результат программ ВРТ.

Цель исследования — изучить результативность программы ЭКО у женщин с миомой матки и перенесших миомэктомию в зависимости от морфофункционального состояния эндометрия.

Материал и методы. Изучены морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия у 52 пациенток с интрамуральной миомой матки (или в сочетании с субсерозной миомой) до 4 см в диаметре без деформации полости матки, 53 пациенток после лапароскопической миомэктомии (по поводу интрамуральной миомы матки) без вскрытия полости матки, 53 женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия без патологии миометрия.

Результаты. Частота наступления беременности в 1-й группе составила 23,1%, во 2-й — 30,2%, в контрольной — 41,5%. При этом статистически достоверным было снижение частоты наступления беременности в группе с миомой матки по сравнению с контролем. Частота имплантации составила 11,9, 16,2 и 23,9% соответственно, при этом частота имплантации в контрольной группе была достоверно выше, чем в группе с миомой матки и после миомэктомии. Для пациенток с удачной попыткой ЭКО характерны более высокий уровень клеток, содержащих зрелые пиноподии, более высокая экспрессия прогестероновых рецепторов в строме эндометрия, менее выраженная

экспрессия эстрогеновых рецепторов в поверхностном эпителии и железах.

Выводы. У пациенток, перенесших лапароскопическую миомэктомию перед программой ЭКО, частота наступления беременности сопоставима с таковой у пациенток, не имеющих миомы матки, что подтверждает необходимость миомэктомии при интрамуральных узлах диаметром 4 см и более. Необходимо углубленное исследование, включающее определение более широкого спектра маркеров, с целью изучения механизмов влияния миомы матки на рецептивность эндометрия.

* * *

ОСОБЕННОСТИ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ЭНДОМЕТРИЯ К ПРОГРАММАМ ВРТ

**К.Г. Серебrenникова^{1,2}, Е.П. Кузнецова³, А.С. Ишук³,
Д.Р. Агьямова², Т.В. Иванова²**

¹ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России;

²ФГБУ «Центральная клиническая больница РАН»; ³БУЗ УР «1 РКБ» МЗУР, Москва, Россия

Прегравидарная подготовка женщины в значительной мере определяет течение беременности и перинатальный исход. Эффективность результатов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов во многом зависит не только от функционально полноценного эмбриона, но и от правильно функционирующего эндометрия, необходимого для имплантации и вынашивания беременности. По данным литературных источников, второе место в структуре внутриматочной патологии у женщин, проходящих программы ВРТ, занимают гиперпластические процессы эндометрия, которые могут достигать до 55% случаев. Эндометрий представляет собой гормонально-зависимую ткань как на уровне функционального, так и базального слоев. Нормальное развитие эндометрия и его циклические изменения зависят не только от секреции эстрогенов и прогестерона, но и от экспрессии рецепторов к ним. Комплекс-

ная дифференцированная подготовка эндометрия с учетом экспрессии рецепторов позволяет повысить эффективность лечения бесплодия методами ВРТ.

Цель исследования — подготовка эндометрия у женщин перед проведением процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Материал и методы. Нами было проведено проспективное исследование 87 женщин с бесплодием в возрасте от 23 до 46 лет. Средний возраст пациенток составил $33,52 \pm 5,1$ года. После проведения комплексного обследования, включающего анамнестические данные, клинико-лабораторные показатели, гормональный профиль на 2—3-й день менструального цикла, УЗИ органов малого таза на 5—7-й день менструального цикла, диагностическую гистероскопию и лапароскопию в первую фазу менструального цикла, пайпель-биопсию эндометрия на 7—11-й день менструального цикла, пациентки были разделены на три группы. 1-я группа ($n=33$) — пациентки в возрасте до 34 лет (средний возраст составил $29,09 \pm 3,5$ года); 2-я группа ($n=27$) — пациентки в возрасте от 35 до 39 лет (средний возраст $37,1 \pm 2,8$ года); 3-я группа ($n=27$) — пациентки старше 40 лет (средний возраст $41,7 \pm 3,1$ года). Всем пациенткам в программе подготовки к ВРТ было проведено иммуногистохимическое исследование эндометрия. По результатам гистологического заключения была проведена комплексная этиотропная, иммуномодулирующая, антиоксидантная и противовоспалительная терапия, физиотерапия (переменное магнитное поле, электрофорез цинка с гальваническим током, электрофорез цинка СМТ током с 4—5-го дня цикла, 15—30 процедур). В качестве гормонального лечения, согласно полученным результатам морфологического исследования, был рекомендован диеногест (ДНГ) в дозе 2 мг в сутки перорально в непрерывном режиме в течение 3 мес. Оценка эффективности лечения проводилась путем контрольной пайпель-диагностики эндометрия на 7—11-й день менструального цикла. После окончания патогенетической терапии, при положитель-

ных результатах, пациенткам было проведено лечение бесплодия методами ВРТ.

Результаты. До начала лечения у всех пациенток была диагностирована гиперплазия эндометрия. В сочетании с хроническим эндометритом у 64%. После проведенного лечения отмечалась положительная динамика во всех трех группах. В 1-й группе снизилась частота гиперплазии эндометрия со 100 до 3,2%. Во 2-й группе — до 28,5%. В 3-й группе не были выявлены патологические признаки гиперплазии эндометрия. На втором этапе комплексной терапии проводилось лечение методами ВРТ с использованием как антагонистов, так и агонистов. Пункция яичников проводилась на 12—14-й день цикла, перенос эмбрионов на 18—19-й день менструального цикла соответственно. Для поддержки лютеиновой фазы цикла использовался 17β-эстрадиол в виде геля в дозе от 1 до 2 мг в сутки (учитывая наличие секреторной и пролиферативной гипоплазии эндометрия по результатам контрольного гистологического исследования); дидрогестерон в дозе от 20 до 40 мг в сутки или микронизированный прогестерон 200—400 мг в сутки. Введение препаратов продолжалось до дня определения β-чХГ в сыворотке крови и по показаниям при подтверждении беременности до 8—10-й нед. В результате терапии клиническая беременность наступила у 42,42% пациенток 1-й группы, 29,63% — 2-й и у 18,5% — 3-й группы.

Выводы. Подготовка эндометрия у женщин перед процедурой ЭКО, включающее комплексную терапию (этиотропная, иммуномодулирующая, антиоксидантная и противовоспалительная терапия, физиотерапия) в сочетании с диеногестом в дозе 2 мг, а в последующем применением 17β-эстрадиола, показала свою высокую эффективность, которая подтверждена как морфологически (пайпель-диагностика эндометрия), так и клинически (наступление беременности в 31,03%). Таким образом, данная терапия может быть использована в практике акушера-гинеколога при подготовке пациенток к лечению бесплодия методами ВРТ.

* * *

НОВЫЙ НЕГОРМОНАЛЬНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ТОНКОГО ЭНДОМЕТРИЯ В ПРОЦЕССЕ ПОДГОТОВКИ ПАЦИЕНТОК К ПРОГРАММЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

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

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

Для достижения беременности необходимо сочетание нормального эмбриона с высоким потенциалом имплантации и рецептивного эндометрия. Недостаточная толщина эндометрия является одной из причин сниженной частоты наступления беременности. Считается, что толщина эндометрия менее 7 мм (в период «окна имплантации») приводит к резкому снижению частоты наступления имплантации эмбрионов. Поэтому подготовке эндометрия в циклах ЭКО уделяется большое внимание. Методы лечения, направленные на увеличение толщины эндометрия в программах ЭКО, включают интенсивное назначение препаратов эстрогенов и прогестерона, назначения аспирина, хирургические вмешательства, физиотерапевтические процедуры. Однако, как показывает практика, не всегда такие методы приводят к желаемым результатам и возникает необходимость поиска новых альтернативных подходов к решению проблемы тонкого эндометрия.

Цель исследования — 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 постепенное увеличение толщины базального и функционального слоев эндометрия. Действие CO_2 связано с его сосудорасширяющим действием. Известно, что локальное воздействие CO_2 на ограниченный участок тканей сопровождается увеличением объемного кровотока, повышением скорости экс-

тракции кислорода крови тканями и усилением метаболизма, восстановлением рецепторной чувствительности, усилением репаративных процессов и активацией фибробластов. Азот в организме является одним из основных биогенных элементов, входящих в состав важнейших веществ живых клеток, белков и нуклеиновых кислот, входит в состав белков (16—18% по массе), аминокислот, нуклеопротеидов, гемоглобина и др. Показания к использованию технологии орошения тонкого эндометрия в процессе подготовки к ЭКО. 1. Первичное или вторичное бесплодие различного генеза, требующее проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) при наличии диагностированного нарушения роста эндометрия (тонкий эндометрий). 2. Наличие тонкого эндометрия у женщин, выявленное во время подготовки цикла ЭКО. 3. Отсутствие роста эндометрия (тонкий эндометрий) в цикле ЭКО перед переносом эмбрионов. 4. Отсутствие достаточного роста эндометрия под воздействием медикаментозного или физиотерапевтического лечения.

Материал и методы. Толщина эндометрия (УЗИ) измерялась однократно перед первым орошением эндометрия газовой смесью. Затем на 7, 9 и 11-й дни менструального цикла проводилось орошение эндометрия ($\text{CO}_2 + \text{N}_2$) и перед каждым последующим орошением на УЗИ измерялась и фиксировалась толщина эндометрия для мониторинга роста слизистой под воздействием лечения. Техника орошения эндометрия представляет собой введение в полость матки через стандартный внутриматочный катетер газовой смеси ($\text{CO}_2 + \text{N}_2$) из баллончика под давлением 1,3 атм в объеме 6—8 мл. Заполняя полость матки, газовая смесь воздействовала на эндометрий, благодаря чему происходит усиление кровоснабжения в слизистой полости матки и стимуляция роста эндометрия. В исследование были включены 160 пациенток репродуктивного возраста с первичным или вторичным бесплодием и наличием «тонкого» эндометрия, не отвечающие на гормональную стимуляцию, проведенную в циклах за 3—4 мес до начала исследования. Всем пациенткам вы-

полнялось клинико-лабораторное исследование, трансвагинальное ультразвуковое сканирование, доплерометрия и выборочно биопсия эндометрия. Для определения различий по толщине эндометрия в исследуемой и контрольной группах применяли метод сравнения параметров по Стьюденту с использованием статистической программы WinPeri. Разницу считали значимой при $p < 0,05$. В основной группе были обследованы 130 женщин с клинически подтвержденным диагнозом «бесплодие 1 или бесплодие 2, тонкий эндометрий». В контрольной группе были взяты 30 женщин с аналогичными диагнозами, у которых не проводилось орошение эндометрия.

Результаты. При проведении первого УЗИ с орошением эндометрия газовой смесью (основная группа 130 женщин) до начала проведения газового орошения эндометрия, толщина последнего варьировала у различных пациенток от 2,7 до 6,8 мм (толщина в среднем составила $4,71 \pm 0,98$ мм). Через 2 дня после первого орошения в этой группе толщина эндометрия увеличилась на 2,3—3,2 мм и в среднем составила $6,32 \pm 0,96$ мм. Через 2 дня после второго орошения — она возростала еще на 1,1—1,5 мм (средняя толщина $7,36 \pm 0,98$ мм), а после третьего орошения толщина эндометрия в данной группе составила от 6,5 до 12,8 мм (в среднем $9,18 \pm 1,23$ мм). В контрольной группе (30) без орошения эндометрия газовой смесью на 7-й день менструального цикла толщина эндометрия составляла в среднем $4,30 \pm 0,68$ мм (от 3,4 до 5,7 мм). К 13—15-му дням цикла толщина эндометрия находилась только в пределах от 4,6 до 7,1 мм (средняя толщина $5,98 \pm 0,66$ мм). Только у 7 из 30 пациентов толщина эндометрия в группе без орошения смесью газов достигала свыше 6,5 мм на 14-й день цикла.

Выводы. Таким образом, в результате трехкратного введения газовой смеси наблюдалось значительное увеличение толщины эндометрия по сравнению с контрольной группой (средняя толщина $9,18 \pm 1,23$ и $5,98 \pm 0,66$ мм соответственно; $p < 0,05$). Ни в одном случае введения газовой смеси у пациенток каких-либо неприятных ощущений в области органов малого таза и

появления побочных явлений не наблюдалось. Метод орошения эндометрия с целью стимуляции роста эндометрия показал себя достаточно простым и безопасным. Данный метод является видом амбулаторного лечения, при котором пациент не нуждается в нахождении в стационаре. Метод использования трехкратного орошения полости матки специальной смесью газов CO_2 и N_2 можно рекомендовать в качестве способа подготовки эндометрия к последующим переносам эмбрионов у пациенток с неуспешными попытками ЭКО, причиной которых явилось нарушение имплантации, обусловленное тонким эндометрием.

★ ★ ★

КРИОКОНСЕРВАЦИЯ

МОДИФИКАЦИЯ КРИОПРОТЕКТАНТА ЯИЧНЫМ ЖЕЛТКОМ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ СПЕРМАТОЗОИДОВ

**Е.Ю. Симоненко, В.А. Твердислов, А.А. Григорьева,
С.А. Яковенко, С.Б. Гармаева**

МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

В процессе криоконсервации спермы сперматозоиды, вследствие различных причин (холодовой шок, осмотический шок, механические воздействия на мембраны), повреждаются, что влияет на их подвижность и морфологические показатели. Причем подвижность и оплодотворяющая способность сперматозоидов после криоконсервации уменьшаются в широких пределах в среднем на 30—70%. Для защиты клеток от повреждений при криоконсервации используют криопротекторы с различными механизмами действия, однако фертильность спермы после заморозки—разморозки существенно снижается. Одним из наиболее эффективных способов повышения выживаемости сперматозоидов является добавление яичного желтка в криопротектор, как было показано на сперме животных. Механизм действия желтка, эффективность его применения при криоконсервации спермы человека, а также различные аспекты процедуры модификации криопротектантов яичным желтком остаются в значительной степени неизвестными.

Цель исследования — разработка оптимальной схемы модификации криопротектанта яичным желтком для последующего хранения спермы и исследование влияния яичного желтка на фертильность и морфологию сперматозоидов после криоконсервации.

Материал и методы. Был разработан протокол приготовления базового раствора эмульсии желтка (egg yolks from chicken, SIGMA, SpermWash Medium, SAGE; 3:37 по массе) с использованием ультразвуковой ванны (35 кГц, 10 мин) и последующего центрифугирования (3000 об/мин, 10 мин). Базовый раствор (24,7 мг/мл) добавлялся в SpermFreeze (Sage). Для оценки параметров сперматозоидов применялись рутинные методы клиники АльтраВита: оценка концентрации и подвижности с помощью камеры Маклера; оценка морфологических характеристик с помощью предварительно окрашенных стекол (метиленовый синий и крезоловый фиолетовый) по критериям Крюгера. Криоконсервация образцов проводилась по стандартному протоколу медленной заморозки с использованием криопротектора SpermFreeze (Sage) и по измененному протоколу с использованием модифицированного криопротектора; быстрая разморозка при 37 °С. Работа проводилась на 52 эякулятах доноров и пациентов с нормозооспермией. Для каждого образца исследовалась как нативная, так и очищенная (отмытая в градиенте) сперма. При статистической обработке данных приведены средние значения и стандартные отклонения для всех серий экспериментов; уровень статистической значимости различий был определен как $p \leq 0,05$.

Результаты. В результате анализа подвижностей типа a+b на 20 образцах спермы (до заморозки, после заморозки: контроль, с криопротектантом без желтка, с добавлением желтка различных концентраций) было выяснено, что эффективность модификации криопротектанта яичным желтком увеличивается с ростом концентрации яичного желтка в криопротекторе до концентрации 1,7 мг/мл, причем жизнеспособность сперматозоидов с подвижностью a+b повышается на 20% по сравнению с криопротектантом без желтка. При дальнейшем увеличении концентрации желтка показатели подвижности не меняются. Для дальнейших исследований, исходя из удобства приготовления и проведения исследований, были выбраны концентрации из рабочего диапазона 2,8 и 5,6 мг/мл. На 32 образцах были

проанализированы дефекты различных структур клеток (процентная доля гамет с дефектом шейки, дефектом хвоста, наличием цитоплазматической капли) при криоконсервации по стандартному протоколу и с модифицированным желтком криопротектантом. Оценка морфологии клеток показала, что после заморозки с добавлением яичного желтка в криопротектант (5,6 мг/мл), процентная доля сперматозоидов с дефектом шейки уменьшилась на 7% ($p \leq 0,04$), с дефектом хвостовой части уменьшилась на 6% ($p \leq 0,05$), а также уменьшение цитоплазматических капель до 15% ($p \leq 0,05$). Выявлено, что добавление яичного желтка в криопротектор в разной степени уменьшает все рассмотренные повреждения клеток при криоконсервации. В отсутствие желтка повышается доля как дефектов шеек, так и число разрушенных клеток, что говорит о сильном повреждении клеток при заморозке с глицеролсодержащими криопротектантами. В целом доля морфологически нормальных клеток повышается на 17% в присутствии желтка.

Выводы. Предложенная в работе схема модификации криопротектанта яичным желтком в концентрации 5,6 мг/мл показала положительное влияние добавления желтка на сохранность фертильных сперматозоидов с нормальными типами подвижности, а также повышает долю морфологически нормальных клеток после криоконсервации.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №14-50-00029).

* * *

АПОПТОЗ СПЕРМАТОЗОИДОВ И КРИОКОНСЕРВАЦИЯ

Е.Е. Брагина^{1,2}, Е.А. Арифудин¹

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

Понижение температуры при охлаждении образцов спермы или повышение температуры при оттаивании сопровождается генерацией внутриклеточных активных форм кислорода

(АФК), повышением уровня перекисного окисления липидов и фрагментацией ядерной ДНК, что является проапоптотическими факторами. Аналогичные эффекты вызывают процедуры предобработки сперматозоидов (очистка от сопутствующих клеток методом swim-up или центрифугирование), а также токсическое действие криопротекторов. Перечисленные факты означают, что наиболее вероятной причиной снижения фертилизационной способности сперматозоидов при криоконсервации является оксидативный стресс, вызванный избыточной генерацией АФК. Митохондриально направленный антиоксидант нового поколения SkQ1 представляет собой липофильный катион (ион Скулачева, трифенилфосфоний), соединенный через насыщенный углеводородный фрагмент с антиоксидантом пластохиноном. Проникая в митохондрии, SkQ1 снижает уровень АФК и является ингибитором апоптоза (Severina и соавт., 2013). Добавление малых концентраций SkQ1 при инкубации сперматозоидов предотвращает экспрессию маркера апоптоза фосфатидилсерина на поверхности сперматозоидов и снижает вызванные криоконсервацией ультраструктурные нарушения акросомы и хроматина.

* * *

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДЛЕННОГО ЗАМОРАЖИВАНИЯ И ВИТРИФИКАЦИИ ЭМБРИОНОВ

**К.В. Краснопольская, Н.И. Сесина, Г.В. Бадалян,
Я.А. Черкезов, В.Н. Ивахненко, Н.И. Митраков**

МОНИИАГ, Москва, Россия

Современные технологии криоконсервации позволяют сохранить «лишние» эмбрионы хорошего качества, которые остаются после переноса в свежих циклах ЭКО, что дает возможность при проведении последующих переносов эмбрионов обходиться без стимуляции яичников и пункции фолликулов. Благодаря этому можно избежать риска, связанного с осложнениями стимуляции и пункции, а также увеличить кумулятив-

ную частоту наступления беременности и снизить экономические затраты. Для криоконсервации эмбрионов используют две технологии, которые прочно утвердились в арсенале средств вспомогательной репродукции — медленное замораживание (МЗ) и витрификация. Оба метода с момента внедрения в клиническую практику прошли множество модификаций для повышения их эффективности, оцениваемой по влиянию на выживаемость размораживаемых эмбрионов и на их способность к имплантации при последующем переносе в полость матки. Многие специалисты указывают на увеличение выживаемости эмбрионов после размораживания и частоты наступления беременности в криопротоколах программ ЭКО при использовании витрификации вместо МЗ.

Цель исследования — сопоставить влияние методов медленного замораживания и витрификации на выживаемость размораживаемых эмбрионов и частоту наступления беременности при их использовании в программах ЭКО с учетом возраста пациенток и стадии развития эмбрионов в момент их криоконсервации.

Материал и методы. Проведен анализ результатов 815 циклов замораживания/размораживания эмбрионов, полученных от 675 женщин в возрасте 23—42 лет, проходивших лечение с применением ЭКО. Сравнивавшиеся методы медленного замораживания и витрификации были использованы соответственно в 670 (82,2%) и 145 (17,8%) выполнявшихся криоциклах. Все пациентки были разделены на группы по возрастам (до 35 лет, 36—39 лет и 40 лет и более).

Результаты. Установлено, что применение технологии витрификации вместо медленного замораживания: при применении метода МЗ частота случаев отмены переноса составила 11,7% (79 случаев на 670 циклов); при применении витрификации — 3,4% (5 случаев на 145 циклов); доля жизнеспособных эмбрионов среди всех размороженных эмбрионов после витрификации достигала 97,7% (1015 из 1039), тогда как после МЗ она была заметно меньшей — 88,6% (4111 из 4642), статистиче-

ски значимо улучшает клинические исходы программ ЭКО с переносом размороженных эмбрионов у пациенток младше 35 лет: при витрификации 43,9% (перенос эмбриона стадии 6—8 бластомеров) и 46,9% (при переносе бластоцисты); при МЗ 30,3% (перенос эмбриона стадии 6—8 бластомеров) и 27,8% (при переносе бластоцисты).

Выводы. Для криоконсервации эмбрионов, находящихся на стадии 6—8 бластомеров или бластоцисты, представляется оправданным отказ от метода медленного замораживания в пользу витрификации, что обосновывается наблюдениями, характеризующими выживаемость размораживаемых эмбрионов и их способность к имплантации у пациенток разного возраста. В наибольшей степени преимущество выбора витрификации проявляет себя при использовании в программах ЭКО криоэмбрионов, полученных от пациенток не старше 35 лет.

* * *

СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ ДОНОРСКИХ ПРОГРАММ С ПРИМЕНЕНИЕМ СВЕЖИХ И ВИТРИФИЦИРОВАННЫХ ООЦИТОВ

**Н.А. Будерацкая, С.В. Лавриненко, И.Я. Тимашева,
И.Е. Ильин, О.И. Парницкая, Ю.В. Гонтарь**

ООО «Медицинский центр ИГР», Киев, Украина

В наши дни все больше семейных пар прибегают к донации гамет как ооцитов, так и сперматозоидов. На сегодняшний день необходимость в создании банка донорских ооцитов становится актуальной, так как это позволяет всегда иметь в доступе разнообразие фенотипов и не зависеть от наличия донора с необходимыми характеристиками. Также витрификация женских половых клеток — единственный способ дать женщине шанс на «отсроченное материнство» и иметь биологически сродного ребенка в том возрасте, когда для деторождения будут все необходимые социальные условия.

Цель исследования — оценка влияния витрификации ооцитов на морфологию ранних эмбрионов разных этапов развития, а также на частоту наступления беременности по сравнению с эмбрионами, полученными с использованием свежих ооцитов.

Материал и методы. Исследование выполнено на базе ООО «Медицинский центр ИГР». Для анализа и сравнения результативности были выбраны данные о 652 донорских ооцитах, полученных в 63 циклах ВРТ: 375 ооцитов, полученных из программ, в «свежем» цикле (группа А) и 277 ооцитов — из программ с использованием витрифицированных ооцитов доноров (группа Б). Средний возраст доноров в группах составил $25 \pm 2,58$ года. Для процедуры ICSI использовался эякулят, который имел нормозооспермию с долей морфологически нормальных клеток от 30% и выше. Стимуляция суперовуляции проводилась по стандартной схеме с использованием диферелина и фостимона. Витрификация, выполнявшаяся через 1–2 ч после трансвагинальной пункции, и оттаивание ооцитов проводились в соответствии со стандартным протоколом компании «Cryotech» (Япония). Манипуляция ICSI производилась через 2 ч после трансвагинальной пункции фолликулов для свежих ооцитов, либо после оттаивания — для витрифицированных женских гамет. Эмбриотрансфер осуществлялся на 5-е сутки культивирования эмбрионов. При этом переносу подлежали морфологически качественные бластоцисты, оценка которых проводилась по критериям Гарднера.

Результаты. В группе А среднее число зрелых ооцитов на цикл составило $11 \pm 2,92$, в группе Б — $9 \pm 3,46$. Хотелось бы отметить, что выживание ооцитов после оттаивания составило 84,9% и является высоким показателем качественно проведенной витрификации. При оценке объектов в 1-е сутки после процедуры ICSI было установлено, что оплодотворение в группе А составило 91,2%, в группе Б — (670, 81,9%), что при анализе с применением подтверждает статистически значимую разницу между группами ($p < 0,05$). На 3-и сутки культивирования морфологически нормальным эмбрионам, имеющим 6–10

бластомеров, соответствовали 57,6% (группа А) и 53,7% (группа Б) эмбрионов, что статистически не отличалось ($p > 0,001$). Доля формирования бластоцист в группах составила 61,1 и 62,1%, из них бластоцисты категории 5АА (по Гарднеру) — 17,6 и 12,8% соответственно, что также не имело значимой разницы ($p > 0,001$). Среднее число эмбрионов, пригодных для переноса, в группе А составило $3 \pm 0,57$, группе Б — $2 \pm 0,56$. Показатели клинических беременностей в группах составили 71,4 и 73,3% соответственно и статистически не различались ($p > 0,001$).

Выводы. Исследование показало, что витрификация ооцитов негативно не отражается на морфологии, перспективности развития ранних эмбрионов и их имплантации, а соответствует характеристикам эмбрионов, полученных с использованием свежих женских гамет. Таким образом, создание банка витрифицированных ооцитов дает возможность решить несколько медицинских и социальных проблем, а именно расширить разнообразие фенотипов, сократить время на поиск донора с желаемыми для пациентов параметрами, дать возможность женщинам сохранять свои гаметы в рамках программы «отсроченное материнство».



ГЕНЕТИКА И РЕПРОДУКЦИЯ. ПГА

БИОПСИЯ И ВИТРИФИКАЦИЯ БЛАСТОЦИСТ В ПРОГРАММАХ ПГС — ЭФФЕКТИВНАЯ СТРАТЕГИЯ ДОСТИЖЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

**А.В. Хилькевич, А.Ю. Высоцкий, В.М. Гаврилов,
И.В. Сенечкин, М.А. Иванов, Е.В. Гергерт, М.А. Милютина,
Е.С. Младова, В.Н. Бондаренко, А.А. Поварова**

Перинатальный Медицинский Центр, Москва, Россия

Хромосомные нарушения эмбрионов — один из ведущих факторов низкой частоты успеха в программах ЭКО. По данным литературы (Brown, 2014), в 8% всех циклов ЭКО в мире проводится преимплантационный генетический скрининг хромосомных анеуплоидий (ПГС). Для определенных категорий пациентов (поздний репродуктивный возраст, привычное невынашивание беременности, повторные неудачи имплантации, аномалии плода в предшествующих беременностях, тяжелый мужской фактор) полный хромосомный скрининг по 24 хромосомам — это актуальная возможность селекции эуплоидного эмбриона для достижения успешной имплантации и рождения здорового ребенка. Внедрение в лабораторную практику современных генетических методов, совершенствование техники биопсии трофэктодермы (ТЭ) и витрификации blastocysts обеспечивают условия для высокоточной диагностики и минимальных рисков ПГС в циклах ЭКО. Использование стратегически новых подходов требует биологических и клинических доказательств их эффективности и безопасности.

Цель исследования — сравнить результаты двух методов генетического анализа биоптатов ТЭ: aCGH (SurePlex, BlueGenome) и qPCR (13,16,18,21,X,Y) и оценить частоту имплантации, наступления и потерь беременности в циклах с пе-

реносом биопсированных витрифицированных—размороженных blastocysts.

Материал и методы. Ретроспективное исследование выполнено на 205 blastocysts 59 пациенток в возрасте от 26 до 44 лет с собственными ооцитами, проходивших лечение методом ЭКО/ИКСИ+ПГС в нашем центре в 2013—2015 гг. Средний возраст пациенток составил 37,1 года в группе qPCR и 38,5 года в группе aCGH. Биопсию трофэктодермы выполняли в циклах контролируемой овариальной стимуляции на 5—6-е сутки культивирования. Blastocysts витрифицировали в течение одного часа после биопсии с использованием Cryotop-метода (Kitazato, Biopharma). Эуплоидные по исследуемым хромосомам blastocysts переносили в последующих криоциклах. В контрольную группу (без ПГС) вошли 262 пациентки от 26 до 43 лет (средний возраст 34,3 года) с собственными ооцитами и витрифицированными blastocysts морфологического класса AA/AB/BA/BB (группа с хорошим прогнозом).

Результаты. Суммарно в 42 циклах с ПГС было разморожено и перенесено 46 blastocysts (1,1 эмбрион на ET). Выживаемость blastocysts после размораживания составила 100% во всех группах. Из 143 биопсированных blastocysts в группе qPCR у 53 (37,1 %) не выявлено патологии по исследуемым 7 хромосомам. В исследуемой группе aCGH из 62 blastocysts 21 (33,9%) имели нормальный кариотип. Частота имплантации в криоциклах в группах qPCR и aCGH составила 13/35 (37,1%) и 8/11 (72,7%), частота клинической беременности 13/32 (40,6%) и 8/10 (80%) соответственно. В контрольной группе частота имплантации и клинической беременности достигала 156/288 (54,2%) и 150/262 (57,3%) соответственно. Потери беременности в I триместре в группе qPCR (ПГС по 7 хромосомам) были драматически велики и составили 5/13 (38,5%), что может свидетельствовать о высокой частоте невыявленной патологии по остальным неанализируемым этим методом хромосомам. В группе aCGH (ПГС по 24 хромосомам) из 8 наступивших одноплодных беременностей 3 завершились родами и 5 беременностей прогрессируют в сро-

ке более 10 нед. В контрольной группе пациентов потери беременности составили 18,0%.

Выводы. Наши результаты согласуются с данными литературы об эффективности новой парадигмы безопасности в ПГС-циклах: биопсия трофэктодермы на 5—6-е сутки культивирования. Полный хромосомный скрининг (24 хромосомы). Витрификация биопсированных бластоцист. Перенос одной зуплоидной бластоцисты в криоцикле. Такая стратегия позволяет повысить частоту имплантации у пациентов с высоким риском хромосомной патологии до уровня группы с хорошим прогнозом и избежать нежелательной многоплодной беременности.

* * *

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА CGH ПРИ НАРУШЕНИЯХ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

Ж.И. Глинкина

ООО «Хоум Клиник», Москва, Россия

Научно-практическая деятельность отделений ВРТ разных стран показала, что изменения в генотипе среди пациентов с нарушением репродуктивной функции отмечаются значительно чаще, чем в популяции. Нарушение репродуктивной функции обычно обусловлено хромосомными и генными мутациями, наличием наследственной предрасположенности к заболеванию. Мутации у родителей, приводящие к нарушению репродукции и невозможности зачатия ребенка естественным путем, могут передаваться будущему потомству через гаметы при применении программ ВРТ. Все эти данные указывают на необходимость проявлять настороженность при использовании методов ВРТ у пациентов с генетическими изменениями. Наряду с классическим методом цитогенетического обследования, в медицинскую практику стал внедряться современный метод сравнительной геномной гибридизации CGH (Comparative Genomic Hybridization), позволяющий провести оценку всех хромосом. Важные преимущества метода — одно-

временно одна реакция гибридизации позволяет осуществить скрининг генома на предмет анеуплоидий и несбалансированных хромосомных перестроек; другое — не требуется предварительное культивирование материала, приготовление хромосомных препаратов. Эти преимущества позволили применять данный метод в преимплантационной генетической диагностике, исследование клеток неразвивающегося хориона. Исследование полностью автоматизировано и в настоящее время может быть осуществлено в течение 24 ч. С учетом того, что среди пациентов с НРФ генетическая патология встречается чаще, чем в популяции, профилактические мероприятия должны стать неотъемлемой частью при проведении программы ВРТ. Особенностью ПД является то, что в семьях с высоким риском рождения больного ребенка появляется возможность перейти от вероятностного прогнозирования исхода беременности к однозначному. По нашим данным, после проведения ПГД методом CGH у пациентов с транслокациями, в 30% случаев могут быть циклы без переносов эмбрионов. Отмена переноса может быть по причине не только того, что в эмбрионах несбалансированные варианты генетического материала хромосом, вовлеченных в транслокацию, но и по причине анеуплоидий других хромосом, не вовлеченных в транслокацию. Уровень анеуплоидий хромосом у пациентов с транслокациями доходил до 38%, сочетанная патология (несбалансированная транслокация+анеуплоидии по другим хромосомам) до 25%. Метод CGH хорошо зарекомендовал себя при исследовании хориона неразвивающихся беременностей после программы ЭКО у пациентов с нормальным кариотипом. Результаты показали, что синдром Тернера встречался в 31,6% наблюдений от общей патологии, анеуплоидии по аутосомам составили 68,4%. Следует отметить, если бы этим пациентам до переноса эмбрионов была проведена ПГД методом FISH, стандартным набором для генетического скрининга, то в 42% наблюдений был бы перенос эмбрионов с генетической патологией, так как хромосомная патология, выявленная в неразвивающемся хо-

рионе, была представлена хромосомами, не включенными в этот набор. Данный метод может быть успешно применен и для инвазивной пренатальной диагностики на разных сроках беременности. Таким образом, метод CGH может быть рекомендован для применения в различных областях медицинской генетики.

* * *

ПРЕИМПЛАНТАЦИОННЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ КАК МЕТОД ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММЫ ЭКО

**А.И. Болт¹, А.С. Страшнова¹, Н.С. Воронич¹, В.П. Апрышко²,
Е.И. Шаламова¹, А.А. Наумова¹, С.А. Яковенко³,
В.А. Твердислов⁴, Е.Ю. Симоненко⁴, О.У. Verlinsky⁵**

¹Клиника репродукции человека «Альтравита», Москва, Россия; ²клиника репродукции человека «Альтравита», Москва, Россия; биологический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; клиника репродукции человека «Альтравита», Москва, Россия; кафедра биофизики, физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; Reproductive Genetics Institute, 2910 MacArthur Boulevard, Northbrook IL 60062 Chicago, США

Цель программы ЭКО — рождение здорового ребенка за минимальное количество попыток. Увеличение с возрастом количества анеуплоидных половых клеток у женщин является одной из основных причин отсутствия имплантации эмбриона и потерь беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Предимплантационный генетический скрининг (ПГС) позволяет на сегодняшний день идентифицировать потенциально жизнеспособные эуплоидные эмбрионы, имеющие высокие шансы дать здоровую беременность.

Цель исследования — исследовать влияние ПГС на частоту наступления беременности в программе ЭКО.

Материал и методы. Проведен ретроспективный сравнительный анализ частоты наступления и прерывания клинических беременностей до 12 нед после переноса размороженных эмбрио-

нов в циклах без ПГС, циклах с ПГС на 24 хромосомы и циклах с ПГД на 9 хромосом (13,14,15,16,18,21,22, X,Y) в программах ВРТ. В исследование вошли программы ЭКО пациентов с нормальным кариотипом в возрасте 25—45 лет. Эмбрионы культивировали до стадии бластоцисты, затем проводили механический хетчинг и механическую биопсию трофэктодермы, после чего эмбрионы витрифицировали. Биоптат исследовали методом Microarray — aCGH (ПГС на 24 хромосомы) или методом QF-PCR (ПГД на 9 хромосом (13,14,15,16,18,21,22, X,Y)). В группы исследования вошли: 108 пар (средний возраст женщины 37 лет), у которых было получено 489 бластоцисты, проанализированных с помощью метода aCGH; 95 пар (средний возраст женщины 37 лет), у которых было получено 533 бластоцисты, проанализированных с помощью метода QF-PCR, в группу сравнения без ПГС и ПГД вошли 260 пар (средний возраст женщины 37 лет). Беременность считалась прогрессирующей клинической наличием сердцебиения эмбриона при ультразвуковой диагностике на 12-й неделе после переноса эмбриона в полость матки.

Результаты. Всего 55% бластоцист, проанализированных методом aCGH, оказались анеуплоидными. В группе пациенток в возрасте до 39 лет доля эуплоидных эмбрионов составила 50,5% по сравнению с 24,5% в группе пациенток старше 39 лет. В 45% (18 из 40 циклов) программ у пациенток старше 39 лет и в 12% (8 из 68 циклов) у пациенток до 39 лет отсутствие эуплоидных эмбрионов привело к отмене переноса эмбрионов. В группе пациенток с ПГД на 9 хромосом доля анеуплоидных эмбрионов составила 28% и не зависела от возраста женщины. Частота наступления прогрессирующих клинических беременностей у пациенток без ПГС и ПГД составила 31%, с ПГС на 24 хромосомы 51% и 28% с ПГД на 9 хромосом. Частота прерывания беременностей в сроке до 12 нед в группе без ПГС и ПГД составила 41%, в группе с ПГС на 24 хромосомы — 12% и в группе с ПГД на 9 хромосом — 26,5%. В случае программ с ПГС на 24 хромосомы доля клинических беременностей и развивающихся беременностей была достоверно выше по сравнению с

группой без ПГС и ПГД ($p < 0,01$). Разница результатов между группой без ПГС и ПГД и группой с ПГД на 9 хромосом была статистически недостоверной ($p > 0,1$). Биноминальный анализ данных показал, что для получения одного эуплоидного эмбриона у женщин старше 39 лет необходимо иметь минимум 6 бластоцист для проведения ПГС методом аСГН ($p = 0,9$).

Выводы. Процент эуплоидных эмбрионов существенно зависит от возраста женщины. ПГС на 24 хромосомы является оптимальным методом отбора эуплоидных эмбрионов и позволяет повысить эффективность программ ЭКО. Сочетание методов механического хетчинга эмбрионов, биопсии трофэктодермы, аСГН и переноса размороженного эмбриона позволяет повысить шансы пациенток на рождение здорового ребенка.

Работа поддержана грантом Российского научного фонда (проект №14-50-0029).

* * *

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПОВТОРНОЙ БИОПСИИ ЭМБРИОНОВ В РАМКАХ ПРОГРАММЫ ПГС/ПГД

Н.Г. Митюшина¹, П.А. Базанов¹, Е.Ю. Воскобоева²,
О.Е. Гаврилова¹, О.С. Горская¹, Н.В. Юрматова¹,
Е.Ю. Плохова¹

¹Витроклиник; ²ФГБУ МГНЦ, Москва, Россия

На современном этапе развития ЭКО нет необходимости объяснять ценность такой процедуры, как ПГД. Показания к проведению данной процедуры расширяются, что отражается на результативности ЭКО в целом. Улучшаются как методы проведения самой биопсии, так и выполнение молекулярно-генетического этапа ПГД. Тем не менее все лаборатории ЭКО, широко практикующие ПГД, сталкиваются с некоторыми сложностями в выполнении этой процедуры. Это прежде всего небольшое количество генетического материала, получаемое при биопсии, а также его качество и доступность для выполнения молекулярно-генетического этапа. Переход многих лабораторий, в том числе и

нашей, на выполнение биопсии на 5-е сутки, позволяет в некоторой степени решить эту проблему, но не исключает ее окончательно. Однако часто встречаются пациенты с очень ограниченным количеством эмбрионов, подходящих для проведения биопсии. В этом случае очень важно получить четкий результат для каждого эмбриона, нуждающегося в диагностике. Кроме этого, иногда у пациентов с достаточным количеством эмбрионов для биопсии информативные результаты приходят по эмбрионам более низкого качества, в то время как эмбрионы хорошего и отличного качества остаются без ответа.

Цель исследования — повышение эффективности ПГД.

Материал и методы. В нашей клинике с января 2014 г. по апрель 2015 г. был проведен 51 цикл ЭКО/ИКСИ с использованием ПГД. Целью проведения ПГД являлось: носительство моногенного заболевания; наличие структурных перестроек в кариотипе одного или обоих родителей; носительство робертсоновских транслокаций, многократные неудачные попытки ЭКО, что являлось показанием к проведению скрининга по 24 хромосомам (22 парам аутосом и 2 половым хромосомам). Всего биопсия была проведена 266 эмбрионам. Витрифицировано 233 (87,6%) эмбриона. Молекулярно-генетический этап ПГД проводился методом ПЦР. Результаты молекулярно-генетического этапа получены по 211 эмбрионам. Осталось без диагностики 52 (19,5%) эмбриона. Из них замороженных эмбрионов хорошего и отличного качества 42 (18,0%). Пациентке, проходящей по программе ЭКО и ПГД, с имеющимся информативным результатом и здоровыми эмбрионами для переноса, проводилась программа подготовки к криопереносу. На 5-й день после назначения прогестерона у пациенток, проходящих подготовку на фоне заместительной гормональной терапии, или на 4-й день после предполагаемой овуляции у пациенток, проходящих подготовку в ЕЦ, размораживались эмбрионы без диагностики (не более 3). Через 1 ч после размораживания эмбрионам удовлетворительного качества проводилась повторная биопсия без формирования дополнительного отверстия. Биопсийный материал сразу от-

правлялся на повторную диагностику. Через сутки получали повторные результаты и в зависимости от результатов и качества повторно биопсированных эмбрионов принималось решение о переносе. Если при повторной биопсии не было здоровых эмбрионов, то размораживали эмбрионы с известными положительными результатами и переносили их. Таким образом, здоровые эмбрионы после повторной биопсии избегали повторной криоконсервации, а пациентка не подвергалась бесполезному применению препаратов для подготовки эндометрия в криопротоколе. Оставшиеся здоровые эмбрионы продолжали храниться.

Результаты. С использованием такой методики было проведено 8 программ с повторной диагностикой. Разморожено было 17 эмбрионов, повторная биопсия была проведена 15 эмбрионам. Информативный результат бы получен у всех эмбрионов. Здоровыми оказались 9 (60%) эмбрионов. Они были перенесены 7 пациентам (у 1 пациентки не оказалось здоровых эмбрионов), что привело к наступлению 5 беременностей. Учитывая, что подобная программа проводится не так давно, а именно с декабря 2014 г., в настоящий момент все беременности прогрессируют.

Выводы. Таким образом, повторная биопсия не является травматичной для эмбрионов. Данный подход позволяет оптимизировать процедуру ЭКО и ПГД и повышает шансы наступления беременности у пациентов.

* * *

ПОВТОРНЫЙ АНАЛИЗ ТРОФЭКТОДЕРМЫ ПОСЛЕ ПГД, ПРОВЕДЕННОЙ НА БЛАСТОМЕРЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ FISH, КАК МЕТОД ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

**Ю.В. Гонтарь, Н.А. Будерацкая, И.Е. Ильин, О.И. Парнишкая,
Э.В. Капустин, С.В. Лавриненко**

ООО «Медицинский центр ИГР», Киев, Украина

Как известно, эмбрионы, диагностированные как аномальные после биопсии на стадии дробления, могут стать хромо-

сомно нормальными после повторного анализа на трофэктодерме. Расхождение между результатами диагностики может быть связано с самокоррекцией эмбрионов. С другой стороны, некоторые особенности флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH), такие как наложение или раздвоение флуоресцентного сигнала, могут затруднить определение количества хромосом. В случаях, когда у пациентки мало эмбрионов и среди них нет эуплоидных на стадии дробления, повторный анализ — последний шанс найти хромосомно нормальный эмбрион.

Цель исследования — оценить эффективность повторного анализа анеуплоидий на материале трофэктодермы после преимплантационной генетической диагностики, проведенной на ядре бластомера.

Материал и методы. С марта 2014 г. по февраль 2015 г. в 24 циклах IVF+PGS 68 эмбрионов с аномальными результатами на стадии дробления были повторно проанализированы по трофэктодерме. Сначала исследование было проведено на одном бластомере, который биопсировался через 72 ч после оплодотворения. Полученный бластомер фиксировался, и проводился FISH на хромосомы 13, 16, 18, 21, 22, X, Y. На 5-е сутки после оплодотворения выполнялась биопсия трофэктодермы на эмбрионах, достигших бластуляции, в циклах без эуплоидных эмбрионов или на эмбрионах с условно нормальными, но сомнительными сигналами на бластомере. Образец трофэктодермы фиксировался, при этом применялся FISH на те же хромосомы. Большинство исследований проводилось в сжатые сроки перед запланированным эмбриотрансфером, чтобы избежать витрификации.

Результаты. Из 68 образцов трофэктодермы 20 были эуплоидными и не мозаичными. По результатам диагностики на 3-и сутки данная группа имела 7 эуплоидных эмбрионов и 13 эмбрионов с единичной моносомией по разным исследованным хромосомам. 17 бластоцист были хаотично мозаичными. Среди этих эмбрионов на стадии дробления были определены моносомия (9 образцов), трисомия (4) и нарушение ploидности (4). Также 19,12% передиагностированных эмбрионов имели моно-

сомию, а другие 14,71% имели трисомию. В случаях с моносомной трофэктодермой в бластомерах были определены 12 образцов с соответствующей моносомией и 1 образец с трисомией. Среди 10 образцов трофэктодермы с трисомией 5 из них имели соответствующую трисомию в бластомере, другие 4 эмбриона имели моносомию, а в одном эмбрионе была определена нуллисомия. У оставшихся 8 эмбрионов была определена аномальная ploидность в бластомерах и трофэктодерме в следующих комбинациях: гаплоид/анеуплоидный диплоид (3 эмбриона), гаплоид/триплоид (1), анеуплоидный диплоид/тетраплоид (2), тетраплоид/анеуплоидный диплоид (2).

Выводы. Среди всех повторно диагностированных эмбрионов 19,12% blastоцист с заключением анеуплоидности при исследовании blastомера были определены как эуплоидные после биопсии трофэктодермы и повторного анализа. Поэтому есть смысл проводить повторную диагностику эмбрионов, достигших blastуляции, даже если результаты диагностики на 3-и сутки определили эмбрион как аномальный. Такой подход повышает эффективность диагностики, дает шанс на перенос эмбриона пациентам с неблагоприятным прогнозом.

* * *

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА

**Е.С. Шубина, А.Н. Екимов, Д.О. Коростин, Н.В. Александрова,
Н.П. Макарова, Т.А. Кодылева, Д.Ю. Трофимов**

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

Одной из основных причин неудачи при ЭКО являются хромосомные аномалии (ХА) плода. Преимплантационный генетический скрининг позволяет обнаружить ХА до переноса эмбриона и значительно увеличить вероятность успеха. В настоящее время

для проведения предимплантационного скрининга используются методы FISH сравнительной геномной гибридизации. Развитие технологий высокопроизводительного секвенирования и снижение их стоимости могут позволить проводить предимплантационный скрининг быстрее и с меньшими затратами.

Цель исследования — оценить возможность проведения преимплантационного скрининга с помощью полупроводникового высокопроизводительного секвенирования и сравнить результаты, получаемые с помощью секвенирования с результатами сравнительной геномной гибридизации.

Материал и методы. Нами было проведено исследование 8 образцов. По данным сравнительной геномной гибридизации 2 из них были с нормальным кариотипом, 3 с анеуплоидиями и 3 с множественными мелкими перестройками. Мультиплексное секвенирование (4 образца/чип) проводилось на платформе Ion PGM Torrent с наборами Ion Sequencing Kit и чипами 316v1 (Life Technologies Thermo Fisher), согласно протоколу производителя. Для каждого образца было получено 420—790 тыс. ридов/образец. Дальнейший анализ данных проводился по разработанному авторами протоколу.

Результаты. Результаты, полученные с помощью высокопроизводительного секвенирования, полностью совпали с результатами сравнительной геномной гибридизации, что позволяет делать выводы о применимости высокопроизводительного секвенирования для проведения предимплантационного скрининга.

* * *

СОВМЕСТНОЕ ПРОВЕДЕНИЕ ПГД НА МОНОГЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ И ХРОСОСОМНУЮ ПАТОЛОГИЮ

**Я.В. Ковалева¹, С.А. Сергеев², А.В. Марахонов¹, А.А. Исаев¹,
Е.А. Померанцева¹**

¹ИСКЧ, Москва, Россия; Центр Репродукции и генетики «Ферти Мед», Москва, Россия

Преимплантационная генетическая диагностика (ПГД) представляет собой комплекс методов, направленных на опре-

деление генетического статуса эмбриона в цикле ЭКО/ИКСИ до его переноса в полость матки. ПГД может проводиться для решения трех основных задач: 1) скрининг эмбрионов на обнаружение хромосомной патологии; 2) диагностика эмбрионов для исключения риска рождения ребенка с моногенным заболеванием; 3) подбор эмбриона, совместимого по HLA-локусам, для последующей трансплантации пуповинной крови больному sibлингу. На сегодняшний день считается, что совместное проведение ПГД для исключения у эмбрионов моногенного заболевания с последующим скринингом на хромосомную патологию значительно увеличивает вероятность наступления и благополучного протекания беременности. Для совместной диагностики не требуется повторной биопсии эмбриона, все манипуляции проводятся на одном образце, так как первым этапом является полногеномная амплификация (Whole Genome Amplification, WGA), позволяющая получить достаточное количество ДНК. Анализ может быть сделан как в цикле со свежим переносом, так и в криоцикле. Протокол для проведения совмещенной диагностики выглядит следующим образом: разработка и проверка тест-системы для диагностики моногенного заболевания на продуктах полногеномной амплификации, биопсия эмбрионов, проведение полногеномной амплификации с полученных образцов, проведение мультиплексной ПЦР, заключение по эмбрионам после диагностики на моногенное заболевание, скрининг эмбрионов без мутации на определение хромосомных аномалий, подготовка итогового заключения о переносе эмбрионов. В лаборатории Genetico было проведено четыре случая совместной диагностики эмбрионов на моногенное заболевание и хромосомные аномалии. В результате у части эмбрионов без мутации были обнаружены хромосомные аномалии. При переносе таких эмбрионов без хромосомного скрининга рождение здорового ребенка было бы невозможно.

Таким образом, совмещенная диагностика увеличивает вероятность наступления и благополучного течения беременно-

сти в семьях с наследственными заболеваниями. Хромосомный скрининг должен быть предложен всем пациентам, которым проводится ПГД моногенного заболевания.

* * *

ПЕРСПЕКТИВЫ БЛАСТОЦЕНТЕЗА КАК МАЛОИНВАЗИВНОГО МЕТОДА ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА

**Н.А. Скрябин¹, Д.И. Жигалина², В.Г. Артюхова³,
А.В. Светлаков³, И.Н. Лебедев¹**

¹НИИ медицинской генетики, Томск, Россия; ²НИ ТГУ, Томск, Россия;

³Красноярский центр репродуктивной медицины, Красноярск, Россия

Современные данные преимплантационного генетического скрининга (ПГС) анеуплоидий, а также результаты применения молекулярно-цитогенетических технологий для анализа причин репродуктивных потерь указывают на то, что значительная часть регистрируемых числовых нарушений хромосом (анеуплоидии, полиплоидии) находится в мозаичном состоянии с нормальными клетками. С помощью интерфазного FISH-анализа и сравнительной геномной гибридизации (CGH) показано, что в среднем около 60% бластоцист имеют мозаичный кариотип. Одним из методов более объективного анализа частоты мозаицизма в клетках бластоцисты может быть анализ ДНК в полостной жидкости бластоцисты (ПЖБ). В полости бластоцисты находится около 0,3—0,5 нл жидкости, которая может быть использована в качестве материала для исследования. В 2013 г. в этой жидкости была обнаружена ДНК и это открыло возможность развития нового метода малоинвазивного преимплантационного генетического скрининга хромосомных аномалий, получившего название бластоцентез. Данный метод также позволяет минимизировать воздействие на эмбрион, снижая риск его повреждения вследствие отсутствия процедуры биопсии клеток бластоцисты.

Цель исследования — изучение возможности использования бластоцентеза для преимплантационного генетического скрининга анеуплоидий.

Материал и методы. В настоящей работе мы впервые сообщаем о результатах сравнительного цитогенетического анализа клеток трофэктодермы (ТЭ), внутренней клеточной массы (ВКМ) и внеклеточной ДНК из полостной жидкости 3 бластоцист 5-го дня развития, проведенного с помощью сравнительной геномной гибридизации. Для получения образцов ДНК в необходимом количестве (более 500 нг) были использованы коммерческие наборы для полногеномной амплификации REPLI-g Mini Kit («Qiagen», США). Всего были проанализированы три бластоцисты (ВКМ, ТЭ и ПЖБ).

Результаты. Если учитывать то, что наиболее вероятным механизмом возникновения хромосомных аномалий является хромосомное нерасхождение, то одним из возможных результатов является элиминация моносомных клонов и попадание ДНК таких клеток в ПЖБ, тогда как клоны с трисомным кариотипом будут оставаться в клетках эмбриона. Это подтверждается результатами анализа первой бластоцисты, в полостной жидкости которой выявлены моносомии по хромосомам 16, 17 и 19. В то же время во ВКМ обнаружены трисомии по хромосомам 16, 17, 19 и 22, а в трофобласте, напротив, моносомии по хромосомам 16 и 19. Таким образом, клетки с моносомиями, как продукты хромосомного нерасхождения или отставания, могут элиминироваться из ВКМ, дающей начало всем эмбриональным структурам, но частично сохраняться в трофобласте, обеспечивающем имплантацию бластоцисты. Также одним из теоретически ожидаемых результатов является элиминация всех аномальных клеток, т.е. коррекция кариотипа. Результаты анализа второй бластоцисты подтверждают данную возможность. Так, во внутриволостной жидкости бластоцисты были обнаружены моносомии по хромосомам 7 и 16 и трисомия по хромосоме 4, тогда как в ТЭ и ВКМ не было найдено хромосомных нарушений. В 3-м случае в образце внутриволостной жидкости не

было обнаружено ДНК, тогда как в ВКМ были выявлены трисомии по хромосомам 17, 19, 22 и моносомия по хромосоме 13, а в трофобласте — трисомия по хромосоме 17 и моносомия по хромосоме 12. Здесь возникает вопрос об отсутствии продукта амплификации ДНК в образце внутриполостной жидкости, является ли это методической проблемой или следствием отсутствия генетического материала? Если верно последнее утверждение, то чем обусловлено разделение эмбрионов на содержащие во внутриполостной жидкости генетический материал и не содержащие?

Выводы. Предварительные результаты настоящего исследования подтверждают многообразие вариантов распределения клеток с аномалиями кариотипа между производными разных зародышевых и внезародышевых листков и полостной жидкостью бластоцисты. Данный факт, несмотря на первые успешные сообщения о генетическом анализе с использованием внеклеточной ДНК в полости бластоцисты (Palini и соавт., 2013; Gianaroli и соавт., 2014), следует принимать во внимание в оценке перспектив бластоцентеза для преимплантационного генетического скрининга хромосомных анеуплоидий.

Исследование поддержано грантом РФФИ № 15-04-08265.

* * *

ПРОФИЛАКТИКА ПЕРЕДАЧИ МОНОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОТ ДОНОРОВ РЕПРОДУКТИВНЫХ КЛЕТОК

А.Г. Чоговадзе, Е.О. Бондарь, М.А. Лелекова, А.А. Исаев

Банк репродуктивных клеток «Репробанк», Москва

Использование донорской спермы в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) достаточно широко распространено. По данным Российской Ассоциации Репродукции Человека (РАРЧ), в 2012 г. в России было проведено не менее 3807 внутриматочных инсеминаций (ВМИ) и не менее 3057 циклов ЭКО с использованием донорской спермы. Опи-

раясь на тенденции 5 последних лет наблюдений, можно сделать вывод, что число случаев использования донорской спермы будет продолжать расти. При этом отсутствие расширенного молекулярно-генетического тестирования доноров спермы приводит в некоторых случаях к рождению больных моногенными наследственными заболеваниями (МНЗ) детей.

Точная статистика рождения больных детей в программах ВРТ с использованием донорской спермы остается неизвестной в виду отсутствия общероссийского регистра больных МНЗ и учета таких случаев в ежегодных отчетах клиник ЭКО, предоставляемых в РАРЧ. Тем не менее можно предположить, что частота рождения больных детей в программах ВРТ с использованием донорской спермы не отличается от общепопуляционной, которая составляет по данным ВОЗ около 2,6 больных на 100 новорожденных.

С учетом данных РАРЧ, только в результате ВМИ с использованием донорской спермы в 2012 г. родились не менее 717 детей, следовательно, можно сделать предположение, что около 19 из них больны тем или иным МНЗ. В развитых странах мира такая статистика также не ведется, однако нередко публикации в СМИ о рождении больных детей, зачатых с использованием донорской спермы. Также, к сожалению, нередко случаи злого умысла доноров. Так, например, один больной нейрофиброматозом I типа, зная о своем заболевании, стал донором спермы в нескольких банках, с использованием его спермы родились около 100 детей в 10 различных странах Европы, из которых не менее 17 детей оказались больны.

Решением этой проблемы может стать расширенное молекулярно-генетическое тестирование доноров. Так, например, в США существуют официальные рекомендации по панелям для молекулярно-генетического тестирования доноров, принадлежащих определенным этническим группам. Однако эти панели включают только наиболее частые заболевания, такие как муковисцидоз и спинальная амиотрофия и специфические заболевания отдельных этнических групп, например, болезнь Тея—

Сакса или болезнь Кэнавана для евреев-ашкенази, что не может существенно снизить риск передачи ребенку наследственного заболевания, особенно в случае наличия «злого умысла» у донора. Расширенное молекулярно-генетическое тестирование доноров спермы, например с помощью ДНК-чипа «Этноген», разработанного в лаборатории Genetico, позволит значительно снизить риск передачи наследственных заболеваний. Такой подход был реализован в банке репродуктивных клеток и тканей «Репробанк».

В «Репробанке» каждый донор репродуктивного материала проходит обязательное расширенное молекулярно-генетическое тестирование с помощью ДНК-чипа «Этноген» и в случае обнаружения носительства частых наследственных патологий, донор исключается из базы данных. В дополнение к молекулярно-генетическому тестированию, для максимально эффективной профилактики передачи наследственных заболеваний от доноров спермы, «Репробанк» получает обратную связь от женщин, воспользовавшихся донорской спермой на всех этапах: эффективность проведения ВМИ/ЭКО, достижение беременности, информацию о течении самой беременности, а также о здоровье родившегося ребенка.

Наличие такой обратной связи позволяет отслеживать эффективность применения донорского репродуктивного материала, а в случае выявления у родившегося ребенка МНЗ, риск которого не был выявлен с помощью молекулярно-генетического тестирования, исключить донора из базы данных и оперативно информировать о риске всех остальных пациенток, воспользовавшихся репродуктивным материалом данного донора. Безусловно, полностью исключить наличие носительства мутаций, приводящих к тем или иным МНЗ, невозможно — по различным данным, каждый здоровый человек является носителем, в среднем 5—10 таких мутаций, однако исключив из донорской программы носителей наиболее частых и тяжелых наследственных заболеваний и предоставив пациентам информацию о носительстве мутаций редких МНЗ, возможно существенно снизить риск

передачи ребенку тяжелого заболевания. В результате проведения молекулярно-генетического скрининга носительства около 300 мутаций (~70 наследственных заболеваний), нами были отсеяны 21 (48%) донор из 44, успешно прошедших медицинское обследование согласно Приказу МЗ РФ №107н.

Наиболее частой причиной исключения доноров из донорской программы стало обнаружение носительства Адреногенитального синдрома (у 48% исключенных доноров, 10 человек) и Лейденской мутации (33%, 7). Достаточно часто встречалось носительство дефицита биотинидазы (14%, 3), миотонии Томсена—Беккера (10%, 2), синдрома истощения митохондриальной ДНК (10%, 2) и спинальной амиотрофии (10%, 2). Кроме того, были исключены единичные доноры-носители: атаксии Фридрейха, дефицита $\alpha 1$ -антитрипсина, острой перемежающейся порфирии, атрофии зрительного нерва Лебера, синдрома Швахмана—Даймонда, фенилкетонурии.

Стоит отметить, что, зачастую, у одного отсеянного донора было обнаружено носительство нескольких тяжелых МНЗ, не считая носительства легких МНЗ. Доноры, у которых мы обнаружили носительство легких МНЗ (либо мутаций, приводящих к легким формам НМЗ), либо редких МНЗ (частота заболевания менее 1:50 000 человек) были допущены к донорской программе в виду низкого риска передачи будущему ребенку тяжелой наследственной патологии.

Полученные данные свидетельствуют о важности проведения молекулярно-генетического скрининга доноров гамет в виду выявленного носительства мутации тяжелых МНЗ на общепопуляционном уровне, что, с учетом множественности использования донорского репродуктивного материала, может привести к увеличению рождения больных детей (в том числе, в ряду нескольких поколений в виду увеличения доли мутации в популяции). Кроме того, по тем же причинам, очевидной становится необходимость законодательного ограничения числа рожденных детей от одного донора (семьи, в которых есть дети от данного донора).

★ ★ ★

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ЭКО

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА В ЭРУ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

В.А. Гнетцкая, М.А. Курцер, Л.А. Бессонова, Е.С. Кузнецова

Группа компаний «Мать и дитя», Москва, Россия

До недавнего времени наиболее эффективным методом скрининга распространенных хромосомных аномалий плода (синдром Дауна, синдром Эдвардса, синдром Патау и синдром Тернера) считали биохимический и УЗ-скрининг в I триместре беременности. Комплексная оценка уровня биохимических маркеров (хорионического гонадотропина человека и плазменного протеина, связанного с беременностью) в сочетании с толщиной воротникового пространства в 11–13 нед беременности и возрастом матери позволяет выявить до 90% плодов с трисомией 21 при уровне ложноположительных результатов 5%. Инвазивная пренатальная диагностика (биопсии ворсин хориона или амниоцентез), 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 плода — неинвазивный пренатальный тест (НИПТ). Исследования показали высокую эффективность НИПТ в отношении наиболее частых анеуплоидий плода (синдромов Дауна, Эдвардса, Патау, Тернера), которые составляют 95% от всех хромосомных аномалий. Выявляемость трисомии 21 при НИПТ превышает 99% при уровне ложноположительных результатов около 0,1%.

Анализ образцов материнской венозной крови проведен для 2319 пациенток с одноплодной беременностью на сроке 9–24 нед в лабораториях Ариоза Диагностикс и Натера (США) с использованием алгоритмов DANSR и FORTE (тест Harmony) и NATUS

(тест Panorama). При проведении НИПТ в 42 наблюдениях был выявлен высокий риск хромосомной патологии (трисомии 13, 18, 21, с. Клайнфельтера, моносомия X). Пренатальное кариотипирование проведено 39 беременным, диагноз был подтвержден в 36 случаях. В 3 наблюдениях с высоким риском трисомии 21, 18 и моносомии X — кариотип плода в норме (ложноположительные результаты), 3 пациентки отказались от проведения инвазивной диагностики. Ложноотрицательных результатов по НИПТ нами не было получено. Таким образом, чувствительность НИПТ для с. Дауна в нашем исследовании достигла 100%, положительный предсказательный результат для трисомии 21 составил 96,6% 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 плода с 9 нед беременности и может быть рекомендовано всем беременным, в том числе прошедшим процедуру ЭКО, в качестве высокоэффективного пренатального скрининга. В случае, если пациентке рекомендована инвазивная пренатальная диагностика, проводится молекулярно-генетическое исследование методом сравнительной геномной гибридизации (aCGH — array comparative genomic hybridization), существенно повышающее эффективность пренатальной диагностики, так как наряду с крупными хромосомными нарушениями оно позволяет определять субмикроскопические перестройки одновременно во всех 24 хромосомах человека.

С 2014 г. нами выполнено 215 пренатальных исследований методом aCGH (Perkin Elmer) при наличии пороков развития или УЗ-маркеров хромосомной патологии плода. Материалом для исследования служили клетки плода, полученные в 10—12 нед при биопсии ворсин хориона или клетки амниотической жидкости в 16—20 нед беременности. Методом aCGH в 25 (11,6%) наблюдениях были обнаружены количественные изменения в хромосомном наборе (трисомия 21 — 14 случаев, трисомия 18 — 3, трисомия 13 — 2, трисомия 9 — 1, моносомия X — 4 и полиплоидия — 1.

У 20 (10%) из 190 плодов с нормальным кариотипом выявлены структурные перестройки хромосом размером от 0,26 до 17,7 Мб. Обнаруженные микроделеции и/или микродупликации описаны в базе данных OMIM. В 17 из 20 случаев перестройки определены как патогенные, связанные с задержкой развития, пороками развития и характерным фенотипом. В 11 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 5 случаях у плода наблюдали микроделецию и микродупликацию разных участков хромосом. В 2 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%. Использование молекулярно-генетического анализа методом сравнительной геномной гибридизации позволило значительно сократить количество недифференцированных комплексов пороков и аномалий развития плода.

* * *

НЕИНВАЗИВНЫЙ ПРЕНАТАЛЬНЫЙ ДНК-СКРИНИНГ АНЕУПЛОИДИЙ (ПО КРОВИ МАТЕРИ): РЕЗУЛЬТАТЫ ВАЛИДИЗАЦИИ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

И.Ю. Барков

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

Хромосомные анеуплоидии — одна из ведущих причин невынашивания беременности, перинатальной смертности и

детской инвалидности. При стандартном неинвазивном скрининге беременных с целью выявления хромосомных аномалий, основанном на данных УЗИ и биохимических показателях, оцениваются только косвенные маркеры патологии, поэтому он не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью. Например, в настоящее время при скрининге I триместра выявляется не более 70—85% беременностей плодами с трисомией по 21-й хромосоме, а после скрининга II триместра с помощью инвазивных методов наличие хромосомных аномалий подтверждается лишь примерно у 1 из 80 отнесенных в группу риска беременных. Это зачастую ведет к недооценке последствий и тенденции к отказу от подтверждающей инвазивной диагностики среди пациенток, которые действительно вынашивают больного ребенка. Таким образом, имеется необходимость во внедрении в практическое здравоохранение более современных неинвазивных скрининговых методов, позволяющих выделять группу риска с более высокой точностью.

Наиболее перспективным в данном направлении является неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг анеуплоидий, основанный на анализе внеклеточной ДНК плода в крови матери (ДНК-скрининг по крови матери), который может проводиться с использованием методов высокопроизводительного секвенирования (Next Generation Sequencing — NGS).

В ФГБУ «НЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России проведена оценка эффективности использования данной медицинской технологии для выявления анеуплоидий плода, в том числе после применения репродуктивных технологий. Обследованы 200 женщин группы риска по хромосомной патологии. Из них выявлено 28 анеуплоидий по 21, 18, 13 и 16-й хромосомам: трисомия по 21-й хромосоме — 17 случаев, трисомия по 18-й хромосоме — 8, трисомия по 16-й хромосоме — 1, трисомия по 13-й хромосоме — 2. Проверка результатов осуществлялась стандартным цитогенетическим методом с помощью инвазивной пренатальной диагностики. В выборке образцов с долей плодовой ДНК более 4% установленная чувствительность метода составила 100%, специфичность 99%.

Следует отметить, что исследование может проводиться уже с 10—11-й недели беременности, в том числе и у повторно беременных женщин. В ряде случаев применение метода ограничено или невозможно. Например, при многоплодной беременности, у женщин с избыточной массой тела и ожирением, при наличии онкологических заболеваний. Результаты исследования должны интерпретироваться врачом-генетиком.

Полученные в ходе работы результаты позволяют рекомендовать применение ДНК-скрининга по крови матери большинству беременных женщин.

* * *

ХРОМОСОМНЫЙ МИКРОМАТРИЧНЫЙ АНАЛИЗ АБОРТИВНОГО МАТЕРИАЛА: ДИАГНОСТИКА ПРИЧИН И ПРОФИЛАКТИКА РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

**И.В. Канивеш¹, Д.В. Пьянков¹, И.А. Акимова², Ю.К. Киевская²,
В.Д. Баринаова², Ж.А. Дюжев², Ф.А. Коновалов²,
С.А. Коростелев¹**

¹ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия; ²лаборатория молекулярной патологии «Геномед», Москва, Россия

Хромосомные аномалии при неразвивающейся беременности встречаются при обследовании 60—70% абортусов. В настоящее время ни цитогенетическое, ни молекулярно-генетическое исследование abortивного материала не является обязательным при потере беременности. В тех же случаях, когда материал направляется на исследование, часто ограничиваются стандартным анализом кариотипа. Поскольку его проведение сопряжено с рядом проблем, включая неудачи культивирования материала, а также со значительными ограничениями в возможности выявления небольших по размерам структурных перестроек хромосом, в том числе несбалансированных транслокаций, вопрос применимости кариотипирования в качестве основного рутинного метода в анализе abortивного материала является противоречивым.

Цель исследования — определение диагностической ценности хромосомного микроматричного анализа при диагностике хромосомных aberrаций в abortивном материале при неразвивающейся беременности.

Материал и методы. В исследуемую группу вошли 315 женщин, неразвивающаяся беременность/самопроизвольный выкидыш у которых произошли в срок до 12 нед беременности. Материалом для исследования послужили очищенные ворсины хориона. Для хромосомного микроматричного анализа были использованы олигонуклеотидные микроматрицы средней плотности Cytoscan™ 750k («Affymetrix», США). Все стадии лабораторного этапа анализа проводились в соответствии с протоколом производителя («Affymetrix», США). Анализ полученных данных проводился с помощью программы Chromosome Analysis Suite (ChAS) (версия 2.0). Оценка патогенности обнаруженного дисбаланса проводилась с использованием баз данных OMIM, ISCA и DECIPHER. Молекулярный кариотип был указан в соответствии с ISCN 2013 г.

Результаты. В результате анализа среди образцов ДНК, выделенной из abortивного материала 315 пациентов, хромосомные аномалии были обнаружены в 129 случаях. Среди них частые анеуплоидии (синдром Дауна, с. Эдвардса, с. Патау и с. Тернера) были обнаружены в 40 образцах, причем синдром Тернера — в 14 из них. Другие трисомии и моносомии по аутосомам были обнаружены в 46 образцах. Триплоидия была обнаружена в 14 случаях. Патология с вовлечением более чем одной хромосомы, представленная во всех случаях сочетанием терминальных делеций и дупликаций (несбалансированными транслокациями), была выявлена в 8 образцах. Мозаичные трисомии и трисомии по более чем одной хромосоме были обнаружены в 6 и 5 образцах соответственно. В 2 образцах был обнаружен дисбаланс, не являющийся причиной неразвивающейся беременности, но, несмотря на это, требующий проведения дополнительного обследования супругов. В 3 случаях при выявлении сигнала, характерного для триплоидии, проводилось обследо-

вание супругов для дифференциальной диагностики между дигинической триплоидией и частичным диандрическим пузырным заносом. Полученные данные соответствовали результатам гистологических исследований.

Выводы. В результате исследования 315 образцов с помощью хромосомного микроматричного анализа в 100% случаев получены результаты, соответствующие необходимым требованиям лабораторного контроля качества. Хромосомный микроматричный анализ с использованием олигонуклеотидных микроматриц средней плотности, также как и анализ кариотипа, способен выявлять анеуплоидии и структурные перестройки хромосом размером более 10 млн п.н. В отличие от анализа кариотипа, хромосомный микроматричный анализ позволил выявить субмикроскопический дисбаланс, имеющий клиническое значение, в 10 образцах. Благодаря наличию на микроматрице полиморфных маркеров возможно проведение дифференциальной диагностики между триплоидией и пузырным заносом. Таким образом, хромосомный микроматричный анализ abortивного материала может быть рекомендован во всех случаях при неразвивающейся беременности/самопроизвольном выкидыше.

* * *

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РОДИТЕЛЕЙ, ЭМБРИОНА И ПЛОДА В ПРАКТИКЕ ВРТ

М.В. Кречмар

Центр Медицины плода, Северо-Западный пренатальный генетический центр, Санкт-Петербург, Россия

Семьи, нуждающиеся в репродуктивной помощи с применением вспомогательных репродуктивных технологий, большей частью попадают в группы повышенного риска моногенной или хромосомной патологии для потомства. Соответственно задачей врача-генетика, практикующего в области ВРТ, является помощь таким семьям как на этапе планирования беременности, так и в преимплантационный и в пренатальный пе-

риод с целью снижения рисков, исключения определенной патологии и увеличения вероятности рождения здорового ребенка. Важным является уточнение генетического статуса доноров мужских и женских клеток, в первую очередь для исключения носительства мутаций частых тяжелых наследственных заболеваний. Для обследования биологических родителей, участвующих в программе ВРТ, мы применяем программу «Здоровое наследство», тестирование по которой дает информацию о 400 мутациях в генах 101 наследственного заболевания аутосомно-рецессивного типа, а также по ломкой X-хромосоме. В настоящее время в практику преконцепционного тестирования приходит полноэкзомное секвенирование (WES), позволяющее расширить спектр исследуемых мутаций до нескольких тысяч.

Необходимо подчеркнуть, что целью исследований для уточнения генетического статуса является не обязательное исключение носительства мутаций во всех генах у отдельных пациентов, а тестирование обоих биологических родителей для расчета репродуктивных рисков и при необходимости планирования предимплантационной и пренатальной диагностики по конкретной мутации в каждой конкретной семье. Данные генетические исследования еще только начинают входить в практику ВРТ.

Тем не менее проведенные исследования 6 семейных пар позволили исключить носительство по большинству исследуемых генов, уточнить риски при носительстве мутаций у одного партнера с учетом генетического статуса другого. В 2 случаях тестирование доноров половых клеток позволило будущим родителям получить уверенность в наследственном здоровье будущего ребенка. Определение носительства мутаций аутосомно-рецессивного типа наследования и аутосомно-доминантных заболеваний со стартом в позднем возрасте может быть рекомендовано всем участникам программы ВРТ, включая доноров половых клеток.

После наступления беременности с применением ВРТ особо актуальным становится проведение пренатальных исследований плода для исключения случайных частых анеуплоидий.

Но беременности после ЭКО имеют особенный статус, учитывая осложненный репродуктивный анамнез, повышенные возрастные риски трисомии плода, увеличенный риск прерывания беременности. Гормональная нагрузка на этапе проведения ЭКО и дальнейшая сохраняющая терапия снижают достоверность биохимического скрининга как I, так и II триместров.

Возможность тестирования плода по свободной ДНК в крови матери существенно изменила подходы к проведению скрининговых исследований и необходимости инвазивных вмешательств при беременностях после ЭКО. В Санкт-Петербурге в Северо-Западном пренатальном генетическом центре в алгоритм пренатальных исследований тестирование плода по крови матери (тест «Первая 5!») было внедрено в клиническую практику с 2013 г. В настоящее время мы используем расширенный тест — «Первая 5 + 5», включающий оценку участков, потери генетического материала в которых дают 5 наиболее часто встречающихся микроделеционных синдромов (Ди Джорджи, Прадера—Вилли, Ангельмана, делеции 1p36 и 5p-). Медико-генетическое консультирование семей на этапе планирования ЭКО позволяет правильно выстроить алгоритм пренатальных исследований и подтвердить отсутствие частых анеуплоидий, в том числе синдрома Дауна, уже к 11-й неделе беременности у большинства семей. Основным мотивационным фактором беременных, обращающихся для проведения НИПТ, было желание избежать инвазивных вмешательств при повышенном риске трисомий 21, 13 и 18, установленном по результатам комбинированного скрининга I триместра или УЗИ в 18—22-й неделе, а также высоком базовом риске — возрастном или семейном (случаи синдрома Дауна, с. Тернера, с. Эдвардса и с. Патау, носительство родителем робертсоновских транслокаций хромосом 21 или 13). Задачей врача-консультанта на этом этапе была оценка реальных рисков с учетом всех данных, назначение оптимального диагностического исследования (инвазивного или неинвазивного) и помощь семье в принятии решения относительно обследования плода.

Неинвазивное пренатальное тестирование по плодной ДНК в крови матери является высокоэффективным тестом в программе обследования плода, особое значение имеет при беременности, полученной с применением ВРТ. Тестирование может назначаться уже с 9-й недели беременности после подтверждения размеров плода по УЗИ (КТР более 25 мм) и его жизнеспособности. НИПТ «Первая 5!» или «Первая 5 +» может быть рекомендован большинству беременных после проведения процедуры ЭКО с учетом ограничений методики или показаний со стороны плода. Проведение этого теста дает возможность избежать инвазивных вмешательств большинству беременных группы повышенного риска трисомии, сохранить беременность, улучшить психологический комфорт ожидания ребенка и дать семье уверенность в исключении частых хромосомных нарушений будущего ребенка. Во всех случаях должно быть проведено как пре-, так и посттестовое медико-генетическое консультирование с целью уточнения показаний и противопоказаний, оценки рисков, а также помощи семье в выборе программы и отдельных методов обследования плода с целью рождения здорового ребенка.

* * *

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕИНВАЗИВНОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО ТЕСТА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСНОВНЫХ ХРОМОСОМНЫХ АНЕУПЛОИДИЙ У ПЛОДА В ГРУППАХ ЖЕНЩИН ВЫСОКОГО И НИЗКОГО РИСКА

Н.В. Ветрова, А.А. Исаев, Т.В. Богданова, М.М. Литвинова, М.С. Балашова

ООО «ЦГРМ ИСКЧ», ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Россия

В современном мире беременность и материнство откладываются женщинами на более позднее время. Известно, что с возрастом увеличивается риск рождения ребенка с различными хромосомными заболеваниями. Если при беременности в воз-

расте 25 лет среднепопуляционный риск синдрома Дауна у плода составляет 1/1250, то в 35 лет 1 из 385 плодов несет в себе это хромосомное нарушение, в 40 лет эта цифра еще выше, составляя 1/106. Для своевременного обнаружения женщин с беременностью высокого риска по хромосомным анеуплоидиям на государственном уровне был введен стандартный комбинированный скрининг I триместра, который позволяет с помощью УЗ диагностики и определения биохимических маркеров в крови беременных выделить группу женщин, которым показано дальнейшее исследование на предмет хромосомных анеуплоидий у плода. И хотя данный метод обладает сравнительно высокой чувствительностью и специфичностью, его предсказательная диагностическая ценность низка. Кроме того, скрининг I триместра выдает ложноотрицательные результаты в 13—18% случаев синдрома Дауна.

В 2011 г. появился новый метод скрининга плода на хромосомные анеуплоидии с помощью анализа внеклеточной ДНК плода в крови беременной женщины. Было установлено, что часть клеток трофобласта разрушается и короткие отрезки ДНК плодного происхождения попадают в кровь матери. С этого момента появилось несколько технологий, позволяющих с высокой точностью определить наличие анеуплоидий хромосом по этим отрезкам ДНК. Одна из технологий, Harmony, позволяет повысить точность анализа за счет алгоритма DANSR, который анализирует только участки с исследуемых хромосом, и алгоритма FORTE, который учитывает концентрацию внеклеточной ДНК, возраст беременной и срок гестации. Задачей крупнейшего клинического исследования NEXT было установить эффективность этой технологии в определении беременностей с трисомией 21 в сравнении со стандартным скринингом первого триместра. Для исследования было отобрано 18 955 женщин, из которых тестирование прошли 15 841. У каждой женщины была взята венозная кровь для анализа по внеклеточной ДНК и для проведения обычного биохимического скрининга. Результаты неинвазивного пренатального теста (НИПТ) содер-

жали заключение о наличии высокого или низкого риска трисомии 21-й хромосомы. Проверка результата осуществлялась либо инвазивной методикой в случае высокого риска, либо по факту рождения ребенка. Вторичной целью исследования была оценка риска трисомий 18 и 13 хромосом. Тест позволил выявить 100% плодов с синдромом Дауна с частотой ложноположительных результатов 0,06%. Стандартный скрининг I триместра выявил 30 из 38 случаев трисомии 21 у плода, показав чувствительность 78,9%. Диагностическая ценность НИПТ по внеклеточной ДНК составила 80,9% в сравнении с 3,4% для стандартного скрининга I триместра. В исследуемой популяции было зафиксировано 18 случаев трисомии 18. При этом НИПТ выявил 9 случаев трисомии 18, в одном случае был получен ложноположительный результат. Стандартный биохимический скрининг выявил 8 случаев трисомии 18 и показал 49 ложноположительных результатов. Из 2 выявленных случаев трисомии 13 оба были идентифицированы с помощью НИПТ и 1 — стандартным скринингом I триместра. Ложноположительные результаты составили 1 против 28, соответственно.

К настоящему времени нами накоплен некоторый опыт применения метода Harmony. За период нашей работы протестировано 450 женщин, относящихся к группе высокого риска по рождению ребенка с хромосомной патологией. Тест выявил 13 различных анеуплоидий, из которых 8 — синдром Дауна (риск более 99/100), 3 — синдром Эдвардса (риск более 99/100), 1 — синдром Клайнфельтера (риск более 7/100) и 1 — синдром Шерешевского—Тернера (риск более 80/100). Из них инвазивным кариотипированием подтвердилось 5 случаев синдрома Дауна и 2 случая синдрома Эдвардса. Синдром Шерешевского—Тернера не подтвердился, для остальных пока не верифицированных случаев уточняющая диагностика не проводилась по причине нежелания женщины, а роды пока не состоялись. Все обследуемые беременные были из группы риска и имели либо высокий риск анеуплоидии по результатам биохимического скрининга, либо УЗИ-маркеры хромосомной патологии

у плода, либо принадлежали старшей возрастной группе (более 35 лет).

Проведение НИПТ для анализа основных часто встречающихся анеуплоидий рекомендовано международными сообществами для женщин из группы высокого риска, к которой относятся женщины старше 35 лет, имеющие подозрение на хромосомную аномалию плода, по результатам биохимического скрининга, или УЗИ, или уже имевшие в анамнезе беременность с трисомией. Однако исследование NEXT показало, что эффективность НИПТ также высока для женщин из общей популяции, независимо от группы риска. И хотя требуются дальнейшие исследования ценовой эффективности теста, такое крупномасштабное исследование является первым шагом на пути внедрения новой технологии в ежедневную практику врача.

★ ★ ★

МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ВЛИЯНИЯ БАД «СПЕРОТОН» НА ПАРАМЕТРЫ ФЕРТИЛЬНОСТИ ЭЯКУЛЯТА

О.Б. Жуков, В.В. Евдокимов, А.А Жуков

НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва, Россия

Предварительная доклиническая оценка эффективности эмпирической терапии мужского бесплодия является актуальной задачей для врача и бесплодной пары.

Материал и методы. Мы проанализировали опыт изучения свойств эякулята 30 пациентов. Это были мужчины с нормальными показателями спермограммы, идиопатическим бесплодием секреторного типа и варикоцеле в послеоперационном периоде. Общее число пациентов составило 30 человек, по 10 человек в каждой группе. Исследование проведено с биологически активной добавкой Сперотон (без включения вспомогательных компонентов) в максимально эффективной концентрации. Этапы исследования состояли из оценки основных показателей спермограммы (ВОЗ, 5-е издание). Исследование проводилось через 30 мин, 1 ч, 3 ч и 24 ч после добавления биологически активной добавки Сперотон. Набор материала составил 3 мес. Исследуемый препарат Сперотон был использован в 3 разных концентрациях (1:100, 1:200, 1:1000). Была произведена оценка подвижности, жизнеспособности и морфологии сперматозоидов в указанные сроки инкубации путем смешивания препарата и эякулята.

Результаты. Изучение подвижности сперматозоидов в группах, разделенных по заболеваемости, выявило следующие изменения: наилучшие показатели были в 1-й группе — увеличение активной подвижности на 46% к 1-му часу инкубации, общей — на 15% к 1-му часу инкубации.

На 2-м месте были показатели подвижности в 3-й группе после проведенной операции по поводу варикоцеле — 22 и 14% соответственно, на последнем месте — в группе с секреторным бесплодием, здесь увеличение активной и общей подвижности составили 14%. Исследование препарата Сперотон в эксперименте выявило положительное влияние на активную подвижность сперматозоидов. Максимальный эффект был получен в разведении 1:200 — активная подвижность повысилась на 27% к 1-му часу опыта.

Выводы. Полученные результаты позволят рекомендовать препарат Сперотон в составе предварительной комплексной консервативной терапии у пациентов, направляемых на лечение методами вспомогательных репродуктивных технологий, а также у больных с изменением фертильности вследствие варикоцеле в послеоперационном периоде и идиопатической патозооспермией.

* * *

НАРУШЕНИЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С МИКРОДЕЛЕЦИЯМИ AZF ЛОКУСА Y ХРОМОСОМЫ

**Е.Е. Брагина^{1,2}, В.Б. Черных¹, О.А. Коломиец³, А.В. Поляков¹,
Е.А. Ариффулин², И.И. Витязева⁵, С.В. Боголюбов⁵,
М.Ю. Габлия⁴, И.В. Виноградов⁴, Л.Ф. Курило¹**

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва; ²НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ, Москва; ³Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва; ⁴кафедра клинической андрологии ФПКМР РУДН; ⁵Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва, Россия

Микроделеции длинного плеча Y-хромосомы встречаются с частотой примерно 1 на 1000—1500 мужчин и являются одной из наиболее частых генетических причин тяжелых форм нарушения фертильности у мужчин. Классические (полные) типы делеции AZF (azospermia factor — фактор азооспермии), которые обнаруживают в 10—12% азооспермии и у 8—9% олигозооспермии тяжелой степени, приводят к тяжелым наруше-

ниям сперматогенеза и мужскому бесплодию. Степень нарушения/сохранности сперматогенеза зависит от типа структурной перестройки Y-хромосомы, размера и локализации утраченного региона. Хотя идентифицированы кандидатные гены для каждого из трех регионов (AZFa, AZFb, AZFc) и выявлена определенная зависимость между типом AZF-делеции, стадией и степенью нарушения сперматогенеза, возможность получения сперматозоидов для ICSI, патогенетические механизмы нарушения дифференцировки, деления и созревания мужских половых клеток изучены недостаточно. В отличие от полных AZF-делеций, частичные AZF-делеции зачастую являются микроделеционным полиморфизмом и не могут рассматриваться в качестве причины бесплодия у мужчин, а служат только фактором риска нарушения сперматогенеза. Кроме того, имеются противоречивые данные относительно значения микроделеций Y-хромосомы для прогноза успешности программ ЭКО, ICSI в парах, в которых у мужей выявлены различные AZF-делеции.

Цель исследования — комплексное изучение сперматогенеза у мужчин с азооспермией, у которых выявлены различные типы AZF-делеций.

Материал и методы. Материалом для исследования являлись биоптаты тестикулярной ткани девяти мужчин с бесплодием (восемь пациентов с азооспермией и один пациент с олигозооспермией тяжелой степени), у которых с помощью мультиплексной ПЦР были выявлены микроделеции Y-хромосомы. Биопсию яичек выполняли с целью получения тестикулярных сперматозоидов, пригодных для проведения программ ICSI. Для взятия биопсий использовали технологию микро-TESE, основанную на выявлении расширенных участков извитых семенных канальцев яичка (ИСК), нередко единичных с сохраненным сперматогенезом и их микродиссекции и диссекции канальцев придатка яичка. Биопсийный материал исследовали на ультратонких срезах с помощью трансмиссионной электронной микроскопии, ТЭМ (JEM-1400, Япония).

Иммунохимическое исследование синаптонемных комплексов (СК) профазных хромосом проведено на материале, полученном от 5 пациентов. Исследование проведено на препаратах распластанных ядер сперматоцитов с использованием антител к белкам СК. Хроматин окрашен е Dapi. Препараты исследовали с помощью флюоресцентного микроскопа Zeiss Axioimager D1 («Carl Zeiss», Германия).

Результаты и обсуждение. В исследуемом материале обнаружены как полные, так и частичные микроделеции. Среди обнаруженных типов микроделеций выявлены: у 4 пациентов — полная AZFc (b2/b4) делеция, у 2 — делеция AZFb, у 1 — делеция AZFb+c, и у 2 — частичная делеция района AZFc (делеция gr/gr). Морфологическая картина, выявленная в ИСК и состояние СК отличались у мужчин с различными типами AZF-делеций. При одинаковой форме патозооспермии (азооспермии) наличие более тяжелых нарушений сперматогенеза обнаружено у пациентов с полными типами AZF-делеций. Ультроструктурные исследования с помощью ТЭМ выявили наличие клеток Сертоли и сперматогониев у 3 пациентов с полной AZFc делецией и двух пациентов с делецией AZFb и AZFb+c. У 1 пациента с полной делецией AZFc и у 1 пациента с делецией AZFb выявили единичные сперматоциты в пахитене 1-го деления мейоза. Сперматозоиды для ВРТ не были получены из биопсийного материала этих пациентов.

При анализе СК у пациента с делецией AZFb+c обнаружены единичные ядра на стадии профазы I мейоза. В ядрах всех сперматоцитов выявлено нарушение синапсиса хромосом. У пациента с полной делецией AZFb обнаружены единичные ядра на стадии ранней пахитены, в которых синапсис хромосом был полностью завершен, в некоторых ядрах выявлена фрагментация хромосом. Половое тельце не формировалось ни в одном из ядер. Блок мейоза происходил на стадии ранней пахитены. У пациента с полной делецией AZFc в суспензии тестикулярных клеток обнаружены единичные зрелые сперматиды. При анализе СК выявлено нарушение формирования структуры поло-

вого тельца на стадии средней пахитены. Не выявлено ни одного ядра на стадии поздней пахитены-диплотены. Единичные ядра содержали фрагменты СК. При частичной (gr/gr) делеции AZFc у 2 пациентов на ультратонких срезах (ТЭМ) обнаружены клетки Сертоли, сперматогонии и клетки всего ряда спермиогенеза вплоть до зрелых сперматид с нормальным конденсированным хроматином и сформированной акросомой. У этих пациентов получены тестикулярные сперматозоиды, которые использовали для оплодотворения в программе ЭКО-ИКСИ. В обоих случаях получены эмбрионы и наступила одноплодная беременность, завершившаяся своевременными родами здоровых детей. При анализе структуры СК сперматоциты на стадии пахитены с завершенным синапсисом аутосом и сформированным половым тельцем встречались редко. В большинстве ядер сперматоцитов половой (XY) бивалент ассоциировал с аутосомой. Известно, что такие ассоциации являются признаком ареста мейоза при нарушениях синапсиса аутосом, обусловленных гетерозиготностью по аутосомным хромосомным транслокациям. В связи с этим нельзя исключить наличия микротранслокаций, невидимых при иммунофлюоресцентном исследовании. Во многих ядрах выявлена множественная фрагментация СК, являющаяся признаком проявления еще одного механизма селекции сперматоцитов - механизма мейотической катастрофы.

Выводы. У пациентов с азооспермией наличие полных AZF-делеций, в частности делеций AZFb и AZFb+c является маркером выраженного угнетения сперматогенеза: полной остановки на стадии сперматогониев, либо блокирования мейоза в профазе I мейоза, а также низкой вероятностью получения сперматозоидов, пригодных для проведения искусственного оплодотворения. При частичных делециях AZFc региона Y-хромосомы, в том числе при выраженных нарушениях сперматогенеза (азооспермии и олигозооспермии тяжелой степени) деление и созревание половых клеток может завершиться формированием зрелых сперматозоидов, которые можно получить с помощью биопсии и использовать для программ ICSI. Однако

у таких пациентов выявлены нарушения формирования СК, что может приводить к повышенной частоте хромосомных мутаций в их гаметах, возникновению хромосомных аномалий у эмбриона/плода. Это необходимо учитывать при выполнении программ ВРТ у данных пациентов. Для оценки частоты хромосомных мутаций необходимо исследование частоты анеуплоидии сперматозоидов и ПГД эмбрионов, полученных в программах ЭКО/ICSI у мужчин с AZF-делециями.

* * *

ПРАКТИКА КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ПАТОСПЕРМИИ

**В.В. Евдокимов¹, С.В. Захариков¹, С.П. Сидоров¹,
В.Б. Туровецкий², Л.А. Андреева³, Н.Ф. Мясоедов³**

¹НИИ «Урологии им. Лопаткина» Минздрава России, Москва, Россия;

²МГУ им. М.В. Ломоносова, биофак, кафедра биофизики, Москва, Россия;

³Институт молекулярной генетики РАН, Москва, Россия

По данным ВОЗ, распространенность бесплодного брака в разных странах достигает 10—20% от числа зарегистрированных супружеских пар. Несмотря на лечение, более 5% пар остаются бездетными. В России, по данным центра им. В.И. Кулакова, более 17% браков имеют проблемы с зачатием, что составляет почти 5 млн супружеских пар, из них более 1,6 млн нуждаются в применении ВРТ. По данным Европейской ассоциации урологов (2011) в структуре бесплодия мужской фактор занимает около 50% и не имеет тенденции к снижению. Среди причин, приводящих к бесплодию у мужчин, преобладает варикоцеле — 15%, урогенитальные инфекции — 8%, иммунологические факторы — 4,5%. Идиопатическая форма бесплодия встречается в 30—50%. Снижение уровня фертильности эякулята при этом затрагивают подвижность и морфологию сперматозоидов. Установлено, что часто нарушения фертильности вызвано повышенным образованием активных форм кислорода в клетках репродуктивных органов, что ведет к окислитель-

ному стрессу, повреждающему клеточные структуры, ДНК, клеточную мембрану. Коррекция патоспермии при установленном диагнозе требует адекватной терапии, вместе с тем лечение идиопатической формы мужского бесплодия зависит от опыта андролога и включает различные виды антиоксидантов, содержащих карнитины, что в некоторых случаях достигает положительного эффекта, как показывает опыт отечественных и зарубежных клиник. Терапевтическая роль L-карнитина подтверждается многочисленными наблюдениями. Карнитин участвует в бета-окислении жирных кислот в митохондриях, регулируя энергетический метаболизм, предотвращает окисление белков, повышает плотность упаковки хроматина.

Цель исследования — выяснение влияния БАД — процептина и регуляторных пептидов на параметры фертильности эякулята — подвижность и морфологию сперматозоидов.

Мы использовали препарат процептин, который относят к антиоксидантам и имеющий в своем составе L-карнитин. В группе из 12 мужчин курс лечения занимал 1—2 мес (1 таблетка 2 раза в день). Оценка параметров эякулята осуществляли по стандартам ВОЗ 5-го издания. Исходный уровень общей подвижности сперматозоидов составлял 34%, активной — 13%, нормальные формы — 32%. После окончания курса отмечено повышение активной подвижности сперматозоидов на 60%, общей подвижности — на 26%, нормальных форм — на 24%. Также повысилась концентрация сперматозоидов и число живых, но незначительно. Эти практические результаты позволяют рекомендовать процептин при астеноэрозоспермии неясной этиологии.

Экспериментальная часть работы была проведена на сперматозоидах эякулята со сниженной подвижностью. После разжижения эякулят микроскопировали при увеличении $\times 400$. Оценка подвижности сперматозоидов (активной и общей) осуществляли по стандартам ВОЗ 5-го издания. Эксперименты проводили при температуре 20—22 °С. В эякулят вносили пептиды, синтезированные в отделе химии физиологически актив-

ных веществ института молекулярной генетики РАН. По каждому пептиду было проведено не менее 10 опытов. Концентрация пептидов составляла 1000 мкг/мл. Из 7 различных олигопептидов, составленных из 3, 4, 6 и 7 аминокислот, наибольшим эффектом обладал семакс, содержащий 7 остатков аминокислот. Трехчасовая инкубация с семаксом показала повышение активной подвижности сперматозоидов более чем в 3 раза. Возрастание общей подвижности было менее выражено. Эффект других пептидов был не столь значимым: подвижность повышалась на 20—40%. Известно, что подвижность сперматозоидов обеспечивается за счет энергии гликолиза, одним из ферментов которого является глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, связанная с фиброзным слоем жгутика хвоста сперматозоида.

Таким образом, проведенные исследования показали, что олигопептиды обладают способностью повышать подвижность сперматозоидов, вероятно, за счет усиления гликолиза в клетках. Эти результаты указывают на перспективность использования этих веществ в программах ВРТ (ЭКО, ИКСИ) при исходной астенозооспермии, или после криоконсервации эякулята.

* * *

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У МУЖЧИН С НОРМО- И ОЛИГОАСТЕНОЗООСПЕРМИЕЙ

О.В. Шурыгина, А.А. Чудинова, М.С. Зайцева, О.В. Краснова, А.А. Байзарова

ЗАО «Медицинская компания ИДК», группа компаний «Мать и дитя»

Олигоастенозооспермия является одним из наиболее частых нарушений сперматогенеза. Понимание причины ее возникновения, характеризующейся пониженной концентрацией и подвижностью сперматозоидов, позволит в будущем разработать стратегию эффективной терапии, направленной на коррекцию данного состояния.

Цель исследования — одним из факторов, запускающих какие-либо нарушения сперматогенеза является оксидативный стресс. Определение уровня окислительного стресса проводилось с помощью диагностического набора OxiSperm («Halotech», Мадрид, Испания) в период с ноября по декабрь 2014 г.

Материал и методы. Объектом исследования являлись 30 мужчин фертильного возраста, среди которых были выделены две группы: контрольная ($n=10$) — здоровые доноры спермы, опытная ($n=20$) — мужчины, обратившиеся в клинику по поводу бесплодия. У всех мужчин было получено информированное согласие на проведение клинических исследований. Оценка эякулята проводилась в соответствии с требованиями ВОЗ.

Результаты. Обнаружена корреляция между высоким уровнем окислительного стресса сперматозоидов, сопровождающегося нарушением равновесия между выработкой свободных радикалов и работой антиоксидантной системы, и олигоастенозооспермией у лиц, обратившихся по поводу бесплодия в ЗАО «Медицинская компания ИДК» — группа компаний «Мать и дитя».

Результаты экспериментов показали, что уровень окислительного стресса у лиц контрольной группы характеризовался как очень низкий — у 80% и как низкий — у 20% доноров, согласно цветовой шкале метода OxiSperm. У пациентов с нормозооспермией уровень окислительного стресса характеризовался как очень низкий (60%), низкий (20%) и только в 20% случаев как средний. Уровень окислительного стресса при олигоастенозооспермии определялся как высокий у 80% и средний у 20% пациентов.

Выводы. Таким образом, повышенный уровень окислительного стресса сперматозоидов может быть одним из маркеров нарушения сперматогенеза.

* * *

ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ ТИПОВ ОЖИРЕНИЯ НА ВЫРАБОТКУ АНТИСПЕРМАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ПРИ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ

Е.А. Епанчинцева¹, В.Г. Селятицкая², М.А. Свиридова³

¹ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины», Новосибирск, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины», Новосибирск, Россия; ³ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины», Новосибирск, Россия

Бесплодие — это неспособность здоровой семейной пары, не применяющей средства контрацепции, достичь зачатия в течение года регулярной половой жизни без предохранения (WHO, 2000; EAU, 2013). По современным данным, бесплодие затрагивает до 50—80 млн человек в мире. По данным ведущих организаций, занимающихся проблемой бесплодия в браке, вклад мужского фактора составляет до 50% (WHO, 2010; ASRM, 2012; EAU, 2013). Идиопатическая форма мужского бесплодия, т.е. бесплодие неясной этиологии, составляет до 30%. Имеются основания для предположения о ее ассоциации с ожирением у населения развитых стран. В современном мире много внимания уделяют негативному влиянию на состояние здоровья избыточной массы тела и ожирения, распространенность которых, по данным ВОЗ 2015 г., составляет среди мужчин в возрасте 18 лет и старше в развитых странах 38 и 11% соответственно. Известно о негативном влиянии ожирения на развитие гипогонадизма и эректильной дисфункции у мужчин, однако в отношении влияния разных типов ожирения на отдельные параметры спермограммы, особенно на ее специальные показатели, такие как фрагментация ДНК, зрелость сперматозоидов или наличие на сперматозоидах антиспермальных антител (АСАТ), сведений мало.

Цель исследования — изучить частоту встречаемости АСАТ у пациентов мужского пола в зависимости от наличия у них разных типов ожирения.

Материал и методы. Проанализирована группа 119 мужчин, не имеющих генетических аномалий, обострения соматической

патологии и инфекций, передаваемых половым путем на момент обследования, средний возраст 33,9 года (от 25 до 58 лет), средний стаж бесплодия — 5,03 года (от 1 года до 20 лет). Проведен анализ жалоб, анамнеза жизни, анамнеза заболевания, данных антропометрического обследования. Мужчины разделены на три группы по результатам антропометрического обследования. 1-ю группу составили мужчины с верхним типом распределения жира ($OT/OB \geq 0,95$), что указывает на наличие абдоминального ожирения, и наличием избыточной массы тела ($ИМТ \geq 25,0 \text{ кг/м}^2$) или ожирения ($ИМТ \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$); 2-ю группу — мужчины с нижним типом распределения жира ($OT/OB < 0,95$), что указывает на наличие равномерного или гиноидного ожирения и избыточной массы тела или ожирением; 3-ю группу — мужчины с нормальной массой тела ($ИМТ < 25,0 \text{ кг/м}^2$).

Сбор и анализ эякулята проводили в соответствии с критериями ВОЗ 2010 г. Измерение процентного соотношения нормальных активноподвижных сперматозоидов, покрытых АСАТ, к общему количеству нормальных активно-подвижных сперматозоидов проводили с помощью MAP-теста (MAR-test, MAR-mixed antiglobulin reaction). Использовали набор для определения антиспермальных антител класса IgG SpermMarIgGTest («FertiProN.V», Бельгия), референсный диапазон $< 10\%$. При выявлении в эякуляте 10% и более сперматозоидов, покрытых антителами, учитывали случаи наличия АСАТ; при выявлении 40% и более сперматозоидов, покрытых антителами, учитывали случаи наличия высокой достоверно снижающей вероятность наступления беременности концентрации АСАТ. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica v.10.0 («StatSoftInc.», США). Частоты признаков в группах представлены в %, средние величины как $M \pm SD$. Сравнительный анализ величин показателей между группами проводили с использованием критерия Крускала—Уоллеса, с последующим множественным (post-hoc) сравнением, корреляционный анализ — коэффициента ранговой корреляции Спирмана. Минималь-

ную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при $p < 0,05$.

Результаты. В 1-й группе ($n=41$) средние величины ИМТ и отношения ОТ/ОБ составили $31,6 \pm 3,1$ кг/м² и $1,00 \pm 0,04$ усл. ед. Во 2-й группе ($n=41$) величины ИМТ и отношения ОТ/ОБ составили $28,5 \pm 3,4$ кг/м² и $0,90 \pm 0,04$ усл. ед. В 3-й группе ($n=37$) величины ИМТ и отношения ОТ/ОБ составили $22,8 \pm 2,0$ кг/м² и $0,87 \pm 0,05$ усл. ед. Средние величины ИМТ и отношения ОТ/ОБ статистически значимо различались между всеми тремя группами ($p < 0,001$).

В 1-й группе количество мужчин без АСАТ (0%, т.е. отсутствие в эякуляте сперматозоидов, покрытых антителами) было ниже в 2,1 раза по сравнению со 2-й и в 1,8 раза — с 3-й. Наоборот, количество мужчин с уровнем АСАТ в эякуляте 10% и более в 1-й группе было в 2,6 раза выше, чем во 2-й, и в 2 раза выше, чем в 3-й. Количество мужчин с уровнем АСАТ 40% и более в 1-й группе было в 1,5 раза выше, чем во 2-й, и в 5,4 раза выше, чем в 3-й (**рис. 1**).

Корреляционный анализ выявил достоверные корреляционные связи величины МАР-теста с перенесенным эпидидимитом ($r_s=0,26$; $p=0,0049$); травмами мошонки ($r_s=0,22$; $p=0,0141$); с массой тела и ИМТ ($r_s=0,24$; $p=0,0093$ и $r_s=0,20$; $p=0,0306$ соответственно), ОТ и величиной ОТ/ОБ ($r_s=0,29$; $p=0,0013$ и $r_s=0,34$; $p=0,0002$ соответственно). Корреляционный анализ отдельно в 1-й и 2-й группах также выявил достоверную связь МАР-теста с показателем ОТ/ОБ ($r_s=0,34$; $p=0,0292$ и $r_s=0,33$; $p=0,0370$ соответственно).

При повышении величины ОТ/ОБ от уровня менее 0,9 до уровня в интервале 0,9—1,0 показатели МАР-теста возросли недостоверно. Но при величине ОТ/ОБ более 1,0 показатели МАР-теста возросли статистически значимо: в 5 раз относительно показателя МАР-теста при ОТ/ОБ $< 0,9$ и в 2,5 раза — при ОТ/ОБ в интервале 0,9—1,0.

Доказанными пусковыми факторами, стимулирующими образование АСАТ, является повреждение целостности гематоте-

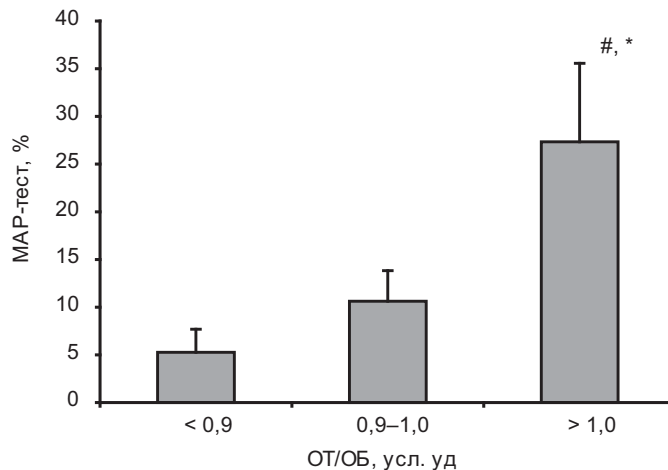


Рис. 1. Среднее значение МАР-теста у мужчин в зависимости от величины отношения ОТ/ОБ

Примечание. * — $p_{1-3}=0,0002$; # — $p_{2-3}=0,0151$ (1 — первый столбец; 2 — второй столбец; 3 — третий столбец).

стикулярного барьера из-за травм и различных патологических состояний, также известна роль системных аутоиммунных заболеваний. Возможно, что при ожирении, особенно при абдоминальном типе, когда значительно увеличивается количество метаболически активного висцерального жира, роль пусковых факторов стимулирующих появление АСАТ играют адипоцитокины, синтезирующиеся в жировой ткани и оказывающие влияние на иммунный статус организма, способствуя развитию хронического воспалительного процесса и аутоиммунных реакций. Еще одним из вероятных механизмов стимуляции АСАТ при абдоминальном ожирении может быть повышенная активность образования активированных кислородных метаболитов, усиливающих деструкцию клеточных мембран и возможно способствующих активации аутоиммунных реакций.

Выводы. Результаты исследования у мужчин с бесплодием доказывают наличие связи между АСАТ и абдоминальным ожирением с верхним типом распределения жира. Необходимо

отметить, что не выявлено существенного влияния на уровень АСАТ равномерного ожирения с нижним типом распределения жира в сравнении с мужчинами с нормальной массой тела. Эти факты позволяют говорить о негативном влиянии абдоминального ожирения на механизмы развития иммунологического бесплодия у мужчин.

* * *

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА ИНФЕРТИЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С МУЖСКИМ ФАКТОРОМ БЕСПЛОДИЯ В БРАКЕ

**Е.А. Епанчинцева¹, В.Г. Селятицкая², М.А. Свиридова³,
Е.Г. Новикова²**

¹ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины», Новосибирск, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины», Новосибирск, Россия; ³ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины», Новосибирск, Россия

По современным данным, каждая пятая—шестая пара сталкивается с проблемой бесплодия и по современным оценкам вклад мужского фактора составляет до 50—60% (WHO, 2010; ASRM, 2012; EAU, 2013). Факторами риска, провоцирующими развитие мужского бесплодия, являются врожденные и приобретенные патологии, вредные производственные факторы и социальные факторы образа жизни. Несмотря на бурное развитие вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе и метода интрацитоплазматической инъекции единственного сперматозоида в яйцеклетку (ИКСИ), абсолютное большинство супружеских пар имеют стойкое желание естественной фертилизации, поэтому необходимо тщательное выявление и коррекция всех факторов риска развития снижения фертильности у мужчин из бесплодных пар.

Цель исследования — определить спектр доминирующих факторов риска бесплодия у инфертильных мужчин—пациентов «Новосибирского центра репродуктивной медицины».



Рис. 1. Частота встречаемости основных факторов риска инфертильности у мужчин — пациентов «Новосибирского центра репродуктивной медицины»

Материал и методы. Проведен анализ истории болезни 570 пациентов, обратившихся в «Новосибирский центр репродуктивной медицины», с мужским фактором инфертильности. Частота признаков в группах представлены в %.

Результаты. Проанализированы сведения о частоте встречаемости основных факторов риска бесплодия у мужчин репродуктивного возраста. Полученные результаты представлены на **рис. 1.**

Все анализируемые факторы риска по частоте встречаемости можно разбить на три группы: 1-я группа — это факторы, встречающиеся с частотой 40% и более; 2-я — факторы, встречающиеся с частотой 10—20%; 3-я группа — факторы, встречающиеся с частотой менее 10%.

На первом месте среди факторов 1-й группы оказался такой социальный фактор, как употребление алкоголя, который в силу множества негативных эффектов на состояние здоровья человека можно отнести к разряду неспецифических для разви-

тия бесплодия факторов. На втором месте были ИППП, которые прямо связаны с развитием бесплодия и которые можно отнести к разряду специфических медико-социальных факторов. Третье и четвертое места заняли эмоциональные стрессы и курение, которые также можно отнести к неспецифическим по отношению к бесплодию у мужчин социальным факторам. Пятое место с частотой 41% занял хронический простатит. Хронический простатит рассматривают преимущественно как воспалительное заболевание (часто инфекционного генеза) предстательной железы с возможным присоединением аутоиммунных нарушений, характеризующееся поражением паренхимы и интерстициальной ткани ПЖ (D. Schiller, A. Parikh, 2011) и сопровождающееся нарушением трофики, регенерации тканей и изменением микроциркуляторного русла. Определенную роль в генезе данного заболевания играют нейрогенные дисфункции, психологические факторы (M. Fall и соавт., 2010). Следовательно, высокая частота хронического простатита среди обследованных мужчин может быть ассоциирована с эмоциональными стрессами и ИППП, частота которых также выше 40% в обследуемой выборке мужчин с бесплодием. Во 2-ю группу факторов, встречающихся в обследуемой выборке мужчин с частотой 10—20%, входят такие социальные факторы, как употребление наркотических веществ, перегревание, переохлаждение и химический фактор, а также варикоцеле. В 3-ю группу факторов вошли преимущественно заболевания мужской половой сферы, частота встречаемости которых также не превышает величины соответствующих показателей у мужчин в общей популяции (В.Б. Шилл и соавт., 2011).

Выводы. Важно отметить, что частота встречаемости именно социальных факторов риска и социальных болезней значимо превышает частоту остальных факторов риска. Указанные социальные факторы риска не являются основной причиной бесплодия, но могут усугублять существующие нарушения сперматогенеза за счет дестабилизации гомеостатических констант организма.

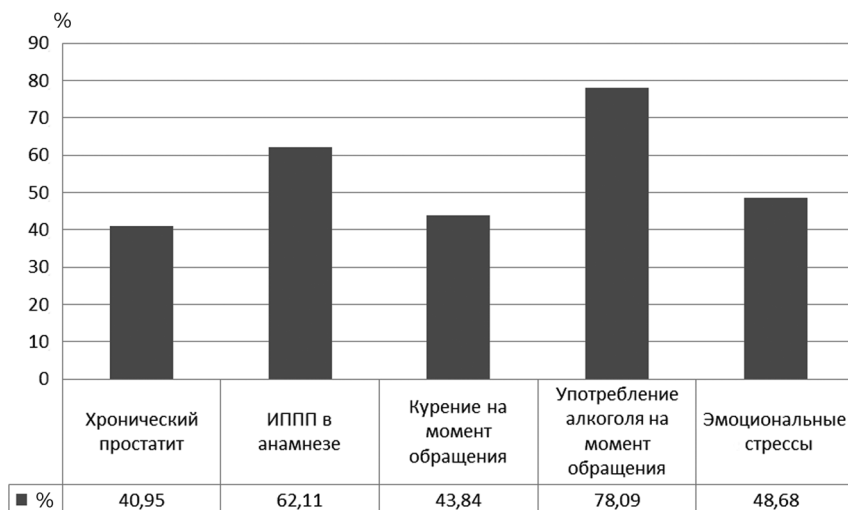


Рис. 2. Наиболее часто встречающиеся факторы риска infertility в общей популяции бесплодных мужчин (n=570)

* * *

ПРИМЕНЕНИЕ ЧИПОВ НА ОСНОВЕ МИКРОФЛЮИДИКИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ МУЖСКОГО И ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Я.В. Ковалева, Н.А. Широкова, А.А. Исаев, Е.А. Померанцева

ИСКЧ, Москва, Россия

На сегодняшний день проблема бесплодия и привычного невынашивания обсуждается все чаще и количество супружеских пар, обращающихся за помощью в клиники ЭКО, становится с каждым годом больше.

Существует много причин, вызывающих мужское и женское бесплодие: нарушение в строении половых органов, эндокринологические факторы, иммунологические факторы, травмы. Но иногда не удается установить причину бесплодия и невынашивания беременности на протяжении долгого времени, в таком случае диагноз звучит как идиопатическое бесплодие. Как

правило, пары с таким диагнозом попадают к врачам генетикам, для установления генетических факторов нарушений в репродуктивной системе.

В случае женского бесплодия и привычного невынашивания выделяют мутации в следующих генах: бесплодие, ассоциированное с эндометриозом и неприживаемостью эмбриона после ЭКО (ESR1, ESR2); предрасположенность к тромбофилии может приводить к потере плода на ранних сроках беременности, за счет нарушения трофики плода вследствие образования тромбов (F5, F2, SERPINE1 (PAI1), AGT, NOS3, FGB, F7, F13A1, ITGA3, F12, JAK2, GP1BA, ANXA5, HRG, F11, GP6, SERPINC1, CYP4V2); нарушение фолатного цикла может приводить к порокам развития плода (MTHFR, MTR, MTRR); преждевременное истощение и поликистоз яичников может быть причиной бесплодия (ADAMTS19, BMP15, RAMP1, FTO, TBC1D4, SERPINA12, THADA, DENND1A, LHCGR, DENND1A, FSHR, BRSK1, FMR1); нарушение синтеза прогестерона (LHB); синдром Кальмана (KAL1). В случае мужского бесплодия самую значимую роль играют микроделеции в локусах гена AZF; мутации в гене CFTR могут приводить к некоторым формам обструктивной азооспермии или олигозооспермии, а также рождению ребенка с муковисцидозом; нарушение в спермогенезе (TSSK2); дефект строения цилий и ресничек приводит к снижению подвижности сперматозоидов (DNAI1); синдром персистенции мюллеровых протоков 2-го типа (AMHR2); нарушение репродуктивной функции у мужчин с гемахромотозом (HFE); синдром Кальмана (KAL1).

В лаборатории Genetico были разработаны панели для определения генетических факторов при нарушениях функций мужской и женской репродуктивной системы и привычного невынашивания, в которые вошли наиболее значимые мутации в перечисленных генах.

* * *

ИНТЕНСИВНОСТЬ ИНДУЦИРОВАННОЙ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ И УРОВЕНЬ ТЕСТОСТЕРОНА И ЭСТРАДИОЛА В СЕМЕННОЙ ЖИДКОСТИ МУЖЧИН С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ПАТОСПЕРМИИ

С.В. Ломтева¹, К.Ю. Сагамонова², К.Г. Савикина²,
Т.А. Шерчкова³, В.Н. Прокофьев¹, Т.П. Шкурат¹

¹Южный федеральный университет, ²ООО «Центр репродукции человека и ЭКО», КДЛ «Наука», Россия, Ростов-на-Дону

В последние годы многочисленные исследования посвящены изучению влияния окислительного стресса, активных форм кислорода (АФК) и антиоксидантов на мужскую репродуктивную систему (Громенко и соавт., 2006; Amaral, Ramalho-Santos, 2014). Умеренные количества АФК необходимы для физиологической регуляции функций сперматозоидов, гиперактивации и акросомальной реакции (Aitken, 2008; Lombardo и соавт., 2011). В физиологических условиях, сперма производит небольшое количество АФК, которые необходимы для оплодотворения, акросомальной реакции и капацитации. Увеличение интенсивности свободнорадикальных процессов рассматриваются многими авторами как ведущая экзогенная причина нарушения процессов сперматогенеза.

Цель исследования — проведение сравнительного анализа уровня тестостерона и эстрадиола и оценка их корреляции с интенсивностью окислительных процессов в семенной жидкости в норме и при различных типах патоспермии.

Материал и методы. Обследованы 88 соматически здоровых мужчин, обратившихся в Центр репродукции человека и ЭКО, города Ростов-на-Дону с проблемой бесплодия в браке и патоспермией в анамнезе, было сформировано пять исследуемых групп: пациенты с астенозооспермией ($n=28$), олигозооспермией ($n=26$), тератозооспермией ($n=20$), олигоастенозооспермией ($n=14$), а также 22 здоровых мужчины с доказанной фертильностью (контрольная группа с нормозооспермией). Анализ эякулята проводили в соответствии с ре-

комендациями ВОЗ (WHO, 2010). Для оценки окислительно-го статуса плазмы спермы нами был использован метод индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) в системе H_2O_2 -люминол (5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион). Исследования проведены на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе Berthold Autolumat Plus LB 953 («Berthold Technologies», GmbH).

Методом иммуноферментного анализа определяли уровень тестостерона и эстрадиола на автоматическом иммуноферментном анализаторе ALISEI QS (Италия). Статистический анализ результатов проводили с использованием программного пакета Excel и Statistica v.6.0. Сравнение различных данных проведено с использованием критерия Стьюдента и Пирсона (χ^2). Различия признаков считались достоверными при 95% уровне значимости ($p < 0,05$). Для определения взаимосвязи явлений применялся корреляционный анализ по Спирмену с вычислением коэффициента корреляции (r).

Результаты. У всех мужчин с патоспермией, независимо от ее проявления (олигоастенозооспермия, астенозооспермия, олигозооспермия, тератозооспермия), наблюдается достоверное повышение интенсивности свободнорадикальных процессов. При этом в семенной плазме мужчин с олигоастенозооспермией и олигозооспермией высота быстрой вспышки практически в два раза выше по сравнению с нормозооспермией и равна $19,82 \pm 2,86$ и $24,44 \pm 3,06$ (имп/с) соответственно. При астенозооспермии высота быстрой вспышки была достоверно увеличена на 46%, а при тератозооспермии на 42% по сравнению с контролем. При астенозооспермии в семенной жидкости отмечено достоверное увеличение уровня тестостерона и эстрадиола, уровень эстрадиола имел тенденцию к увеличению и при типах патоспермии связанной с нарушением подвижности сперматозоидов. Увеличение уровня гормонов в семенной жидкости при других типах патоспермии не были отмечены, однако индивидуальный уровень у некоторых пациентов был значительно выше

или ниже средних значений при нормоспермии. Таким образом, нарушения синтеза и метаболизма тестостерона у мужчин закономерно приводят к нарушениям синтеза и метаболизма эстрогенов.

Во всех исследуемых типах патоспермии, за исключением астенозооспермии, получен высокий коэффициент корреляции ($r=0,91$ и выше) между показателями индуцированной хемилюминесценции в семенной жидкости — суммарной светосуммы свечения и высотой быстрой вспышки (HSm/Sm), что показывает высокую емкость антиоксидантных систем при нормоспермии, олигоастенозооспермии, олигозооспермии и даже тератозооспермии. Отсутствие корреляции параметров HSm/Sm, при астенозооспермии вероятно обусловлено различными причинами приводящими к нарушению двигательной активности сперматозоидов. У одних индивидуумов это может быть связано с нарушением АТФ-зависимого движения сперматозоидов, при котором возрастание продукции АФК может увеличиваться в состоянии полного покоя, за счет разобщения дыхательной цепи митохондрий (Скулачев, 1971), у других снижение подвижности могут быть не связаны с нарушением синтеза АТФ, а вызваны рядом других причин.

Выводы. Выявлена повышенная способность к генерации активных форм кислорода в семенной жидкости при олигозооспермии. Увеличение уровня тестостерона и эстрадиола в семенной жидкости отмечено при патоспермиях, связанных с уменьшением подвижности сперматозоидов. Положительная корреляция выявлена между интенсивностью свободнорадикальных процессов и увеличением уровня тестостерона при олигозооспермии, при этой патоспермии отмечен высокий уровень корреляции ($r=0,8$) между уровнем тестостерона и эстрадиола в семенной жидкости.

* * *

СНИЖЕНИЕ И ВЛИЯНИЕ МИКРОБНОЙ ОБСЕМЕНЕННОСТИ ЭЯКУЛЯТА НА ИСХОД ПРОГРАММЫ ИКСИ

**К.Ю. Сагамонова, С.В. Ломтева, К.Г. Савикина,
Е.С. Бугримова, И.М. Парибек, В.Н. Киселева, Н.С. Четверик,
И.Б. Крутяшая, А.С. Смирнова, А.Н. Шестель**

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

Интерес к проблеме мужского бесплодия обусловлен высокой частотой нарушений репродуктивной функции мужчин. Бесплодие у мужчин возникает в результате различных патологических процессов в организме, оказывающих отрицательное воздействие на внутренние органы, эндокринные железы, центральную нервную систему и непосредственно на половые органы (Г.В. Тер-Аванесов, Т.Н. Левчук, 2000; В.В. Евдокимов и соавт., 2012). В отличие от причин, определяющих женское бесплодие, мужские факторы занимают меньший удельный вес (примерно 40%) в структуре нарушений репродуктивной функции, но значимость их для последующего принятия решения о тактике ведения бесплодных супружеских пар высока (М.П. Антонов, В.В. Жигулина, 2012; В.Я. Фарбирович и соавт., 2012). Именно по причине мужского бесплодия, особенно в последние годы, в практике репродуктологов используются программы ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку). Несмотря на тот факт, что одной из этиологических причин нарушения фертильности у мужчин является инфекционно-воспалительный фактор, вопрос о влиянии качества спермы и ее обсемененности микрофлорой при проведении оплодотворения методом ИКСИ до сих пор остается дискуссионным.

Цель исследования — оценить влияние клинически значимой микробной обсемененности эякулята на исход программ ИКСИ.

Материал и методы. Бактериологическое исследование эякулята на аэробные, факультативно-анаэробные микроорга-

низмы и грибы рода *Candida*. Паразитологическое исследование на атрофозоиты *Trichomonas vaginalis*; ПЦР-диагностика на наличие в эякуляте *Chlamydia trachomatis*; ПЦР-диагностика на наличие в эякуляте *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*; ПЦР-диагностика на наличие в эякуляте *Herpes simplex virus* (HSV type I, II); ПЦР-диагностика на наличие в эякуляте *Cytomegalovirus*; ПЦР-диагностика на наличие в эякуляте *Neisseria gonorrhoeae*.

Результаты. В рамках ретроспективного анализа проведена оценка состояния инфекционного статуса мужчин из супружеских пар, обратившихся в «Центр репродукции человека и ЭКО» Ростова-на-Дону для прохождения программы ИКСИ. Обследование проводилось на базе ООО «Лабораторные технологии» в сроки, не превышающие 3—6 мес. Учитывались только те результаты исследования мужчин, после которых коррекция инфекционного статуса не проводилась.

В соответствии с этим проведен анализ 217 бактериологических исследований эякулята на аэробные, факультативно-анаэробные микроорганизмы и грибы рода *Candida* и ПЦР-диагностика инфектантов. Ретроспективно пациенты были разделены на две группы. Критерием деления был исход проведенной программы ИКСИ в супружеской паре. В 1-ю группу были включены пациенты с положительным исходом программы ИКСИ (клинически диагностированная беременность у супруги) ($n=81$). 2-ю группу составили мужчины из супружеских пар с отсутствием беременности после программы ИКСИ ($n=136$). При обработке результатов проведенных исследований клинически значимая микробная обсемененность эякулята была выявлена у 15 (18,5%) пациентов 1-й группы и у 34 (25%) — 2-й. Среди выделенных культур микроорганизмов у мужчин 1-й группы регистрировались *Enterococcus faecalis*, *Ureaplasma parvum* и *Cytomegalovirus*. Кроме того, у 2 пациентов были выявлены микробные ассоциации: *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* и *Cytomegalovirus*. 1. *Enterococcus faecalis* и *Mycoplasma hominis*. Во 2-й группе спектр выделенных культур

микроорганизмов отличался большим разнообразием в сравнении с предыдущей группой. Наибольшая доля микробного пейзажа пришлась на *Corynebacterium* spp., *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Ureaplasma urealyticum*, *Cytomegalovirus* и *Ureaplasma parvum*. Ассоциации микроорганизмов встречались у 4 пациентов этой группы: *Corynebacterium* spp. и *Ureaplasma urealyticum* (у 2 пациентов); *Ureaplasma parvum* и *Cytomegalovirus*; *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Cytomegalovirus* и *Herpes simplex virus* (HSV type I, II).

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о негативном влиянии микробной обсемененности эякулята на исход программы ИКСИ. С учетом этого мы считаем целесообразным проведение бактериологического и ПЦР исследований эякулята на микробную нагрузку всем мужчинам при подготовке к проведению ИКСИ; назначение адекватной терапии по результатам определения чувствительности выделенных возбудителей к антимикробным препаратам; назначение пациентам контрольных лабораторных обследований на этапе, предшествующем проведению программы ИКСИ.

* * *

ПРЕДИКТОРЫ КАЧЕСТВА СПЕРМЫ РОССИЙСКИХ МУЖЧИН: ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОТ ПРЕПУБЕРТАТА ДО МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

О.В.Сергеев¹, L. Minguez-Alarcon², J.S. Burns², P.L. Williams³, M.M. Lee⁴, S.A. Korrick⁵, Л.В. Смигулина⁶, Б.А. Ревич⁷, R. Hauser⁸

¹Отдел геномики и генетики человека, Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия. ЧГОО «Ассоциация медицинских работников Чапаевска», Чапаевск, Самарская область, Россия;

²Department of Environmental Health, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, США; ³Department of Biostatistics, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, США; ⁴Pediatric Endocrine Division, Departments of Pediatrics and Cell Biology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts, США; ⁵Department of Environmental Health, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, USA. Channing Division

of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, США; ⁶ЧГОО «Ассоциация медицинских работников г. Чапаевска», Чапаевск, Самарская область, Россия; ⁷Институт народнохозяйственного прогнозирования РАН, Москва, Россия; ⁸Department of Environmental Health, Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, США

В некоторых странах предпринимаются попытки сравнения качества семени в XXI веке с данными XX века, выдвигая предположение, что параметры семени ухудшаются за последние 50 лет (Jorgensen и соавт., 2012; Mendiola и соавт., 2013; Rolland и соавт., 2013). Одной из возможной причин этого является широкое распространение химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы (*endocrine disrupting chemicals*). Исследования качества семени, основанные на популяции здоровых мужчин, в России отсутствовали. В 2003 г. был дан старт формированию когорты мальчиков 8—9 лет, представляющих популяцию одного города (Чапаевск, Самарская область, Россия, население 72 тыс человек), для ежегодного наблюдения и изучения факторов, влияющих на физическое, половое развитие, репродуктивное здоровье, качество семени и фертильность.

Цель исследования — изучить качество семени и факторы, влияющие на него, среди популяции мужчин 18 лет, проживающих в малом городе России, в проспективном эпидемиологическом исследовании с 8 до 18 лет.

Материал и методы. В период с 2003 по 2005 г. была сформирована когорта 516 мальчиков 8—9 лет, проживающих в Чапаевске, Самарская область (86% от всех проживающих в Чапаевске и удовлетворяющих критериям включения в исследование). В течение 11 лет мальчики приглашались в исследовательский центр ежегодно 1 раз в месяц их рождения для оценки полового статуса и проведения батареи антропометрических измерений, выполняемых одним исследователем. Отклик участия в исследовании на протяжении всего периода оставался высоким, 93% на 1-м последующем году наблюдения, 84% — на 4-м и 65% —

на 9-м (17—18 лет). Оценка полового статуса включала раздельную оценку развития гениталий и лобкового оволосения по Таннеру, измерение длины и ширины полового члена с помощью твердой линейки и определение объема левого и правого яичек с помощью двух типов орхидометра, классического по Прадеру (1—25 мл) и австралийского (1—35 мл). Образцы цельной крови, сыворотки и стустков собирались каждые два года, а образцы мочи — каждый год, для последующего гормонального, химического и генетического/эпигенетического анализа. В ходе ежегодного интервьюирования изучались факторы образа жизни и питания. Сыворотка мальчиков 8—9 лет ($n=482$) была проанализирована на содержание 58 различных конгенов диоксинов, фуранов и ПХБ, а также 3 хлорорганических пестицидов. При достижении 18 лет молодые мужчины собирали два образца семени с недельным интервалом. К апрелю 2005 г. было собрано 309 образцов от 159 (54%) мужчин. Сперма проанализирована на объем, концентрацию и подвижность одним техником (ЛС), аккредитованным NAFA-ESHRE, в соответствии с руководством NAFA-ESHRE (Kvist and Bjordahl, 2002). Из статистического анализа были исключены 67 образцов (тяжелые хронические заболевания ($n=6$), потеря спермы при сборе ($n=9$), возраст >20 лет ($n=2$) и малое/длительное воздержание ($n=50$). Критерий знаковых рангов Вилкоксона был использован для анализа сравнения 98 пар первых и вторых образцов. Регрессионные линейные смешанные модели были использованы для изучения связи между предикторами, в т.ч. препубертатным уровнем хлорорганических соединений в сыворотке, и параметрами семени. Модели были стандартизированы по ИМТ, сезонности и времени воздержания.

Результаты. Не было найдено статистически значимых различий между первым и вторым образцами спермы. Для оценки качества спермы использовались результаты анализа вторых образцов ($n=129$). Медианные значения (межквартильный размах) объема семени, концентрации сперматозоидов, сперматозоидов с поступательной и общей подвижностью у российских

мужчин составили 2,6 (2—3,7) мл, 48 (25,7—78,5)·10⁶/мл, 56% (49—61%) и 64% (57—69%). Общее количество сперматозоидов в эякуляте составило 126 (68,2—221,8)·10⁶, а общее количество подвижных сперматозоидов 78,5 (38,4—144,4)·10⁶. 24, 16, 31 и 33% российских мужчин имели параметры семени ниже «нормальных» референсных значений, рекомендуемых авторами NAFA-ESHRE руководства (Björndahl и соавт., 2010), для объема семени (2 мл), концентрации сперматозоидов (20·10⁶/мл), общего количества сперматозоидов в эякуляте (80·10⁶) и общей подвижности (60%) соответственно.

При сравнении с показателями качества семени других европейских стран, изученных в течение последнего десятилетия, качество спермы российских мужчин было сравнимо со шведскими (Axelsson и соавт., 2015), датскими (Jorgensen и соавт., 2012) и было несколько лучше показателей испанских молодых мужчин (Mendiola и соавт., 2013). Содержание тетрахлордифенилоксида (ТХДД), самого токсичного диоксида, в сыворотке мальчиков 8—9 лет (медианное значение 2,9 пг ТЭФ/г липидов) было отрицательно связано с показателями качества семени в 18 лет у мужчин Чапаевска. Мужчины с высоким препубертным содержанием диоксинов в крови (максимальная квартиль) имели на 39,7% (95% ДИ 60,5—8,9; *p*-тренд=0,009) ниже концентрацию сперматозоидов на 32,9% (95% ДИ 59,5—10,9; *p*-тренд =0,06) ниже общее количество сперматозоидов в эякуляте и на 36,4% (95% ДИ 63,8—11,6; *p*-тренд=0,06) ниже общее количество подвижных сперматозоидов по сравнению с мужчинами из наименьшей квартили экспозиции. В докладе будет также представлен анализ влияния других изученных факторов на качество семени российских мужчин.

Выводы. Насколько нам известно, данное исследование является единственным, использующим лонгитудинальный дизайн для изучения факторов, влияющих на качество семени, в когорте мужчин одного города, ежегодно прослеженных с препубертатного возраста до 18 лет. Качество спермы российских молодых мужчин не отличалось от мужчин других европейских

стран (Дания, Швеция), по данным единичных исследований, проведенных среди мужчин 18-летнего возраста. Выявлена убедительная связь между воздействием диоксинов в препубертатном периоде развития мужского организма и качеством семени в 18 лет. Данная когорта является уникальной для лонгитудинального изучения и описания качества спермы и фертильности российских мужчин.

Исследование выполнено при поддержке грантов NIH, США, #R01ES0014370, P30ES000002 и гранта РФФ, Россия, #14-45-0065.

* * *

РАЗНЫЕ ТИПЫ AZF-ДЕЛЕЦИЙ ПРИ АЗООСПЕРМИИ У МУЖЧИН

**В.Б. Черных¹, Е.Е. Брагина^{1,2}, О.Л. Коломиец³, А.В. Поляков¹,
Е.А. Ариффулин², И.И. Витязева⁵, С.В. Боголюбов⁵,
М.Ю. Габля⁴, И.В. Виноградов⁴, Л.Ф. Курило¹**

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва; ²НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ, Москва; ³Институт общей генетики РАН, Москва; ⁴Кафедра клинической андрологии РУДН; ⁵Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва, Россия

Микроделеции длинного плеча Y-хромосомы (делеции AZF — azospermia factor, фактор азооспермии) встречаются с частотой примерно 1 на 1000—1500 мужчин и являются одной из наиболее частых генетических причин тяжелых форм нарушения сперматогенеза. Их обнаруживают в среднем у 10—12% мужчин с азооспермией и у 8—9% мужчин с олигозооспермией тяжелой степени (Черных, 2006). Они могут быть обусловлены цитогенетически идентифицируемыми структурными перестройками с вовлечением эухроматина длинного плеча Y-хромосомы (локус Yq11.21—23) или микроделециями различных регионов: AZFa, AZFb, AZFc. Считается, что степень нарушения/сохранности сперматогенеза зависит от типа структурной перестройки, ее размера и локализации в соответствующих регионах Y-хромосомы. Хотя некоторые корреляции меж-

ду типом AZF-делеции стадией и степенью нарушения сперматогенеза выявлены, а также идентифицированы кандидатные гены для каждого из трех регионов, патогенетические механизмы нарушения дифференцировки, развития и созревания мужских половых клеток изучены недостаточно. Имеются противоречивые данные относительно значения выявления мутаций AZF различного типа и прогноза исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в парах, в которых у мужей выявлены делеции AZF хромосомы Y.

Цель исследования — комплексное изучение сперматогенеза у мужчин с азооспермией, у которых выявлены различные типы AZF-делеций.

Материал и методы. Исследовали биопсийный материал 8 пациентов с азооспермией и 1 с олигозооспермией тяжелой степени, у которых с помощью полимеразной цепной реакции были выявлены мутации AZF района Y хромосомы. Биопсийный материал получали с целью использования полученных тестикулярных сперматозоидов в программе ВРТ. Для взятия биопсий использовали технологию микро-ТЕСЕ, основанную на выявлении расширенных участков семенных канальцев яичка, нередко единичных, с сохраненным сперматогенезом и их микродиссекции и диссекции канальцев придатка яичка. Биопсийный материал исследовали на ультратонких срезах с помощью трансмиссионной электронной микроскопии (JEM-1400). Исследование синаптонемных комплексов (СК) профазных хромосом проводили иммунохимическим методом на препаратах распластанных ядер сперматоцитов с использованием моноклональных антител к белкам СК.

Результаты и обсуждение. У 4 пациентов выявлена полная делеция AZFc (CY254, CY225; CY254, CY225, SY1206, SY1291, SY1192), у 2 — AZFb, у 1 — AZFb+c. У 2 пациентов выявлена частичная делеция района AZFc (SY1192). Ультраструктурные исследования выявили наличие клеток Сертоли и сперматогониев у 3 пациентов с полной AZFc делецией и у 2 с делецией AZFb и AZFb+c. У 1 пациента с полной делецией AZFc и у 1 па-

циента с делецией AZFb выявили единичные сперматоциты в пахитене 1-го деления мейоза. Сперматозоиды для ВРТ не были получены из биопсийного материала этих пациентов. При изучении СК в выделенных сперматоцитах показано, что на стадии зиготены профазы первого деления мейоза не происходит синпасиса гомологичных хромосом, выявлена фрагментация СК, нарушено формирование полового тельца (бивалента половых хромосом, которые в норме изолированы от аутосом в профазе мейоза). У 2 пациентов с частичной делецией AZFc обнаружены клетки Сертоли, сперматогонии и клетки всего ряда спермиогенеза вплоть до зрелых сперматид с нормальным конденсированным хроматином и сформированной акросомой. У этих пациентов получены тестикулярные сперматозоиды, которые использовали в программе ВРТ (ИКСИ). В обоих случаях получены эмбрионы. Беременность закончилась родами. Цитогенетический анализ сперматоцитов показал, что имеется «блок» мейоза на стадии пахитены, нарушение формирования полового тельца, обнаружена его связь с аутосомами. Известно, что при использовании в программах ВРТ сперматозоидов пациентов с делециями AZF выявлена повышенная степень анеуплоидии, что приводит к высокой частоте хромосомных патологий полученных эмбрионов. Нарушение формирования СК у пациентов с делециями AZF можно считать фактором риска генетических аномалий потомства, что является показанием к проведению преимплантационной диагностики в программе ВРТ (Беляева, 2014).

Выводы. У пациентов с азооспермией выявление полных делеций AZFc, AZFb и AZFb+c является показателем глубоких нарушений сперматогенеза, при котором происходит либо его полная остановка на стадии сперматогониев, либо блокирование мейоза в профазе первого деления мейоза. При частичной делеции в районе AZFc Y хромосомы сперматогенез может завершиться формированием зрелых сперматозоидов, однако нарушение формирования СК указывает на возможность хромосомных перестроек в формирующихся половых клетках.

* * *

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА 750 В КОРРЕКЦИИ АСТЕНОТЕРАТОЗОО- И ЛЕЙКОСПЕРМИИ ПРИ ПОДГОТОВКЕ ПАР С СОЧЕТАННЫМ ФАКТОРОМ БЕСПЛОДИЯ К ПРОГРАММАМ ЭКО/ИКСИ

**И.В. Виноградов¹, М.Н. Коршунов¹, Ю.А. Штыря²,
М.Ю. Габля¹, Л.Б. Киндарова²**

¹Кафедра клинической андрологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва; ²Российско-немецкий центр репродукции и клинической эмбриологии ЗАО «Поколение NEXT», Москва, Россия

Инфекционно-воспалительные заболевания половой системы выделены одним из этиопатогенетических факторов мужского бесплодия. Инфекции генитального тракта вызывают гиперпродукцию медиаторов воспаления, приводят к нарушению экскреторной и секреторной функций добавочных половых желез. Одним из патогенетических звеньев в развитии патоспермии является активация свободнорадикальных процессов в семенной плазме, что нередко приводит к нарушению целостности структуры ДНК половой клетки. Подготовка эякулята к программе ВРТ является важным моментом в лечении пар с бесплодием. Препаратами выбора в коррекции бактериальных и абактериальных воспалительных процессов репродуктивного тракта у мужчин являются антибактериальные лекарственные средства фторхинолонового ряда. В соответствии с рекомендациями EAU (2013) средняя продолжительность антибиотикотерапии при воспалительных заболеваниях полового тракта должна составлять 4—8 нед. Левофлоксацин 750 (Хайлефлокс) обладает широким спектром антимикробной активности, имеет высокую биодоступность и биоэквивалентность. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности препарата позволяют рассчитывать на необходимый терапевтический эффект.

Цель исследования — оценить безопасность и эффективность короткого курса использования левофлоксацина 750 (Hilefloх 750 «HiGlance») в коррекции астенотератозоо- и лей-

коспермии при подготовке к ВРТ пар с сочетанным фактором бесплодия.

Материал и методы. Пилотное исследование выполнено в период 2013—2014 гг. Включены 34 пары с сочетанным фактором бесплодия. По данным спермиологического исследования (ВОЗ, 2010), выявлены астенотератозооспермия, лейкоспермия. Методом лечения бесплодного брака выбраны ВРТ в формате ЭКО/ИКСИ. Средний возраст мужчин составил $34,1 \pm 5,3$ года (средний возраст от 26 до 46 лет). Пациенты были обследованы в соответствии с рекомендациями EAU (2013). По данным УЗИ патологических изменений со стороны мочеполовой системы выявлено не было. ИППП исключены методом ПЦР-real time. Двукратный посев спермы рост микрофлоры не выявил. Показатели MAR-теста не превышали нормативных значений. Динамику показателей эякулята и реакции оксидативного стресса (ROS — хемилюминесцентным методом) оценивали до и через 4 нед после окончания эмпирической терапии левофлоксацином 750 мг 1 раз в сутки перорально в течение 15 дней.

Результаты. После проведенного лечения средний объем эякулята увеличился с $2,1 \pm 0,5$ до $2,4 \pm 1,2$ мл. Концентрация сперматозоидов выросла с $35,6 \pm 17,3$ до $39,1 \pm 17,1 \cdot 10^6$; средний процент подвижных сперматозоидов категории (a+b) с $14,1 \pm 6,1$ до $21,1 \pm 6,3$ ($p < 0,001$); процент морфологически нормальных форм половых клеток (критерии Крюгера—Менквельда) с $6,2 \pm 3,4$ до $7,7 \pm 3,6$ ($p = 0,005$). Количество лейкоцитов снизилось с $3,1 \pm 1,1$ до $0,9 \pm 0,5 \cdot 10^6$ ($p < 0,001$). Показатели ROS регрессировали с $4,5 \pm 1,5$ до $3,1 \pm 1,6$ ($p < 0,001$). У 4 (11,7%) пациентов в процессе лечения были зарегистрированы побочные эффекты в виде диспепсии легкой степени выраженности, что не потребовало отмены или снижения дозы препарата.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о высоком терапевтическом эффекте короткого курса использования левофлоксацина 750 в коррекции лейкоспермии. Повышение количественных и качественных параметров эякулята, вероят-

но, обусловлено нормализацией функции добавочных половых желез и улучшением свойств семенной плазмы. Была зарегистрирована прямая корреляция между уровнем лейкоцитов в сперме и значениями ROS и обратная — с параметрами спермограммы. Препарат продемонстрировал отсутствие явного гаметотоксического эффекта и показал хорошую переносимость, что позволяет его рекомендовать в лечении патоспермии на фоне повышенного количества лейкоцитов в эякуляте.

* * *

МЕХАНИЗМЫ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РИСКИ ИКСИ В ЗЕРКАЛЕ МЕЙОЗА

**О.А. Коломиец¹, М.Ю. Габля², И.В. Виноградов²,
И.И. Витязева³, С.В. Боголюбов³, А.А. Кашинцова¹,
В.Е. Спангенберг¹**

¹Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва; ²Кафедра клинической андрологии РУДН, Москва; ³Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва, Россия

Синапсис, рекомбинация и десинапсис хромосом — процессы, связанные с функционированием синаптонемного комплекса (СК) — специфической белковой структуры, формирующейся между двумя гомологичными хромосомами в профазе I мейоза. Нарушения в структуре СК м.б. обусловлены нарушениями гомологии хромосом (наличием хромосомных перестроек), мутациями генов белков мейоза, а также нарушениями архитектоники мейотических ядер, обусловленными нарушениями морфологии и трофики яичка в целом. Известно, что в профазе мейоза осуществляется тщательная селекция генетически поврежденных сперматоцитов, однако некоторые нарушения мейоза могут быть причиной формирования *de novo* хромосомных нарушений — транслокаций и анеуплоидии в сперматоцитах в линии половых клеток и далее передаваться потомству или быть причиной невынашивания беременности.

Актуальность исследования мейоза у пациентов с азооспермией обусловлена потребностью клиник ЭКО в разработки те-

стов, позволяющих установить причину нарушения сперматогенеза у пациентов, и необходимостью своевременного выявления генетических рисков проведения процедуры ИКСИ для потомства.

Цель работы — разработка тестов, позволяющих оценить генетические риски проведения процедуры ИКСИ на основе выявленных нарушений структуры мейотических хромосом, процессов синапсиса, рекомбинации и десинапсиса гомологов в профазе I мейоза.

Материал и методы. Сперматоциты I порядка человека получали с информированного согласия пациентов, прошедших процедуру TESE (TEsticular Sperm Extraction) в процессе подготовки к ИКСИ. Использованы семенные канальцы, оставшиеся после извлечения сперматозоидов. Тотальные препараты распластанных ядер сперматоцитов I порядка готовили из предварительно гомогонизированных в среде ИГЛА клеток семенных канальцев. Каплю суспензии наносили на каплю гипотонического раствора. После распластывания ядер, переносили их на стекло, и фиксировали 4% раствором параформальдегида. Иммуноокрашивание СК проводили с помощью первичных кроличьих антител к основному белку СК — SCP3; поздних рекомбинационных узелков с помощью антител к белку рекомбинации — MLH1. Локусы инактивированного хроматина выявляли с помощью антител к гистону gamma H2AX. Хроматин окрашивали красителем Dapi. Препараты исследовали с помощью флуоресцентного микроскопа Zeiss Axioimager D1.

Результаты и обсуждение. Распластанные ядра сперматоцитов были получены от 33 пациентов с секреторным и обтурационным бесплодием разной этиологии. У пациентов с секреторным бесплодием и пациентов с нарушением сосудистого статуса яичка мейоз может блокироваться на всех стадиях профазы I мейоза. У пациентов с выраженным гипогонадизмом в суспензии тестикулярных клеток выявлялись только мелкие недифференцированные клетки. У некоторых пациентов обнаруживались единичные дегенерирующие сперматоциты, в которых

СК не сформирован, иногда наблюдались фрагменты осевых хромосом. Блок мейоза у таких пациентов происходил на стадии гониев и прелептотены-ранней лептотены. Причиной таких нарушений может служить нарушение трофики клеток Сертоли и зависимых от них клеток семенного эпителия. Однако нельзя исключить и мутаций генов, отвечающих за формирование собственно осевых элементов и СК. Особый интерес в свете поставленных нами целей представляют результаты исследования пациентов с нормальным кариотипом соматических клеток и арестом мейоза на стадии пахитены — «пахитенным ареста». Морфологическими признаками пахитенного ареста является нарушение формирования структуры полового тельца. Для нормального прохождения мейоза плотно укутанный белками половой (XY) бивалент к стадии средней пахитены должен выселиться на периферию ядра сперматоцита. Ассоциация полового бивалента с аутосомой и его локализация среди аутосом приводит к аресту мейоза. Это явление характерно для носителей хромосомных транслокаций, у которых синапсис хромосом нарушен. Именно нарушения гомологии аутосом и синапсиса между ними приводит к их ассоциации с XY бивалентом. У исследованных нами пациентов в структуре аутосом транслокации не выявлены, а все признаки пахитенного ареста ярко выражены. Причина этого явления может крыться в наличии микротранслокаций аутосом. Второй тип мейотических нарушений, встречающихся у инфертильных пациентов — формирование незрелого полового тельца. При этом половые хромосомы не сокращаются в длине — сохраняют конфигурацию, характерную для ранней пахитены и не выселяются на периферию ядра. У некоторых пациентов плотное половое тельце формируется, но не выселяется на периферию ядер. Перечисленные нарушения исключают дальнейшую дифференцировку половых клеток. Частым проявлением мейотических нарушений у пациентов с азооспермией является выраженная в разной степени фрагментация хромосом. У некоторых пациентов — выявляются единичные фрагменты хромосом. У четырех пациен-

тов в 4—6% пахитенных ядер выявлены кольцевые хромосомы. Известно, что наличие кольцевых хромосом в кариотипе человека может приводить к тяжелой патологии репродуктивной и нервной систем. Наличие множественных разрывов хромосом может приводить к формированию сложных множественных транслокаций. Такие транслокации могут приводить к потере фертильности и нарушениям нервно-психической деятельности человека. В некоторых случаях, как например, у носителей делеций локуса AZFb Y хромосомы, были выявлены признаки мейотической катастрофы, при которой селекция сперматозитов выражается в распаде всех хромосом на все более мелкие фрагменты. Еще одним серьезным нарушением мейоза, несущим риск анеуплоидии сперматозоидов и потомства, является нарушение процесса хиазмообразования. Для нормального прохождения мейоза в каждой паре хромосом должна сформироваться хотя бы одна хиазма, которая механически удерживает парные хромосомы вместе вплоть до их расхождения на стадии анафазы I мейоза. У пациентов с азооспермией, при окрашивании антителами к белку MLH1 нарушения хиазмообразования наблюдаются как в половом, так и в аутосомных бивалентах. Известно, что нарушение хиазмообразования может приводить к аресту сперматогенеза на стадии анафазы II деления мейоза и т.о. к снижению фертильности.

Выводы. У пациентов с тяжелыми нарушениями сперматогенеза выявлен ряд признаков нарушения процессов синапсиса и рекомбинации хромосом в профазе I мейоза, которые свидетельствуют о риске формирования хромосомных транслокаций в мейотических ядрах и анеуплоидии сперматозоидов и потомства. Полученные данные еще раз свидетельствуют о необходимости тщательного генетического исследования эмбрионов, полученных в результате ИКСИ.



АНЕСТЕЗИЯ

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИНГАЛЯЦИОННОЙ АНЕСТЕЗИИ СЕВОФЛУРАНОМ НА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ ПУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ

В.И. Потиевская¹, И.А. Ушаков²

¹Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Россия; ²Клиника «Москворечье», Москва, Россия

Для безопасного выполнения трансвагинальной пункции яичников (ТПЯ) требуется проведение общей анестезии или седации. Ингаляционная анестезия севофлураном имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционно применяемой внутривенной седацией. Одним из показателей достижения необходимой глубины анестезии без роста рисков при увеличении времени анестезии является величина минимальной альвеолярной концентрации (МАК). Кроме того, необходимо соблюдение стандарта минимального анестезиологического мониторинга. Для проведения данного вида анестезии в условиях отделения ВРТ обязательными мониторируемыми параметрами являются: пульсоксиметрия, артериальное давление, частота сердечных сокращений и газоанализ с регистрацией концентрации анестетика на вдохе и выдохе.

Цель исследования — провести оценку гемодинамических показателей пациенток в зависимости от продолжительности анестезии и мониторинга МАК для повышения безопасности анестезии при использовании севофлурана во время индукции и поддержания анестезии масочным способом.

Материал и методы. Работа является проспективным исследованием в сфере вспомогательных репродуктивных технологий. Исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ. В исследование были включены 42 женщины, которым проводилась ингаляционная

моноанестезия севофлураном. Пациентки были распределены на группы по времени анестезии при проведении ТПЯ. 1-я группа ($n=14$) — время анестезии 180—230 с (среднее время 208 ± 13 с); 2-я группа ($n=14$) — время анестезии 300—360 с (среднее время 323 ± 24 с); 3-я группа ($n=14$) — время анестезии 390—600 с (среднее время 480 ± 73 с). Средний возраст составил в 1-й группе $36,7\pm 1,6$ года, во 2-й — $34,6\pm 2,8$ года, в 3-й — $33,5\pm 3,0$ года. Индекс массы тела 1-й группы $22,1\pm 2,3$ кг/м²; 2-й — $25,4\pm 4,1$ кг/м²; 3-й — $24,0\pm 3,9$ кг/м². Все пациентки соответствовали классу I по ASA. Премедикация не проводилась. Концентрацию анестетика регистрировали газоанализатором (E-CAIOV GE Healthcare).

Подсчет времени анестезии начинался с момента наложения лицевой маски с одновременной подачей высокой концентрации севофлурана (Sevoflurane, Abbvie) на вдохе с концентрацией 7—8 об% в потоке кислорода 6 л/мин (период индукции анестезии). Во всех случаях индукция анестезии проводилась в течение 2 мин. Показатель концентрации на вдохе составил $7,5\pm 0,4$. Минимальная альвеолярная концентрация (МАК) через 2 мин индукции составила $2,5\pm 0,3$. После индукции следовал период поддержания анестезии, этот период соответствовал началу и окончанию ТПЯ. Концентрацию анестетика поддерживали от 1,5 до 2,0 МАК в зависимости от времени проведения пункции и клинической ситуации, при потоке кислорода 2 л/мин. На момент окончания ТПЯ подача газонаркотической смеси прекращалась и наступал период пробуждения. Были оценены параметры неинвазивной гемодинамики, среднее АД и ЧСС на этапах окончания пункции и пробуждения пациентки (восстановление сознания и выполнения команд) в соответствие с исходными показателями. Проводилась пульсоксиметрия. Дополнительно регистрировались: эпизоды апноэ, возбуждения и время пробуждения. Статистическая обработка проводилась с помощью встроенного пакета анализа данных Microsoft Excell.

Результаты. Во всех трех группах показатели ЧСС и АД к моменту окончания анестезии понижались в среднем на 15—20% ($p < 0,05$). На этапе пробуждения показатель ЧСС не изменялся относительно исходных показателей. Среднее АД к моменту пробуждения также достоверно не изменялось относительно исходного. Достоверных различий между группами по времени пробуждения не было (табл. 1).

Таблица 1. Средние значения показателей ЧСС, среднего АД на каждом этапе анестезии и среднее время пробуждения (с) после прекращения подачи анестетика

Группа наблюдения	ЧСС			Ср.АД			Время пробуждения
	исходно	окончание	пробуждение	исходно	окончание	пробуждение	
1-я	86±16	76±16	89±11	93±14	86±11	93±12	373±73
2-я	86±10	74±15	84±11	92±10	77±9	94±11	350±87
3-я	95±16	73±12	88±14	95±11	79±12	92±9	394±72

Изменений сатурации на этапах анестезии не наблюдалось. Эпизоды апноэ носили кратковременный характер, не требующие вспомогательной вентиляции легких. Эпизоды возбуждения в момент индукции наблюдались по одному случаю в 1-й и 2-й группах. Осложнений, в том числе тошноты и рвоты не было.

Выводы. Полученные данные указывают на отсутствие значимых гемодинамических изменений, зависящих от времени воздействия анестетика при проведении ингаляционной анестезии севофлураном масочным способом. Также не выявлено существенного влияния времени воздействия анестетика на время пробуждения. Во время малых оперативных вмешательств, в частности при выполнении ТПЯ, анестезия севофлураном масочным способом может быть безопасно продлена при условии непрерывного газоанализа и контролируемого поддержания целевого значения МАК.

* * *

ПРАВОВОЕ ОБОСНОВАНИЕ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

Т.С. Сабина, И.Ф. Алексеев, В.Г. Багаев, В.Г. Амчеславский

НИИ НДХиТ, Москва, Россия

В современных условиях защитой врача перед обществом являются его юридические знания, поскольку в России нормативно-правовая база позволяет широко трактовать многие медицинские вопросы, а некоторые аспекты врачебной деятельности вообще не проработаны. В мире существует множество нормативно-правовых документов, регламентирующих предоперационное обследование пациентов объем которого различен. Проведенный анализ существующих протоколов предоперационной анестезиологической и реанимационной помощи показал необходимость их пересмотра с позиций дальнейшего развития медицинского законодательства, регламентирующего подготовку больного к операции, особенно в амбулаторных условиях.

Цель исследования — оптимизация порядка действий и документального оформления предоперационной анестезиологической подготовки, в том числе у амбулаторных больных в условиях российской нормативно-правовой базы.

Материал и методы. В данной работе использован анализ российского и зарубежного законодательств, а также проведено исследование литературных источников и мнений экспертов.

Результаты. Анестезиологическая предоперационная подготовка пациентов в России законодательно не регулируется. Одним из последних документов на эту тему — ныне уже отмененный Приказ Минздрава РФ №269 от 16.07.01 «О введении в действие отраслевого стандарта «Сложные и комплексные медицинские услуги. Состав», где был прописан объем лабораторного обследования при экстренной и плановой хирургической помощи. В Приказах Министерства здравоохранения № 919н и 909н есть краткое указание на то, что «порядок и объем предоперационного обследования определяется анестезиологом».

При анализе отечественных источников — большинство авторов признают следующий минимальный объем лабораторного обследования перед плановой операцией: группа крови и резус-фактор; общий анализ крови + гемосиндром; HBS-Ag и ВИЧ; ЭКГ; КОС, Hb, Ht, сахар, мочеви́на, K^+ , Na^+ для длительных и травматичных оперативных вмешательств с планируемой значительной кровопотерей; при наличии системных заболеваний — консультация соответствующего специалиста (В.А. Михельсон и соавт., 2007; Ю.С. Александрович и соавт., 2013). Анестезиологическая предоперационная подготовка пациентов в России законодательно не регулируется. Одним из последних документов на эту тему — уже отмененный Приказ Минздрава РФ №269 от 16.07.01 «О введении в действие отраслевого стандарта «Сложные и комплексные медицинские услуги. Состав», где был прописан объем лабораторного обследования при экстренной и плановой хирургической помощи. В Приказах Министерства здравоохранения №919н и 909н есть краткое указание на то, что «порядок и объем предоперационного обследования определяется анестезиологом».

Большинство авторов признает следующий минимальный объем лабораторного обследования перед плановой операцией: группа крови и резус-фактор; общий анализ крови + гемосиндром; HBS-Ag и ВИЧ; ЭКГ; КОС; сахар крови; мочеви́на крови; K^+ , Na^+ ; при наличии системных заболеваний — консультация соответствующего специалиста (В.А. Михельсон и соавт., 2007; Ю.С. Александрович и соавт., 2013). Российский подход к амбулаторной анестезиологии базируется на зарубежных источниках при отсутствии отечественных протоколов. Наиболее важным на догоспитальном этапе является тщательный отбор больных, который осуществляется врачом-хирургом при сборе анамнеза и только при необходимости приглашается врач-анестезиолог. Наше внимание привлек разработанный в ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова собственный алгоритм отбора пациентов для оперативного лечения, предусматривающий оценку психоэмоционального статуса родителей и соматического со-

стояния пациента, а также лабораторное обследование: клинический анализ крови + гемосиндром или коагулограмма, общий анализ мочи, анализ крови на HBS-антиген и HCV-антиген и ЭКГ.

Анализ зарубежных источников показал отсутствие единых подходов к предоперационной анестезиологической подготовке — в каждой клинике утверждаются свои протоколы. Стандартное предоперационное обследование, как в условиях стационара, так и при амбулаторной анестезии, включает подробный сбор анамнеза, физикальное обследование, лабораторные исследования и оценку объективного статуса больного по ASA (Дж.Э. Морган-мл. и соавт., 2008). Если у больного без системных расстройств и жалоб не выявлено отклонений в анамнезе и при физикальном обследовании, то лабораторные исследования не проводятся. Объем лабораторного обследования, при его необходимости, основывается на отклонениях, характерных для сопутствующих заболеваний и проводимой медикаментозной терапии, а также соответственно планируемому оперативному вмешательству. Того же мнения придерживаются авторы руководства «Клиническая Анестезиология» (П. Бараш и соавт., 2010). Отбор пациентов для хирургии одного дня проводят на основании оценки по ASA и при ASA 3 — решение о возможности проведения анестезии принимает анестезиолог, исходя из степени компенсации системного заболевания, влияния операции и анестезии на это заболевание. Предварительную оценку проводит медицинская сестра на основе специально разработанного опросника. При возникновении сомнений пациент посещает врача-анестезиолога. (Особенности современной амбулаторной анестезии (И. Булатов)). В Англии рутинное определение гемоглобина и гематокрита проводится, в соответствии с требованиями законодательства, у всех пациентов. Остальной перечень требуемых анализов регламентируется строгими показаниями («Анестезия в педиатрии». Под ред. А. Грегори и соавт., 2003). В США в 1985 г. было создано общество амбулаторной анестезиологии, Society for Ambulatory Anesthesia

(SAMBA), которое занимается разработкой стандартов и протоколов, клинических рекомендаций, исследованиями в области амбулаторной анестезиологии.

Выводы. Таким образом, в России законодательство не регулирует объем и порядок проведения предоперационных обследований. Решение в каждом конкретном случае принимается анестезиологом. Традиционно в РФ проводят большое число лабораторных обследований, однако выявленные изменения не всегда влияют на ход анестезии, но при этом повышают стоимость медицинских услуг. В амбулаторной анестезиологии на первый план выходит сбор анамнеза и физикальное обследование больного. Исходя из опыта наших зарубежных коллег, мы предлагаем алгоритм предоперационного обследования, который позволит снизить количество лабораторных обследований, ограничивая перечень анализов строгими показаниями, делая основной упор на сборе анамнеза и физикальном обследовании.

* * *

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ ПУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ

И.А. Ушаков, Д.В. Меньшиков

Клиника «Москворечье», Москва

Применение наиболее эффективных обезболивающих препаратов в амбулаторной практике позволит обеспечить наибольший комфорт пациентов и максимально сократить время пребывания в стационаре.

Цель исследования — сравнить эффективность обезболивания препаратами нефопам (акупан) и кетопрофен (кетонал) в раннем послеоперационном периоде у пациенток после трансвагинальной пункции яичников (ТПЯ).

Материал и методы. В проспективном исследовании приняли участие 57 пациенток. Женщины были разделены на три группы (табл. 1). В 1-й группе использовался внутримышечно нефопам в дозе 20 мг. Во 2-й группе применялись оба препарата

нефопам и кетопрофен одновременно (нефопам в дозе 20 мг вводился капельно в растворе NaCl 0,9% 200 мл; кетопрофен в дозе 100 мг был растворен в физиологическом растворе до 20 мл и вводился в виде медленного внутривенного болюса). В 3-й группе применялся кетопрофен внутримышечно, в дозе 100 мг. Данные препараты вводились после окончания ТПЯ.

Таблица 1.

	1-я группа (n=15)	2-я группа (n=21)	3-я группа (n=21)
Возраст, годы		31,4±5,9	34,4±4,5
Масса тела, кг	63,2±4,0	63,2±4,0	63,2±3,0
Время пункции, с	310±48	350±34	274±20

Всем пациенткам проводили трансвагинальную пункцию яичников в условии ультразвукового наведения для аспирации ооцитов в программе ЭКО. Проводилась ингаляционная анестезия Севофлураном (Sevoflurane) масочным способом при сохраненном спонтанном дыхании по методике быстрой индукции после предварительного заполнения контура наркозного аппарата. Концентрация Севофлурана на вдохе $7,39 \pm 0,4\%$ (использовался модуль газоанализа E-CAIQV GE Healthcare). Оценку болевых ощущений проводили по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), через 1 ч после введения анальгетиков. Для оценки различий между группами по времени процедуры применяли двухвыборочный *t*-тест, по показателю ВАШ использовали критерий χ^2 .

Результаты. По итогам сравнения времени ТПЯ, пациентки, получившие нефопам изолированно или вместе с кетопрофеном, перенесли достоверно ($p < 0,05$) более продолжительную и более травматичную процедуру, чем пациентки 3-й группы, получившие только кетопрофен. При подсчете среднего балла по шкале ВАШ, получены следующие данные (табл. 2).

Таблица 2.

	1-я группа (n=15)	2-я группа (n=21)	3-я группа (n=21)
Средний балл ВАШ		1,6	3,2

Индекс болевой чувствительности (ВАШ) при использовании кетопрофена несколько выше по сравнению с группой нефопама, но различия оказались не достоверны (χ^2 , $p=0,27$). Не было достоверных различий и в сравнении 1-й со 2-й группами (χ^2 ; $p=0,36$). Несмотря на большую продолжительность хирургической манипуляции во 2-й группе (комбинация анальгетиков) в сравнении с группой кетопрофена качество обезболивания пациентов было достоверно выше (χ^2 ; $p=0,005$). Было отмечено усиление боли при активизации, у 4 пациенток в группе кетопрофена. Им потребовалось дополнительное обезболивание в/м нефопамом (19,05% случаев в этой группе), в то время как в 1-й и 2-й группах пациенты не предъявляли жалоб на боль на момент выписки.

Выводы. Таким образом, отмечается близкая эффективность анальгетиков различного механизма действия после трансвагинальной пункции яичников. Комбинированное применение нефопама и кетопрофена после ТПЯ в программе ЭКО является наиболее эффективным методом обезболивания.

★ ★ ★

ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОЕ БЕСПЛОДИЕ. ЭНДОМЕТРИОЗ

ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С ТРУБНО- ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ФОРМОЙ БЕСПЛОДИЯ

А.Н. Сулима, А.А. Алексеев

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

В 20—50% случаев перитонеальные спайки являются причиной бесплодия. Это связано не только с нарушением анатомии маточных труб. Доказано, что наличие параовариальных и перитубарных спаек ингибирует рост фолликулов. Индукция суперовуляции в протоколах ВРТ в большинстве случаев бывает неэффективной у пациенток с выраженными послевоспалительными спайками, что вероятно связано с нарушением кровоснабжения яичников, их ишемизацией и развитием воспалительного процесса, который замыкает порочный круг. Перитубарные и интратубарные спайки влияют на нормальную подвижность маточных труб и транспорт яйцеклетки. Такие нарушения приводят не только к бесплодию, но и к высокой частоте наступления внематочной беременности. При этом бесплодие может быть связано не только с дисфункцией маточных труб, но и формированием спаек после хирургического лечения внематочной беременности.

Цель исследования — оценить эффективность лечения пациенток с бесплодием и перитонеальными тазовыми спайками на основании анализа отдаленных результатов лечения (наступления маточной беременности).

Материал и методы. С целью оценки отдаленных результатов лечения проанализирована эффективность лечения бесплодия у 42 пациенток 1-й группы и 36 пациенток 2-й группы с перитонеальными тазовыми спайками и бесплодием, которым

были симультанно проведены лапароскопия в сочетании с гистероскопией. Оценивалась частота наступления беременности после проведенного лечения в течение 12 мес. С целью оценки эффективности предложенной профилактики и как одному из эффективных ее критериев — наступление беременности, в послеоперационном периоде пациентки были разделены на две группы. 1-я группа (42 пациентки) получала предложенную нами профилактику рецидива спаечного процесса в малом тазу (интраоперационная санация органов малого таза 0,02% водным раствором декаметоксина с последующей аспирацией введенного раствора и внутримышечное введение в раннем послеоперационном периоде аминодигидрофталазиндиона натрия — иммуномодулирующего препарата с зарегистрированным иммуномодулирующим и противовоспалительным действием по схеме). 2-я группа (36 пациенток) получали общепринятую профилактику, согласно приказа №572н МЗ РФ. Контрацепция применялась только в течение 1-го месяца после операции. В каждой группе женщины были разделены на две подгруппы в зависимости от стадии спаечного процесса, диагностированного во время проведения лапароскопии, согласно классификации аднексальных спаек Американского общества фертильности (American Fertility Society, AFS, 1988).

Подгруппу А составили 11 и 10 женщин соответственно со спаечным процессом в малом тазу 1—2 стадии распространенности; подгруппу Б составили 31 и 26 женщин соответственно со спаечным процессом в малом тазу 3—4-й стадии распространенности.

Результаты. Учитывая, что целью этого исследования была оценка эффективности лечения пациенток с бесплодием и перитонеальными тазовыми спайками, были проанализированы результаты лечения в зависимости от стадии спаечного процесса. Это необходимо, чтобы попытаться найти критерий для прогнозирования восстановления репродуктивной функции с учетом имеющихся данных. В рамках данного исследования, от анализа частоты восстановления репродуктивной функции в

зависимости от объема оперативного лечения решено было отказать (у 1 пациентки могло быть сразу несколько вариантов оперативных вмешательств, и в данном случае отсутствовала необходимая рандомизация).

Таблица 1. Частота наступления беременности в зависимости от стадии распространения спаечного процесса в течение периода наблюдения (12 мес) (n, %)

Период наступления беременности	1-я группа		2-я группа	
	1А (n=11)	1Б (n=31)	2А (n=10)	2Б (n=26)
До 6 мес	5 (45,4)	5 (16,1)	2 (20,0)*	3 (11,5)
6—12 мес	2 (18,2)	4 (12,9)	1 (10,0)	1 (3,8)*
Эктопическая беременность	—	—	—	1 (3,8)
Всего	7 (63,6)	9 (29,0)	4 (30,0)*	5 (19,1)*

Примечание. * — $p < 0,05$.

В табл. 1 представлены данные об эффективности предложенной профилактики рецидива спаечного процесса органов малого таза у женщин репродуктивного возраста, т.е. о частоте наступления беременности в динамике в течение всего периода наблюдения (12 мес). Если в течение 12 мес беременность у женщин с перитонеальными тазовыми спайками не наступала, пациенткам предлагалась программа ЭКО как наиболее эффективный метод наступления беременности.

Результаты этого исследования показали, что наиболее высока вероятность наступления маточной беременности в течение первых 6 мес послеоперационного периода в обеих исследуемых группах. В целом, анализ данных показал, что суммарная частота наступления беременности в течение 12 мес у пациенток подгруппы 1А, которые получали предложенную профилактику составляет 63,6%, в то время как в подгруппе 2А частота наступления беременности составила лишь 30,0% при малых формах распространения спаек. В случае 3—4 стадии спаечного процесса частота наступления беременности составила лишь 29,0% в подгруппе 1А и 19,1% — в подгруппе 2Б. Результаты показали, что вероятность наступления беременности является достоверно выше у пациенток подгруппы 1А ($p < 0,05$), которые

получали предложенную нами профилактику и составила 63,6% при 1—2-й стадии распространения спаечного процесса в первые 6 мес послеоперационного периода. Наименьшая частота наступления маточной беременности через 6—12 мес после проведенного оперативного вмешательства.

Выводы. Таким образом, проведенное исследование наглядно доказывает, что активное ведение пациенток после оперативного лечения с целью наступления беременности (фолликулометрия, в некоторых случаях индукция овуляции, инсеминация) в сочетании с предложенной профилактикой рецидива спаечного процесса в малом тазу у женщин репродуктивного возраста является эффективной, может обоснованно использоваться и позволяет в 2,1 раза повысить частоту наступления беременности в первые 6 мес послеоперационного периода в случае 1—2-й стадии, и в 1,5 раза — в случае тяжелых форм спаечного процесса органов малого таза.

* * *

ТРАНСВАГИНАЛЬНАЯ ГИДРОЛАПАРАСКОПИЯ — ОРГАНОСБЕРЕГАЮЩЕЕ ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОМЕТРИОМ ЯИЧНИКОВ У СУБФЕРТИЛЬНЫХ ЖЕНЩИН ПЕРЕД ЗАПЛАНИРОВАННЫМ ЭКО

И.Б. Мгалоблишвили, К.О. Табуцадзе, А.И. Мгалоблишвили

Тбилиси, Грузия

Фертилоскопия является лидером в диагностике нарушений в репродуктивном тракте субфертильной женщины и позволяет восстанавливать естественную фертильность или содействовать успешному проведению вспомогательных репродуктивных технологий. Эндометриомы яичников не только мешают естественной фертильности, но и негативно влияют на экстракорпоральное оплодотворение. Трансвагинальная гидролапароскопия позволяет в амбулаторных условиях произвести марсупилизацию с коагуляцией внутренней поверхности эндометриомы, практически не травмируя здоровую ткань яичника.

Особенно эти операции эффективны при небольших размерах эндометриоидных кист, когда они имеют преимущественно железисто-кистозное строение и не сформировалась капсула. Для этих кист характерна спаечно-инфильтративное развитие. Одновременно оценивается состояние фимбрио-овариального комплекса и проводится адгезиолизис.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 72 ТГЛ у субфертильных женщин в возрасте до 34 лет, с эндометриоидными кистами/кистой яичников. Все пациенты готовились к ЭКО по разным причинам (29 — тубоовариальный фактор, 34 — мужской фактор, 9 — по невыясненным причинам).

Для трансвагинальной гидролапараскопии (ТГЛ) использовалось стандартное фертилоскопическое оборудование с биполярными диссекционными электродами («Karl Storz», Tuttlingen, Германия).

Результаты. Всего у 72 пациентов произведена марсупилизация с коагуляцией 79 эндометриом из выявленных 83 (4 (4,8%) коагулировать не удалось из-за недоступности кист). Коагулированные эндометриомы были размерами: четыре эндометриомы 30—40 мм, 17 эндометриом от 20 до 30 мм, 39 — от 15 до 19 мм и 19 — до 15 мм). Всем женщинам одновременно проведена микрогистероскопия.

67 женщинам произведено ЭКО, 5 женщинам — ЭКО/ИК-СИ в течение 2—4 мес после операции. Биохимически/эхоскопически беременность константирована у 52 (72,2%) женщин.

Рецидивы эндометриом через 1—2 мес после операции отмечены у 11 из 72 пациентов: у 4 эндометриомы из группы 30—40 мм, у 7 с кистами больше 20 мм. Из этих 11 пациентов беременность констатирована у 3 с эндометриомами до 22 мм.

Выводы. ТГЛ позволяет не травмируя здоровую ткань яичника удалять эндометриому, отрицательное влияние которой на овогенез хорошо известен. Это несомненно улучшает ответ яичников на гиперстимуляцию, облегчает оценку динамики роста фолликулов и аспирацию ооцитов. Несмотря на то что не была дана количественная оценка ответа прооперированных

яичников на стимуляцию гиперovuляции, конечный результат ЭКО — 72% удачных циклов, говорит сам за себя.

* * *

ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРУЕМОЕ БЕСПЛОДИЕ. НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ

М.А. Шахова

Первый МГМУ им. И.С. Сеченова, ФГБУ «НЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Актуальность темы бесспорна: наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) встречается у 5—10% женщин репродуктивного возраста. Частота выявления эндометриоза при лапароскопии, в том числе проводимой с целью уточнения причины бесплодия, составляет 20—55%. Среди обращающихся в центры вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для проведения ЭКО более 30% пациенток имеют НГЭ.

Патофизиология эндометриоза при бесплодии наглядно представлена в работе de D. Ziegler, V. Borghese, C. Chapron. *The Lancet*. 2010;376:730-738. Отмечено повреждение всех звеньев репродуктивной системы, отмечено особенно отрицательное влияние эндометриоза на рецептивность эндометрия.

Хирургическое лечение остается «золотым стандартом» в постановке диагноза и лечении эндометриоз-ассоциируемого бесплодия. В ходе лапароскопии необходимо подсчитывать показатели индекса фертильности (Endometriosis fertility index (EFI), предложенного G. Adamson. Индекс фертильности (EFI) имеет прогностическое значение и позволяет предсказать время наступления беременности: использовать выжидательную тактику у пациенток с хорошим прогнозом, или не тратить время и сразу же переходить к процедурам ВРТ при неблагоприятном прогнозе.

В работе представлены последние рекомендации европейской ассоциации репродукции человека (ESHRE), опубликованные в журнале «Human Reproduction» 2014; 29:3:400-4012

(ESHRE guideline management of women with endometriosis, G. Dunselman, N. Vermeulen, C. Becher) по тактике ведения эндометриоз-ассоциируемого бесплодия. Ведущие специалисты репродуктологии, занимающиеся данной проблемой, провели анализ всех публикаций, с высоким уровнем доказательности, за последние пятнадцать лет по данной тематике и в рекомендательной форме абстрактов представили свои выводы.

У женщин, страдающих минимальным и легким эндометриозом (ASRM), лапароскопическое вмешательство по сравнению с диагностической лапароскопией является эффективным методом повышения частоты беременности/живорождений (Jacobson и соавт., 2010). Совокупный показатель частоты спонтанной беременности в течение 3 лет варьирует от 46 до 77% при умеренном эндометриозе, и от 44 до 74% при тяжелом эндометриозе (Nezhat и соавт., 1989; Vercellini и соавт., 2006).

Вопрос о роли гормональной терапии в лечении бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, был тщательно изучен в обзоре Hughes и соавт., 2007. В обзоре не дается оценка отдельных вариантов гормональной терапии, применяемых для лечения боли, возникающей при эндометриозе, однако рассматривается вся группа гормональных вариантов терапии, которая обеспечивает супрессию функции яичников.

Рекомендации ESHRE: женщинам, страдающим бесплодием вследствие эндометриоза, клиницисты не должны назначать сопутствующую гормональную терапию до хирургического лечения для подавления функции яичников с целью улучшения фертильности (Hughes и соавт., 2007), а также не должны назначать и гормональную терапию после хирургического вмешательства с целью улучшения показателей частоты спонтанной беременности (Furness и соавт., 2004).

В связи с вышеизложенным, ESHRE рекомендует вторым этапом в лечении эндометриоз-ассоциируемого бесплодия проводить применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), включая контролируемую стимуляцию яичников (КСЯ), внутриматочную инсеминацию (ВМИ) и экстра-

корпоральное оплодотворение (ЭКО). У женщин с бесплодием, страдающих эндометриозом I/II стадии по AFS/ASRM, клиницисты могут рассмотреть возможность проведения ВМИ с КСЯ в течение 6 мес после хирургического лечения, поскольку это позволяет достичь такой же частоты беременности, как и при бесплодии, характеризующемся отсутствием причин (Nulsen и соавт., 1993; Tummon и соавт., 1997; Werbrouck и соавт., 2006).

Экспертные специалисты ESHRE рекомендуют применять проведение программ ВРТ при: нарушении функции маточных труб, мужском факторе бесплодия, неэффективности других методов лечения. При эндометриозе I/II стадии частота оплодотворения снижается, при эндометриозе II/III стадии, наблюдалось снижение частоты имплантаций, что приводит в низкой частоте клинической беременности.

Гайдлайн ESHRE рекомендует клиницистам назначать агонисты GnRH на период 3—6 мес перед началом проведения протокола стимуляции суперовуляции с целью улучшения показателей частоты клинической беременности у бесплодных женщин с эндометриозом с целью улучшения рецептивности эндометрия (Sallam и соавт., 2006).

* * *

НОВЫЙ АЛГОРИТМ ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ПРИ АДЕНОМИОЗЕ И ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ МЕТОДОМ ЭКО

Э.В. Вартамян, К.А. Цатурова, Н.А. Петухова, А.В. Маркин, М.А. Ускова, Е.А. Девятова

ООО КВРТ «Дети из пробирики», Москва, РФ

Эндометриоз — широко распространенное хроническое эстрогензависимое гинекологическое заболевание, поражающее женщин репродуктивного возраста. Его распространенность высока среди женщин с дисменореей, бесплодием и хронической тазовой болью. Ранняя диагностика эндометриоза

позволяет предотвратить прогрессирование заболевания, снизить частоту бесплодия и улучшить качество жизни женщины в целом, благодаря своевременному началу терапии. Назначение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) infертильным пациенткам с эндометриозом при подготовке к лечению бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) ограничено переносимостью и безопасностью этих препаратов. Более безопасная и хорошо переносимая эффективная терапия прогестагенами (диеногест) пригодна для долгосрочного применения, и, наряду с хорошим терапевтическим эффектом, может обеспечить резерв повышения эффективности ЭКО у пациенток с аденомиозом.

Цель исследования — оценка эффективности терапии диеногестом при аденомиозе различной степени тяжести; разработка схем лечения диеногестом в зависимости от степени тяжести аденомиоза; оценка эффективности терапии бесплодного брака методом ЭКО после проведенного лечения диеногестом в составе прегравидарной подготовки.

Материал и методы. В сравнительное проспективное исследование отобраны 56 infертильных пациенток. Критерии включения: наличие аденомиоза I—III степени тяжести, сохраненный овариальный резерв (референсные значения для антимюллерова гормона 1,1—12,6 нг/мл; ингибина В 80—160 пг/мл), длительность бесплодия свыше 3 лет. 1-я группа — 35 пациенток с аденомиозом I—II степени, 2-я группа — 21 пациентка с аденомиозом III степени. Всем супружеским парам, учитывая наличие бесплодного брака, проведено обследование, согласно алгоритму, разработанному сотрудниками клиники. Затем пациентки получали лечение аденомиоза диеногестом (2 мг/сут в непрерывном режиме): при аденомиозе I—II степени в течение 4 мес, при аденомиозе III степени — 6 мес. По окончании терапии эффективность терапии оценена: клинически (нормализация характера менструаций и регресс хронической тазовой боли) и с применением инструментальных методов (улучшение гемодинамики матки по данным цветового

доплеровского картирования). Оценена эффективность ЭКО (частота наступления беременности на перенос эмбриона) после проведенной консервативной терапии аденомиоза.

Протокол ЭКО имел особенности: применение аГнРГ (трипторелина ацетат 0,1 мг; в непрерывном режиме 14 дней); нестероидных противовоспалительных препаратов. В посттрансферном периоде пациентки получали медикаментозную поддержку микронизированным натуральным прогестероном (200 мг/сут).

Результаты. Характер менструаций нормализовался у 24 (68,6%) пациенток 1-й группы и у 13 (61,9%) 2-й. Регресс тазовой боли к моменту окончания терапии отметили 26 (74,3%) пациенток в 1-й группе и 14 (66,7%) во 2-й. У 17 (48,6%) женщин в 1-й группе и у 4 (19,0%) во 2-й при динамической оценке гемодинамики матки произошла нормализация показателей. Что касается эффективности лечения бесплодия методом ЭКО, то в 1-й группе этот показатель составил 48,6%, во 2-й — 23,8% соответственно.

Выводы. Разработанная схема терапии аденомиоза различной степени тяжести с применением прогестагенов (диеногест 2 мг/сут в непрерывном режиме) в составе прегравидарной подготовки продемонстрировала высокую эффективность в отношении разрешения клинических симптомов и улучшения гемодинамики матки, что позволило повысить эффективность ЭКО до 48,6% у инфертильных пациенток с аденомиозом I—II степени тяжести.

★ ★ ★

ВРТ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Ю.Т. Гафуров¹, Т.А. Назаренко²

¹Инфекционная больница №2, Москва, Россия; ²МОНИИАГ, Москва, Россия

ВИЧ-инфекция, после описания первых клинических случаев СПИДа в 1981 г. в США, зарегистрирована почти во всех странах мира. С тех пор число людей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, который вызывает СПИД, неуклонно растет как в России, так и за рубежом. Сегодня по оценкам ВОЗ, количество больных около 40 млн. С момента начала эпидемии ВИЧ-инфекцией заразились около 78 млн человек и 39 млн умерли от СПИД (UNAIDS report on the global AIDS epidemic, 2013). В современной России наблюдается ухудшение эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции: сохраняется высокий уровень заболеваемости и не снижающиеся темпы прироста новых случаев заражения. Общее число инфицированных ВИЧ, составляет 870 тыс. человек, в Москве — 78 тыс.

Появление антиретровирусной терапии (АРТ) изменило течение ВИЧ-инфекции. На фоне АРТ ВИЧ-инфекция из смертельного становится хроническим, контролируемым заболеванием, улучшается качество жизни, увеличивается продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных людей. Снижение количества летальных случаев на фоне проведения АРТ способствует увеличению количества ВИЧ-инфицированных больных (UNAIDS report on the global AIDS epidemic, 2013). Увеличивается количество молодых женщин, имеющих гинекологические заболевания, желающих сохранить репродуктивное здоровье и иметь здоровых детей.

Цель исследования — изучение особенностей репродуктивного и гинекологического здоровья ВИЧ-инфицированных больных.

Материал и методы. В исследование вошли 1245 ВИЧ-инфицированных больных, которые находились на лечение в хирургическом боксированном отделении ИКБ №2 Москвы с 2006 по 2013 г. Помимо общепринятых методов, проводились исследования характерные для инфекционной клиники (количество CD4⁺-лимфоцитов и отношение CD4⁺/CD8⁺; уровень РНК ВИЧ в плазме крови (вирусная нагрузка); определение резистентности вируса к препаратам антиретровирусной терапии. Для изучения социального портрета ВИЧ-инфицированных была разработана специальная анкета. Все полученные результаты были подвержены обработке методами статистического анализа.

Результаты. Основная масса женщин находились в активном репродуктивном периоде жизни: от 21 года до 30 лет — 58,0%, от 31 года до 40 лет — 33,2%. Вопреки существующему в обществе мнению о десоциализации ВИЧ-инфицированных, подавляющее большинство женщин оказались социально благополучны: среди обследованных 42,8% имели высшее и неполное высшее образование (33,6 и 9,2% соответственно), а 55% — среднее. 94,8% опрошенных жили в семье. Из числа опрошенных пациентов оказалось, что 73,8% женщин работают. 64,8% пациенток утверждают, что полностью способны содержать себя и детей.

Длительность заболевания более 7 лет зарегистрирована более чем у половины (50,2%) больных, что свидетельствует об успехах в лечении ВИЧ-инфекции. 94,2% женщин находились под наблюдением инфекциониста, 45,6% получали АРТ. Половой путь передачи ВИЧ-инфекции отмечен у 70,4% больных, что соответствует данным литературы (UNAIDS: W. Report on the global AIDS epidemic. Geneva: World Health Organization and UNAIDS, 2008), у 26,8% имел место внутривенный путь заражения при употреблении наркотиков. 93,4% пациенток находились под наблюдением гинеколога. 85,4% больных отмечают регулярный менструальный цикл, у 13% отмечались различного рода нарушения менструального цикла. Лишь 1,6% женщин использовали комбинированные оральные контрацептивы. Анализ состояния гинекологического здоровья пациенток показал, что

только 16% женщин не имели каких-либо гинекологических заболеваний в прошлом, у 40% больных в анамнезе были воспалительные заболевания женских половых органов, у 20% — заболевания шейки матки, у 15% — доброкачественные новообразования, у 14% — кровотечения из половых путей, у 6% — кондиломы наружных половых органов, у 5% — бесплодие, у 4% — острые хирургические заболевания, потребовавшие оперативного вмешательства. 39% пациенток признались, что начали половую жизнь ранее 16 лет. У 76% больных имеется постоянный половой партнер, еще 4,8% признались, что практикуют случайные половые связи, а 19,2% не живут половой жизнью. Из живущих половой жизнью только 51% пользуются презервативом, 1,5% практикуют прерванный половой акт, а остальные 47,5%, к сожалению, вообще не используют методы контрацепции. У 62,4% из опрошенных в анамнезе были роды. 66% больных положительно относились к беременности и в будущем планировали роды. Из остальных 34% больных — 5,8% женщин имели трех и более детей, 5% не могли иметь детей по состоянию здоровья или по возрасту и лишь 23,2% отрицательно относились к деторождению. Приведенные данные свидетельствуют о том, что проблема сохранения и восстановления гинекологического и репродуктивного здоровья ВИЧ-инфицированных больных является актуальной в медицинском и социальном плане.

В результате проведенного исследования мы получили следующие результаты: иммунодефицит, характерный для ВИЧ-инфекции, обуславливает специфическое течение ряда гинекологических заболеваний. Для ВИЧ-инфицированных женщин характерна высокая частота тяжелых поражений шейки матки (СИН и рак) по сравнению с обобщенными показателями по городу Москве и РФ. СИН преимущественно II—III была диагностирована у 28,0% и рак шейки матки у 10,7% пациенток. Средний возраст больных, у которых выявляли СИН II—III составил $29,7 \pm 0,68$ года, а больных раком шейки матки $33,18 \pm 0,78$ года. Степень тяжести поражения шейки матки напрямую ассоциирована со степенью развития ВИЧ-инфекции, и зависит от

уровня иммунного статуса. Коагулопатия, характерная для ВИЧ-инфекции, лежит в основе аномальных маточных кровотечений и кровоизлияний в функциональные кисты яичников. Воспалительные заболевания органов малого таза характеризуются затяжным течением, и не подтверждаются лабораторными показателями. Недочет указанных особенностей способствует рецидивированию процесса, частым повторным госпитализациям, выполнению радикальных хирургических операций, значительно снижающих репродуктивные возможности пациенток. Применение АРТ значительно улучшает клиническое течение и обеспечивает длительный безрецидивный период после хирургического лечения у данной категории женщин.

Выводы. ВИЧ-инфицированные больные характеризуются увеличением частоты и тяжести ряда гинекологических заболеваний (СИН, рак шейки матки, маточные кровотечения, воспалительные заболевания органов малого таза). Рецидивы заболеваний и неудачи лечения происходят на фоне значимого снижения иммунного статуса. Использование в комплексном лечении АРТ значительно оптимизирует результаты терапии, что обуславливает необходимость расширения показаний для назначения антиретровирусной терапии у гинекологических больных.

* * *

ОПЫТ РАБОТЫ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ВИЧ-ДИСКОРДАНТНЫМ ПАРАМ (ИНФИЦИРОВАН МУЖЧИНА)

А.В. Корнеев

МАУЗ «Центр вспомогательных репродуктивных технологий», Челябинск, Россия

Общее число россиян, инфицированных ВИЧ, зарегистрированных в Российской Федерации на 31.12.14 составило 907 607 человек (пораженность: 494,6 на 100 тыс. населения). Неблагоприятной тенденцией эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации является преимущественное распространение этой инфекции среди населения репродуктивного

возраста. В Российской Федерации в 2014 г. среди ВИЧ-инфицированных, по-прежнему, преобладали мужчины (63,1%). Эпидемиологическая ситуация в Челябинской области характеризуется как напряженная. По состоянию на 31.12.14 были выявлены 36 584 (850,7 на 100 тыс. населения) людей живущих с ВИЧ. По уровню пораженности населения Челябинская область занимает 10-е место в Российской Федерации. Разработка новых более эффективных препаратов антиретровирусной терапии привела к тому, что стала увеличиваться продолжительность и улучшаться качество жизни людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, а потому появилась возможность планировать семью. В настоящее время существуют методики, которые позволяют свести к минимуму риск заражения неинфицированного партнера и рождения инфицированного ребенка в дискордантных парах (пары, в которых один из партнеров ВИЧ-инфицирован). Во многих европейских странах: Италии, Германии, Испании, Бельгии, Франции, Греции, Дании, Швеции, Великобритании — уже преодолены этические и юридические разногласия по данному вопросу. В данной статье представлен опыт работы с вышеуказанным контингентом пациентов на базе МАУЗ «Центр вспомогательных репродуктивных технологий» города Челябинска.

Материал и методы. На протяжении 6 лет (2009—2014) в Центр ВРТ Челябинска обратились 41 ВИЧ-дискордантная пара (инфицирован мужчина). Перед началом обследования семейная пара направлялась к врачу — психотерапевту Центра, где проводились: оценка уровня социальной адаптации (дезадаптации), психологическая подготовка женщины к процедуре искусственного оплодотворения и семейная психотерапия. Пара подписывала разработанное нами «информированное добровольное согласие на процедуру экстракорпорального оплодотворения спермой ВИЧ-инфицированного мужа».

Информированное добровольное согласие на процедуру экстракорпорального оплодотворения спермой ВИЧ-инфицированного мужа.

Я, _____
(фамилия, имя, отчество — полностью)
19 ____ года рождения, проживающая по адресу: _____

находясь на лечении в МАУЗ «Центр вспомогательных репродуктивных технологий», добровольно даю свое согласие на проведение мне процедуры экстракорпорального оплодотворения спермой ВИЧ-инфицированного мужа — _____

Мне была предложена искусственная инсеминация спермой донора, но я отказываюсь от ее проведения. Я внимательно ознакомилась с возможными последствиями, осложнениями экстракорпорального оплодотворения ВИЧ-инфицированного мужчины и прошу персонал МАУЗ «Центр вспомогательных репродуктивных технологий» о ее проведении.

Подтверждаю, что я ознакомлена с характером предстоящей мне процедуры экстракорпорального оплодотворения спермой ВИЧ-инфицированного мужа. Я знаю, что «скрытый» период времени между инфицированием женщины от мужчины в личной жизни и выявлением у нее инфекции может составлять от шести и более месяцев, вследствие чего не исключаю, что могу быть инфицирована ВИЧ и гепатитами на момент обращения за медицинской помощью. Я знаю, что методы очистки спермы и исследования очищенной спермы на ВИЧ-инфекцию и гепатиты несовершенны и сохраняется риск передачи ВИЧ-инфекции и гепатитов женщине и будущему ребенку. Я обязуюсь соблюдать все правила гигиены, препятствующие инфицированию в быту и личной жизни, так как осознаю, что, возможно, инфицирование, не связанное с медицинскими процедурами в ходе обследования, ожидания и вынашивания беременности. Мне разъяснены особенности, процесс предстоящего обследования и лечения, а также степень моей ответственности перед моим будущим ребенком.

Мне разъяснено, и я осознаю, что в результате экстракорпорального оплодотворения спермой возможно инфицирование меня и рождение ВИЧ-инфицированного ребенка. Во время процедуры могут возникнуть непредвиденные обстоятельства и осложнения. В таком случае я согласна, что ход процедуры может быть изменен врачами по их усмотрению.

Я предупреждена о факторах риска и понимаю, что проведение процедуры сопряжено с риском анафилактического шока, возможностью инфекционных осложнений, нарушений со стороны сердечно-сосудистой и других систем жизнедеятельности организма, непреднамеренного причинения вреда здоровью и даже неблагоприятного исхода.

Я поставила в известность врача обо всех проблемах, связанных с моим здоровьем, в том числе об аллергических проявлениях или индивидуальной непереносимости лекарственных препаратов, обо всех перенесенных мною и известных мне травмах, операциях, заболеваниях, в том числе носительстве ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитах, туберкулезе, инфекциях, передаваемых половым путем, об экологических и производственных факторах физической, химической или биологической природы, воздействующих на меня во время жизнедеятельности, принимаемых лекарственных средствах. Сообщила правдивые сведения о наследственности, а также об употреблении алкоголя, наркотических и токсических средств.

Мне была предоставлена возможность задать вопросы о степени риска процедуры экстракорпорального оплодотворения спермой ВИЧ-инфицированного мужа, и врач дал понятные мне исчерпывающие ответы.

После подписания информированного согласия пациенты проходили в Центре комплексное обследование на предмет сохранности репродуктивных функций и наличия инфекционных заболеваний. Инфицированный партнер также предоставлял выписку из ВИЧ-центра, где указывались: диагноз и дата его постановки, уровень вирусной нагрузки, показатели иммунограммы (CD4-лимфоциты), заключение психиатра, обследо-

вание на сифилис, обследование на антиген вируса гепатита «В», обследование на антитела к вирусу гепатита С.

ВИЧ-инфицированному супругу перед вступлением в программу, рекомендовалось применение препаратов ВААРТ для снижения уровня вирусной нагрузки до минимальных значений (желательно, чтобы уровень CD4-лимфоцитов был > 550 клеток/мкл). После прохождения всех необходимых специалистов и заполнения заявлений проводилась обработка эякулята по патенту №2526494.

Полученная взвесь живых сперматозоидов делилась на две порции. 1-я порция тестировалась на наличие ВИЧ-инфекции, 2-я подвергалась криоконсервации. При получении отрицательного результата из референс-лаборатории (ИФА к АТ ВИЧ – не обнаружены, вирусная нагрузка к РНК ВИЧ – not detected) проводилось ЭКО/ИКСИ (экстракорпоральное оплодотворение с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида). Для работы с ВИЧ-инфицированным материалом было выделено отдельное помещение с сосудами Дьюара, CO₂ – инкубаторами, микроскопом и ламинарным шкафом.

Результаты.

Получили ЭКО+ИКСИ всего, женщин:	41
1-я попытка (количество женщин)	32
2-я попытка (количество женщин)	9
ЭКО+ИКСИ	50
Результаты ВРТ:	
Проведено циклов лечения:	50
пункция фолликулов	50
Эффективность лечения:	
на цикл, %	48,0
на пункцию, %	48,0
на перенос, %	48,0
Исходы ЭКО:	
Количество беременностей	24
из них самопроизвольное прерывание беременности до 12 нед	3
своевременные роды	20

В том числе двойни	4
тройни	1
Эктопическая беременность	1
Осложнения ВРТ:	
СГЯ	—
Кровотечения	—
Инфекция	—
ВИЧ-статус всех пациенток через 6 мес после процедуры ЭКО был отрицательным.	

Выводы. Парам, в которых мужчина имеет положительный ВИЧ-статус, а женщина имеет ВИЧ-отрицательный статус категорически не рекомендуется пытаться зачать детей естественным путем во избежание заражения супруги и рождения ребенка с ВИЧ. Данные, полученные из европейских стран, и опыт работы с такими парами на базе Челябинского Центра ВРТ показали, что применение метода отделения сперматозоидов от спермоплазмы, содержащей вирус, с последующей процедурой ЭКО/ИКСИ не сопровождается риском инфицирования женщины. Для врачей, занятых в репродуктологии, работа с дискордантными парами в свете высокого уровня заболеваемости ВИЧ-инфекцией становится необходимой. Следует обеспечить доступ таких пар к репродуктивной помощи.

* * *

БЕЗОПАСНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ ГЕМАТОГЕННЫХ ИНФЕКЦИЯХ. ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОВЕДЕНИЯ ВРТ В ДИСКОРДАНТНЫХ ПАРАХ

О.Н. Булдина, Ю.М. Баранова, Т.В. Быкова

ООО «Центр Семейной Репродукции» группы компаний «Мать и Дитя», Самара, Россия

По данным ГБУЗ «Самарский областной Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями», в Самарской области на 01.01.15 зарегистрированы 40 462 человека, живущих с ВИЧ (1 258,9 на 100 тыс. населения). В 2014 г. выявлено 3 618 ВИЧ-позитивных (2183 мужчины и 1435

женщин), из них 66% в возрасте от 25 до 40 лет. Основной путь передачи — гетеросексуальный.

Современная АРВТ и изменение образа жизни позволяет добиться адекватного качества жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией и планирования беременности в таких семейных парах. Права пациентов с ВИЧ-инфекцией регламентированы ФЗ №38 от 30.03.95 ст.14 Права ВИЧ-инфицированных при оказании им медицинской помощи, ст 17. Запрет на ограничение прав ВИЧ-инфицированных. Медицинские организации обязаны соблюдать требования СП 3.1.5. 10 «Профилактика ВИЧ-инфекции» в отношении каждого пациента. Порядок проведения ВРТ пациентам с ВИЧ-инфекцией описан в приказе МЗ РФ №107н от 30.08.12.

Анализ зарубежной литературы за 2012 и 2013 г. показал, что наличие у женщин ВИЧ-инфекции не оказывает отрицательного влияния на эффективность лечения методами ВРТ (программа ЭКО). Не было выявлено следов вируса после культивирования и витрификации ооцитов/эмбрионов у серопозитивных пациентов с ВИЧ, гепатитами В и С. Эти данные свидетельствуют о низком риске контаминации среди серопозитивных пациентов даже при использовании открытых систем витрификации.

Цель исследования — поделиться опытом организации проведения отмывки спермы и проведения ВРТ в дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией и показать первые результаты ВРТ.

Материал и методы. В «Центре семейной репродукции» группы компаний «Мать и Дитя» в 2014 г. созданы все условия согласно требованиям законодательства для оказания помощи пациентам с гемоконтактными инфекциями, в том числе ВИЧ-инфекцией.

Выбор оптимального срока ВРТ. Мужчине и женщине, независимо от наличия у них ВИЧ-инфекции, или одинокой ВИЧ-инфицированной женщине назначается консультация врача-инфекциониста Центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями по вопросу снижения риска

передачи ВИЧ-инфекции партнеру и будущему ребенку. В результате консультации врач-инфекционист оформляет выписку из медицинской карты с указанием стадии и фазы ВИЧ-инфекции, результатов лабораторного обследования в течение последних 3 мес (уровень лимфоцитов (CD4), вирусная нагрузка) и делает медицинское заключение о возможности проведения ВРТ в настоящее время, или целесообразности отсрочить проведение ВРТ до достижения субклинической стадии заболевания, фазы ремиссии и неопределяемого уровня РНК ВИЧ.

Отмывка, тестирование и криоконсервация образца спермы. В дискордантных парах проводится дополнительный этап обработки спермы, определения вирусной нагрузки и криоконсервация спермы в случае отрицательного результата ПЦР на ВИЧ. Сбор эякулята проводится в 7.00 ч на фоне стандартной подготовки. Обработка в градиентах плотности сред (нижний 80%, верхний 40%) и двукратная отмывка в HEPES-буфере позволяет отделить сперматозоиды от семенной плазмы с возможным содержанием вирусов. Доставка части супернатанта в ГБУЗ «Самарский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» осуществляется к 10.00 ч того же дня для количественного определения ВИЧ методом ПЦР в доставленном отмытом образце. В 12.00 при получении отрицательного результата тестирования проводится криоконсервация оставшегося образца отмытых сперматозоидов.

Такая сперма используется в дальнейшем при проведении ВРТ (ИКСИ) ВИЧ-отрицательной женщины. Манипуляции со спермой ВИЧ-позитивных пациентов мы проводим в ламинарном шкафу 2-го класса биологической защиты. Обработка и хранение отмытых образцов спермы ВИЧ-позитивных мужчин осуществляется отдельно от общего потока образцов спермы. Образцы спермы, штативы маркируются «Z.21». Криохранилище ООО «Центр семейной репродукции» оборудовано дополнительными двумя сосудамя Дюара для хранения отмытой спермы и эмбрионов пациентов с ВИЧ-инфекцией. Сосуды Дюара имеют маркировку «Z.21».

Проведение ВРТ у женщины. При наличии отмытого замороженного образца спермы мужчины, начинается подготовка женщины к проведению ВРТ согласно приказу МЗ РФ №107н от 30.08.12. При консультировании женщине и мужчине предоставляется подробная информация о методе, о том, что риск инфицирования женщины при ЭКО, ИКСИ специально подготовленными сперматозоидами мужа (партнера) минимален, однако не сведен к нулю. ВИЧ-дискордантные мужчина и женщина информируются о необходимости использования презерватива при каждом половом контакте в период проведения процедуры и во время беременности.

В процессе проведения лечения методом ВРТ, работу с образцами спермы, фолликулярной жидкостью, эмбрионами ВИЧ-инфицированных пациентов, инвазивные манипуляции у пациентов с ВИЧ-инфекцией мы проводим в специально выделенные для этого дни, либо часы. Для культивирования эмбрионов ВИЧ-инфицированных пациентов выделен инкубатор «Planer» с изолированными 4 ячейками. После завершения работ проводится уборка и дезинфекция лабораторных помещений и использованного оборудования. Разработан ряд внутренних документов (инструкций) для работы с пациентами с ВИЧ-инфекцией для врачей, медицинских сестер и эмбриологов, а так же информированные добровольные согласия для пациентов при проведении ВРТ и криоконсервации спермы в связи с ВИЧ-инфекцией.

Результаты. За 2014 г. в нашем центре проведено 10 отмывок спермы с определением вирусной нагрузки. Во всех случаях тестирование отмытого образца спермы было проведено в день отмывки методом ПЦР на базе ГБУЗ «Самарский областной Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями», вирусная нагрузка не определялась. Все образцы спермы заморожены. С размороженной спермой в 2014 г. проведено 6 программ ВРТ и 2 программы переноса размороженных эмбрионов. У 2 пациентов получена беременность, у 5 хранятся замороженные эмбрионы для последующего использования.

Выводы. Отмывка спермы для проведения ВРТ является эффективной. Проведение ВРТ с образцом спермы, не содержащим ВИЧ — наиболее безопасный способ получения беременности в дискордантных парах. Организация работы центра с соблюдением всех требований регламентирующих документов безопасна для персонала и пациентов. Дальнейших наблюдений требует беременность и рожденные дети.

* * *

РЕАЛИЗАЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ МЕТОДАМИ ВРТ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

**К.М. Исакова¹, Т.А. Назаренко¹, К.В. Краснопольская¹,
А.В. Сундуков²**

¹ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; ²Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии МГСМУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Число ВИЧ-инфицированных пациентов растет во всех странах мира, что обуславливает медико-социальную значимость проблемы. В последние десятилетия изменился социальный портрет ВИЧ-инфицированных пациентов и медицинские характеристики. Сейчас, благодаря использованию АРВТ, ВИЧ-инфекция перестала быть абсолютно смертельным заболеванием и перешла в разряд контролируемой инфекции. Эти изменения обусловили появление новых задач перед специалистами, а именно: реализация репродуктивной функции пациентов, предотвращение инфицирования партнера и рождение здоровых детей. В решении этих задач методы ВРТ играют значительную роль.

Цель исследования — оптимизация использования методов ВРТ для достижения беременности у ВИЧ-инфицированных супружеских пар.

Материал и методы. Были обследованы 44 ВИЧ-инфицированные супружеские пары, программы ЭКО проведены у 31 из них. Используются общепринятые методики исследования состояния репродуктивной системы и специальные мето-

ды оценки инфекционного статуса пациентов с определением уровня вирусной нагрузки и $CD4^+$ в крови.

Результаты. Были выделены группы больных: 1-я группа ($n=8$) — конкордантные супружеские пары; II группа ($n=36$) — дискордантные супружеские пары из них : II_1 ($n=19$) — инфицирован только супруг, II_2 ($n=17$) — инфицирована только супруга. В среднем возраст мужчин составил 31 ± 3 года, возраст женщин от 27 до 33 лет.

Оценка инфекционного статуса показала наличие 3-й субклинической стадии заболевания у 57% больных ($RHK < 50$ коп/мл, $CD4^+$ более 400 кл/мм); 4-й А стадии у 43% больных ($RHK < 250$ коп/мл, $CD4^+$ более 370 кл/мм). АРВТ получали 43% больных. Из 44 обследованных пациентов факторы бесплодия были выявлены у 55% супружеских пар в виде: трубно-перитонеальный фактор — у 16% , мужской фактор у 29%, мужской и трубно-перитонеальный факторы — у 6,4%, генетический фактор (патология кариотипа) — у 3,2%. Программа ЭКО была проведена у 31 супружеской пары. По «длинному» протоколу проводили программу — у 21 пациентки, по протоколу с антагонистами ГнРГ — у 10 женщин. Стимуляция яичников в обоих протоколах в среднем продолжалась $11 \pm 1,2$ дня, средняя доза ГТ в день в длинном протоколе составляла 225 ± 50 МЕ в день, на курс лечения 2475 ± 450 МЕ. В коротком протоколе доза ГТ в день составляла от 75 до 150 МЕ, на курс лечения от 825 до 1650 МЕ. При трансвагинальной пункции было получено от 5 до 23 ооцитов, среднее число эмбрионов составило 7 ± 4 . Всем 31 пациентке в программе ЭКО переносили по два эмбриона, в основном на 3-и сутки культивирования. Число криоконсервированных эмбрионов составило 52.

Из 31 пациента, которым проводилась программа ЭКО, забеременели 13 (41,9%) женщин. У 9 из них беременность наступила в лечебном цикле, у 4 пациенток в программе криопереноса. Беременность в длинном протоколе наступила у 6 пациенток, в коротком протоколе у 3 и в программе ЭКО-крио у 4 пациенток.

При проведении программ ЭКО использовали рекомендации Приказа Минздрава России №107н от 30.08.13.

Выводы. Предварительные результаты работы продемонстрировали эффективность программ ВРТ для реализации репродуктивной функции у ВИЧ-инфицированных пациентов. Так, частота беременности оказалась даже несколько выше, чем средние данные у женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. Полученные результаты не совсем совпадают с мнением ряда авторов, которые указывают на более низкую частоту наступления беременности у ВИЧ-инфицированных пациентов. Возможно, это связано как с небольшим объемом настоящего исследования, так и с состоянием репродуктивной системы пациенток: молодой возраст и хороший овариальный резерв. Более того, часть пациенток потенциально фертильны и предохранялись от беременности. В процессе работы возник ряд значимых вопросов: использование АРВТ в циклах стимуляции, тестирование спермы ВИЧ-инфицированных мужчин, взаимодействие с врачами инфекционистами, рациональная стимуляция яичников, что обуславливает необходимость продолжения исследований в этой области.

★ ★ ★

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕПРОДУКЦИИ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ В КЛИНИКЕ ВРТ

Ю.Ю. Бахарева

Центр вспомогательных репродуктивных технологий, Челябинск, Россия

Современные методы вспомогательной репродукции способствуют преодолению проблемы бесплодия для большинства столкнувшихся с ней супружеских пар. Поиски методов повышения эффективности терапии ВРТ являются одной из приоритетных задач репродуктивной медицины. Известно, что спутником большинства женщин, страдающих бесплодием, становится формирование состояния стабильного дистресса. Зачастую это ведет к развитию психопатологической симптоматики различной степени выраженности. Работы авторов последних лет наглядно демонстрируют возможности повышения эффективности лечения методами ВРТ за счет коррекции психоэмоционального статуса пациенток. Литературные данные содержат описания направлений работы с данной категорией пациенток на различных этапах терапии методами ВРТ. Вместе с тем нам не встретилось четко описанной системы психотерапевтического сопровождения с использованием конкретных психокоррекционных методов на разных этапах подготовки и проведения циклов ЭКО. Исходя из этого, целью собственной работы мы поставили разработку и внедрение в практику Центра системы поэтапной психотерапевтической помощи женщинам, проходящим лечение методами ВРТ.

В Центре вспомогательных репродуктивных технологий Челябинска была разработана и внедрена в практику следующая система психотерапевтической помощи пациенткам в программах ЭКО (рис. 1).

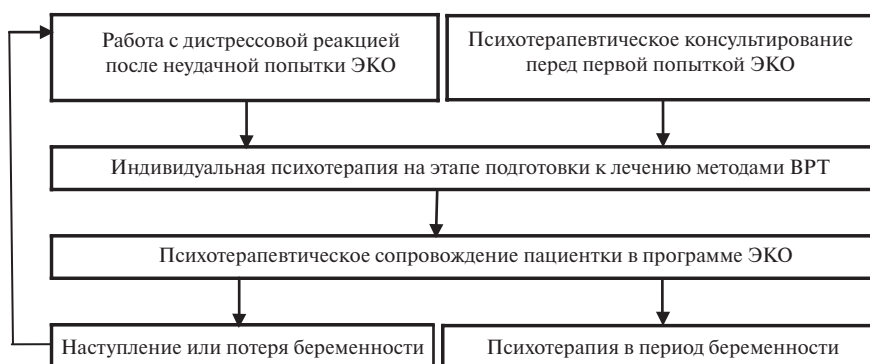


Рис. 1. Этапы психотерапевтического сопровождения пациенток в клинике ВРТ

Цель исследования — выявить варианты дестабилизации нейропсихического статуса и личностные особенности женщин, проходящих лечение методами ВРТ, и оценить эффективность психотерапевтического сопровождения данной категории пациенток с использованием разработанной схемы.

Материал и методы. В исследование были включены 213 женщин в возрасте от 28 до 34 лет, проходивших лечение в «Центре вспомогательных репродуктивных технологий» Челябинска. Все обследуемые страдали первичным бесплодием.

1-ю группу составили 72 пациентки, лечение которых методами ВРТ в первой попытке не дало положительного результата. Психотерапевтическое сопровождение они получали на этапах подготовки и непосредственно при проведении повторного цикла ЭКО. Соответствующую группу сравнения составила 71 женщина, в повторную терапию которых методами ВРТ не была включена психотерапевтическая поддержка.

2-я группа была представлена 37 пациентками, впервые вступающими в цикл ЭКО. Психотерапевтическое сопровождение они получали на этапе подготовки к терапии бесплодия и непосредственно в процессе лечения. В группу сравнения (для данной клинической группы) вошли 33 женщины, впервые получающие лечение методами ВРТ без психотерапевтического сопровождения.

Кроме того было проведено психометрическое обследование группы здорового контроля, включившее 63 женщины той же возрастной категории, имевшие здоровых детей и не демонстрировавшие в ходе обследования психопатологической симптоматики.

В ходе психотерапевтического обследования пациенток были использованы клинические и психометрические методы. Психометрическое исследование проводилось с использованием опросника Н. Spylberger (адаптирован Ю.Л. Ханиным) для определения уровня реактивной и личностной тревожности, шкалы М. Hamilton (HDRS) для оценки депрессивного компонента психопатологической картины, опросника Н. Eysenck для выявления личностных особенностей, способствующих проявлению дезадаптационных реакций (невротизма, экстраверсии/интроверсии).

Статистическая обработка полученных данных проводилась в соответствии с общепринятыми методами вариационной статистики с использованием пакета программ Statistica for Windows 6.0. Результаты были представлены в виде процентного соотношения. Достоверность различий между группами оценивалась по *t*-критерию Стьюдента с учетом величины *F*-отношения. При обработке данных психометрических исследований был использован *T* непараметрический критерий Манна—Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Результаты психотерапевтического обследования пациенток обеих клинических групп выявили наличие невротической патологии в 100% случаев. В соответствии с критериями МКБ-10, у 60 пациенток 1-й основной группы (83,3% обследованных) и у всех женщин, вошедших во 2-ю основную группу, было диагностировано расстройство адаптации. У 12 (16,7%) женщин 1-й клинической группы состояние соответствовало критериям генерализованного тревожного расстройства (F 41.1). Выявлены следующие варианты расстройств адаптации: у 47 (65,2%) пациенток, готовящихся ко второй попытке ЭКО и у 28 (75,7%) впервые направленных на терапию мето-

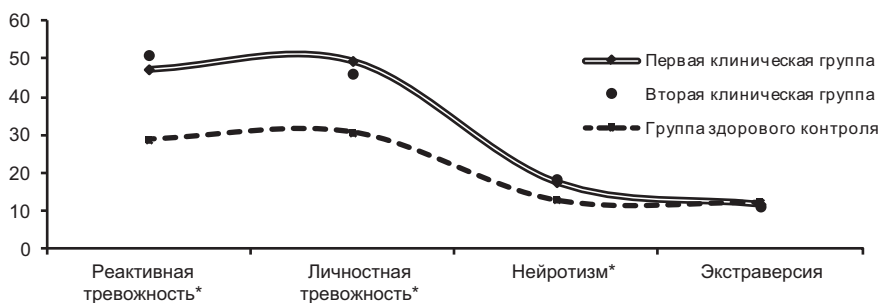


Рис. 2. Результаты психометрического обследования пациенток клинических групп и группы здорового контроля

дами ВРТ — с преобладанием тревоги (F 43,23) и у 25 (34,8%) и 9 (24,3%) соответственно — тревожно-депрессивное (F 43,22). Следовательно, ведущей невротической патологией являлся тревожный психопатологический синдром различной степени тяжести, в 34,8 и 24,3% случаев соответственно сочетавшийся с депрессивной симптоматикой субклинического уровня.

Данные психометрического обследования пациенток обеих клинических групп (**рис.2**) не имели статистически значимых различий и демонстрировали высокий уровень невротизма ($18,26 \pm 0,46$), значительное повышение показателей реактивной ($47,37 \pm 2,16$) и личностной ($48,62 \pm 1,14$) тревожности в сравнение с аналогичными показателями в группе здорового контроля ($p < 0,05$). Таким образом, результаты психометрического исследования наглядно демонстрируют низкий уровень стрессоустойчивости пациенток обследуемых групп (высокий уровень личностной тревожности и невротизма) и отсутствие подобного состояния у пациенток группы здорового контроля.

В соответствии с показанной ранее схемой психотерапевтического сопровождения, работа с пациентками первой клинической группы начиналась непосредственно после неудачной попытки ЭКО и была направлена на купирование остроты тревожной симптоматики методами психофармакотерапии, Эриксоновского гипноза и рациональной психотерапии.

Первый этап психокоррекции пациенток 2-й клинической группы был направлен на формирование адекватной внутренней картины предстоящей терапии методами ВРТ.

На следующем этапе с учетом выявленных личностных особенностей, в работе с пациентками обеих клинических групп применялась психодинамическая терапия по методу символ-драмы. Проводилась проработка внутренних конфликтов, обусловивших высокий уровень базовой тревоги, формирование адекватной внутренней картины будущей беременности, нейтрализация эмоциональных последствий предшествующего негативного опыта. Психотерапевтическое сопровождение в программе ЭКО пациенток обеих клинических групп включали рациональную терапию и эриксоновский гипноз.

После терапии методами ВРТ пациенток 1-й клинической группы (повторный протокол ЭКО) в 34 (47,2%) случаях терапия привела к наступлению беременности. У 32 (44,4%) женщин родились здоровые дети, в 2 случаях беременность закончилась самопроизвольным прерыванием в I триместре. Частота наступления беременности при повторном проведении ЭКО у пациенток группы сравнения была достоверно ниже ($p < 0,005$) и составила 32,4% (23 пациентки из 71). С учетом того, что в 3 случаях беременность завершилась самопроизвольным прерыванием, эффективность лечения составила 28,2% (рождение здоровых детей у 20 пациенток). Следовательно, эффективность терапии методами ВРТ без психотерапевтического сопровождения так же была достоверно ниже, чем в основной группе ($p < 0,005$).

Частота наступления беременности во 2-й клинической группе (первая попытка ЭКО в сочетании с психокоррекцией) составила 43,2% (16 пациенток из 37) и так же была достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения — 12 (36,3%) пациенток из 33.

Выводы. Психотерапевтическая поддержка женщин, страдающих бесплодием, является бесспорной. Превентивная психодиагностика и личностно-ориентированная психоте-

рапия, проводимая на этапе подготовки, а так же на протяжении лечебного цикла значительно улучшает результативность программ ВРТ. Разработанная нами система психотерапевтического сопровождения при внедрении ее в практику Центра вспомогательных репродуктивных технологий позволяет достоверно повысить эффективность терапии методами ВРТ.

* * *

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ОТНОШЕНИИ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Ш.Ш. Рагимова

Республиканский Перинатальный Центр, Баку, Азербайджан

К одному из основных направлений перинатальной психологии относится изучение стресса, стрессовых процессов в период беременности и их влияние на преждевременные роды и низкий вес при рождении. В настоящее время имеются многочисленные данные, указывающие на роль беспокойства и тревожности во время беременности, так как ключевым фактором риска в этиологии преждевременных родов является хронический стресс, а в этиологии низкой массы при рождении — депрессия.

Основные процессы, посредством которых эти эффекты объясняются, такие как нейроэндокринные, воспалительные и поведенческие механизмы, недостаточно изучены и исследования по уменьшению воздействия стресса на течение беременности продолжают. Пробелы в научных исследованиях в отношении механизмов родительских взаимоотношений, социальных и культурных влияний, взаимосвязи эмоционального статуса матери и массы тела ребенка при рождении требуют дальнейших исследований.

Мы задались целью оценить влияние психологического сопровождения беременности с задержкой внутриутробного развития плода на здоровье матери и будущего потомства.

Материал и методы. Под наблюдением находились 45 беременных женщин с диагнозами фетоплацентарная недостаточность и задержка внутриутробного развития, получавшие психологическое сопровождение (основная группа), 50 беременных женщин с диагнозами фетоплацентарная недостаточность и задержка внутриутробного развития, не получавшие психологическое сопровождение (контрольная группа). Находившиеся под наблюдением женщины 5—10 нед беременности регулярно обследовались у гинеколога и соответственно получали адекватное лечение по поводу осложнений беременности. Средний возраст обследованных женщин составил 26 лет, срок беременности при подключении их в программу психологического сопровождения — от 18 до 32 нед. Создание и внедрение программы совместного медицинского и психологического сопровождения осуществлялись с участием профессионального психолога.

Результаты. В результате мониторинга беременности и процесса родов женщин в основной и контрольной группах выявлено, что преждевременное излитие околоплодных вод встречается приблизительно в 2 раза меньше (13,4 и 29,6% соответственно), патологические примеси в околоплодных водах — в 2,8 и 31,7% случаев, слабость родовой деятельности — в 3,6 и 26,4%, стремительные роды — в 2,7 и 8,2% случаев соответственно. Доля детей без признаков задержки внутриутробного развития, родившиеся у женщин из контрольной группы составила 39,3%, а в основной группе — 22,4%.

Выводы. Таким образом, программа медицинского и психологического сопровождения, направленная на уменьшение эмоциональной напряженности, улучшение психического состояния, несомненно, эффективно воздействует на течение гестационного процесса. Координация психического и эмоционального состояния может являться одним из вариантов немедикаментозной терапии осложнений беременности.

* * *

ТЕХНОЛОГИЯ ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ГОТОВНОСТИ К БЕРЕМЕННОСТИ И МАТЕРИНСТВУ ДЛЯ ВРАЧЕЙ-РЕПРОДУКТОЛОГОВ И АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

С.В. Коланькова

Институт перинатальной психологии и психологии репродуктивной сферы
ИППиПРС, Москва, Россия

Психологическая готовность к беременности и материнству влияет на успешность зачатия, вынашивания и проведения процедур ВРТ.

В репродуктивной психологии и психосоматике изучен целый комплекс факторов, препятствующих осуществлению репродуктивной функции и приводящих к бесплодию и невынашиванию. Данный комплекс определяет специфическое эмоциональное состояние женщины — психологическую неготовность к беременности и материнству.

Комплекс факторов психологической неготовности: страхи и тревоги, связанные с вынашиванием беременности, родами, рождением нездорового ребенка и т.п.; страхи и тревоги, связанные с неосознаваемым перинатальным опытом; внутренний конфликт между стремлением к рождению детей и психологической неготовностью к родительству; страхи, связанные с изменениями физического облика и образа жизни; факторы внешней среды: неблагоприятная социальная ситуация, нестабильность и неуверенность в будущем; тревога, связанная с напряженной семейной ситуацией.

Технология экспресс-диагностики позволяет врачу выявить возможные психологические и психосоматические аспекты состояния пациента.

Процесс диагностики занимает не более 5—10 мин и может быть проведен в течение обычного приема врача в форме устной беседы с пациентом. В результате врач сможет своевременно диагностировать психологическую неготовность к беременности и направить на прием к соответствующему специалисту — репродуктивному психологу.

Репродуктивный психолог в свою очередь поможет выявить и максимально снизить факторы тревоги, препятствующие реализации репродуктивной функции, и сформировать психологическую готовность, значительно увеличивая шансы на успешное лечение бесплодия, получение долгожданной беременности и рождение здорового ребенка.

* * *

МЕДИЦИНСКИЕ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С НЕУСПЕШНЫМИ ИСХОДАМИ ЭКО

Е.Ю. Печникова

Медико-психологическая клиника «Семья с плюсом», Москва, Россия

Неуспешные исходы ВРТ тяжело переживаются и пациентами и врачами.

Цель исследования — выявить психологические и медицинские аспекты у женщин с неудачными исходами ЭКО в анамнезе для оптимизации последующего лечения.

Материал и методы. Исследовались 25 случаев с неудачными исходами ЭКО. Средний возраст женщин 36 ± 3 года. Количество неудачных попыток ЭКО 1–6 (и от 1-го до 3-го криопереносов). Диагностические интервью и материалы психотерапевтических сессий, анамнестические данные, клинические исследования, включая гормональные и молекулярно-генетические, УЗИ, электро-пунктурная диагностика по Фоллю и вегетативно-резонансный тест, кинезиологическая диагностика.

Результаты. Психологические особенности: негативный собственный перинатальный опыт (перинатальный стресс и родовая травма); нарушенные диадические отношения (ранние отношения с матерью) — неудовлетворенные ранее базовые потребности, холодная отстраненная мать, негативный образ материнства; родовые сценарии: чаще уход из семьи (жизни) мужей во время беременности или после родов; тяжелые болезни (смерть) женщин в родах или после родов; ранние смерти детей (рожденных живыми); нарушение онтогенеза материнства, в

том числе «комплекс маленькой мамы», незавершенная сепарация с собственной матерью; неудовлетворяющие партнерские отношения, нарушение поло-ролевой идентичности; личностная инфантильность; выученная беспомощность (неверие в успех), неверие в то, что будет хорошей матерью; незрелая мотивация на рождение детей; неготовность пространств беременности (тело, время, дом/средства).

Медицинские особенности: по степени выраженности на первом месте — хронический стресс; маркеры родовой травмы и перинатального стресса с анатомическими проявлениями (седловидные, однорогая, двурогие и гипопластичные матки); аутоиммунные (аутоагрессивные) процессы с вовлечением щитовидной железы, яичников, эндометрия, чХГ; гиперандрогении; инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция; нарушение тазовой иннервации; миомы матки и эндометриоз разной локализации.

Выводы. Женщины с неудачными исходами ЭКО нуждаются в комплексной медико-психологической помощи.

* * *

ПРИЧИНЫ ОТКАЗОВ ПАЦИЕНТОВ ОТ ПРОГРАММЫ ЭКО

Г.Г. Филиппова

НОУ «Институт перинатальной психологии и психологии репродуктивной сферы» Москва, Россия

Одной из проблем взаимодействия врача с пациентами в репродуктивной медицине являются случаи отказа пациентов от программы ЭКО. В литературе выделяется три основных причины отказа пациентов от программы ЭКО: физическая отягощенность в процессе лечения; психологический дискомфорт, связанный с ситуацией бесплодия и особенностями ВРТ; высокая неопределенность прогноза успешности в программах ЭКО.

Наши исследования и практика работы с пациентами репродуктивных клиник позволили выделить ряд дополнительных причин отказов пациентов от программы ЭКО: недостаток ресурсов (своих физических и материальных); кризис отноше-

ний в паре; трансформация мотивации пациентов на использование ЭКО (понимание, что это «не мое»). При отказе пациентов от программы ЭКО можно выделить четыре варианта ситуаций, при которых комплекс причин отказа и их проявление оказываются различными. 1. Отказ на этапе принятия решения об использовании ЭКО. В этом случае пациенты в процессе ознакомления с программой ЭКО получают информацию, которая не соответствует их ожиданиям: материальные затраты не соответствуют их возможностям или ожиданиям, неопределенность результата не устраивает, пугает физическая отягощенность лечения, в редких случаях возникает кризис отношений в паре и ЭКО становится не актуально. 2. Отказ от продолжения процедуры на первой попытке ЭКО. В этом случае пациенты сталкиваются с физическим отягощением лечения и/или психологическим дискомфортом, о которых не подозревали до начала лечения. Причиной могут стать также осложнения отношений в паре. При первой попытке пациенты оказываются перед необходимостью перестройки своих отношений. В результате может возникнуть семейный кризис, одним из исходов которого является отказ от продолжения лечения. 3. Отказ от программы при переходе к более сложным формам лечения (донация, предимплантационная диагностика, суррогатное материнство). Это наиболее частые ситуации отказа от дальнейших процедур ЭКО. Переход к более сложным процедурам лишь в части случаев связан с материальными причинами. Чаще это соображения этические (непринятие донации, страх повреждения эмбрионов), трансформация мотивации рождения ребенка (значит, нам «не дано» иметь детей). В программах суррогатного материнства большое значение имеет материальный фактор, недоверие к суррогатной матери, а также потеря женщиной надежды на свою беременность. 4. Отказ от очередной попытки после неудач (может быть до или в процессе программы). В этой ситуации действует весь комплекс причин, но их приоритет и конкретное содержание могут быть различными. Можно выделить два крайних варианта. В первом варианте

происходит усугубление действия всех причин: накопление физического и психического дискомфорта, недостаток материальных возможностей, усугубление обострения партнерских отношений. В результате происходит трансформация мотивации на лечение и отказ от него. Во втором варианте наоборот происходит адаптация к процедуре и даже укрепление партнерских отношений, но резко снижается надежда на успех, и принимается решение об изменении жизненных планов: переход к усыновлению или принятие, что «нам не дано» иметь детей.

В случаях отказа пациентов от лечения у врача возникает два основных переживания: фрустрация — это «моя неудача», что я сделал не так?

— материальный фактор — уход пациента, и стремление его удержать или вернуть.

Что может сделать врач в случае отказа пациента от лечения: определить тип ситуации отказа пациента от лечения; определить причины отказа пациента от лечения: комплекс причин, какая является главной, как сочетается с остальными; решить для себя, надо ли удерживать пациента. Для этого следует определить, в каких случаях это можно сделать, а в каких это делать нецелесообразно; найти способы повлиять на причину отказа, если это в компетенции врача; в случае невозможности повлиять на ситуацию, принять, что это решение пациента и он сам несет за это ответственность.

* * *

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МУЖЧИН В БЕСПЛОДНОМ БРАКЕ

О.В. Шестакова¹, Ф.К. Тетелютина²

¹ООО «Центр репродуктивного здоровья», Ижевск; ²ГБОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия

Семейная пара репродуктивного возраста, не предохраняющаяся в течение года и не имеющая детей, расценивается по данным ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) как бесплодная (2000). В течение 1-го года около 25% супружеских

пар не достигают беременности. Из них 15% обращаются к специалистам за медицинской помощью, а менее 5% в ожидании наступления беременности без медицинской коррекции. В последние годы отмечается рост мужского бесплодия. Бесплодный брак снижает качество жизни в семейной паре, что оказывает влияние на физическое, психологическое, эмоциональное и социальное функционирование каждого члена семьи.

Цель исследования — изучить влияние проблемы мужского бесплодия в семейных парах на психоэмоциональное состояние мужчин в программе экстракорпорального оплодотворения.

Материал и методы. В клиническое исследование были включены 76 супружеских пар с длительностью бесплодия от 1 года до 20 лет. Средний возраст женщин $33,2 \pm 3,8$ года, не отличался от такового ($p > 0,05$), мужчин — $35,3 \pm 4,1$ года. На первом этапе были проведены тщательное клиничко-лабораторное и инструментальное обследования, социальное исследование методом активного анкетирования супружеской пары. По тестам Спилбергера—Ханина определяли уровень личностной и ситуационной тревожности. Проводили исследования качества, сравнивая анализ физического и психологического компонента здоровья у женщин и мужчин, по анкете оценки качества жизни SF-36. Определяли уровень тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS): 0—7 баллов — нет симптомов, 8—10 баллов субклиническая тревожность и депрессия, более 11 баллов — клинически выраженная. Самочувствие, активность и настроение исследовали по опроснику САН. На втором этапе супружеские пары были разделены на следующие группы: 1-я группа ($n=27$) — супружеские пары с мужским фактором бесплодия, включенные в программу ВРТ. Средний возраст мужчин этой группы $37,2 \pm 4,8$ года. 2-я группа ($n=49$) — супружеские пары с женским фактором бесплодия. Средний возраст мужчин $30,9 \pm 4,3$ года. 3-я группа семейные пары со смешанным (мужской и женский) фактором бесплодия ($n=14$). Средний возраст мужчин $41,6 \pm 3,6$ года. Следует сказать, что средний возраст мужчин 2-й группы ($30,9 \pm 4,3$ года)

был достоверно меньше такового 3-й группы ($41,6 \pm 3,6$ года) ($p > 0,05$) и не отличался от 1-й группы ($37,2 \pm 4,8$ года).

Результаты. Обращает на себя внимание, что длительность бесплодия превалирует в 3-й группе и составляет $8,6 \pm 3,1$ года. В 1-й группе — средняя продолжительность бесплодия составляет $7,2 \pm 2,2$ года, а во 2-й — $6,9 \pm 1,8$ года. Каждый второй мужчина с высшим образованием: в 3-й группе — 57,1%, в 1-й — 14 (45,8%), во 2-й — 19 (38,7%) мужчин. Остальные мужчины имели средне-специальное образование. В каждой группе были курящие мужчины. Обращает на себя внимание тот факт, что с мужским фактором бесплодия число курящих превалирует — 9 (33,3%), в 3-й группе — 4 (28,5%), во 2-й — 8 (16,3%) мужчин ($p > 0,05$).

Анализ функционального состояния по опроснику САН, показал, что во всех группах с достаточно хорошим уровнем самочувствия, активности и настроения. Обращает на себя внимание преобладание клинически выраженной тревоги/депрессии, по результатам психологического тестирования с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), в 3-й группе у 2 (14,2%) мужчин, а у 3 (21,4%) — субклинически выраженная тревога/депрессия. Тогда как в 1-й, лишь у 3 (11,1%) мужчин выявлена клинически выраженная тревога/депрессия, у 3 (11,1%) — субклинически выраженная тревога/депрессия. Во 2-й группе — у 2 (4,1%) мужчин выявлена клинически выраженная тревога/депрессия, у 12 (24,5%) — субклинически выраженная тревога/депрессия. По данным теста Спилберга—Ханина преобладал повышенный уровень ситуационной тревожности у мужчин в 3-й группе — 7 (50%) мужчин, в 1-й — 9 (33,3%), во 2-й — 9 (18,3%), проявляясь тревогой за свое будущее, страхом перед отрицательным результатом лечения, сниженным настроением. При исследовании оценки качества жизни физический компонент здоровья (PH) в 1-й группе у мужчин 56,6 баллов, психологический компонент здоровья (MH) — 52,9 баллов. Во 2-й группе соответственно 52,4 и 48,6 баллов. В 3-й группе физический компонент здоровья (PH), при исследовании оценки качества жизни у мужчин не отличался от предыду-

шего и составил 56,1 балла, психологический компонент здоровья (МН) — 51,8 балла.

Выводы. Таким образом, чаще выявлена тревожность и депрессия у мужчин в супружеских парах со смешанным фактором бесплодия, при изолированном мужском факторе — несколько снижена. Мужчины в супружеских парах при женском факторе бесплодия наиболее спокойны — они имели низкий уровень тревоги и депрессии.

* * *

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СУПРУЖЕСКИХ ПАР В БЕСПЛОДНОМ БРАКЕ

**О.В. Шестакова, М.А. Полякова, В.П. Вотякова,
М.Н. Новоселова**

ООО «Центр репродуктивного здоровья», Ижевск, Россия

Бесплодие в семейной паре — это важная медицинская и социальная проблема, так как неспособность иметь детей существенно влияет на психологическую и социальную адаптацию человека в обществе и снижает качество жизни, ведет к разводам, стрессам, снижению производительности труда и в связи с этим к значительным экономическим потерям, обусловленным затратами на лечение бесплодных супружеских пар.

Цель исследования — изучение клинических особенностей и психоэмоционального состояния в супружеской паре с нарушениями репродуктивных функций в программе экстракорпорального оплодотворения.

Материал и методы. В клиническое исследование были включены 79 бесплодных супружеских пар со сроком бесплодия от 1 года до 20 лет. Средний возраст мужчин в обследуемых парах $35,3 \pm 4,1$ года. Было проведено тщательное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, социальное исследование методом активного анкетирования супружеской пары. По тестам Спилбергера—Ханина определяли уровень личностной и ситуационной тревожности. Определяли уровень тревоги и де-

прессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Самочувствие, активность и настроение исследовали по опроснику САН. Проводили исследование качества жизни по оценке физического и психологического компонента здоровья женщин и мужчин (по анкете оценки качества жизни SF-36).

Результаты. Из 79 обследуемых пар, 51 (64,6 %) пациентка была в активном репродуктивном возрасте до 35 лет, что подчеркивает медицинскую и социальную значимость проблемы. В позднем репродуктивном возрасте 28 (35,4%) пациенток, из них 8 (25,5 %) в возрасте 41 года и старше. Супружеские пары были разделены на группы в зависимости от длительности бесплодия. В 1-ю группу вошли 34 (43,0 %) пациентки с бесплодием до 5 лет, во 2-ю — 34 (43,0%) пациентки с бесплодием до 10 лет и с бесплодием 11 лет и более — 11 (14%) пациенток вошли в 3-ю группу. Обращает на себя внимание высокое число — 51 (64,6%) женщина активного репродуктивного возраста: в 1-й группе — 30 (88,3%), во 2-й — 16 (17,0%), в 3-й — 5 (45,0%).

По социальному положению в группах преобладало число служащих — 54 (68,4%) (в 1-й группе — 21 (61,7%), во 2-й — 26 (76,4%) и в 3-й — 7 (63,6%)). Каждая вторая женщина была с высшим образованием: в 1-й группе — 14 (41,1%), во 2-й — 17 (50,0%), в 3-й — 5 (45,5%). Особо следует выделить, что курили 68 (86,1%) женщин (по оценке 20 сигарет в день).

Анализ репродуктивного здоровья женщин показал, что у 68 (86,1%) менструальный цикл был нормальным и только у 11 (13,9 %) констатирована альгодисменорея. Обращает внимание высокое число женщин 52 (65,8 %), начавших половую жизнь в подростковом возрасте до 18 лет (в 1-й группе — 25 (73,5%), во 2-й — 19 (55,9%), в 3-й — 8 (72,7%)).

Следует отметить высокую сексуальную активность — 31 (39,2%) женщина имели более двух половых партнеров (в 1-й группе — 12 (48,0%), во 2-й — 16 (47,0%), в 3-й — 3 (27,3%).

При том что в зарегистрированном браке были 47 (59,5%) женщин (в 1-й группе — 20 (76,9%), во 2-й — 23 (95,8%), в 3-й — 4 (50,0%)). Две (2,5%) пациентки были одиночками.

Одинаковое число обследуемых было с первичным 41 (51,9%) и вторичным 38 (48,1%) бесплодием. Вторичное бесплодие превалировало в 1-й группе — 21 (61,8%). Аборты чаще в анамнезе были у женщин 1-й группы — 8 (38,0%), во 2-й — 4 (30,7%) и в 3-й — 3 (27,3%). Из них у 4 (26,6%) — самопроизвольные аборты. На замершие беременности указали 8 (10,1%) женщин (в 1-й группе — 4 (19,0%) и во 2-й — 4 (30,7%).

Первое ранговое место в причинах бесплодия занимал трубно-перитонеальный фактор (в 1-й группе — 17 (50,0%), во 2-й — 19 (55,8%), в 3-й — 6 (54,5%). Второе ранговое место занимал эндокринный фактор (в 1-й группе — 12 (35,3%), во 2-й — 11 (32,3%), в 3-й — 4 (36,3%). Третье ранговое место занимает генитальный эндометриоз (в 1-й группе — 5 (17,4%), во 2-й — 4 (11,7%), в 3-й — 1 (9,0%). Следует указать у 12 (15,2%) женщин отметили несколько факторов. Трубно-перитонеальный фактор бесплодия диагностирован при метросальпогографии 34 (43,0%) и лапароскопии — 45 (57,0%).

В каждой группе были женщины со сниженным овариальным резервом. Сниженный овариальный резерв при ФСГ более 10 мм/мл диагностирован в 3-й группе — 4 (36,3%), во 2-й — 10 (29,4%), в 1-й — 6 (17,6%); антимюллеров гормон (АМГ) меньше 1 нг/мл — в 3-й группе — 7 (63,6%), во 2-й — 18 (52,9%), в 1-й — 5 (14,7%). Следует отметить высокий уровень АМГ более 10 нг/мл диагностирован только в 1-й группе 3 (8,8%).

Среди гинекологических заболеваний превалируют сальпингоофориты. Лидирующее количество в 3-й группе — 8 (72,2%), в 1-й — 8 (52,9%), во 2-й — 12 (41,3%). Операции на яичниках в 3-й группе — 5 (45,4%), в 1-й — 3 (16,6%), во 2-й — 3 (10,3%). Железистая гиперплазия эндометрия чаще у пациенток позднего репродуктивного возраста (в 1-й группе — 4 (22,2%), во 2-й — 6 (20,7%), в 3-й — 7 (63,6%). Лечение бесплодия шло по стандартным схемам с использованием аналогов гонадотропин-рилизинг-гормонов, рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона с учетом индивидуального уровня гормонов.

Количество попыток в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) пропорционально зависело от возраста пациенток. По одной попытке программы ЭКО в 1-й группе — 8 (23,5%), во 2-й — 10 (29,4%), в 3-й — 1 (9,0%); по две попытки программы ЭКО превалирует во 2-й группе — 8 (23,5%), в 1-й группе — 4 (11,7%), в 3-й — 3 (27,2%); по 3 попытки программы ЭКО прошло в 3-й группе — 2 (18,2%), во 2-й — 4 (11,7%), в 1-й — нет 3 и более попыток программы ЭКО. Четыре попытки программы ЭКО прошли во 2-й группе — 4 (11,7%), в 3-й — 2 (18,2%). Следует отметить, что у женщин 1-й группы мужчины были более молодого возраста $28,9 \pm 2,1$ года. Во 2-й группе ($36,1 \pm 3,2$ года) по возрасту не отличался от 3-й ($36,4 \pm 2,9$ года). Во 2-й группе преобладают мужчины с высшим образованием 21 (61,7%), в 3-й группе каждый второй имеет высшее образование 5 (45,4%), в 1-й группе только каждый третий 10 (31,2%). Мужчины курили меньше, чем женщины 15 (19,7%). В 1-й группе 4 (12,1%) мужчины курят. Двое (6,0%) регулярно принимают алкоголь. Во 2-й группе 7 (20,5%) мужчин курят, 5 (14,7%) регулярно принимают алкоголь. В 3-й группе 4 (40%) мужчины курят, 4 (40%) регулярно принимают алкоголь.

По данным теста Спилбергера—Ханина личностная тревожность в 1-й группе 31 (91,1%) женщина не отличалась от личностной тревожности 10 (90,9%) женщин в 3-й группе, проявляясь тревогой за свое будущее, страхом перед отрицательным результатом лечения, сниженным настроением с плаксивостью. Тогда как во 2-й группе личностная тревожность у 34 (100%) пациенток. Личностная тревожность у 28 (84,8%) мужчин 1-й группы проявлялась тоже тревогой за свое будущее, страхом перед отрицательным результатом лечения. Тогда как, во 2-й — 33 (97,0%) и 3-й — 10 (100%) группах личностная тревожность выявлена у всех мужчин. Анализируя функциональное состояние семейной пары по опроснику САН, оказалось, что во 2-й группе преобладают 7 (20,5%) женщин и 3 (8,8%) мужчины, находящиеся в неблагоприятном состоянии. Женщины с трубным фактором бесплодия — 2

(28,6%), с мужским фактором бесплодия — 3 (42,8%), сниженный овариальный резерв — 2 (28,6%). Мужчины с мужским фактором бесплодия — 2 (66,6%), трубный фактор жены — 1 (33,4%). В 1-й группе и 3-й плохое самочувствие, активность, настроение диагностировано у каждой пятой пациентки. Преобладают женщины с трубным фактором бесплодия. Все мужчины 1-й группы находятся в благоприятном состоянии. В 3-й группе функциональное состояние семейной пары по опроснику САН, оказалось, что в неблагоприятном состоянии находится 1 (9,1%) мужчина с мужским фактором бесплодия.

При определении уровня тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) оказалось, что в 1-й группе субклинический уровень тревоги выявлен у 6 (17,6%) пациенток и у 6 (17,6%) мужчин. Тогда как клинически выраженный уровень тревоги выявлен у 3 (8,8%) женщин, в анамнезе нет попыток ЭКО: 1 женщина с трубным фактором бесплодия, вторая — с эндометриозом, третья — с СПКЯ. У мужчин нет выраженного уровня тревоги. Клинически выраженный уровень депрессии выявлен у одной женщины с мужским фактором бесплодия, попыток ЭКО в анамнезе нет. Клинически выраженный уровень депрессии выявлен у 2 (5,8%) мужчин, в анамнезе нет попыток ЭКО, у одного — мужской фактор бесплодия, у другого — у жены сниженный овариальный резерв. Во 2-й группе тревожно-депрессивные состояния у 12 (35,3%) пациенток: 11 (91,6%) с женским фактором бесплодия и 1 (8,4%) с мужским фактором. Три пары имели по одной попытке ЭКО, одна пара — 3 попытки ЭКО. Тревожно-депрессивные состояния у 6 (17,6%) мужчин: 4 (66,6%) — с женским фактором бесплодия, 2 (33,4%) — с мужским фактором. В 3-й группе тревожно-депрессивные состояния у 6 (54,5%) пациенток: 2 (33,4%) с трубным фактором бесплодия, 4 (66,6%) пары имеют смешанный фактор бесплодия (мужской и женский). Все 6 пар имели неудачные попытки ЭКО: по одной попытке ЭКО — 0, две попытки ЭКО — 1 пара, три попытки — 3 пары, четыре попытки — 2 пары. Тревожно-де-

прессивные состояния у 4 (40%) мужчин: 2 (50%) — с женским фактором бесплодия, 2 (50%) — смешанный (мужской и женский) фактор. Одна попытка ЭКО — 0, две попытки — 2, три попытки — 1, четыре попытки — 1. В 1-й группе при исследовании оценки качества жизни физический компонент здоровья (РН) у женщин — 56,5, у мужчин — 55,2. Психологический компонент здоровья (МН) у женщин — 50,3, у мужчин — 51,8. В 2-й группе при исследовании оценки качества жизни физический компонент здоровья (РН) у женщин 5— 5,3, у мужчин — 54,3. Психологический компонент здоровья (МН) у женщин — 49,9, у мужчин — 51,3. В 3-й группе при исследовании оценки качества жизни, физический компонент здоровья (РН) у женщин составляет 54,6, у мужчин — 47,7, таким образом, видим снижение физического здоровья в сравнении с женщинами этой же группы и с мужчинами 1-й и 2-й группами. Психологический компонент здоровья (МН) женщин составляет 50,3, мужчин — 38,1, следовательно, психический компонент здоровья тоже снижен, что влияет на качество жизни.

Выводы. Тревожно-депрессивные состояния чаще встречаются у женщин, особенно при первой и четвертой попытке программы ЭКО. Личностная тревожность женщин (98,7%) проявлялась тревогой за свое будущее, страхом перед отрицательным результатом лечения. Такой же высокий показатель личностной тревожности и у мужчин. Особенно, плохое настроение (57,0%) наблюдались у пациенток 1-й и 3-й групп. При исследовании оценки качества жизни выявили, что физический и психологический компонент здоровья значительно снижен при длительном бесплодии, особенно у мужчин. Среди них увеличивается количество курящих мужчин и регулярный прием спиртных напитков, что усугубляет мужской фактор бесплодия. Бесплодие остается на сегодняшний день важной как медицинской, так и социальной проблемой, так как неспособность иметь детей существенно влияет на психологическую и социальную адаптацию человека в обществе и снижает качество жизни. Длительное бесплодие, а также неудачные попыт-

ки ЭКО создают большую нервно-психическую напряженность.

* * *

АПРОБАЦИЯ ПСИХОДИАГНОСТИЧЕСКОГО ОПРОСНИКА, ИССЛЕДУЮЩЕГО СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЛИЧНОСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕНЩИН И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С КОЛИЧЕСТВОМ НЕУДАЧНЫХ ИСХОДОВ ЭКО

Н.Б. Шумакова

Южноуральский государственный университет, Челябинск, Россия

Вопрос о востребованности в современном мире ВРТ сейчас не посещает даже недавних скептиков. Безусловно общество нуждается в данных технологиях, более того, спрос на данный вид медицинской помощи растет год от года. ЭКО прочно вошло в жизнь человечества, на деле доказав свою целесообразность и перспективность.

Исходя из этого, самой актуальной на сегодняшний день задачей является повышение результативности исходов циклов ЭКО. Работа над поставленной задачей ведется во всех направлениях, в том числе и в области ответственности психических процессов и состояний, обуславливающих определенный эмоциональный фон, в котором женщина находится в процессе лечения.

Все чаще и чаще возникает справедливый вопрос: могут ли психологические факторы стать истинной причиной неудач ЭКО? К настоящему моменту проведен ряд исследований, согласованно свидетельствующих о повышении тревожных, тревожно-депрессивных и невротических реакций у женщин в программе ЭКО. Все больше авторов склоняется к мнению, что психическое состояние пациенток и в значительной степени их психологические особенности способны оказывать влияние на фертильность и соответственно на результат применения ВРТ.

В связи с этим нам кажется целесообразной разработка подхода, рассматривающего в целом всю цепочку причинно-следственных связей, которые обуславливают разную степень эф-

фективности применения метода ЭКО для женщин с различными психологическими особенностями; и основанного на нем метода диагностики психологических факторов, вызывающих возникновение психосоматических расстройств репродуктивной функции у женщин в программе ЭКО, и их влияния на успешность лечения.

Цель исследования — попытка анализа опосредованного влияния специфических психологических процессов и состояний, через нарушения репродуктивной функции психосоматического происхождения, на эффективность лечения бесплодных женщин с применением ВРТ; разработка методики, позволяющей оценить доступным способом на ранних этапах лечения вероятность возникновения психосоматических нарушений репродуктивной функции у женщин, способных оказать негативное влияние на исход применения ЭКО.

Материал и методы. На основе теоретического концепта, согласно которому, психосоматические нарушения репродуктивной функции у женщин рассматривались нами как столкновение значимых отношений личности с несовместимой с ними жизненной ситуации, выраженное в соматических проявлениях, был создан психодиагностический инструментарий исследования специфических личностных особенностей, а также их взаимосвязи с результативностью применения ЭКО.

В результате нашей работы был разработан опросник, состоящий из 110 вопросов. На каждый вопрос предлагается четыре варианта ответа, один из которых отражает ситуацию психосоматического благополучия, остальные представляют собой три градации: низкая степень риска возникновения психосоматических причин нарушения репродуктивной функции, средняя и высокая степени риска. За каждый ответ начисляется балл от 1 до 4. Самый высокий балл соответствует психосоматическому благополучию, самый низкий отражает высокую степень риска возникновения психосоматических причин нарушения репродуктивной функции. Итоговый балл демонстрирует общую степень психосоматического благополучия.

Результаты. Оценка критериальной валидности разработанного пилотного варианта опросника проводилась путем вычисления коэффициентов корреляции между баллами по опроснику (и отдельным шкалам) и показателем количества неудачных попыток проведения ЭКО у респонденток. Этот критерий был выбран как соответствующий исходной цели тестирования — выявить степень вероятности успешного исхода проведения ЭКО у женщин с различными показателями психосоматического благополучия. Результаты показали статистически значимый уровень корреляции $p \leq 0,01$. Это значит, что существует доказанная зависимость между результатами пилотного варианта опросника и показателем количества неудачных попыток проведения ЭКО у респонденток.

Выводы. Созданный в ходе данного исследования пилотный вариант опросника диагностирующего наличие психологических маркеров, способных вызвать психосоматические нарушения репродуктивной функции у женщин позволил получить результаты значимо коррелирующие с количеством неэффективных попыток применения программы ЭКО. Также следует упомянуть и другие полученные в ходе исследования данные: уровень тревожности, который демонстрируют женщины с нарушением репродуктивной функции в повседневной жизни, не может являться основанием для прогноза эффективности их лечения при помощи ВРТ. При этом симптомы психосоматических нарушений проявляются в повышении как актуальной тревоги, так и личностной тревожности. Это должно учитываться при принятии решения о вступлении женщины в программу ЭКО в целях повышения результативности проводимого лечения. Хотя данная социальная группа не характеризуется повышенным уровнем актуальной тревоги и личностной тревожности, сама ситуация программы ЭКО является стрессогенной, поэтому представляется целесообразным проведение процедур, направленных на снятие психоэмоционального напряжения; в данном исследовании не выявлено значимой корреляции между показателями, отражающими удовлетворенность женщины своим со-

циальным статусом и семейной ситуацией, и количеством неудачных попыток ЭКО. Это может говорить о том, что социальное положение и окружение не оказывают негативного влияния на психосоматическое благополучие женщины; субшкала «Личностная готовность» пилотного варианта опросника также коррелирует (на уровне $p=0,004$) с показателем количества неудачных попыток проведения ЭКО у респонденток. На наш взгляд, это объясняется тем, что содержательное поле данной субшкалы — психологическая готовность к материнству — психологический феномен, наиболее точно отражающий суть психологической системы отношений женщин с нарушением репродуктивной функции, применяющих ВРТ. Полученный в ходе исследования психодиагностический опросник комфортен для респондента, удобен для диагноста и позволяет на ранних этапах лечения диагностировать у женщины степень вероятности возникновения психосоматических нарушений репродуктивной функции, способных отрицательно повлиять на исход программы ЭКО. В дальнейшем планируется создание кейса психотерапевтических методик, позволяющего целенаправленно нивелировать негативные психические состояния, способные провоцировать психосоматические нарушения репродуктивной функции, в соответствии с полученными по опроснику результатами. Это позволит сократить время, усилия врачей и пациенток для достижения необходимого результата — сведения к нулю неблагоприятных психологических факторов, способных отрицательно повлиять на результат лечения при помощи ВРТ.

* * *

ОСОБЕННОСТИ ПРОГРАММЫ ВРТ ПОСЛЕ МНОГОКРАТНЫХ НЕУДАЧНЫХ ПОПЫТОК

Ш.К. Карибаева, В.Н. Локшин

Институт репродуктивной медицины, Алматы, Казахстан

Вспомогательные репродуктивные технологии заняли определяющее место в лечении наиболее сложных случаев беспло-

дия как женского, так и мужского. Благодаря современным методикам, внедренным в последнее десятилетие, существенно возросла частота наступления беременности. Мы более точно научились устанавливать причину репродуктивных нарушений, преодолевать проблемы, связанные со стимуляцией суперовуляции, неподготовленным эндометрием и т.д. В то же время далеко не вся часть проблем «айсберга» доступна специалистам ВРТ. И, как следствие, мы не в состоянии гарантировать положительный исход проведенных программ. Нередко, чтобы добиться рождения здорового ребенка супружеской паре приходится проходить не одну программу ВРТ. Не менее 30% супружеских пар добиваются рождения ребенка после 4 и более неудачных программ.

Многочисленные неудачные попытки ЭКО — это сложное психологическое, финансовое и физическое испытание как для пациентов, так и для врача. Репродуктолог без сомнения осознает огромную моральную профессиональную ответственность, принимая решение о проведении очередной программы.

Цель исследования — провести анализ программ ВРТ после многократных (4 и более) попыток ВРТ и разработать алгоритм ведения пациентов этой сложной в клиническом и психологическом аспектах группе.

Материал и методы. В исследование были включены женщины в возрасте до 41 года, с нормальным кариотипом, прошедшие лечение в клинике Института репродуктивной медицины Алматы в 2010—2013 гг.

1-ю (контрольную) группу составили 282 пациентки, у которых беременность наступила с первой попытки программы ВРТ. 2-я группа была представлена 118 женщинами, прошедшими 3 и более неудачных протокола. В 3-ю группу мы включили 67 пациенток, у которых беременность наступила после 4 и более программ ЭКО. Всем пациенткам была предварительно проведена гистероскопия. Средний возраст женщин исследуемых групп не имел существенных различий и составил $32 \pm 2,1$ года.

Результаты. Все пациентки проходили аналогичные исследования, рекомендованные на этапе подготовки к программам ВРТ. Во 2-й группе была отмечена более высокая частота проведения ИКСИ — 62%, в отличие от 1-й и 3-й групп, где ИКСИ проводилось соответственно в 36 и 44% случаев. В 1-й и 2-й группах частота переносов эмбрионов на 5-й день составила 49 и 60% соответственно, значительно превышая таковую в 3-й группе (26%), что коррелировало с качеством и количеством полученных эмбрионов.

При анкетировании пациенток с положительным исходом после многочисленных неудачных программ ЭКО в анамнезе было отмечено, что они были более высоко социально адаптированы по сравнению с женщинами, решившими прекратить лечение после 3 неудачной попытки. На основе оценки психостатуса пациенток было установлено, что они хорошо осознают принятое решение использовать все возможности для достижения поставленной цели. Мы увидели у этой группы пациенток более тесную психологическую связь с лечащим врачом, основанную на взаимном доверии. На основании проведенного исследования мы предложили алгоритм ведения пациентов с многократными неудачными попытками ВРТ в анамнезе. Среди важных мер, позволяющих установить максимально доверительные отношения с пациентами, рекомендуется проведение консилиумов с привлечением андролога, эмбриолога и генетика. Правильная организация коммуникаций между супружеской парой, врачом-репродуктологом и психологом позволяет облегчить разочарованность после неудач и объективно подойти к определению дальнейшей тактики. Проведение полного тщательного обследования супружеской пары перед каждой программой ЭКО и персонализированный подход к выбору протокола стимуляции с учетом резерва яичников увеличивают шансы на положительный результат.



ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВРТ

ВРТ В РАМКАХ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ПРОГРАММ

**Е.Б. Рудакова, Т.В. Стрижова, Л.Ю. Замаховская,
О.Б. Трубникова**

Московский областной перинатальный центр, Московская область,
Балашиха, Россия

Распространенность бесплодного брака в России высока и составляет 15—18%. Именно поэтому этой проблеме уделяют все большее внимание на уровне государства в рамках поддержки современных медицинских технологий, в том числе и программам вспомогательных репродуктивных технологий, от которых ждут достаточно высоких результатов.

На базе Московского областного перинатального центра (МОПЦ) Балашихи, в отделении ВРТ, с целью преодоления бесплодия в браке, выполняются программы ЭКО и ПЭ в рамках двух форм государственной поддержки: с 2012 по 2014 г. за счет средств бюджета Московской области, а с 2013 г. — за счет средств ТФ ОМС.

Всего с 2012 г. проведено 775 циклов ЭКО и ПЭ при государственной поддержке. При отборе пациентов для программ финансируемых из бюджета МО, учитывалось соответствие критериям, рекомендованным в постановлении правительства МО. Для получения лечения в рамках ТФ ОМС, пациентов отбирали по критериям, рекомендованным и изложенным в Информационно-методическом письме МЗ РФ и Федерального Фонда обязательного медицинского страхования № 15-4/10/2-1777 и №1395/30-4 от 18.03.14 «О направлении граждан Российской Федерации для проведения процедуры ЭКО в 2014 г.», а также в соответствии с приказом МЗ РФ №916 Н от 10.12.13 «О перечне видов высокотехнологичной помощи». Принципи-

альным различием при отборе пациентов на программы с различным финансированием был возраст.

Нами проанализированы исходы программ ВРТ у 428 супружеских пар в зависимости от возраста женщины на момент получения лечения.

Все пациентки были разделены на две группы. 1-ю группу составили пациентки проходившие программу ЭКО/ИКСИ и ПЭ за счет средств бюджета МЗ МО — 206 супружеских пар. Критериями включения в эту группу являлось: женщины в возрасте до 38 лет, проживающих в Московской области, состоящие в зарегистрированном браке, не имеющие совместных детей по причине смешанной формы бесплодия (в том числе трубно-перитонеального генеза). Эта группа была поделена на две возрастных подгруппы: 1А — пациентки раннего репродуктивного возраста — до 35 лет; 1Б — пациентки позднего репродуктивного возраста — от 36 до 38 лет включительно. 2-ю группу составили 222 пациентки, которым проводили программу ЭКО/ИКСИ и ПЭ за счет средств ТФ ОМС Московской области. Эта группа пациенток формально не имела ограничения по возрасту. Критериями отбора в этой группе являлось наличие любой формы бесплодия, регистрация в Московской области, наличие полиса ОМС и СНИЛСа. Эта группа была также разделена на подгруппы по возрасту: 2А — пациентки до 35 лет, 2Б — от 36 до 38 лет включительно, 2В — старше 38 лет.

Средний возраст в 1-й группе составил $31 \pm 1,8$ года, во 2-й группе — $36 \pm 1,4$ года. Во 2-й группе средний возраст увеличился за счет пациенток позднего репродуктивного возраста (группа 2В).

Оценка овариального резерва (уровень ФСГ, АМГ в сыворотке крови и количество антральных фолликулов в яичниках по УЗИ), у пациенток в группах 1А, 1Б, 2А, 2В достоверной разницы не показала. Средний уровень ФСГ в сыворотке крови составил в 1-й группе $12,9 \pm 3,1$ (1А) и $7,9 \pm 1,8$ (1Б), в группах 2А и 2В — $12,5 \pm 2,6$ и $8,6 \pm 2,1$ соответственно. Уровень АМГ в сыворотке крови был сопоставим у пациенток групп 1А и 2А ($8,6 \pm 1,3$ и $9,1 \pm 1,6$ соответственно), а также групп 1Б и 2Б

($3,2 \pm 0,8$ и $2,9 \pm 0,4$). Количество антральных фолликулов в среднем не отличался у пациенток до 38 лет и составило $8,2 \pm 1,2$ в 1-й группе и $9,8 \pm 2,3$ во 2-й группе. При этом в группе ПВ овариальный резерв был значительно снижен за счет более высокого уровня ФСГ ($24,2 \pm 9,5$), низкого уровня АМГ ($0,56 \pm 1,3$) и малого количества антральных фолликулов ($2,1 \pm 0,2$). Сочетание женского фактора бесплодия с мужским во 2-й группе встречалось в 1,6 раза чаще чем в 1-й группе за счет различной степени выраженности астенотератозооспермии у партнера. Средняя доза используемых гормонов (ГТ) для стимуляции суперовуляции практически не отличались в группах пациенток до 38 лет (1А, 1Б, 2А, 2В), и не превышала $1850 \pm 50,3$ МЕ, но в группе 2В (пациентки старше 38 лет) средняя доза ГТ была существенно выше, и составила $3455 \pm 75,5$ МЕ.

Отмечена связь среднего количества ооцитов и получения благоприятного исхода программы ВРТ. При этом в старшей возрастной группе, а именно пациентки группы 2В, чаще всего получали менее 4 ооцитов, что также существенно влияет на исход программы ЭКО и ПЭ. Качество ооцитов и эмбрионов этой группы также снижено, что, безусловно, предполагает исход лечения.

При этом отмечается отрицательная связь возраста и исхода программ ЭКО и ПЭ. При увеличении возраста резко снижается частота наступления беременности, что заметно снижает эффективность программ, финансируемых за счет средств государства.

Эффективность всех государственных программ составила 29,2%. При этом в группах пациенток до 35 лет — 38,9% (1А) и 37,2% (2А); у пациенток 36—38 лет эффективность составила 31,2% (1Б) и 30,5% (2В); у пациенток старше 38 лет исходы программ составили 17,8%, причем у женщин старше 41 года процент наступления беременности составил 3,7%, а рождение здорового ребенка — 2,1%, тогда как в группах пациенток до 35 лет родами завершились 36,1% (1А) и 33,2% (2А) случаев, а у пациенток до 38 лет — 30,3% (1Б) и 29,1% (2В).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что целесообразность государственной поддержки при лечении бесплодия методом ЭКО и ПЭ у пациенток старше 38—40 лет требует обсуждения с определением критериев для возможности вступления этих пациенток в программы ВРТ за счет средств ТФ ОМС.

* * *

ПЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ И ПРОВЕДЕНИЯ ПРОГРАММ ВРТ ПО ТРАНСПОРТНОЙ СХЕМЕ

В.В. Литвинов, С.А. Яковенко

ООО «ЭКО-центр», Москва, Россия

Подведены результаты работы клиники «Альтра Вита» (Москва) в области ВРТ по транспортным схемам.

Этапы ВРТ по транспортной схеме: амбулаторно-поликлиническое звено — клиника «Альтра Вита», Москва.

I этап — амбулаторно-поликлиническое звено. Длительность 1—2 мес. Включает: обследование и подготовка пары к программе ВРТ, индукцию суперовуляции (ИСО), мониторинг, назначение триггера овуляции.

II этап — клиника «Альтра Вита» (Москва). Длительность 2—6 дней. Включает: пункцию фолликулов, эмбриологический этап, перенос или криоконсервацию эмбрионов.

III этап — амбулаторно-поликлиническое звено. Длительность 14 дней и более. Включает: поддержку лютеиновой фазы до получения результата чХГ (14 дней), ведение беременности.

Работа коллектива специалистов двух клиник по единым стандартам способствует оперативному принятию решений и помогает достичь высоких результатов.

Цель исследования — оценить эффективность программ ВРТ по транспортным схемам.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 182 амбулаторных карт пациенток, проходивших лечение бесплодия по транспортной схеме с 01.10 по 12.14 г. методами ВРТ.

Всем женщинам проводили клиническо-лабораторное обследование по единому стандарту (приказ №107н МЗ РФ). Эмбриотрансфер осуществлялся на 3-й или 5-й день развития эмбрионов. С 2012 г. селективный эмбриотрансфер 1 эмбриона на 5-е сутки. Поддержка лютеиновой фазы проводилась микронизированным прогестероном.

Результаты. По транспортной схеме за 2010—2014 гг. проведено 265 программ ВРТ 182 супружеским парам: ЭКО/ИКСИ(ИМСИ) — 145, криопротocolов — 63, ВРТ с использованием донорских витрифицированных ооцитов — 57.

Мы разделили программы ВРТ на две группы. 1-я группа — ЭКО/ИКСИ (ИМСИ) и криопротocolы; 2-я группа — ВРТ с донорскими витрифицированными ооцитами.

В 1-й группе проведено 208 программ (ЭКО — 145, КРИО — 63) у 138 пациенток. Средний возраст составил $34 \pm 1,3$ года, 47,2% пациенток имели в прошлом беременности.

Результаты программ ЭКО и криопротocolов у пациенток по транспортной схеме за 2010—2014 гг.: наступило 89 беременностей (42,8% на цикл), из которых родами закончились 54 (60,7%). 8 беременностей на сегодня пролонгируют.

В группе ВРТ с донорскими витрифицированными ооцитами проведено 57 программ у 44 супружеских пар. Повторные программы проведены у 13 пациенток. Средний возраст пациенток в группе ВРТ с донорскими витрифицированными ооцитами составил $39,6 \pm 1,3$ года.

В программах с донорскими витрифицированными ооцитами за 2010—2014 гг.: наступило 28 беременностей (49,1% на цикл), из которых родами закончились 14 (50%) беременностей. В настоящее время 5 пациенток вынашивают беременность.

Выводы. Транспортная схема в программах с донорскими витрифицированными ооцитами позволяет получать высокие результаты наступления беременности. Уменьшаются расходы на проведение цикла ВРТ за счет проживания и сокращения этапов программы в Москве.

РИСКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ ВРТ

СЕГМЕНТАЦИЯ ЦИКЛА ЭКО

Ю.М. Баранова, О.Н. Булдина, Т.В. Быкова

ГК «Мать и Дитя», ООО «Центр Семейной Репродукции», Самара, Россия

В последние годы большое внимание уделяется безопасности проведения циклов вспомогательных репродуктивных технологий и снижению риска синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). Одним из способов избежать развития синдрома гиперстимуляции является сегментация цикла ЭКО.

Сегментация цикла заключается в том, что этапы программы ВРТ проводятся в разные менструальные циклы. Стимуляция суперовуляции, трансвагинальная пункция яичников, оплодотворение и криоконсервация эмбрионов в одном цикле, а перенос эмбриона в другом.

Сегментацию циклов используют при риске развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), повышение уровня прогестерона в день триггера овуляции, другие «форс-мажорные» обстоятельства.

Цель исследования — оценить частоту развития синдрома гиперстимуляции в циклах с сегментацией цикла. Оценить результативность программ переноса размороженных эмбрионов после сегментации цикла.

Дизайн исследования — ретроспективное исследование.

Материал и методы. Проведен анализ 42 циклов с сегментацией, которые были разделены на две группы: 1-я группа, в которой сегментация проводилась в связи с риском развития синдрома гиперстимуляции — 32 цикла; 2-я группа, в которой сегментация цикла проводилась в связи с повышением уровня прогестерона в день триггера — 10 циклов. Критериями включения в 1-й группе стало получение более 15 ооцитов, во 2-й — повышение прогестерона более 4 нг/мл.

Циклы с сегментацией проводили по отработанному протоколу: стимуляция суперовуляции, пункция фолликулов, оплодотворение (ЭКО или ИКСИ), криоконсервация эмбрионов на 5-е сутки (витрификация) и перенос размороженных эмбрионов в последующих циклах. В качестве группы сравнения были взяты циклы со стандартным переносом размороженных эмбрионов — 311 циклов.

Результаты. В циклах с сегментацией не было случаев развития синдрома гиперстимуляции. Частота наступления беременности в 1-й группе составила — 81%, во 2-й — 60%, в группе сравнения — 43%.

Выводы. Сегментация цикла ЭКО помогает избежать развития синдрома гиперстимуляции яичников, без снижения эффективности программы ЭКО.

* * *

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МЕТОДОМ ЭКО У ПАЦИЕНТОК С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Е.А. Грон, И.Н. Лукошкина, М.А. Губанова, А.В. Семенов, А.М. Карпенко, В.В. Рошупкина

Клиника репродукции «Эмбрио», Краснодар, Россия

Заболевания щитовидной железы являются одними из самых распространенных среди эндокринных нарушений, диагностируемых в качестве причины или сопутствующей патологии при бесплодии. Если в популяции частота составляет около 2%, то среди женщин с нарушениями зачатия она регистрируется в 20—48% случаев (С.Г. Перминова, 2010). Самой распространенной патологией среди заболеваний щитовидной железы является аутоиммунный тиреоидит (АИТ) и первичный гипотиреоз в исходе АИТ. Пациентки клиник репродукции являются особым контингентом, так как стимуляция суперовуляции, проводящаяся в рамках программ ЭКО/ИКСИ, является самостоятельным фактором риска нарушения функции щитовидной железы (Л.Л. Бостанджян, 2005). Исследование

К. Fleischer и соавт. (2014) указывает на снижение свТ4 и повышение ТТГ уже с момента индукции овуляции чХГ при любой стимуляции яичников — «мягкой» или конвенциональной для ЭКО в сравнении с естественным циклом. По данным Venaglia и соавт. (2014) при исследовании 175 здоровых женщин в программе ЭКО с исходным уровнем ТТГ 0,4—2,5 мМЕ/мл, у 35% пациенток после введения чХГ он поднимался выше 2,5 мМЕ/мл, а у 27% сохранялся на том же уровне еще 16 дней после его введения. Основными механизмами этих изменений являются гиперэстрогения, вызванная мультифолликулярным ростом, и непосредственное влияние чХГ на тиреоидные рецепторы. Эстрогены стимулируют продукцию в печени тироксинсвязывающего глобулина, который связывает дополнительное количество свободных тиреоидных гормонов и косвенно стимулирует щитовидную железу. Посредством этих механизмов возможно усиление симптомов гипотиреоза, что в свою очередь может повлиять на результаты лечения и течения беременности в исходе программы ВРТ. Е.Б. Станкович (2009) указывает на двукратное снижение эффективности программы ЭКО у женщин с аутоиммунной патологией щитовидной железы (19% по сравнению с 33% в группе сравнения) и повышение в 1,4 раза количества повторных безуспешных попыток ЭКО.

Производство ТТГ гипофизом и Т4 щитовидной железой характеризуется обратной логарифмической зависимостью, т.е. уже при минимальном снижении концентрации Т4, которое еще может не улавливаться лабораторными методами, происходит значительное увеличение ТТГ. Общая тенденция к снижению Т4 и его периодические падения ниже нормы приведут к повышению ТТГ. Концентрация ТТГ — интегральный показатель функции щитовидной железы за последние 2 мес, поэтому именно его используют в качестве скрининга.

Общепринятой лабораторной нормой ТТГ является референсный интервал 0,4—4,0 мЕд/л, однако в последнее время многие специалисты эндокринологи считают верхней границей 2,5 мЕд/л, мотивируя это тем, что средние значения ТТГ у

95% здоровых женщин без АИТ ниже приведенной цифры (G. Vrabant и соавт., 2006). Уровень ТТГ 0,4—2,5 мЕд/л считают нормой для беременных с АИТ в I триместре, однако для женщин, готовящихся к беременности и перед лечением ВРТ, четкого регламента уровня компенсации функции щитовидной железы не существует. Если эксперты Американской Ассоциации клинических эндокринологов и Американской Тиреоидной Ассоциации (2012) все же рекомендуют пациенткам с АИТ и уровнем ТТГ >2,5 мЕд/л заместительную гормональную терапию левотироксином перед ЭКО, то в клинических рекомендациях Европейской тиреоидной Ассоциации (2014) этот вопрос никак не освещен.

По данным научной литературы, при наступлении беременности после ЭКО динамика уровня ТТГ изменятся гораздо значительнее в сравнении с отрицательными результатами (С. Gracia и соавт., 2012). Максимальный уровень ТТГ регистрируется через 7 дней после введения триггера чХГ, при этом уровень в 2,5 мМЕ/мл преодолевается беременными пациентками гораздо чаще и держится дольше по сравнению с женщинами с неудачным исходом программы ЭКО. При этом отмечают более выраженное повышение ТТГ с устойчивой тенденцией к росту у беременных с субкомпенсированным гипотиреозом (базальным ТТГ >2,5 мМЕ/л). Этот факт также может быть рассмотрен в пользу рассмотрения нормы ТТГ до 2,5 мЕд/л для женщин с АИТ, которые готовятся к ВРТ.

Исследования по результатам программ ЭКО/ИКСИ у женщин с АИТ и/или гипотиреозом достаточно многочисленны и противоречивы. Прежде всего различия в полученных результатах можно связать с разным дизайном исследований или небольшой выборкой, во-вторых, разногласиями между авторами по тем же нормам ТТГ при АИТ и времени начала лечения левотироксином перед началом ВРТ.

Kim и соавт. (2011) изучили эффект от назначенной терапии левотироксином у 64 пациенток программы ЭКО с субклиническим гипотиреозом (ТТГ выше 4,5 мЕд/л). Группа лечения

получала 50 мкг левотироксина с началом стимуляции. Исследователи отмечали больше эмбрионов хорошего качества в группе лечения и достоверно более высокий уровень живорождений в группе лечения 53,1% против 25% в контроле. В. Scoccia и соавт. (2011) сравнили результаты ЭКО в группе гипотиреоидных пациенток, получающих левотироксин 3 мес до программы, с уровнем ТТГ до 4 мкМЕ/мл (21 женщина) с контрольной группой (эутиреоз, 219 пациенток). Частота наступления беременности в группе гипотиреоза составила 14,3% против 37,3% в контроле. В исследовании А. Busnelli и соавт. (2013) также сравнивали две группы женщин — с компенсированным АИТ на фоне лечения левотироксином (137 пациенток) и контрольной группой эутиреоза (274). Условием компенсации считался уровень ТТГ до 2,5 мМЕ/л. В группе компенсированного гипотиреоза была отмечена в 5 раз более высокая частота бедного ответа яичников на стимуляцию, более длительная стимуляция, однако частота наступления беременности в группах не отличалась и составила 30 и 27% соответственно. А. Fumarola и соавт. (2013) обнаружили взаимосвязь результата лечения ЭКО с уровнем ТТГ — клинические беременности наступали с частотой 22,3% в группе с уровнем менее 2,5 мМЕ/л против 8,9% в группе с превышением этого уровня.

В 2013 г. В. Velkeniers и соавт. опубликовали метаанализ 3 исследований (220 пациенток) и пришли к выводу, что получение левотироксина в группе субклинического тиреоза с поддержанием ТТГ до 2,5 мМЕ/л значительно увеличивает частоту живорождений и снижает невынашивание беременности, при этом не влияет на частоту наступления беременности в программе ЭКО.

Цель исследования — улучшить исход программ ЭКО у пациенток с аутоиммунным тиреоидитом, на основании изучения ответа яичников на стимуляцию супероуляции, анализа эмбриологического протокола, исхода лечения у пациенток с АИТ (с явлениями и без явлений субкомпенсированного гипотиреоза) и выяснить наличие показаний для назначения левотироксина при уровне ТТГ 2,5—4,0 мЕд/л.

Материал и методы. Произведен ретроспективный анализ 67 программ ЭКО/ИКСИ у 56 пациенток с АИТ, обратившихся за лечением в клинику «Эмбрио» в 2012—2014 гг. В исследование были включены методом сплошной выборки циклы ВРТ у пациенток с результатами уровня ТТГ, полученным в течение 1 мес до начала ЭКО/ИКСИ. Программы с донорскими ооцитами и суррогатным материнством исключены из анализа. Циклы подразделены на три группы в зависимости от уровня ТТГ на момент начала программы: 1-я группа «низконормального» ТТГ 0,4—2,5 мЕД/л (48 циклов); 2-я группа «высоконормального» ТТГ 2,5—4,0 мЕД/л (14); 3-я группа ТТГ 4—10 мЕД/л (5). Существенность различий между выборками проверялась при помощи статистического теста для непараметрических данных Колмогорова—Смирнова.

Результаты. В исследовании приняли участие 56 пациенток в возрасте 24—44 года (в среднем $32,2 \pm 4,6$ года) и длительностью бесплодия $5,3 \pm 3,2$ (1—14 лет). Ведущими причинами бесплодия оказались трубный фактор и эндометриоз (38 и 34% соответственно). Доля пациенток со сниженным овариальным резервом составила 25% (14).

Средний возраст пациенток в группах не отличался и составил $32,3 \pm 4,4$ года в 1-й группе, $33,1 \pm 4,5$ года во 2-й и $31,4 \pm 5,7$ года в 3-й. Длительность бесплодия несколько меньше отмечалась в 3-й группе — $3,5 \pm 0,5$ года против $5,9 \pm 3,3$ в 1-й и $5,2 \pm 3,3$ года — во 2-й группах. Наибольшее количество пациенток со сниженным овариальным резервом было зарегистрировано в 3-й — 40% (2) и 1-й группах — 29% (14). В них же отмечено более высокая частота операций на яичниках 20% (1) и 12% (6) соответственно. Во 2-й группе женщин с «высоконормальным» ТТГ показатели овариального резерва у всех были в пределах нормы. Использование длинного протокола с агонистами ГнРГ превалировало во всех группах — 50—64%, реже использовали протокол с антагонистами ГнРГ (35—40%) и короткий с агонистами ГнРГ (10%). Более длительная стимуляция с большей дозой гонадотропинов на протокол была характерна для 3-й груп-

Таблица 1. Характеристика стимуляции суперовуляции

	1-я группа (n=48) ТТГ<2,5	2-я группа (n=14) ТТГ 2,5–4,0	3-я группа (n=5) ТТГ 4–10
Количество фоллитропина на протокол	2125±967	2655±749	3525±2615
Дней стимуляции	9,2±1,8 (6–14)	9,9±1,6 (7–12)	12,2±3,3 (8–16)
Триггер овуляции	88% (42) прегнил 12% (6) овитрель	86% (12) прегнил 7% (1) овитрель 7%(1) декапептил	100% (5) прегнил

Таблица 2. Характеристика эмбриологического этапа

	1-я группа (n=48) ТТГ<2,5	2-я группа (n=14) ТТГ 2,5–4,0	3-я группа (n=5) ТТГ 4–10
Количество полученных ооцитов	10,4±7,3 (1–33)	13,4±7,1 (6–33)	11,8±9,4 (3–27)
Доля ооцитов МП	80%	78%	67%
Доля ИКСИ	46% (22)	57% (8)	80% (4)
Количество полученных эмбрионов	7,1±4,9 (1–21)	8,8±5,2 (3–21)	6,2±3,3 (2–11)
% оплодотворения	90	85	92
М-эхо в день переноса эмбрионов, мм	10,9±2,0	10,6±0,9	12,3±1,6
Количество эмбрионов на перенос	2,0±0,6	1,9±0,5	2,0±0,0
Доля переносов на 120 ч	62,5% (30)	86% (12)	80% (4)
Доля пациенток с переносом blastocyst top-качества	55% (26)	86% (12)	80%(4)
Количество криоконсервированных эмбрионов	2,3±2,9 (0–11)	2,5±3,4 (0–11)	2,7±3,1 (0–6)

пы по сравнению со 2-й и 1-й (**табл. 1**). При этом статистически значимых различий достигли результаты количества фоллитропина на протокол между 1-й и 2-й группами ($p<0,001$).

Данные эмбриологического этапа представлены в **табл. 2**. Наибольшее количество ооцитов и эмбрионов было получено во 2-й группе «высоконормального» ТТГ, что можно объяснить прежде всего отсутствием женщин со сниженным овариальным резервом именно в этой группе. Доля ооцитов МП практически оказалась одинаковой в 1-й и 2-й группах, однако имелась тенденция к более низкому показателю в 3-й группе. ИКСИ чаще производили в циклах III группы, что соответствует более вы-

Таблица 3. Исходы программы ЭКО/ИКСИ

	1-я группа ТТГ < 2,5	2-я группа ТТГ 2,5—4,0	3-я группа ТТГ 4—10
Количество выполненных переносов	47	14	5
Клинических беременностей на перенос	53% (25)	43% (6)	20% (1)
Частота имплантаций	37%	27%	20%
Невынашивание беременности	12% (3)	17% (1)	0

сокой встречаемости мужского фактора. Доля оплодотворения практически не отличалась в группах с небольшой тенденцией к снижению в циклах с «высоконормальным» ТТГ. Количество перенесенных эмбрионов во всех циклах в среднем составило 2, однако при этом перенос на 120 ч бластоцист высокого качества чаще зарегистрирован в циклах «высоконормального» ТТГ. Количество криоконсервированных эмбрионов в группах значительно не отличалось и составило от 2,3 в 1-й до 2,7 в 3-й группе соответственно.

Результаты программ ЭКО/ИКСИ представлены в **табл. 3**. Достоверно более высокая частота наступления клинических беременностей на перенос отмечена в 1-й группе — 53% по сравнению со 2-й и 3-й — 43 и 20% соответственно ($p < 0,001$). Невынашивание беременности в первых двух группах регистрировалось практически с одинаковой частотой, в 3-й группе зарегистрировано не было.

Выводы. В нашем исследовании наблюдался ряд ограничений, связанных с разным количеством наблюдений в группах. 3-я группа не была репрезентативной из-за недостаточного количества циклов, хотя тенденцию к более низким показателям наступления беременности и особенностям ответа яичников на стимуляцию все же удалось зафиксировать. Нами установлено, что, несмотря на более благоприятные условия участия в программе ЭКО (высокие показатели овариального резерва), группа «высоконормального» ТТГ характеризовалась более длительной стимуляцией (+0,7 день) с большей нагрузкой гонадотропинов (+500 МЕ/протокол), тенденцией к более низкому проценту оплодотворения по сравнению с группой «низконор-

мального» ТТГ. На основании анализа эмбриологических протоколов во 2-й группе прогнозировалось самая высокая частота клинических беременностей на перенос в связи с получением большего количества ооцитов и эмбрионов, более высокой частотой переносов бластоцист высокого качества на 120 ч. Однако эти ожидания не оправдались. В 1-й группе при более низких показателях частота наступления беременности была достоверно выше, чем во 2-й — 53 и 43% соответственно. В научной литературе присутствуют возможные объяснения таких результатов. Так, например, рецепторы к тиреоидным гормонам найдены в ооцитах человека, где они действуют синергично рецепторам ЛГ/чХГ, и посредством влияния ФСГ оказывают прямой стимулирующий эффект на функцию гранулезных клеток (т.е. продукцию прогестерона) и на дифференцировку трофобласта (Т. Магуо и соавт., 1991; А.Н. Wakim и соавт., 1993). В исследовании Cramer и соавт. (2003) показано негативное влияние уровня ТТГ на оплодотворение ооцитов. Так, у 25% женщин, у которых ооциты не оплодотворились, средний уровень ТТГ составил 3,9 мкМЕ/мл, а в группе с долей оплодотворения менее 50% уровень ТТГ был значительно ниже по сравнению с пациентками с более высокими результатами оплодотворения. В связи с полученными нами результатами мы поддерживаем рекомендации, сформулированные нашими коллегами ранее (С.Г. Перминова, 2010).

1. Оценка функции щитовидной железы (ТТГ, свТ4, АТ-ТПО, аТГ) на этапе обследования женщины по поводу бесплодия и своевременная коррекция выявленных нарушений на этапе подготовки к программам ВРТ является обязательной. 2. Носительство АТ-ТПО с уровнем ТТГ > 2,5 мЕД/л является показанием для заместительной гормональной терапии L-тироксином. 3. У женщин с выявленным гипотиреозом необходимо использование заместительной терапии L-тироксином. Проведение программ ВРТ возможно только при условии достижения стойкой компенсации гипотиреоза (уровень ТТГ < 2,5 мЕД/л).

* * *

КОРРЕКЦИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ПРОГРАММАХ ВРТ — УСПЕХИ И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

И.В. Молчанова, А.П. Момот, О.П. Томилина

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул,
Алтайский край

Среди множества причин, нарушающих рецептивные свойства эндометрия, ведущими признаются хронический воспалительный процесс, врожденные и приобретенные заболевания репродуктивной системы, тяжелая соматическая патология с системными поражениями. При этом единым компонентом в комплексе патологических изменений, универсальным ответом организма на воздействие любого из этих факторов — являются изменения гемостезиологического статуса. Эти изменения выражаются в сдвиге паритета между свертывающей и противосвертывающей системами, что у части пациентов приводит к внутрисосудистому тромбообразованию и нарушению микроциркуляции. Среди упорных научных поисков роли тромбофилии в формировании акушерско-гинекологической патологии не вызывает сомнения факт, что стимуляция суперовуляции в цикле ЭКО — является фактором тромбогенного риска, способствуя развитию гиперкоагуляционного синдрома. Однако научных исследований, устанавливающих влияние этих гемостезиологических изменений на рецептивные свойства эндометрия и в конечном итоге на исходы экстракорпорального оплодотворения, очень немного. Но и даже и в имеющихся работах не предлагается диагностических маркеров, с четкими, клинически значимыми параметрами сдвигов в системе гемостаза, которые так важны для практической деятельности. Поэтому до сих пор вопрос коррекции изменений в системе гемостаза, возникших на фоне стимуляции суперовуляции, остается открытым и спорным.

Цель исследования — определение роли диагностики и коррекции нарушений в системе гемостаза для снижения частоты неудачных исходов в стандартном протоколе экстракорпорального оплодотворения.

Материал и методы. Всего были обследованы 327 женщин в цикле ЭКО. Параметрами включения в исследования стали: трубно-перитониальный фактор бесплодия, возраст до 35 лет, в анамнезе 1—2 неудачные попытки ЭКО, идентичный протокол проведения стимуляции суперовуляции, эмбрионы хорошего качества (класс А и Б). В исследования намеренно не включались пациентки с патологией репродуктивной системы, изменяющей рецептивные свойства эндометрия (врожденные аномалии развития, опухолевые и гиперпластические процессы, аденомиоз), тяжелой соматической патологией (системные, эндокринные, аутоиммунные заболевания), со сниженным овариальным резервом, с сочетанным фактором бесплодия.

Кроме комплекса современных и общепринятых методов лабораторного исследования системы гемостаза, мы в своей работе использовали новый подход для интегральной оценки гемокоагуляции с помощью высокоточного автоматизированного теста генерации тромбина.

Исследование системы гемостаза у каждой из женщин проводилось трижды. Первый раз перед вступлением в цикл ЭКО, 2-й раз после гормональной стимуляции — за 2—3 дня до пункции фолликулов, 3-й раз — на 12—14-й день после переноса эмбрионов, когда исход результатов наступления и не наступления беременности был определен.

Статистическая обработка полученных данных осуществлена с использованием программ Microsoft Office Excel 2003, Statistica 6.1 и Medcalc 12.2.1. Достоверность различий между средними величинами определяли с помощью критерия значимости Стьюдента (t). Нормальность распределений в группах оценивали по критерию Шапиро—Уилка. В том случае, когда распределение отклонялось от нормального, использовался непараметрический критерий Манна—Уитни для двух независимых групп, а также ранговый коэффициент корреляции Спирмена (R). Когда экспериментальные данные были представлены в виде процентов или частот, использовался точный критерий Фишера. Статистически значимыми принимались различия $p < 0,05$.

Результаты. В результате исследования было установлено, что у 252 пациенток в ходе цикла ЭКО были выявлены нарушения в системе гемостаза и только у 75 женщин нарушений гемостаза и фибринолиза не выявлено. В зависимости от варианта нарушений гемостаза и фибринолиза эти пациентки были разделены на три подгруппы: с избыточной генерацией тромбина, низкой фибринолитической активностью и сочетанными нарушениями. В каждой из этих трех подгрупп часть пациенток проходила коррекцию нарушений гемостаза, а часть нет.

Корреляционный анализ связи между обнаруженными сдвигами системы гемостаза и неудачными попытками ЭКО показал, что традиционные, широко используемые в клинической практике методы коагуляционного гемостаза, включая определения уровня Д-димера, оказались не информативными. В противовес этому информативными по отношению к неудачам ЭКО оказались параметры генерации тромбина и фибринолитической активности крови и сосудистой стенки. Данные пиковой концентрации тромбина 2 точки наблюдений составили 0,79 нмоль/л и 0,88 нмоль/л, что является достоверно значимым.

Далее нами были определены пороговые значения этих тестов, имеющие отношение к неудачам ЭКО. Оказалось, что беременность не наступает при увеличении эндогенного тромбинового потенциала в середине цикла ЭКО свыше 1900 нмоль/мин и пиковой концентрации тромбина более 360 нмоль/л. Такой же эффект имеет и снижение фибринолитической активности сосудистой стенки по расчетному индексу активирующей фибринолиз способности эндотелия (АФСЭ) менее 11%.

На основании полученных объективных лабораторных критериев мы сформировали группы женщин нуждающихся в терапевтической коррекции изменений гемокоагуляции. У пациенток с высокой генерацией тромбина мы использовали низкомолекулярные гепарины в профилактических дозировках, у женщин с нарушенным фибринолизом применяли вазокомпрессионную терапию. При сочетании этих изменений использовали комбинированную терапию.

Введение профилактических доз низкомолекулярного гепарина с середины цикла ЭКО закономерно снижало генерацию тромбина. На фоне назначения гепаринов показатель эндогенного тромбинового потенциала между 2-й и 3-й точками наблюдений достоверно снизился по сравнению с женщинами, которые имели показания, но не получали эти антикоагулянты. Похожую динамику имела и пиковая концентрация тромбина.

При изолированном воздействии перемежающей пневматической компрессии у женщин с исходно низкой фибринолитической активностью крови, до вхождения в цикл ЭКО, имелось достоверно выраженное нарастание фибринолитической активности сосудистой стенки по индексу АФСЭ почти в 2 раза.

Сочетанное применение перемежающей пневматической компрессии и низкомолекулярного гепарина оказывало комплексное и наиболее благоприятное воздействие на показатели гемостаза (снижение генерации тромбина и улучшение фибринолитической активности крови).

Число неудачных исходов ЭКО после проведенного лечения уменьшилось при гепаринопрофилактике с 94 до 60%, при перемежающей пневматической компрессии с 85 до 56% и при комбинированной терапии — с 93 до 54%, что статистически было достоверно выраженным.

Выводы. Установлена высокая корреляционная связь избыточной генерации тромбина и низкой фибринолитической активности сосудистой стенки с неудачными исходами ЭКО. Коэффициент корреляции (по Спирмену) составил соответственно 0,88 и 0,67 что является также достоверно. Назначение низкомолекулярного гепарина при исходно высокой генерации тромбина — по эндогенному тромбиновому потенциалу более 1900 нмоль/л и/или пиковой концентрации тромбина свыше 360 нмоль/л сочеталось со снижением числа случаев неблагоприятного исхода ЭКО на 33%. Курсовое воздействие перемежающей пневматической вазокомпрессии при низкой фибринолитической активности сосудистой стенки сочеталось со снижением случаев неблагоприятного исхода ЭКО на 29%. При

комбинировании профилактических доз низкомолекулярного гепарина с вазокompрессией в случае сочетанных нарушений гемостаза и фибринолиза наблюдалось снижение числа неудач в цикле ЭКО на 39%.

* * *

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА И ИХ КОРРЕКЦИИ НА ИСХОДЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

**А.П. Момот¹, И.В. Молчанова², О.П. Томилина²,
К.А. Мошкова²**

¹Алтайский филиал ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ, Барнаул, Россия; ²ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия

В работе определено значение избыточной генерации тромбина и низкой фибринолитической активности крови для неудач наступления беременности в цикле ЭКО, а также необходимости их терапевтической коррекции для улучшения исходов данной репродуктивной технологии. Применение низкомолекулярных гепаринов (в повышенных профилактических дозах) и перемежающей пневматической компрессии верхних конечностей, при наличии соответствующих показаний, во время проведения ЭКО, позволило уменьшить число неудач наступления беременности (на 27—32%) и в 2,8 раза снизить частоту репродуктивных потерь в I триместре беременности.

* * *

IVM У ПАЦИЕНТОК С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ СГЯ

А.А. Смирнова^{1,2}, М.Б. Аншина^{1,2}, С.А. Сергеев¹, А. Ellenbogen³

¹Центр репродукции и генетики «ФертиМед», Москва, Россия; ²Кафедра эндокринологии ФПКМР РУДН, Москва, Россия; ³Медицинский центр Hillel Yaffe, Хадера, Израиль

Пациентки с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), также как и женщины молодого возраста с мультифолликуляр-

ными яичниками, которым показано лечение методом ЭКО в связи с трубным или мужским фактором бесплодия, составляют группу высокого риска развития СГЯ. Разработка метода получения и дозревания *in vitro* незрелых ооцитов (IVM) позволила создать безопасную альтернативу традиционной программе ЭКО у таких пациенток.

Цель исследования — изучить эффективность программы IVM у пациенток с высоким риском развития СГЯ.

Материал и методы. В период с мая 2014 г. по июнь 2015 г. в Центре репродукции и генетики «ФертиМед» проведено 20 циклов ЭКО с IVM, из них 9 циклов у пациенток с СПКЯ.

Для повышения числа полученных ооцитов и степени их зрелости пациенткам с СПКЯ назначали 150 МЕ ФСГ (Гонал Ф) в течение 3—5 дней, начиная с 3—5-го дня менструации, индуцированной приемом гестагенов. Всем пациенткам при достижении лидирующего фолликула диаметром 10—12 мм назначали хорионический гонадотропин (ХГ) в дозе 10 000 МЕ однократно. Пункцию яичников выполняли через 39 ч после введения ХГ, ооцит-кумулюсные комплексы получали из фолликулов диаметром от 2 до 16 мм.

Полученные комплексы были помещены в среду для IVM с добавлением ФСГ+ЛГ с итоговой концентрацией 75 мЕД/мл. После 6 ч культивирования ооциты очищали от клеток кумулюса и оценивали их зрелость. Все зрелые ооциты оплодотворяли методом ИКСИ. Перенос эмбрионов осуществляли на стадии дробления на 3—5-е сутки после пункции. С целью поддержки эндометрия всем пациенткам назначали препараты эстрогенов перорально или трансдермально и прогестерон вагинально.

Использованная методика подготовки яичников, получения ооцитов и их культивирования в среде для IVM была разработана в отделении ЭКО клиники акушерства и гинекологии Медицинского центра Hillel Yaffe под руководством проф. А. Элленбогена.

Результаты. Мы изучили исходы циклов IVM у 9 пациенток с СПКЯ в возрасте от 21 до 42 лет. У всех пациенток наблюда-

лось нарушение менструального цикла по типу олигоменореи и при УЗИ был диагностирован СПКЯ. Всего был получен 71 ооцит (в среднем 7,9 на цикл), из них 18 были расценены как зрелые через 6 ч после пункции и 37 дозрели через 24—48 ч. В среднем число зрелых ооцитов составило 6,1 на цикл. Оплодотворилось 36 (65%) из 55 ооцитов. Перенос эмбрионов состоялся в 8 из 9 циклов, эмбрионы переносили на стадии 4—10 бластомеров, в 7 циклах перенесено 3 эмбриона и в 1 цикле — 1 эмбрион. Заморожено методом витрификации 4 эмбриона на стадии дробления. Беременность наступила у 2 пациенток после свежего переноса и у 2 после переноса размороженных эмбрионов. Ни у одной из пациенток не наблюдалось симптомов СГЯ. Таким образом, частота наступления беременности составила 44% на начатый цикл и 40% — на перенос. Одна беременность завершилась срочными родами, остальные прогрессируют.

Выводы. Частота наступления беременности в программе IVМ у пациенток с СПКЯ сопоставима с таковой в обычной программе ЭКО, при этом полностью отсутствует риск развития СГЯ. IVМ является простым и более экономичным методом лечения, а главное позволяет избежать осложнений, связанных со стимуляцией яичников.

* * *

МНОГОПЛОДНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ В ПРОГРАММАХ ВРТ: ПУТЬ ОТ КОЛИЧЕСТВА К КАЧЕСТВУ

О.В. Шурьгина, В.А. Пекарев

ЗАО «Медицинская компания ИДК», группа компаний «Мать и дитя»,
Самара, Россия

Совершенствование технологий ВРТ за последнее десятилетие привело к росту показателя частоты имплантации, что в свою очередь привело к росту показателя многоплодной беременности. Многоплодная беременность это беременность из группы повышенного риска акушерских и перинатальных осложнений. Очевидно, что простым инструментом снижения

частоты многоплодия в программах ВРТ является перенос одного эмбриона.

С 2005 г. в Медицинской компании ИДК введена практика селективного переноса одного эмбриона на 5-е сутки культивирования. За период работы с 2005 по 2014 г. показатель многоплодной беременности в программах ЭКО/ИКСИ снизился с 35 до 11%, при отсутствии снижения показателя имплантации и клинической беременности.



Для заметок

Для заметок

Оригинал-макет изготовлен Издательством МЕДИА СФЕРА
Компьютерный набор и верстка: С.В. Олефир, М.Л.Калужнин
Корректор В.Ю. Глазунова, И.В. Корягина
Формат 60×90 1/16; Усл. печ. л. 14
