

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



Первый заместитель Министра

Е.Н.Кроткова

«14» декабря 2021 г.

Регистрационный № 136-1121

**МЕТОД ДИАГНОСТИКИ
ГЕНЕТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ С БЕСПЛОДИЕМ, НИЗКИМ
ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ, АНОВУЛЯЦИЕЙ**

(инструкция по применению)

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

АВТОРЫ: д.м.н. Прибушения О.В., к.м.н. Наумчик И.В., Солонович
Н.Г., Медведева Н. Н.

Минск, 2021

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен метод диагностики генетических синдромов с бесплодием, низким овариальным резервом, ановуляцией, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на диагностику генетических причин бесплодия и своевременный и обоснованный отбор пациентов, нуждающихся в донации половых клеток.

Настоящая инструкция предназначена для врачей-генетиков, врачей-эндокринологов, врачей-акушеров-гинекологов, иных врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам в стационарных и (или) амбулаторных условиях, и (или) условиях отделения дневного пребывания.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Бесплодие: первичная аменорея, вторичная аменорея в сочетании с низким ростом, пороки развития и врожденные заболевания, аплазия и гипоплазия матки, аплазия придатков, двойственные гениталии (N97.0, N97.8, N97.9). Хромосомные аномалии у детей (Q96, Q97).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Противопоказаний не имеет.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ:

УЗ диагностический аппарат среднего или высокого класса с трансабдоминальным конвексным датчиком 4-7 МГц, оборудование, реагенты и реактивы для выделения ДНК, оборудование и реагенты для выполнения полимеразной цепной реакции (ПЦР), оборудование и реагенты для секвенирования по Сэнгеру.

Перечень иных необходимых медицинских изделий соответствует таковому для медицинских изделий, необходимых для реализации метода изложенного в инструкции для оказания медицинской помощи пациентам с бесплодием.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Первичная медико-генетическая консультация:

1. Сбор анамнеза;
2. Сбор и анализ родословной;
3. Первичный осмотр пациентки;
4. Ультразвуковой осмотр органов малого таза;
5. Исследование лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулстимулирующего гормона (ФСГ), антимюллера гормона (АМГ) в сыворотке крови.

По результатам выше перечисленных данных врач-специалист делает заключение о необходимости проведения цитогенетического исследования.

6. Исследование кариотипа в лимфоцитах крови.

Медико-генетическая консультация по результатам кариотипирования и инструментального исследования:

1. При получении нормального женского кариотипа 46, XX пациентка направляется для консультации к врачу-акушеру-гинекологу отделения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для решения вопроса о возможности и методах преодоления бесплодия
2. При выявлении **синдрома Шерешевского-Тернера:** кариотип 45,X или иные цитогенетические варианты X-хромосомы при женском фенотипе, назначается анализ крови на АМГ и исследование кариотипа в буккальном эпителии для выявления мозаицизма.

При аплазии матки пациентка направляется для консультации к врачу к врачу-акушеру-гинекологу отделения ВРТ для решения вопроса о возможности проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с донорскими яйцеклетками и применения программ суррогатного материнства.

При наличии гипоплазии матки назначается заместительная гормональная терапия (ЗГТ) на 12-24 месяца. Затем проводится контрольное ультразвуковое исследование (УЗИ) для оценки динамики прироста матки и при достижении средних популяционных значений размеров матки пациентка направляется к врачу к врачу-акушеру-гинекологу отделения ВРТ для решения вопроса о возможности проведения ЭКО с донорскими яйцеклетками.

При диагностике синдрома Шерешевского-Тернера у ребенка или подростка, рекомендуется консультация детского эндокринолога для решения вопроса о ЗГТ. Матери пробанда с синдромом Шерешевского-Тернера выполняется УЗИ органов малого таза и исследование АМГ для рассмотрения возможности проведения индукции овуляции и витрификации ооцитов для последующего родственного донорства.

3. При выявлении **кариотипа 45,X/46,XY и женском фенотипе** проводится УЗИ органов малого таза, паховых каналов, половых губ с целью выявления тестикул и оценки наличия и размеров матки. При визуализации тестикул, пациентка направляется в гинекологическое отделение ГУ РНПЦ «Мать и дитя» для хирургического удаления тестикул. Материал удаленных тестикул направляется на гистологическое исследование для исключения гонадобластомы и консультации врача-онколога результатов исследования.

После удаления тестикул при аплазии матки пациентка направляется для консультации к врачу-акушеру-гинекологу отделения ВРТ для решения вопроса о возможности проведения ЭКО с донорскими яйцеклетками и применения программ суррогатного материнства.

При гипоплазии матки после удаления тестикул и исключения гонадобластомы назначается ЗГТ на 12-24 месяца. Затем проводится контрольное УЗИ для оценки динамики прироста матки и при достижении размеров матки средних популяционных значений пациентка направляется к врачу-акушеру-гинекологу отделения ВРТ для решения вопроса о возможности проведения ЭКО с донорскими яйцеклетками.

4. При выявлении кариотипа **46,XY и женском фенотипе** проводится молекулярно-цитогенетическое исследование на наличие гена *SRY*. Всем пациенткам выполняется УЗИ органов малого таза, паховых каналов, половых губ с целью выявления тестикул и оценки наличия и размеров матки.

При отсутствии гена *SRY* (46,XY, *SRY*-) пациентка с аплазией матки направляется для консультации к врачу-акушеру-гинекологу отделения ВРТ для решения вопроса о возможности проведения ЭКО с донорскими яйцеклетками и применения программ суррогатного материнства. При наличии гипоплазии матки назначается ЗГТ на 12-24 месяца. Затем проводится контрольное УЗИ для оценки динамики прироста матки и при достижении размеров матки средних популяционных значений пациентка направляется к врачу-акушеру-гинекологу отделения ВРТ для решения вопроса о возможности проведения ЭКО с донорскими яйцеклетками.

При наличии гена *SRY* (46,XY, *SRY*+) пациентке проводится экспертное УЗИ и магнитно-резонансное исследование (МРТ) органов малого таза. Пациентка направляется в гинекологическое отделение РНПЦ «Мать и дитя» для хирургического удаления тестикул и/или диагностической лапароскопии. Материал удаленных тестикул направляется на гистологическое исследование для исключения гонадобластомы и консультации врача-онколога результатов исследования.

После удаления тестикул при аплазии матки пациентка направляется для консультации к врачу-акушеру-гинекологу отделения ВРТ для решения вопроса о возможности проведения ЭКО с донорскими яйцеклетками и применения программ суррогатного материнства.

После удаления тестикул при гипоплазии матки назначается ЗГТ на 12-24 месяца. Затем проводится контрольное УЗИ для оценки динамики прироста матки и при достижении последней средних популяционных значений пациентка направляется к врачу-акушеру-гинекологу отделения ВРТ для решения вопроса о возможности проведения ЭКО с донорскими яйцеклетками.

ДНК-исследования: при наличии тестикул или подтверждении информации об удалении паховых грыж в детстве проводится молекулярно-генетическое исследование синдрома нечувствительности к андрогенам (ген *AR*). При выявлении мутаций в гене *AR* при синдроме нечувствительности к андрогенам (X-сцепленный вариант наследования) рекомендуется проведение клинико-лабораторного обследования всех сибсов пробанда женского пола. Родственное донорство яйцеклеток возможно только после исключения носительства гена *AR* (рисунок).

5. При выявлении **транслокации X;аутосома**, рекомендовано применение ВРТ с использованием донорской яйцеклетки или проведение предимплантационного генетического тестирования.



Рисунок. Этапы диагностики генетического синдрома нарушением формирования пола 46,XY у пациенток с аменорей

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Ошибки могут быть связаны с неправильной интерпретацией результатов лабораторных исследований.