

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Е.Н.Кроткова

«*11*» *сентября* 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. Прибушеня О.В., к.м.н. Наумчик И.В., Солонович
Н.Г., Медведева Н. Н.

Минск, 2021

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Е. Н. Кроткова

24.12.2021

Регистрационный № 136-1121

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

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-
практический центр “Мать и дитя”»

АВТОРЫ: д-р мед. наук О. В. Прибушеня, канд. мед. наук И. В. Наумчик,
Н. Г. Солонович, Н. Н. Медведева

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 отделений дневного пребывания.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Ультразвуковой 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; 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.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Первичная аменорея (N91.0).

Вторичная аменорея (N91.1).

Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции (N97.0).

Женское бесплодие неуточненное (N97.9).

Указанные заболевания в сочетании с низким ростом, пороками развития, врожденными заболеваниями, аплазией и гипоплазией матки, аплазией придатков, двойственными гениталиями.

Хромосомные аномалии у детей: синдром Тернера (Q96) и другие аномалии половых хромосом, женский фенотип Q97).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Отсутствуют.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Первичная медико-генетическая консультация:

1. Сбор анамнеза.
2. Сбор и анализ родословной.
3. Первичный осмотр пациента.
4. Ультразвуковой осмотр органов малого таза.

5. Исследование лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулстимулирующего гормона, антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови.

6. Исследование кариотипа в лимфоцитах крови.

Медико-генетическая консультация по результатам кариотипирования и инструментального исследования

1. При получении нормального женского кариотипа 46,XX пациент 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 пациент направляется для консультации 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 мес. Затем проводится контрольное ультразвуковое исследование (УЗИ) для оценки динамики прироста матки и при достижении средних популяционных значений размеров матки пациент направляется 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 врача-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 пациент 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 мес. Затем проводится контрольное УЗИ для оценки динамики прироста матки и при достижении размеров матки средних популяционных значений пациент 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 пациентам 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*-) пациент 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 мес. Затем проводится контрольное УЗИ для оценки динамики прироста матки и при достижении размеров матки средних популяционных значений пациент направляется к врачу – акушеру-гинекологу отделения ВРТ для решения вопроса о возможности проведения ЭКО с донорскими яйцеклетками.

При наличии гена *SRY* (46,XY, *SRY*+) пациенту проводится экспертное УЗИ и магнитно-резонансное исследование органов малого таза. Пациент направляется в гинекологическое отделение ГУ «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 пациент 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 мес. Затем проводится контрольное УЗИ для оценки динамики прироста матки и при достижении последней средних популяционных значений пациент 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* (этапы диагностики генетического синдрома нарушения формирования пола 46,XY у пациенток с аменорей приведены на рисунке).



Рисунок — Этапы диагностики генетического синдрома нарушения формирования пола 46,XY у пациентов с аменорей

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

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Ошибки могут быть связаны с неправильной интерпретацией результатов лабораторных исследований.