

**ИНФОРМИРОВАННОЕ ДОБРОВОЛЬНОЕ СОГЛАСИЕ
НА ОКАЗАНИЕ УСЛУГ ПО ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ (ПГД)**

(в соответствии со ст.ст. 20, 22 Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»)

Нижеуказанная информация предоставлена нам,

Пациентке _____, _____ г. рождения,

проживающей по адресу: _____,

Пациенту _____, _____ г. рождения,

проживающему по адресу: _____,

в соответствии с п.п. 3, 4 Приказа Министерства здравоохранения России № 803н от 31 июля 2020 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» перед подписанием нами Договора возмездного оказания медицинских услуг по преимплантационной генетической диагностике (далее – «Договор») для принятия нами осознанного и добровольного решения о получении указанных медицинских услуг. Подписанием настоящего информированного добровольного согласия мы свидетельствуем, что ООО «Медицинский центр АРТ-ЭКО» (Исполнителем) нам предоставлена информация, содержащаяся в Приказе Министерства здравоохранения России № 803н от 31 июля 2020 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» и приложениях к нему, а также следующая информация, влияющая на наш осознанный выбор.

При преимплантационной генетической диагностике (ПГД) осуществляется диагностика моногенных и хромосомных дефектов у ооцитов и эмбриона, а также определение пола эмбриона для предупреждения наследственных заболеваний, сцепленных с полом. Преимплантационное тестирование разработано для пациентов, имеющих высокий риск рождения детей с наследственной патологией, как альтернативный метод пренатальной диагностики. Главным преимуществом преимплантационного тестирования является возможность отказа от инвазивных вмешательств на плодном яйце и прерывания беременности в случае выявления патологии.

Показания к проведению преимплантационного тестирования: риск рождения детей с мутацией любого изолированного гена или хромосомных аномалий, выявленных в результате медико-генетического обследования (клинико-генеалогическое исследование, кариотипирование и др.).

Материалы и методы исследования: тестирование проводится с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР).

ОПИСАНИЕ ПРОЦЕДУР

А. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО)

На текущий момент ооциты (яйцеклетки) и эмбрионы можно изучать только экстракорпорально. Для этого требуется проведение ЭКО.

В. Биопсия ооцита и эмбриона

После созревания и непосредственно перед оплодотворением ооцит проходит клеточное деление и разделяется на небольшую клетку - первое полярное тельце и зрелый ооцит, готовую к оплодотворению. После оплодотворения от зрелого ооцита отделяется второе полярное тельце, а оплодотворенный ооцит подвергается нескольким этапам дробления в процессе развития эмбриона. На 3 сутки развития эмбрион состоит из приблизительно шести-восьми недифференцированных клеток – «бластомеров». Последующие деления клеток приводят к появлению на 5 сутки развития «бластоцисты» – эмбриона, состоящего уже из сотен клеток. Бластоциста состоит из двух типов клеток: трофобласта/трофэктодермы (из которой развивается плацента) и внутренней клеточной массы (из которой развивается плод).

В ПГД биопсия - это отделение одной или нескольких клеток от эмбриона или полярных телец от ооцита.

Биопсия для получения клеток для генетического анализа в зависимости от показаний может проводиться на различных стадиях развития: (1) могут быть проведены биопсия и анализ первого и второго полярных телец; и/или (2) биопсия и анализ бластомера; и/или (3) биопсия и анализ клеток трофобласта. Полученные при биопсии клетки подвергаются генетическому анализу с целью выявления наличия генетических нарушений в ооците или эмбрионе.

Анализ хромосом или генов первого и второго полярных телец позволяет предсказать, какие из хромосом/генов женщины остались в созревшем ооците и вошли в геном эмбриона. Таким образом при тестировании полярного тельца анализируется только вклад материнского генома в геном эмбриона.

Результатов анализа полярных телец недостаточно, если требуется информация о генетическом вкладе мужчины. В таких случаях анализ проводится с помощью биопсии бластомера на стадии дробления (обычно третий день), или клеток трофобласта на стадии бластоцисты (пятый или шестой день). Анализ генома бластомера или трофобласта позволяет судить о хромосомах/генах будущего плода и ребенка.

С. Методы анализа

В зависимости от того, какова задача преимплантационной генетической диагностики, для постановки диагноза могут быть использованы следующие методы:

Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

Для определения конкретных генных мутаций в ПГД используются методы увеличения количества ДНК. Полимеразная цепная реакция («ПЦР») позволяет получить необходимое для анализа количество генетического материала.

Благодаря ПЦР производится репликация ДНК единичной клетки (амплификация): нити ДНК многократно копируются – это дает возможность выявить мутации ДНК и сцепленные с ними маркеры. Обычно после ПЦР-амплификации производится выявление мутаций при помощи гель-электрофореза. Гель-электрофорез - это метод, используемый для разделения фрагментов ДНК по их размеру. Метод основан на том, что фрагменты ДНК разного размера движутся в электрическом поле через специальный гель с разной скоростью. Это позволяет отличить нормальные гены от мутировавших.

Анализ сцепления между генными локусами (косвенная диагностика)

Для повышения точности выявления генных мутаций проводят анализ сцепления между генными локусами. Короткие тандемные повторы (STR) в ДНК представляют собой участки из двух или более повторяющихся нуклеотидов. Эти STR уникальны для конкретного участка хромосомы. STR, располагающиеся достаточно близко к месту мутации гена, могут быть использованы для повышения точности определения наличия мутации. В некоторых случаях анализ наличия мутации может быть проведен только с использованием метода сцепленных маркеров.

Сравнительная геномная гибридизация на чипах (aCGH) – ПГД на 46 хромосом

Сравнительная геномная гибридизация - это микроматричная технология, которая позволяет сравнить образец ДНК эмбриона с контрольным образцом с использованием десятков тысяч генетических маркеров для выявления различных хромосомных aberrаций. Для каждого эмбрионального образца из полученных данных компьютер создает хромосомную карту. Специалисты расшифровывают данные и дают детализированный генетический отчет.

Секвенирование нового поколения (NGS) – ПГД на 46 хромосом

Секвенирование нового поколения позволяет получить большое количество коротких прочтений образца ДНК. По количеству прочтений, приходящихся на долю разных хромосом, можно с высокой точностью определить избыток или недостаток материала, соответствующего целой хромосоме или ее протяженному участку.

РИСКИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Неверная постановка диагноза: неправильный диагноз может быть поставлен в связи со многими причинами, включая, но не ограничиваясь, следующими:

1. Выпадение аллелей (Allelic dropout, ADO) - ADO может произойти, если одна или обе копии ДНК не амплифицируются или амплифицируются плохо. Риск постановки неправильного диагноза при ADO зависит непосредственно от типа проведенной биопсии и типа генетического нарушения, по поводу которого проводилось тестирование, вне зависимости от наследования по материнской или отцовской линии. Риск имплантации больного эмбриона, который в результате ПГД был ошибочно признан нормальным, оценивается от 2 до 10%. Однако при использовании косвенной диагностики в дополнение к прямому методу оценки клетки (клеток) шанс неверной постановки диагноза существенно снижается.

2. Мозаицизм – при тестировании эмбриона на анеуплоидии анализ одной клетки может неточно отражать состояние остальных клеток эмбриона. Это явление известно как мозаицизм (клетки с различным генетическим набором в одном эмбрионе). Наибольший уровень мозаицизма наблюдается у эмбриона на третий день развития (риск около 15%). Это может привести к тому, что в результате ПГД будут обнаружены изменения в нормальном эмбрионе и этот эмбрион будет отбракован, кроме того, наоборот, ПГД может дать нормальный результат и это может привести к подсадке эмбриона с нарушениями (анеуплоидией).

3. Неопределенные результаты. В некоторых случаях оказывается невозможным получить точный результат ПГД. В таких ситуациях ПГД-консультанты и врачи объяснят возможные варианты, например, возможную подсадку эмбрионов или проведение повторной биопсии.

4. Повреждение ооцита или эмбриона. Биопсия клетки может привести к разрушению ооцитов или эмбрионов или к нарушению оплодотворения ооцитов или развития эмбриона при культивировании. Забор клеток/эмбрионов для анализа также сопряжен с небольшой вероятностью того, что клетки/эмбрионы могут быть повреждены или потеряны, в результате чего проведение ПГД может стать невозможно.

5. Снижение вероятности наступления беременности. Обычно для переноса в полость матки при проведении процедуры ЭКО выбираются эмбрионы, показавшие лучшее развитие и выглядящие наиболее здоровыми при изучении под микроскопом (морфологически). Результаты проведения ПГД могут показать, что наиболее хорошо выглядящие эмбрионы не могут быть использованы в связи с тем, что несут в себе то или иное генетическое нарушение. При переносе менее качественных с точки зрения морфологических критериев эмбрионов шансы забеременеть могут снижаться.

В некоторых случаях все проверенные эмбрионы могут иметь нарушения, и ни один эмбрион нельзя будет рекомендовать для переноса.

6. Нежизнеспособная беременность. Беременность, которая наступила в результате переноса эмбриона, может закончиться спонтанным аборт (невынашиванием), может быть эктопической (трубной), или привести к рождению мертвого плода. Помимо этого, могут развиваться многоплодные беременности (двойни, тройни), сопровождающиеся сочетанными осложнениями, включая преждевременные роды и гипертензию при беременности. Для беременности, наступившей после проведения ЭКО и ПГД характерны все осложнения естественной беременности, включая риск акушерских осложнений. Риск какого-либо из существующих осложнений может быть выше при беременности, наступившей после проведения ЭКО и ПГД, чем при естественной беременности.

7. Другие нарушения. У детей, родившихся при помощи ЭКО, после биопсии клеток и генетического анализа, могут возникать врожденные аномалии, дефекты, генетические аномалии, умственная отсталость и/или другие возможные отклонения от нормы (так же, как и у детей, рожденных в результате естественного оплодотворения без ПГД). В настоящее время исследования показывают, что после проведения ПГД риск врожденных аномалий увеличивается незначительно, и этот эффект в большей степени связан со здоровьем тех пар, которые вынуждены использовать ЭКО.

ПГД для выявления нарушений единичных генов проводится с начала 1990-х годов – возможно, у детей, рожденных в результате ЭКО и ПГД, отклонения могут не проявляться до определенного возраста, и в настоящее время они не известны.

АЛЬТЕРНАТИВЫ ПГД

Существуют другие способы рождения здоровых детей для пар, имеющих риск передачи генетических дефектов потомству:

1. Беременность, наступившая естественным способом или при помощи ВРТ без пренатальной диагностики и ПГД (данный вариант сопряжен с наибольшим риском передачи ребенку наследственного заболевания).
2. Пренатальная диагностика при помощи биопсии ворсин хориона (БВХ) или амниоцентеза при беременности, наступившей без ПГД.
3. Использование донорских половых клеток. Если женщина является носителем генетических нарушений, то могут быть использованы донорские ооциты, которые не имеют выявленных нарушений. Если носителем генетического нарушения является мужчина, то может быть использована донорская сперма. Использование донорского репродуктивного материала снижает или даже устраняет риск передачи генетических нарушений потомству.
4. Усыновление – пара может создать семью без рождения ребенка.

Подписанием настоящего документа мы подтверждаем, что получили от Исполнителя его копию и внимательно ознакомились с его содержанием. Мы принимаем во внимание, и нам была дана возможность самостоятельно изучить, задать вопросы о процедурах, рисках, потенциальных исходах, альтернативах и дополнительных условиях относительно ПГД, ЭКО и любых связанных с ними процедурах и способах лечения. Мы получили удовлетворительные ответы на все наши вопросы. Нижеследующим мы подтверждаем, что нам была дана возможность обсудить любые вопросы действующего законодательства и этики в отношении использования ПГД, ЭКО и любых других связанных процедур и способов лечения, а также содержание данного информированного добровольного согласия с любыми консультантами, адвокатами, юристами, психотерапевтами и другими профессионалами, которых мы выбрали, и мы получили удовлетворяющие нас ответы по всем юридическим и этическим вопросам.

Подписывая данный документ, мы даем самостоятельное согласие на ПГД, ЭКО и любые другие связанные процедуры и методы лечения, и мы принимаем и соглашаемся на сопутствующие риски. Мы понимаем, что нет уверенности в том, что наступит беременность или рождение живого ребенка, или что родившийся ребенок не будет иметь генетических нарушений. Мы понимаем и соглашаемся с тем, что нам не дают никаких гарантий относительно возможных исходов данных процедур. Мы осознаем, что процедуры являются экспериментальными, и что нет уверенности в том, что они принесут пользу для предотвращения заболевания.

Мы подтверждаем, что нам была предоставлена возможность обсудить с лечащим врачом/ПГД-консультантом все интересующие и непонятные нам вопросы.

Мы понимаем, что ПГД эмбрионов, проводимое ООО «Медицинский центр АРТ-ЭКО», является точным и эффективным методом определения генетических нарушений у эмбрионов, однако точность не равна 100%.

Мы понимаем, что ПГД эмбрионов, направленная на выявление определенного типа нарушений, может выявить только этот конкретный тип нарушений и никакой другой, например, ПГД на 46 хромосом направлено на исключение анеуплоидий у эмбрионов и крупных хромосомных aberrаций и не выявляет прочие генетические аномалии, например, моногенные наследственные заболевания, полиплоидию, микроделеционные синдромы, многофакторные наследственные заболевания.

Мы понимаем, что в редких случаях результат диагностики может быть не получен по причине отсутствия амплификации ДНК (невозможности получения достаточного для анализа количества ДНК) в предоставленном образце или деградации ДНК (неудовлетворительного качества ДНК) в образце. Кроме того, в редких случаях возможно получение неопределенного результата. В таких ситуациях врачи/ПГД-консультанты и врачи объяснят возможные варианты, например, возможный перенос эмбрионов или проведение повторной биопсии.

Мы понимаем, что образцы биологических материалов, полученных от нас в ходе ПГД, ЭКО и любых связанных процедур, могут быть переданы другой компании или компаниям, работающим с ООО «Медицинский центр АРТ-ЭКО», для проведения необходимых анализов. Мы понимаем, что это значит, что наши биологические образцы могут быть отправлены в другие страны.

Мы понимаем, что в случае наступления беременности после ПГД ООО «Медицинский центр АРТ-ЭКО» настоятельно рекомендует проведение пренатальной диагностики для подтверждения выводов о генетическом статусе эмбрионов, исследованных в рамках ПГД.

Мы осознаем и согласны с тем, что все данные из наших медицинских записей могут быть просмотрены уполномоченными организациями, уполномоченными этическими комитетами, уполномоченными сотрудниками и представителями ООО «Медицинский центр АРТ-ЭКО» и уполномоченными сотрудниками партнеров ООО «Медицинский центр АРТ-ЭКО» (в том числе за рубежом) в целях проведения необходимых анализов и/или оценки результатов. Любая информация о нас, которая позволит определить принадлежность указанной информации нам, будет храниться конфиденциально. Только анонимные данные могут быть использованы публично, в том числе в научных публикациях.

Нам разъяснено, что эмбрионы, не рекомендованные к переносу, будут утилизированы, или переданы для проведения научных исследований, если иное решение (о продлении хранения этих эмбрионов) не оформлено НАМИ лично, в письменном виде, в течении 1 (одного) календарного месяца с момента выдачи результатов диагностики.

Мы даем согласие на то, что образец биоматериала, полученный в целях проведения генетического исследования по усмотрению ООО «Медицинский центр АРТ-ЭКО» может быть сохранен и использован для контроля (валидации) и других целей ООО «Медицинский центр АРТ-ЭКО» и его партнерских организаций, в частности, без разглашения моих персональных данных, биоматериал может быть использован для проведения дополнительного генетического тестирования, а также для статистических, популяционных и научных исследований.

МЫ ПРОЧЛИ, ПОЛНОСТЬЮ ПОНЯЛИ, ПОЛУЧИЛИ ДАТИРОВАННЫЙ ПОДПИСАННЫЙ ЭКЗЕМПЛЯР НАСТОЯЩЕГО ИДС И ОБЯЗУЕМСЯ СЛЕДОВАТЬ ЕГО ТРЕБОВАНИЯМ.