**Неудачные попытки ЭКО и пути их преодоления в практике ВРТ.**

 ***Л.И. Покотило , Н К. Ковалева , Л.В Дудко.***

***Многопрофильная клиника ТОО « Семейный врач и Со» центр ЭКО ,***

***Актобе , Республика Казахстан***

**АННОТАЦИЯ**

Предимплатационный генетический скрининг (ПГС) : сравнительная геномная гибридизация на матрице (СГГ,от англ.ArrayCGH) и секвенирование нового поколения (СНП,от англ.NGS)

***Preimplantation genetic screening as a modern method of diagnosis and prognosis in ART programs.***

***L.I. Pokotilo, N.K. Kovaleva, L.V.Dudko.***

***Multidisciplinary clinic of "Family doctor and Co" LLP IVF center, Aktobe, IVF center Kazakhstan***

 ***SUMMARY***

Preimplantation genetic screening :comparative genomic hybridization on a matrix (ArrayCGH) and next-generation sequencing (NGS)

**Актуальность:**

 Важным аспектом клиники вспомогательных репродуктивных технологий ВРТ является оценка и мониторинг неудачных программ с целью получения беременности и рождения здорового ребенка .

**Введение**:

 Критически важным для любой клиники вспомогательных репродуктивных технологий ВРТ является оценка и мониторинг неудачных программ.
Анализируя проведенные циклы в каждом конкретном случае, мы решили сравнить пациенток в возрастной группе от 30 до 48 лет с удачными попытками экстракорпорального оплодотворения ЭКО, ИКСИ после ПГС (aCGH ) и неудачными попытками после aCGH также выделили группу пациенток отказавшихся от проведения ПГС aCGH.[1]

 ***Ключевые слова****: экстракорпоральное оплодотворение , бесплодие, предимплатационный генетический скрининг, трисомия, моносомия, дисомия, анеуплоидии,* *вспомогательные репродуктивные технологии.*

**Цель исследования:
- Определить связь неудачных попыток ВРТ с проведением генетического тестирования aCGH и без него.**

**- Выяснить как влияет результат aCGH на качество имплантации и наступления беременности при подготовке к программам ВРТ.**

**Материалы и методы исследования:**

 Проведен репрезентативный анализ амбулаторных карт трёх групп пациентов. Использовались эмбриологические протоколы с оценками качества эмбрионов, протоколы переноса эмбрионов. Возраст обследуемых пациентов, был от 30 до 48 лет, средний составил ( 39 ±1,5года.) Все пациентки после диагностической гистероскопии получили лечение : физиолечение ( БТЛ, кавитация, ВЛОК), антибиотикотерапия.

 В каждую группу взята выборка из 15- ти пациенток, одной возрастной категории, которым рекомендовано было aCGH .

1-ая группа без aCGH, пациенты по разным причинам, аргументировали отказ от этой процедуры.

2-ая группа неудачные попыток с aCGH.

3-ая группа ( контрольная) с удачными попытками с aCGH

 В каждой из трех групп присуствовали факторы бесплодия: маточный- 67% ,трубно-перитонеальный - 47,5% , нарушение гормонального фона: ФСГ - повышение на 52%, ЛГ- снижение на 49,2% , эстрадиол повышение на 47,9%, пролактин повышение на 59%, тестостерон повышение на 18% , снижение овариального резерва по АМГ на 85,7%. Синдром СПКЯ-47,5%, тромбопатии той или иной степени -85,5%, АФС синдром -38,5%. сочетанные факторы - 93%. [2] Проводилась нами биосия эмбрионов на оборудовании «Integra» и биоптаты отправлялись согласно совместной программе, согласно договора в следующие клиники: генетическим центром «Progen» г.Москва , международным клиническим центром репродуктологии «Persona» г.Алматы, Институтом репродуктивной медицины «ИРМ» г .Алматы, за 2019-2022 г.г. смотри ( диаграммы1,2).

**Результаты исследования:**

На сегодняшний день хромосомные аномалии плода считаются главной причиной неудачных попыток ВРТ, в том числе самопроизвольного прерывания беременности и рождения детей с генетическими отклонениями.

 По данным ВОЗ , риск женщины родить ребенка с в возрасте 30-ти лет с трисомией составляет 1 случай к 385, в возрасте 40 лет 1 случай к 63 и в возрасте 45 лет 1 случай к 19. При этом распространенность летальных хромосомных аномалий, приводящих к смерти плода еще выше : анеуплоидии (нарушение числа хромосом) которые в 25%-ти являются причиной всех спонтанных абортов, в частности аборты первого триместра составляли -50-60% . [3]

 Если у молодых пациенток количество генетически здоровых эмбрионов составляет 80% от общего количества, то к 40-ка годам этот показатель снижается до 20% , а к 45-ти годам здоровых эмбрионов регистрируется всего 4-5%. [4]

 Перечисленные риски в программах ВРТ помогают нам проводить отбор морфологически качественных эмбрионов. На основании приказа № 272 МЗ РК от 15 декабря 2020 года «Об утверждении правил и условий проведения вспомогательных репродуктивных методов и технологий» которым наша клиника руководствуется . В связи с этим, многократно увеличиваются шансы на успешную беременность и рождение здорового ребенка. .[5]

 Статистический обзор aCGH -исследований, проведен нами совместно с медико-генетическим центром «Progen» г. Москва , международным клиническим центром репродуктологии «Persona» г. Алматы, Институтом репродуктивной медицины «ИРМ» г.Алматы, за 2019-2022 г.г. смотри ( диаграммы1,2).

 Следует отметить ,что анализ aCGH по протоколу выше указанного приказа не является обязательной процедурой программы ВРТ, но в последнее время специалисты ВРТ считают, что aCGH необходим возрастным пациентам от 35 лет до 42-ка, после неудачных попыток ВРТ после 35-ти лет ,а так же наследственной предрасположенностью к генетическим аномалиям в анамнезе . [6]

Статистический обзор ПГС-исследований, проведенных совместно с медико-генетическим центром «Progen» за 2019-2022 год.

***Диаграмма №1***

***Диаграмма №2***

 Моносомия – 33,3%, Трисомия – 50%, Дисомия – 5,5%, Смешанные отклонения – 11,2%
Для статистического обзора использовались данные 27 пациенток, в общей сложности из 45 эмбрионов было обследовано 43, так как у 2 эмбрионов от разных пациенток было низкое качество ДНК, что не позволило провести ПГС.
У 25 (58%) эмбрионов из 43 обследованных генетические отклонения отсутствовали, а почти у половины эмбрионов 18 (42%) были выявлены различные генетические отклонения.

Среди них:
моносомия – 6 эмбрионов (33,3%), трисомия – 9 эмбрионов (50%), дисомия – у 1 эмбриона (5,5%), смешанные отклонения (***частичная моносомия длинного плеча хромосомы 2 и трисомия хромосомы 21*)**  – 2 эмбрионов (11,2%). [7]

Почти в половине случаев 42% случаев эмбрионы имели генетические отклонения. Каждый второй эмбрион был подвержен генетическим отклонениям.

**Обсуждения:**

1.ПГТ является «золотым стандартом» выявления генетических аномалий на уровне эмбриона.

2.Выборка эмбрионов после ПГТ позволяет врачу репродуктологу с наибольшей вероятностью получить имплантацию и, в дальнейшем, беременность.

3.Финансовая составляющая ПГТ, оговаривается с пациентом для диагностики двух и более эмбрионов, но не все пациенты соглашаются на проведение исследования, как по финансовым соображениям, так и из - за заблуждения, что процедура вредна для эмбриона (3%).

4.После проведения процедуры ПГТ у врача репродуктолога в 60% появляется уверенность в успешной имплантации.

**Заключение:**

1.Предимплантационное генетическое тестирование эмбрионов aCGH показано возрастным парам от 35-ти лет и старше, даже если гаметы использовалисьодносторонне (сперма или ооциты семейной пары ).

2.Генетические аномалии присутствовали и в донорских односторонних программах.

3.Исследования показали, что каждый второй эмбрион генетически не полноценен в 42 % исследуемых эмбрионов, которые имели генетические аномалии.

4. Шанс имплантации эмбрионов увеличивался на 58% при применение aCGH.

**Список литературы:**

1. А.Н. Рыбина, С.Ш. Исенова, В.Н. Локшин – Современные аспекты вспомогательных репродуктивных технологий в мире и в Казахстане 2017 г.Алматы

2. Карр Б., Блэквелл Р., Азиз Р. - "Руководство по репродуктивной медицине" 2015

3.Данные ВОЗ о "Предимплантационном генетическом тестировании (ПГТ) хромосомных аномалий". 2020 г. https://www.who.int/ru

4.В. В. Ладыгина, В. В. Чистяков - "Хромосомный полиморфизм".2018,

5. И. А Брусиловский., И. В Лившиц. Морфологическая оценка эмбрионов человека.Проблемы репродукции. 2018;24(2):63-68.

6.Н. П. Бочков - "Клиническая генетика" 2002,

И. А.,Брусиловский, И. В Лившиц И. В. Морфологическая оценка эмбрионов человека. «Проблемы репродукции». 2018;24(2):63-68.

7.Лебедев И. Н. , Кашеварова А. А. , Скрябин Н. А. , Никитина Т. В. , Лопаткина М. Е. , Мельников А. А. , Саженова Е. А. , Иванова Т. В. , Евтушенко И. Д. - "Матричная сравнительная геномная гибридизация (ARRAY-CGH) в диагностике хромосомного дисбаланса и полиморфизма CNV при анембрионии".2013

**REFENCES:**

1. A. N. Rybina, S. Sh. Isenova, V. N. Lokshin-Modern aspects of assisted reproductive technologies in the world and in Kazakhstan 2017Almaty

2. Carr B., Blackwell R., Aziz R. - "Guide to reproductive Medicine" 2015

3.WHO data on "Preimplantation genetic testing (PGT) of chromosomal abnormalities". 2020 https://www.who.int/ru

4. V. V. Ladygina, V. V. Chistyakov - "Chromosomal polymorphism".2018,

5. I. A. Brusilovsky., I. V. Livshits. Morphological assessment of human embryos. Problems of reproduction. 2018;24(2):63-68.

6.N. P. Bochkov - "Clinical Genetics" 2002,

I. A., Brusilovsky, I. V. Livshits I. V. Morphological assessment of human embryos. "Problems of reproduction". 2018;24(2):63-68.

7.Lebedev I. N. , Kashevarova A. A. , Skryabin N. A. , Nikitina T. V. , Lopatina, M. E. , Melnikov A. A. , Sazhenova E. A. , Ivanova T. V. , Evtushenko I. D. - "Matrix

**Данные авторов:** (указать для всех авторов):

**Покотило Людмила Ивановна** – кандидат медицинских наук, директор, учредитель компании. Репродуктолог, гинеколог. ТОО «Семейный врач и Со», тел.8-771-298-02-61, e-mail:pl\_med@mail.ru .

**Ковалева Нина Константиновна (корреспондирующий автор)** – врач эмбриолог, ТОО «Семейный врач и Со», тел. 8-707-881-44-20, e-mail: aktobe.vrt@mail.ru,.

**Дудко Людмила Владимировна –** акушер-гинеколог, врач УЗИ. ТОО «Семейный врач и Со», тел. 8-747-107-38-22, e-mail: aktobe.vrt@mail.ru

**Адрес для корреспонденции:**

Покотило Л.И., ТОО «Семейный врач и Со» pl\_med@mail.ru

Ковалева Н.К., ТОО «Семейный врач и Со» aktobe.vrt@mail.ru

Дудко Л.В., ТОО «Семейный врач и Со» aktobe.vrt@mail.ru

**Вклады авторов:**

вклад в концепцию – Покотило Л.И.

научный дизайн – Ковалева Н.К.

исполнение заявленного научного исследования – Ковалева Н.К.; Дудко Л.В. интерпретация заявленного научного исследования – Покотило Л.И., Ковалева Н.К.; Дудко Л.В.

создание научной статьи – Покотило Л.И, Ковалева Н.К; Дудко Л.В.

**Финансирование:** Авторы заявляют об финансировании за счет собственных средств.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования:** Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.