



**Министерство  
здравоохранения Нижегородской области**

**П Р И К А З**

28.03.2019

315-194/19П/од

№ \_\_\_\_\_

г. Нижний Новгород

**О внедрении протокола лечения  
"Вспомогательные репродуктивные  
технологии и искусственная инсеминация"  
на территории Нижегородской области**

В соответствии со статьей 76 Федерального закона от 21 ноября 2011г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и письмом Министерства здравоохранения Российской Федерации, в целях улучшения качества оказания акушерско – гинекологической медицинской помощи в Нижегородской области

**п р и к а з ы в а ю:**

1. Внедрить на территории Нижегородской области клинический протокол "Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация".
2. Главным врачам медицинских организаций, оказывающих акушерско – гинекологическую помощь женщинам, довести до сведения врачей и использовать в работе клинический протокол "Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация".
3. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на начальника отдела детства и родовспоможения Т.А.Боровкову.

Министр

Подлинник электронного документа, подписанного ЭП,  
хранится в системе электронного документооборота  
Правительства Нижегородской области

**СВЕДЕНИЯ О СЕРТИФИКАТЕ ЭП**

Сертификат: 02708890C54811E880D5001636585AE513  
Кому выдан: ШАКЛУНОВ АНТОН АЛЕКСАНДРОВИЧ  
Действителен: с 01.10.2018 до 01.10.2019

А.А.Шаклунов



**МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(МИНЗДРАВ РОССИИ)**

**ПЕРВЫЙ  
ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА**

Рахмановский пер., д. 3/25, стр. 1, 2, 3, 4,  
Москва, ГСП-4, 127994

тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

05 MAR 2019

№

15-4/И/2-1908

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Руководителям органов  
государственной власти  
субъектов Российской Федерации  
в сфере здравоохранения

Ректорам федеральных  
государственных бюджетных  
образовательных учреждений  
высшего образования

Директорам федеральных  
государственных учреждений науки

Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет для использования в работе клинические рекомендации (протокол лечения) «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация», разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», взамен одноименных клинических рекомендаций, направленных в субъекты Российской Федерации письмом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 февраля 2019 г. № 15-4/И/2-1217.

Приложение: на <sup>769</sup>л. в 1 экз.

Т.В. Яковлева



СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный специалист  
Минздрава России по акушерству  
и гинекологии

академик РАН


  
И.В. Адамян  
№ 28 от 28 2018 г.



УТВЕРЖДАЮ

Президент Российского общества  
акушеров-гинекологов

академик РАН


  
В.Н. Серов  
№ 28 от 28 2018 г.



УТВЕРЖДАЮ

Президент Российской ассоциации  
репродукции человека

профессор

  
В.С. Корсак  
№ 1004 от 28 2018 г.



**ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ**

**И**

**ИСКУССТВЕННАЯ ИНСЕМИНАЦИЯ**

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**(протокол лечения)**

## Оглавление

Название	Стр.
0.1. Ключевые слова	3
0.2. Сокращения	4
0.3. Терминология	8
0.4. Аннотация	25
I. Вспомогательные репродуктивные технологии	26
Клинический этап	28
1.1. Отбор и подготовка пациентов для оказания медицинской помощи с использованием вспомогательных репродуктивных технологий	28
1.2. Овариальная стимуляция в программах ЭКО и ИКСИ	35
1.3. Пункция фолликулов яичников	40
1.4. Перенос эмбрионов	41
1.5. Поддержка лютеиновой фазы	44
1.6. Осложнения в программах ВРТ	47
1.7. Получение сперматозоидов для экстракорпорального оплодотворения	53
2.0. Лабораторный этап	56
2.1. Оплодотворение ооцитов	56
2.1.1. Инсеминация ооцитов <i>in vitro</i> – экстракорпоральное оплодотворение (метод ЭКО)	56
2.1.2. Инъекция сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки (метод ИКСИ)	57
2.1.3. Метод ИМСИ	61
2.1.4. Метод ПИКСИ	61
2.2. Вспомогательный хетчинг	62
2.3. Биопсия blastомеров и трофэктодермы	63
3.0. Программы криоконсервации гамет, эмбрионов и тканей репродуктивных органов	65
4.0. Преимплантационное генетическое тестирование	68
5.0. Донорство гамет и эмбрионов	71
5.1. Донорство ооцитов	71
5.2. Донорство спермы	73
5.3. Донорство эмбрионов	75
6.0. Суррогатное материнство	77
7.0. ВРТ у особых категорий пациентов	80
7.1. Особенности проведения программ ВРТ у пациенток с эндометриозом	80
7.2. Особенности проведения программ ВРТ у пациенток с низким овариальным резервом	84
7.3. Особенности проведения программ ВРТ при патологии матки	86
7.4. Особенности применения ВРТ и ИИ у ВИЧ инфицированных пациентов	91
7.5. Особенности проведения программ ВРТ у пациенток с противопоказаниями или ограничениями к овариальной стимуляции	94
7.6. Повторные неудачные попытки переноса эмбрионов (имплантации)	100
II. Искусственная инсеминация спермой мужа (партнера) или донора	101
III. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ	104
Приложение А1. Состав рабочей группы экспертов РАРЧ, работавших над КР по ВРТ и ИИ. Приложение А1.	119
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.	124
Приложение А3. Связанные документы.	129
Приложение А4. Таблица П4. Перечень противопоказаний к применению ВРТ.	131
Критерии оценки качества медицинской помощи в программах ВРТ	142
Список литературы	144

## 0.1 Ключевые слова

- Бесплодие
- Биопсия blastомеров
- Биопсия трофэктодермы
- ВИЧ
- Вспомогательные репродуктивные технологии
- Донорство ооцитов
- Донорство спермы
- Донорство эмбрионов
- Инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита
- Искусственная инсеминация
- Криоконсервация ткани яичника
- Криоконсервация ооцитов
- Криоконсервация сперматозоидов
- Криоконсервация тканей яичка или придатка яичка
- Криоконсервация эмбрионов
- Маточный фактор бесплодия
- Низкий овариальный резерв
- Овариальная стимуляция
- Перенос эмбрионов
- Повторные неудачные попытки
- Поддержка лютеиновой фазы
- Преимплантационное генетическое тестирование
- Пункция фолликулов яичников
- Суррогатное материнство
- Хетчинг
- Экстракорпоральное оплодотворение
- Эндометриоз

## 0.2 Сокращения

Используемые в практике ВРТ сокращения формировались на основе как отечественных, так и иностранных терминов. В профессиональную лексику вошли так же аббревиатуры, воспроизводящие кириллицей их звучание на английском языке.

**Таблица сокращений**

№	Сокращения в отечественной литературе	Названия русскоязычные	Названия англоязычные	Англоязычные аббревиатуры
1.	<b>аГнРГ</b>	Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона	<i>Gonadotrophin-releasing hormone agonist</i>	<b><i>aGnRH GnRH agonist</i></b>
2.	<b>АМГ</b>	Антимюллеров гормон	<i>Antimullerian hormone</i>	<b><i>AMH</i></b>
3.	<b>антГнРГ</b>	Антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона	<i>Gonadotrophin-releasing hormone antagonist</i>	<b><i>antGnRH GnRH antagonist</i></b>
4.	<b>Анти-ТПО</b>	Антитела к тиреопероксидазе	<i>Anti-thyroid peroxidase autoantibodies</i>	<b><i>Anti-TPO</i></b>
5.	<b>ВИЧ</b>	Вирус иммунодефицита человека	<i>human immunodeficiency virus</i>	<b><i>HIV</i></b>
6.	<b>ВМИ</b>	Внутриматочная инсеминация	<i>Intrauterine insemination</i>	<b><i>IUI</i></b>
7.	<b>ВМИ-Д</b>	Внутриматочная инсеминация спермой донора	<i>IUI-Donor (Donor sperm)</i>	<b><i>IUI-D cycles</i></b>
8.	<b>ВМИ-М</b>	Внутриматочная инсеминация спермой мужа/партнера (гомологичной)	<i>IUI-Homologue (Husband semen)</i>	<b><i>IUI-H cycles</i></b>
9.	<b>ВР</b>	Вспомогательная репродукция	<i>medically assisted reproduction,</i>	<b><i>MAR</i></b>
10.	<b>ВРТ</b>	Вспомогательные репродуктивные технологии	<i>Assisted reproductive technologies</i>	<b><i>ART</i></b>
11.	<b>ГнРГ</b>	Гонадотропин-рилизинг гормон	<i>Gonadotrophin-releasing hormone</i>	<b><i>GnRH</i></b>
12.	<b>ГСПС</b>	Глобулин, связывающий половые стероиды	<i>Sex hormone-binding globulin</i>	<b><i>SHBG</i></b>
13.	<b>ДЭТ</b>	Перенос 2 эмбрионов	<i>Double embryo transfer</i>	<b><i>DET</i></b>
14.	<b>ДНК</b>	Дезоксирибонуклеиновая кислота	<i>Deoxyribonucleic acid</i>	<b><i>DNA</i></b>
15.	<b>ДО</b>	Донорство ооцитов	<i>Oocyte donation cycle Egg donation cycle</i>	<b><i>ED ED (Egg donation)</i></b>

16.	<b>еДЕТ</b>	Селективный перенос 2 эмбрионов (из нескольких нормальных)	<i>Elective double embryo transfer</i>	<b>eDET</b>
17.	<b>еСЕТ</b>	Селективный перенос одного эмбриона (из нескольких нормальных)	<i>Elective single embryo transfer</i>	<b>eSET</b>
18.	<b>ИВМ</b>	Созревание ооцитов <i>in vitro</i>	<i>In vitro maturation</i>	<b>IVM</b>
19.	<b>ИИ</b>	Искусственная инсеминация	<i>Artificial insemination</i>	<b>AI</b>
20.	<b>ИИ-Д</b>	Искусственная инсеминация спермой донора	<i>Donor insemination, therapeutic donor insemination, artificial insemination by donor</i>	<b>DI, TDI, AID</b>
21.	<b>ИИ-М</b>	Искусственная инсеминация спермой мужа	<i>artificial insemination by husband sperm</i>	<b>AIH</b>
22.	<b>ИКСИ</b>	Иньекция сперматозоида в цитоплазму ооцита	<i>Intracytoplasmic (intracytoplasmic) sperm injection</i>	<b>ICSI</b>
23.	<b>ИМСИ</b>	Итрацитоплазматическая инъекция морфологически нормального сперматозоида	<i>intracytoplasmic morphologically selected sperm injection</i>	<b>IMSI</b>
24.	<b>ИМТ</b>	Индекс массы тела	<i>Body mass index</i>	<b>BMI</b>
25.	<b>ИО</b>	Индукция овуляции	<i>Ovulation induction</i>	<b>OI</b>
26.	<b>ИФА</b>	Иммуноферментный анализ	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>	<b>ELISA</b>
27.	<b>ИХЛА</b>	Иммунохемилюминесцентный метод	<i>Immunochemiluminescent assay</i>	<b>ICMA</b>
28.	<b>КАФ</b>	Количество антральных фолликулов	<i>Antral follicle count</i>	<b>AFC</b>
29.	<b>КОК</b>	Комбинированные оральные контрацептивы	<i>Combined oral contraceptive</i>	<b>COC</b>
30.	<b>ЛГ</b>	Лютеинизирующий гормон	<i>Luteinizing hormone</i>	<b>LH</b>
31.	<b>МАР-тест</b>	Смешанный антиглобулиновый тест	<i>Mixed antiglobulin reaction test</i>	<b>MAR-test</b>
32.	<b>МГК</b>	Медико-генетическое консультирование	<i>Genetic counseling</i>	
33.	<b>МЕСА</b>	Микроскопическая аспирация сперматозоидов из придатка яичка	<i>Microscopic epididymal sperm aspiration</i>	<b>MESA</b>
34.	<b>МФЯ</b>	Мультифолликулярные яичники	<i>Multifollicular ovaries</i>	
35.	<b>NAT</b>	Аmplификация	<i>Nucleic acid testing</i>	<b>NAT</b>

		нуклеиновых кислот		
36.	ОС	Овариальная стимуляция	<i>Ovarian stimulation</i>	<b>OS</b>
37.	ОКК	Ооцит-кумулюсный комплекс	<i>Oocyte-cumulus complexes</i>	<b>OCC</b>
38.	ПГД устаревшее	Преимплантационная генетическая диагностика	<i>Preimplantation genetic diagnosis</i>	<b>PGD</b>
39.	ПГС устаревшее	Преимплантационный генетический скрининг	<i>Preimplantation genetic screening</i>	<b>PGS</b>
40.	ПГТ	Преимплантационное генетическое тестирование	<i>Preimplantation genetic testing</i>	<b>PGT</b>
41.	ПГТ-А	ПГТ на анеуплоидии	<i>PGT for aneuploidies</i>	<b>PGT-A</b>
42.	ПГТ-М	ПГТ на моногенные заболевания/дефект одного гена	<i>PGT for monogenic/single gene defects;</i>	<b>PGT-M</b>
43.	ПГТ-СП	ПГТ на структурные хромосомные перестройки	<i>PGT for chromosomal structural rearrangements</i>	<b>PGT-SR</b>
44.	ПЕСА	Чрезкожная аспирация сперматозоидов из придатка яичка	<i>Percutaneous epididymal sperm aspiration</i>	<b>PESA</b>
45.	ПИКСИ	Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида, отобранного по физиологическому признаку	<i>Physiological intracytoplasmic sperm injection</i>	<b>PICSI</b>
46.	ПЛФ	Поддержка лютеиновой фазы	<i>Luteal phase support</i>	<b>LPH</b>
47.	ПЦР	Полимеразная цепная реакция	<i>Polymerase chain reaction</i>	<b>PCR</b>
48.	ПЭ	Перенос эмбриона (ов) в полость матки	<i>Embryo transfer</i>	<b>ET</b>
49.	РЕТА	Перкутанная аспирация спермы из сети яичка	<i>Rete testis aspiration</i>	<b>RETA</b>
50.	РКИ	Рандомизированное клиническое исследование	<i>Randomized clinical trial</i>	<b>RCT</b>
51.	рЛГ	Рекомбинантный лютеинизирующий гормон	<i>Recombonant luteinizing hormone</i>	<b>r-LH</b>
52.	РО	Переносы эмбрионов, полученных из размороженных ооцитов	<i>Frozen oocyte replacements</i>	<b>FOR</b>
53.	рФСГ	Рекомбинантный фолликулостимулирую-	<i>Recombonant follicle-stimulating hormone</i>	<b>r-FSH</b>



		ший гормон		
54.	<b>рХГЧ</b>	Рекомбинантный хорионический гонадотропин человека	<i>Recombonant human chorionic gonadotropin</i>	<b>r-hCG</b>
55.	<b>РЭ</b>	Использование размороженных собственных эмбрионов	<i>Frozen embryo replacements with own oocytes</i>	<b>FER</b>
56.	<b>СГЯ</b>	Синдром гиперстимуляции яичников	<i>Ovarian hyperstimulation syndrome</i>	<b>OHSS</b>
57.	<b>СЕТ</b>	Перенос одного эмбриона	<i>Single embryo transfer</i>	<b>SET</b>
58.	<b>СМ</b>	Суррогатное материнство	<i>Surrogacy</i>	
59.	<b>СПАС</b>	Перкутанная аспирация спермы из сперматоцеле	<i>Spermatocele aspiration</i>	<b>SPAS</b>
60.	<b>СПКЯ</b>	Синдром поликистозных яичников	<i>Polycystic ovary syndrome</i>	<b>PCOS</b>
61.	<b>Т3 свободный</b>	Трийодтиронин свободный	<i>Free triiodothyronine</i>	<b>FT3</b>
62.	<b>Т4 свободный</b>	Тироксин свободный	<i>Free thyroxine</i>	<b>FT4</b>
63.	<b>ТЕСА</b>	Аспирация сперматозоидов из яичка	<i>Testicular sperm aspiration</i>	<b>TESA</b>
64.	<b>ТЕСЕ</b>	Экстракция сперматозоидов из яичка	<i>Testicular sperm extraction</i>	<b>TESE</b>
65.	<b>ТТГ</b>	Тиреотропный гормон	<i>Thyroid stimulating hormone</i>	<b>TSH</b>
66.	<b>FISH</b>	Флюоресцентная гибридизация in situ	<i>Fluorescence in situ hybridization</i>	<b>FISH</b>
67.	<b>ФСГ</b>	Фолликулостимулирующий гормон	<i>Follicle-stimulating hormone</i>	<b>FSH</b>
68.	<b>ХГЧ</b>	Хорионический гонадотропин человека	<i>Human chorionic gonadotropin</i>	<b>hCG</b>
69.	<b>ЧМГ</b>	Человеческий менопаузальный гонадотропин	<i>Human menopausal gonadotropin</i>	<b>hMG</b>
70.	<b>ЭКО</b>	Экстракорпоральное оплодотворение	<i>In vitro fertilization</i>	<b>IVF</b>
71.	<b>ЭКО/ИКСИ или ЭКО+ИКСИ</b>	Комбинация двух методов оплодотворения ооцитов в одном цикле	<i>Case of mixed IVF and ICSI cycles</i>	<b>IVF/ ICSI</b>
72.	<b>a-CGH</b>	Сравнительная геномная гибридизация на микроматрицах	<i>Array comparative genomic hybridization</i>	<b>a-CGH</b>
73.	<b>NGS</b>	Высокопроизводительное секвенирование	<i>Next-generation sequencing</i>	<b>NGS</b>
74.	<b>SNP array</b>	Микроматричный анализ однонуклеотидного полиморфизма	<i>Single nucleotide polymorphism arrays</i>	<b>SNP array</b>

### 0.3 Терминология

**Введение.** Унификация медицинских терминов является глобальным процессом и играет важную роль в обеспечении должного уровня коммуникации как в лечебной, научной и просветительской деятельности, так и в принятии общественно значимых решений в области охраны здоровья населения. Начиная с 1995 года Россия, в лице Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), принимает активное участие в международных проектах, представляет ежегодные отчеты по ВРТ в европейский и всемирный регистры (EIM ESHRE и ICMART).

Общепризнанным регламентирующим документом в отношении терминов, используемых в репродуктивной медицине, является «Международный словарь терминов и определений в лечении и профилактике бесплодия»<sup>1</sup> (далее Глоссарий). Выпуск первого и второго изданий Глоссария осуществлялся под патронажем ВОЗ и при участии российских представителей (2006 г. – проф. Б.В. Леонов, 2009 г. – проф. В.С. Корсак). В 2011 году был опубликован одобренный ВОЗ перевод второго издания<sup>2</sup>. В 2017 году вышло третье дополненное и переработанное издание, подготовленное Международным комитетом по мониторингу вспомогательных репродуктивных технологий (The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies - ICMART) и одобренное авторитетными международными профессиональными организациями<sup>3</sup>.

Эти обстоятельства делают необходимым использование в отечественной практике терминов Глоссария, принятых в результате достижения консенсуса по спорным положениям между представителями разных стран и профессиональных сообществ.

Терминология, используемая в настоящее время в отечественной практике, формировалась на основе русскоязычных переводов латинских и иностранных терминов. В отношении ряда процессов возникли собственные варианты названий, некоторые из них имеют отличия в смысловом наполнении при сравнении с Глоссарием. В связи с этим в нижеследующей таблице терминов, кроме английского оригинала, и перевода на русский язык дополнительно был введен раздел "Примечания", где даны соответствующие разъяснения.

---

<sup>1</sup> The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017, Human Reproduction, pp. 1–16, 2017

<sup>2</sup> Пересмотренный ИКМАРТ и ВОЗ словарь терминов ВРТ, 2009, Проблемы репродукции, 1, 2011, стр 7-13.

<sup>3</sup> American Society for Reproductive Medicine (ASRM), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), International Federation of Fertility Societies, (IFFS), Asian Pacific Initiative on Reproduction (ASPIRE), Middle East Fertility Society (MEFS), Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (REDLARA), International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), et al.

Глоссарий не содержит встречающихся в зарубежной литературе и используемых в практике терминов: «recurrent implantation failure, repeated implantation failure», при этом существующим терминам «ovarian puncture, oocyte pick-up, oocyte retrieval, follicle aspiration» отдано предпочтение “oocyte aspiration”. Отечественными аналогами являются: повторные неудачные попытки переноса эмбрионов; пункция яичников/фолликулов.

Из 283 терминов Глоссария для настоящих клинических рекомендаций выбрано и переведено 93, имеющих отношение к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ) и искусственной инсеминации (ИИ).

Таблица терминов

	Перевод терминов и их аналоги, принятые в отечественной практике ВРТ	Международный глоссарий по лечению и профилактике бесплодия, 2017 г.
1.	<p><b>Аспирация ооцитов:</b> Пункция фолликулов яичника, выполняемая с целью получения ооцитов.</p> <p><b>Комментарий.</b> В отечественной практике и официальных документах используется термин «Пункция фолликулов яичников» - медицинская манипуляция с целью получения ооцитов для экстракорпорального оплодотворения.</p>	<p><b>Oocyte aspiration:</b> Ovarian follicular aspiration performed with the aim of retrieving oocytes.</p>
2.	<p><b>Аспирация/экстракция сперматозоидов из яичка (ТЕСА/ТЕСЕ):</b> Хирургическое вмешательство, включающее одну или более биопсий яичка или аспираций иглой с целью получения сперматозоидов для ЭКО и/или ИКСИ.</p>	<p><b>Testicular sperm aspiration/extraction (TESA/TESE):</b> A surgical procedure involving one or more testicular biopsies or needle aspirations to obtain sperm for use in IVF and/or ICSI.</p>
3.	<p><b>Группа риска «бедного овариального ответа» на стимуляцию в программах ВРТ:</b> Группу риска составляют женщины, у которых имеются как минимум 2 из следующих 3 признаков:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. возраст старше 40 лет;</li> <li>2. «бедный» ответ яичников на стимуляцию в анамнезе (3 и менее ооцитов при стандартной/обычной стимуляции с целью получения более 3 ооцитов);</li> <li>3. сниженный овариальный резерв (5-7 антральных фолликулов, АМГ 0,5-1,1 нг/мл (Болонские критерии), или другие критерии, принятые как стандартные для конкретной популяции).</li> </ol>	<p><b>Poor ovarian responder (POR) in assisted reproductive technology:</b> A woman treated with ovarian stimulation for ART, in which at least two of the following features are present: (1) Advanced maternal age (<math>\geq 40</math> years); (2) A previous poor ovarian response (<math>\leq 3</math> oocytes with a conventional stimulation protocol aimed at obtaining more than three oocytes); and, (3) An abnormal ovarian reserve test (i.e. antral follicle count 5–7 follicles or anti-Mullerian hormone 0.5–1.1 ng/ml (Bologna criteria); or other reference values obtained from a standardized reference population.)</p>
4.	<p><b>«Бедный» ответ яичников на стимуляцию:</b> Состояние, при котором получено менее четырех фолликулов или ооцитов после овариальной стимуляции, с целью получения большего числа ооцитов.</p>	<p><b>Poor ovarian response (POR) to ovarian stimulation:</b> A condition in which fewer than four follicles and/or oocytes are developed/obtained following ovarian stimulation with the intention of obtaining more follicles and oocytes.</p>
5.	<p><b>Бесплодие (клиническое определение):</b> Заболевание, характеризующееся невозможностью достичь клинической беременности после 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции вследствие нарушения способности субъекта к репродукции, либо индивидуальной, либо совместно с его/ее</p>	<p><b>Infertility (clinical definition):</b> A disease characterized by the failure to establish a clinical pregnancy after 12 months of regular, unprotected sexual intercourse or due to an impairment of a person's capacity to reproduce either as an individual or with his/her partner. Fertility interventions may be initiated in</p>

	партнером. Вмешательства по поводу бесплодия могут быть начаты и ранее 1 года, основываясь на данных медицинского, сексуального и репродуктивного анамнеза, возраста, данных физикального обследования и диагностических тестов. Бесплодие – это заболевание, которое характеризуется наличием препятствия к реализации репродуктивной функции.	less than 1 year based on medical, sexual and reproductive history, age, physical findings and diagnostic testing. Infertility is a disease, which generates disability as an impairment of function.
6.	<b>Биохимическая беременность:</b> Беременность, диагностированная только путем определения бета-ХГЧ в сыворотке крови или в моче.	<b>Biochemical pregnancy:</b> A pregnancy diagnosed only by the detection of beta hCG in serum or urine.
7.	<b>Бластоциста:</b> Стадия преимплантационного развития эмбриона, которая наступает примерно на 5-6 сутки после ЭКО или ИКСИ. Бластоциста содержит заполненную жидкостью центральную полость (бластоцеле), наружный слой клеток (трофэктодерма) и внутреннюю группу клеток (внутренняя клеточная масса).	<b>Blastocyst:</b> The stage of preimplantation embryo development that occurs around day 5–6 after insemination or ICSI. The blastocyst contains a fluid filled central cavity (blastocoele), an outer layer of cells (trophectoderm) and an inner group of cells (inner cell mass).
8.	<b>Витрификация:</b> Процедура сверхбыстрой криоконсервации, при которой вода в клетке из жидкого состояния переходит в твердое стеклоподобное тело без формирования кристаллов льда.	<b>Vitrification:</b> An ultra-rapid cryopreservation procedure that prevents ice formation within a cell whose aqueous phase is converted to a glass-like solid.
9.	<b>Внутриматочная инсеминация:</b> Процедура, во время которой обработанная в лабораторных условиях сперма вводится в полость матки с целью достижения беременности.	<b>Intra-uterine insemination:</b> A procedure in which laboratory processed sperm are placed in the uterus to attempt a pregnancy.
10	<b>Внутришеечная/ интрацервикальная инсеминация:</b> Процедура, во время которой обработанная в лабораторных условиях сперма помещается в цервикальный канал матки с целью достижения беременности.	<b>Intra-cervical insemination:</b> A procedure in which laboratory processed sperm are placed in the cervix to attempt a pregnancy.
11	<b>Врожденные аномалии:</b> Структурные или функциональные нарушения, которые происходят во время внутриутробной жизни и могут быть диагностированы пренатально, при рождении или позже в течение жизни. Врожденные аномалии могут быть обусловлены дефектами одного гена, хромосомными нарушениями, мультифакторной предрасположенностью, воздействием тератогенов окружающей среды и недостаточностью микронутриентов. Следует указывать время выявления аномалии.	<b>Congenital anomalies:</b> Structural or functional disorders that occur during intra-uterine life and can be identified prenatally, at birth or later in life. Congenital anomalies can be caused by single gene defects, chromosomal disorders, multifactorial inheritance, environmental teratogens and micronutrient deficiencies. The time of identification should be reported.

12	<p><b>Вспомогательная репродукция / Репродукция с медицинской помощью (ВР/MAR):</b> Репродукция, осуществляемая посредством различных вмешательств, процедур, хирургических вмешательств и технологий с целью лечения различных форм нарушений фертильности и бесплодия. Вмешательства включают индукцию овуляции, овариальную стимуляцию, все процедуры ВРТ, трансплантацию матки, внутриматочную, интрацервикальную и интравагинальную инсеминацию спермой мужа/партнера или донора.</p>	<p><b>Medically assisted reproduction (MAR):</b> Reproduction brought about through various interventions, procedures, surgeries and technologies to treat different forms of fertility impairment and infertility. These include ovulation induction, ovarian stimulation, ovulation triggering, all ART procedures, uterine transplantation and intra-uterine, intracervical and intravaginal insemination with semen of husband/partner or donor.</p>
13	<p><b>Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ):</b> Все манипуляции in vitro с ооцитами, сперматозоидами или эмбрионами человека с целью репродукции. Эти вмешательства включают в себя, но не ограничиваются перечисляемыми: ЭКО, перенос эмбриона (ПЭ), интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоида (ИКСИ), биопсию эмбриона, преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ), вспомогательный хетчинг, криоконсервацию гамет и эмбрионов, донорство спермы, ооцитов и эмбрионов, циклы с женщиной, вынашивающей беременность. Таким образом, искусственная инсеминация не относится к ВРТ и не включается в отчеты ВРТ (относится к группе вспомогательной репродукции – ВР).</p> <p><b>Комментарии. Важно!</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Искусственная инсеминация не относится к ВРТ.</li> <li>2. Пункция яичников / аспирация фолликулов является обязательной составляющей программ ЭКО и ИКСИ.</li> <li>3. Операции по получению сперматозоидов относятся к ВРТ.</li> </ol>	<p><b>Assisted reproductive technology (ART):</b> All interventions that include the in vitro handling of both human oocytes and sperm or of embryos for the purpose of reproduction. This includes, but is not limited to, IVF and embryo transfer ET, intracytoplasmic sperm injection ICSI, embryo biopsy, preimplantation genetic testing PGT, assisted hatching, gamete intrafallopian transfer GIFT, zygote intrafallopian transfer, gamete and embryo cryopreservation, semen, oocyte and embryo donation, and gestational carrier cycles. Thus, ART does not, and ART-only registries do not, include assisted insemination using sperm from either a woman’s partner or a sperm donor. (See broader term, medically assisted reproduction, MAR).</p>
14	<p><b>Вспомогательный хетчинг:</b> Микроманипуляция в рамках ВРТ, во время которой блестящую оболочку эмбриона перфорируют химически, механически, с помощью лазера или ферментативно.</p>	<p><b>Assisted hatching</b> An ART procedure in which the zona pellucida of an embryo is either thinned or perforated by chemical, mechanical or laser methods.</p>
15	<p><b>Гестационный возраст:</b> Возраст эмбриона или плода, высчитанный с помощью акушерской методики посредством экспертизы, которая может включать</p>	<p><b>Gestational age:</b> The age of an embryo or fetus calculated by the best obstetric estimate determined by assessments which may include early ultrasound and</p>

	<p>ультразвуковое исследование на ранних сроках, дату последней менструации и/или данные перинатального периода. В случае ВРТ гестационный возраст вычисляют путем добавления 2 недель (14 дней) к числу полных недель с момента оплодотворения. Обратите внимание: для циклов переноса замороженных-оттаянных эмбрионов предполагаемую дату оплодотворения вычисляют путем вычитания суммарного числа дней, когда эмбрион находился в культуральной среде до криоконсервации и после оттаивания/размораживания, из даты переноса в цикле криопереноса</p>	<p>the date of the last menstrual period and/or perinatal details. In the case of ART, it is calculated by adding two weeks (14 days) to the number of completed weeks since fertilization. Note: For frozen-thawed embryo transfer (FET) cycles, an estimated date of fertilization is computed by subtracting the combined number of days an embryo was in culture pre-cryopreservation and post-thaw/-warm, from the transfer date of the FET cycle.</p>
16	<p><b>Донорство эмбрионов (для репродукции):</b> Цикл ВРТ, который состоит из переноса в полость матки или в маточную трубу женщины-реципиента эмбрионов, полученных из гамет, не принадлежащих женщине-реципиенту и ее партнеру.</p>	<p><b>Embryo donation (for reproduction):</b> An ART cycle, which consists of the transfer of an embryo to the uterus or Fallopian tube of a female recipient, resulting from gametes that did not originate from the female recipient or from her male partner, if present.</p>
17	<p><b>Зигота:</b> Одна клетка, получившаяся в результате оплодотворения зрелого ооцита сперматозоидом и до завершения первого митотического деления.</p>	<p><b>Zygote:</b> A single cell resulting from fertilization of a mature oocyte by a spermatozoon and before completion of the first mitotic division.</p>
18	<p><b>Избыточный ответ яичника:</b> Чрезмерный ответ на стимуляцию яичников, характеризующийся наличием большего количества фолликулов, чем предполагалось. В целом, более 20 фолликулов размером &gt; 12 мм и/или более 20 ооцитов, полученных в результате овариальной стимуляции, считают избыточным ответом, но эти значения адаптируют к этническим и другим особенностям.</p>	<p><b>Excessive ovarian response:</b> An exaggerated response to ovarian stimulation characterized by the presence of more follicles than intended. Generally, more than 20 follicles &gt;12 mm in size and/or more than 20 oocytes collected following ovarian stimulation are considered excessive, but these numbers are adaptable according to ethnic and other variables.</p>
19	<p><b>Имплантация:</b> Прикрепление и последующее проникновение освобожденной от блестящей оболочки бластоцисты в эндометрий, но, если это происходит при эктопической беременности, то в ткань вне полости матки. Этот процесс начинается на 5 – 7 день после оплодотворения ооцита, и обычно приводит к образованию плодного яйца.</p>	<p><b>Implantation:</b> The attachment and subsequent penetration by a zona-free blastocyst into the endometrium, but when it relates to an ectopic pregnancy, into tissue outside the uterine cavity. This process starts 5 to 7 days after fertilization of the oocyte usually resulting in the formation of a gestation sac.</p>
20	<p><b>Индукция овуляции (ИО):</b> Фармакологическая терапия у женщины с ановуляцией или олигоовуляцией с целью формирования нормальных овуляторных циклов.</p>	<p><b>Ovulation Induction (OI):</b> Pharmacological treatment of women with anovulation or oligo-ovulation with the intention of inducing normal ovulatory cycles.</p>

21	<p><b>Искусственная редукция эмбриона/плода:</b> Вмешательство с целью уменьшения числа плодных яиц или эмбрионов/плодов при многоплодной беременности.</p>	<p><b>Induced embryo/fetal reduction</b> An intervention intended to reduce the number of gestational sacs or embryos/fetuses in a multiple gestation.</p>
22	<p><b>Инсеминация:</b> Введение спермы женщине естественным или искусственным способом.</p> <p><b>Комментарий.</b>  <a href="https://en.oxforddictionaries.com/definition/insemination">https://en.oxforddictionaries.com/definition/insemination</a></p>	<p><b>Insemination:</b> The introduction of semen into a woman or a female animal by natural or artificial means.</p>
23	<p><b>Инъекция сперматозоида в цитоплазму (ИКСИ):</b> Процедура, во время которой один сперматозоид вводят в цитоплазму ооцита.</p>	<p><b>IntraCytoplasmic Sperm Injection (ICSI):</b> A procedure in which a single spermatozoon is injected into the oocyte cytoplasm.</p>
24	<p><b>Искусственный аборт:</b> Преднамеренное прерывание маточной беременности посредством медикаментозного, хирургического или неспецифического вмешательства. (См. искусственная редукция эмбриона/плода).</p> <p><b>Комментарий.</b> <i>Срок беременности не уточнен. Следует ориентироваться на определение срока родов (с 22 недель).</i></p>	<p><b>Induced abortion:</b> Intentional loss of an intrauterine pregnancy, through intervention by medical, surgical or unspecified means. (See induced embryo/fetal reduction).</p>
25	<p><b>Клиническая беременность с сердечной деятельностью плода:</b> Беременность, диагностированная на основании регистрации сердечной деятельности хотя бы одного плода ультразвукографическим или клиническим методом.</p>	<p><b>Clinical pregnancy with fetal heart beat:</b> A pregnancy diagnosed by ultrasonographic or clinical documentation of at least one fetus with a discernible heartbeat.</p>
26	<p><b>Клиническая беременность:</b> Беременность, диагностированная путем визуализации при ультразвуковом исследовании одного или более плодных яиц, или наличия достоверных клинических признаков беременности. Кроме маточной беременности, включает клинически подтвержденную эктопическую беременность.</p>	<p><b>Clinical pregnancy:</b> A pregnancy diagnosed by ultrasonographic visualization of one or more gestational sacs or definitive clinical signs of pregnancy. In addition to intra-uterine pregnancy, it includes a clinically documented ectopic pregnancy.</p>
27	<p><b>Контролируемая овариальная стимуляция</b> заменена на «<b>Овариальная стимуляция</b>».</p>	<p><b>Controlled ovarian stimulation (COS) for ART</b> changed on <b>Ovarian stimulation (OS).</b></p>
28	<p><b>Криоконсервация:</b> Процесс медленного замораживания или витрификации для сохранения биологического материала (например, гамет, зигот, эмбрионов на стадии дробления, бластоцист или ткани гонад) при экстремально низких температурах.</p>	<p><b>Cryopreservation:</b> The process of slow freezing or vitrification to preserve biological material (e.g. gametes, zygotes, cleavage-stage embryos, blastocysts or gonadal tissue) at extreme low temperature.</p>



29	<p><b>Кумулятивная частота родов на начатый цикл/пункцию с рождением минимум одного живого ребенка:</b> Количество родов, рассчитанное на 100 начатых циклов с овариальной стимуляцией в программах ВРТ (на цикл) или с пункцией (на пункцию), в которых перенесены свежие и/или размороженные эмбрионы (до тех пор, пока не произойдут одни роды с рождением живого ребенка, или до тех пор, пока не будут использованы все эмбрионы, независимо от того, что произойдет первым). Роды одним плодом, двойней или другие роды большим количеством плодов регистрируют как одни роды. При отсутствии полных данных, кумулятивную частоту родов часто оценивают приблизительно.</p>	<p><b>Cumulative delivery rate per aspiration/initiated cycle with at least one live birth:</b> The number of deliveries with at least one live birth resulting from one initiated or aspirated ART cycle, including all cycles in which fresh and/or frozen embryos are transferred, until one delivery with a live birth occurs or until all embryos are used, whichever occurs first. The delivery of a singleton, twin, or other multiples is registered as one delivery. In the absence of complete data, the cumulative delivery rate is often estimated.</p>
30	<p><b>Медленное замораживание:</b> Процедура криоконсервации, при которой температура клеток снижается постепенно с физиологической (или комнатной) до экстремально низкой, при этом скорость охлаждения контролируется компьютером.</p>	<p><b>Slow-freezing:</b> A cryopreservation procedure in which the temperature of the cell(s) is lowered in a step-wise fashion, typically using a computer controlled rate, from physiological (or room) temperature to extreme low temperature.</p>
31	<p><b>Микроманипуляции при ВРТ:</b> Процедуры ВРТ, выполняемые на сперматозоидах, яйцеклетках и эмбрионах; самыми распространенными микроманипуляциями в ВРТ являются ИКСИ, вспомогательный хетчинг, и биопсия гамет или эмбрионов для ПГТ.</p>	<p><b>Micromanipulation in ART:</b> A micro-operative ART procedure performed on sperm, egg or embryo; the most common ART micromanipulation procedures are ICSI, assisted hatching and gamete or embryo biopsy for PGT.</p>
32	<p><b>Микрохирургическая аспирация/экстракция сперматозоидов из придатка яичка (МЕСА/МЕСЕ):</b> Хирургическая процедура, выполняемая с помощью операционного микроскопа с целью получения сперматозоидов из придатка яичка у мужчины с обструктивной азооспермией. При отсутствии оптического увеличения любая хирургическая процедура по извлечению сперматозоидов из придатка яичка также должна быть зарегистрирована как МЕСЕ.</p>	<p><b>Microsurgical epididymal sperm aspiration/extraction (MESA/MESE):</b> A surgical procedure performed with the assistance of an operating microscope to retrieve sperm from the epididymis of men with obstructive azoospermia. In the absence of optical magnification, any surgical procedure to retrieve sperm from the epididymis should also be registered as MESE.</p>
33	<p><b>Микрохирургическая экстракция сперматозоида из яичка (микроТЕСЕ):</b> Хирургическая процедура с использованием операционного микроскопа для</p>	<p><b>Microdissection testicular sperm extraction (MicroTESE):</b> A surgical procedure using an operating</p>

	визуализации семенных канальцев, которые могут содержать сперматозоиды, подходящие для экстракции с целью проведения ЭКО и/или ИКСИ.	microscope to identify seminiferous tubules that may contain sperm to be extracted for IVF and/or ICSI.
34	<b>Многоплодная беременность с большим числом плодов:</b> Беременность тремя или более эмбрионами или плодами.	<b>High-order multiple gestation:</b> A pregnancy with three or more embryos or fetuses.
35	<b>Многоплодная беременность:</b> Беременность более чем одним эмбрионом или плодом.	<b>Multiple gestation/birth:</b> A pregnancy with more than one embryo or fetus.
36	<b>Модифицированный естественный цикл:</b> Процедура ВРТ, при которой один или более ооцитов получают из яичников в течение естественного менструального цикла. Фармакологические препараты вводят с целью блокирования спонтанного выброса ЛГ и/или индукции финального созревания ооцита.	<b>Modified natural cycle:</b> An ART procedure in which one or more oocytes are collected from the ovaries during a spontaneous menstrual cycle. Pharmacological compounds are administered with the sole purpose of blocking the spontaneous LH surge and/or inducing final oocyte maturation.
37	<b>Мягкая стимуляция яичников для ЭКО:</b> Протокол, в котором яичники стимулируют гонадотропинами и/или другими фармакологическими препаратами с целью преднамеренного ограничения числа ооцитов в результате стимуляции для ЭКО.  <b>Комментарий.</b> <i>Отсутствуют ограничения по числу фолликулов.</i>	<b>Mild ovarian stimulation for IVF:</b> A protocol in which the ovaries are stimulated with gonadotropins, and/or other pharmacological compounds, with the intention of limiting the number of oocytes following stimulation for IVF.
38	<b>Начатый цикл репродукции с медицинской помощью (иМАР):</b> Цикл, в котором женщине проводится овариальная стимуляция или в котором осуществляется ультразвуковой мониторинг для искусственной инсеминации либо для пункции фолликулов, или для циклов с использованием размороженных яйцеклеток либо для переноса размороженных эмбрионов (РЭ).	<b>Initiated medically assisted reproduction cycle (iMAR):</b> A cycle in which the woman receives specific medication for ovarian stimulation or in which cycle monitoring is carried out with the intention to treat, irrespective of whether or not insemination is performed, follicular aspiration is attempted in an ovarian stimulation cycle or whether egg(s) or embryo(s) are thawed or transferred in a frozen embryo transfer (FET) cycle.
39	<b>Незрелый ооцит:</b> Ооцит в профазе мейоза I (т.е. ооцит на стадии зародышевого пузырька (стадия GV - germinal vesicle).	<b>Immature oocyte:</b> An oocyte at prophase of meiosis I, (i.e. an oocyte at the germinal vesicle (GV)-stage.).
40	<b>Неразвивающаяся/замершая беременность:</b> Спонтанная потеря клинической беременности до 22 полных недель беременности, при которой у эмбриона(ов) или плода(ов) нет признаков жизни и не произошло его/их спонтанного рассасывания или изгнания из матки.	<b>Missed spontaneous abortion/missed miscarriage:</b> Spontaneous loss of a clinical pregnancy before 22 completed weeks of gestational age, in which the embryo(s) or fetus(es) is/are nonviable and is/are not spontaneously absorbed or expelled from the uterus.
41	<b>Овариальная стимуляция/стимуляция яичников (ОС):</b> Фармакологическая	<b>Ovarian stimulation (OS):</b> Pharmacological treatment with the

	терапия с целью индуцировать развитие фолликулов в яичниках. Ее можно использовать для двух целей: 1) для запланированного полового контакта или инсеминации; 2) при ВРТ, для получения нескольких ооцитов при пункции фолликулов.	intention of inducing the development of ovarian follicles. It can be used for two purposes: 1) for timed intercourse or insemination; 2) in ART, to obtain multiple oocytes at follicular aspiration.
42	<b>Овариальный резерв:</b> Термин, обычно используемый для указания числа и/или качества ооцитов, отражающий способность к репродукции. Овариальный резерв можно оценить с помощью следующих параметров: возраст женщины; количество антральных фолликулов при ультразвуковом исследовании; уровень антимюллера гормона; уровень фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола; ответ на стимуляцию гонадотропинами, и оценка ооцитов и/или эмбрионов во время программы ВРТ, основанная на числе, морфологии или генетической оценке ооцитов и/или эмбрионов.	<b>Ovarian reserve:</b> A term generally used to indicate the number and/or quality of oocytes, reflecting the ability to reproduce. Ovarian reserve can be assessed by any of several means. They include: female age; number of antral follicles on ultrasound; anti-Mullerian hormone levels; follicle stimulating hormone and estradiol levels; response to gonadotropin stimulation, and oocyte and/or embryo assessment during an ART procedure, based on number, morphology or genetic assessment of the oocytes and/or embryos.
43	<b>Оплодотворение in vitro (IVF - ЭКО):</b> Последовательность манипуляций, включающая экстракорпоральное оплодотворение яйцеклетки. Оно включает классическую инсеминацию in vitro и ИКСИ.  <i>Комментарий. Здесь ЭКО и ИКСИ описаны как методы оплодотворения ооцитов вне организма. Но эти же термины применяются к программам, которые входят в отчеты Регистров РАРЧ, ESHRE, ICMART.</i>	<b>In vitro fertilization (IVF):</b> A sequence of procedures that involves extracorporeal fertilization of gametes. It includes conventional in vitro insemination and ICSI.
44	<b>Оплодотворение:</b> Последовательность биологических процессов, начиная с проникновения сперматозоида в зрелый ооцит с последующим формированием пронуклеусов.	<b>Fertilization:</b> A sequence of biological processes initiated by entry of a spermatozoon into a mature oocyte followed by formation of the pronuclei.
45	<b>Отмененный цикл ВРТ:</b> Цикл ВРТ, в котором с целью лечения были начаты стимуляция яичников или мониторинг, но не произведена пункция фолликулов, или в случае, когда не состоялся перенос размороженного эмбриона.	<b>Canceled ART cycle:</b> An ART cycle in which ovarian stimulation or monitoring has been initiated with the intention to treat, but which did not proceed to follicular aspiration or in the case of a thawed or warmed embryo did not proceed to embryo transfer.
46	<b>Перекрут яичника:</b> Частичный или полный поворот сосудистой ножки яичника, который вызывает затруднение кровотока в	<b>Ovarian torsion:</b> the partial or complete rotation of the ovarian vascular pedicle that causes obstruction to ovarian blood

	яичнике, что потенциально может привести к некрозу его ткани.	flow, potentially leading to necrosis of ovarian tissue.
47	<b>Перенос двух эмбрионов (ДЕТ):</b> Перенос двух эмбрионов в процедуре ВРТ. Он может быть селективным (еДЕТ) при наличии более двух эмбрионов хорошего качества для переноса	<b>Double embryo transfer (DET):</b> The transfer of two embryos in an ART procedure. This may be elective (eDET) when more than two embryos of sufficient quality for transfer are available.
48	<b>Перенос цитоплазмы:</b> Процедура, которая может быть выполнена на разных стадиях развития ооцита с целью дополнения или замещения различного количества цитоплазмы цитоплазмой донорской яйцеклетки.	<b>Cytoplasmic transfer:</b> A procedure that can be performed at different stages of an oocyte's development to add to or replace various amounts of cytoplasm from a donor egg.
49	<b>Перенос эмбриона (ПЭ):</b> Введение в полость матки эмбриона на любой стадии развития эмбриона с 1 по 7 день после ЭКО или ИКСИ. Эмбрионы с 1 по 3 день развития могут быть также перенесены в маточную трубу.	<b>Embryo transfer (ET):</b> Placement into the uterus of an embryo at any embryonic stage from day 1 to day 7 after IVF or ICSI. Embryos from day 1 to day three can also be transferred into the Fallopian tube.
50	<b>Плод:</b> Стадии развития организма с 8 полных недель после оплодотворения (эквивалентно 10 неделям беременности) до конца беременности.	<b>Fetus:</b> The stages of development of an organism from eight completed weeks of fertilization (equivalent to 10 weeks of gestational age) until the end of pregnancy.
51	<b>Плодное яйцо:</b> Жидкостная структура, соответствующая ранним срокам беременности, которая может располагаться внутри или, в случае эктопической беременности, вне полости матки.	<b>Gestational sac:</b> A fluid-filled structure associated with early pregnancy, which may be located inside or, in the case of an ectopic pregnancy, outside the uterus.
52	<b>Повторные неудачные попытки переноса эмбрионов («свежих» или размороженных).</b> Как диагноз и обоснование к изменению программы ВРТ устанавливается в случае: 3 эпизодов у женщин моложе 35 лет, 2 – у женщин 35 лет и старше.  <b>Комментарий.</b> <i>Данного термина нет в Глоссарии.</i>	<b>Repeated implantation failure (RIF)</b> is diagnosed when good-quality embryos repeatedly fail to implant after transfer in several IVF treatment cycles. [Simon A Laufer N. Repeated implantation failure: clinical approach. Fertil Steril 2012; №97 (5):1039-43].
53	<b>Поддержка лютеиновой фазы</b> – гормональная поддержка лютеиновой фазы, обычно препаратами прогестерона.	<b>Luteal phase support</b> - hormonal supplementation in the luteal phase, usually progesterone.
54	<b>Преждевременные роды:</b> Роды после 22 недель и до 37 полных недель беременности.	<b>Preterm birth:</b> A birth that takes place after 22 weeks and before 37 completed weeks of gestational age.
55	<b>Преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ):</b> Тест, выполняемый для анализа ДНК ооцитов (полярных телец) или эмбрионов (на стадии дробления или	<b>Preimplantation genetic testing (PGT):</b> A test performed to analyze the DNA from oocytes (polar bodies) or embryos (cleavage stage or blastocyst) for HLA-

	<p>бластоцисты) для HLA-типирования или для определения генетических аномалий. Он включает: ПГТ на анеуплоидии (ПГТ-А); ПГТ на моногенные заболевания/дефекты одного гена (ПГТ-М); и ПГТ на хромосомные структурные перестройки (ПГТ-СП).</p>	<p>typing or for determining genetic abnormalities. These include: PGT for aneuploidies (PGT-A); PGT for monogenic/single gene defects (PGT-M); and PGT for chromosomal structural rearrangements (PGT-SR).</p>
56	<p><b>Привычный спонтанный аборт/выкидыш:</b> Спонтанная потеря двух и более клинических беременностей до 22 полных недель беременности.</p>	<p><b>Recurrent spontaneous abortion/miscarriage:</b> The spontaneous loss of two or more clinical pregnancies prior to 22 completed weeks of gestational age.</p>
57	<p><b>Репродуктивная хирургия:</b> Оперативные вмешательства, выполняемые для диагностики, сохранения, коррекции и/или улучшения репродуктивной функции мужчины или женщины. В этот термин также включено хирургическое вмешательство с целью контрацепции (лигирование труб и/или вазэктомия).</p>	<p><b>Reproductive surgery:</b> Surgical procedures performed to diagnose, conserve, correct and/or improve reproductive function in either men or women. Surgery for contraceptive purposes, such as tubal ligation and vasectomy, are also included within this term.</p>
58	<p><b>Роды большим числом плодов:</b> Полное изгнание или извлечение из матери трех или более плодов, после 22 полных недель беременности, независимо от того, живые они при рождении или мертворожденные.</p>	<p><b>High-order multiple births:</b> The complete expulsion or extraction from their mother of three or more fetuses, after 22 completed weeks of gestational age, irrespective of whether they are live births or stillbirths.</p>
59	<p><b>Роды живым ребенком:</b> Полное изгнание или извлечение из женщины продукта оплодотворения после 22 полных недель беременности, который, после отделения от матери, дышит или проявляет любые другие признаки жизни, такие как сердцебиение, пульсация пуповины или определенные движения произвольной мускулатуры, независимо от того, пересечена ли пуповина или прикреплена ли плацента. Можно использовать массу тела 500 г и более, если неизвестен гестационный возраст. Рождение живого ребенка относится к отдельному новорожденному; например, при родах двойней имеется два рождения живого ребенка.</p>	<p><b>Live birth:</b> The complete expulsion or extraction from a woman of a product of fertilization, after 22 completed weeks of gestational age; which, after such separation, breathes or shows any other evidence of life, such as heart beat, umbilical cord pulsation or definite movement of voluntary muscles, irrespective of whether the umbilical cord has been cut or the placenta is attached. A birth weight of 500 grams or more can be used if gestational age is unknown. Live births refer to the individual newborn; for example, a twin delivery represents two live births..</p>
60	<p><b>Роды:</b> Полное изгнание или извлечение из женщины одного плода или более после хотя бы 22 полных недель беременности, независимо от того, живые они при рождении или мертворожденные. Роды как одного новорожденного, так и нескольких рассматривают как одни роды. Если рождается более одного новорожденного, то обычно такие роды регистрируют как роды</p>	<p><b>Delivery:</b> The complete expulsion or extraction from a woman of one or more fetuses, after at least 22 completed weeks of gestational age, irrespective of whether they are live births or stillbirths. A delivery of either a single or multiple newborn is considered as one delivery. If more than one newborn is delivered, it is often recognized as a delivery with</p>

	с несколькими рождениями.	multiple births.
61	<b>Селективный перенос одного эмбриона (eSET):</b> Перенос одного (единственного) эмбриона, выбранного из когорты имеющихся эмбрионов.	<b>Elective single embryo transfer (eSET):</b> The transfer of one (a single) embryo selected from a larger cohort of available embryos.
62	<b>Селективный перенос эмбриона:</b> Перенос одного или более эмбрионов, выбранных из когорты имеющихся эмбрионов.	<b>Elective embryo transfer:</b> The transfer of one or more embryos, selected from a larger cohort of available embryos.
63	<b>Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ):</b> Чрезмерный системный ответ на стимуляцию яичников, характеризующийся широким спектром клинических и лабораторных проявлений. Может быть классифицирован как легкий, умеренный или тяжелый, в соответствии со степенью напряженности асцита, увеличения яичников и дыхательных, гемодинамических и метаболических осложнений.	<b>Ovarian Hyper Stimulation Syndrome (OHSS):</b> An exaggerated systemic response to ovarian stimulation characterized by a wide spectrum of clinical and laboratory manifestations. It may be classified as mild, moderate or severe according to the degree of abdominal distention, ovarian enlargement and respiratory, hemodynamic and metabolic complications.
64	<b>Синдром гиперстимуляции яичников тяжелой степени (СГЯ):</b> Системный ответ в результате стимуляции яичников, который характеризуется тяжестью и дискомфортом в области живота и/или такими симптомами как: асцит, гемоконцентрация (Hct > 45) и/или другие серьезные биохимические отклонения, требующие госпитализации для наблюдения и/или медицинских вмешательств (парацентез, другие).	<b>Severe Ovarian Hyper Stimulation Syndrome (severe OHSS):</b> A systemic response as a result of ovarian stimulation interventions that is characterized by severe abdominal discomfort and/or other symptoms of ascites, hemoconcentration (Hct > 45) and/or other serious biochemical abnormalities requiring hospitalization for observation and/or for medical intervention (paracentesis, other).
65	<b>Низкий овариальный резерв:</b> Термин, используемый обычно для указания на сниженное число и/или сниженное качество ооцитов настолько, что снижена способность к репродукции. (См. овариальный резерв.)	<b>Diminished ovarian reserve:</b> A term generally used to indicate a reduced number and/or reduced quality of oocytes, such that the ability to reproduce is decreased. (See ovarian reserve.)
66	<b>Созревание in vitro (IVM):</b> Последовательность лабораторных манипуляций, обеспечивающая экстракорпоральное созревание незрелых ооцитов до зрелых, которые способны к оплодотворению и имеют потенциал к развитию в эмбрионы.	<b>In vitro maturation (IVM):</b> A sequence of laboratory procedures that enable extracorporeal maturation of immature oocytes into fully mature oocytes that are capable of being fertilized with potential to develop into embryos.
67	<b>Спонтанная редукция/исчезновение плодного яйца (яиц):</b> Спонтанное исчезновение одного или более плодного яйца с или без эмбриона или плода при многоплодной беременности, подтвержденное с помощью	<b>Vanishing sac(s) or embryo(s):</b> spontaneous disappearance of one or more gestational sacs or embryos in an ongoing pregnancy, documented by ultrasound.

	ультразвукового исследования.	
68	<b>Срочные роды:</b> Рождение, произошедшее между 37 и 42 полными неделями беременности.	<b>Full-term birth:</b> A birth that takes place between 37 and 42 completed weeks of gestational age.
69	<b>Суррогатная мать:</b> Женщина, которая вынашивает беременность по договоренности, что она передаст ребенка predetermined(ому) родителям(ю). Гаметы могут быть получены от predetermined(ого) родителей(я) и/или от третьего лица (или лиц).  <b>Комментарий.</b> Термин «Суррогатная мать» входит в законодательные и подзаконные акты РФ. В отечественной лексике используется термин «Потенциальные родители»	<b>Gestational carrier (surrogate):</b> A woman who carries a pregnancy with an agreement that she will give the offspring to the intended parent(s). Gametes can originate from the intended parent(s) and/or a third party (or parties). This replaces the term 'surrogate'.
70	<b>Триггирование созревания ооцитов:</b> Вмешательство in vitro или in vivo, направленное на возобновление мейоза в ооците с целью его созревания (т.е. стадии метафазы II).	<b>Oocyte maturation triggering:</b> An intervention intended to induce an oocyte in vitro or in vivo to resume meiosis to reach maturity (i.e. to reach metaphase II).
71	<b>Хетчинг:</b> Процесс, с помощью которого эмбрион на стадии бластоцисты выходит из блестящей оболочки и, в итоге, окончательно освобождается от нее.	<b>Hatching:</b> The process by which an embryo at the blastocyst stage extrudes out of, and ultimately separates from, the zona pellucida.
72	<b>Цикл с донорскими ооцитами:</b> Цикл ВРТ, в котором ооциты получают у донора яйцеклеток для репродуктивных целей или исследований.	<b>Oocyte donation cycle:</b> An ART cycle in which oocytes are collected from an egg donor for reproductive purposes or research.
73	<b>Цикл с криоконсервацией всех эмбрионов:</b> Цикл ВРТ, в котором после аспирации ооцитов все ооциты и/или эмбрион криоконсервированы, и в этом цикле женщине не перенесли эмбрионы.	<b>Freeze-all cycle:</b> An ART cycle in which, after oocyte aspiration, all oocytes and/or embryos are cryopreserved and no embryos are transferred to a woman in that cycle.
74	<b>Цикл переноса размороженного эмбриона (РЭ):</b> Программа ВРТ, во время которой цикл мониторинга проводят с целью переноса женщине замороженных-размороженных или витрифицированных-размороженных эмбрионов(а) /бластоцист(ы). Примечание: цикл переноса размороженного эмбриона начинается, когда назначают специфическую медикаментозную подготовку или начинают цикл мониторинга у женщины-реципиента с целью переноса эмбриона.  <b>Комментарий.</b> В отчетах Регистра РАРЧ существует аббревиатура для программ переноса размороженных эмбрионов.	<b>Frozen/thawed embryo transfer cycle (FET):</b> An ART procedure in which cycle monitoring is carried out with the intention of transferring to a woman, frozen/thawed or vitrified/warmed embryo(s)/ blastocyst(s). Note: A FET cycle is initiated when specific medication is provided or cycle monitoring is started in the female recipient with the intention to transfer an embryo.

75	<b>Цикл переноса эмбриона:</b> Цикл ВРТ, в котором один или более свежих или замороженных/ оттаянных эмбрионов на стадии дробления или бластоцисты переносят в полость матки или маточную трубу.	<b>Embryo transfer cycle:</b> An ART cycle in which one or more fresh or frozen/thawed embryos at cleavage or blastocyst stage are transferred into the uterus or Fallopian tube.
76	<b>Цикл с размороженным ооцитом:</b> Процедура ВРТ, в которой параллельно с мониторингом осуществляется оплодотворение оттаянных/размороженных ооцитов и перенос полученных эмбрионов.	<b>Frozen-thawed oocyte cycle:</b> An ART procedure in which cycle monitoring is carried out with the intention of fertilizing thawed/ warmed oocytes and performing an embryo transfer.
77	<b>Цикл с реципиенткой ооцитов:</b> Цикл ВРТ, в котором женщина получает ооциты от донора для использования в репродуктивных целях.	<b>Oocyte recipient cycle:</b> An ART cycle in which a woman receives oocytes from a donor, or her partner if in a same sex relationship, to be used for reproductive purposes.
78	<b>Цикл с реципиентом спермы:</b> Цикл ВР, в котором для женщины используют сперматозоиды от мужчины, не являющегося ее сексуальным партнером. В отчете регистра ВРТ, такой цикл будет включен в данные о циклах с использованием программы ВРТ.	<b>Sperm recipient cycle:</b> A MAR cycle in which a woman receives spermatozoa from a person who is not her sexually intimate partner. In the case of ART registry data, a sperm recipient cycle would only include data from cycles using ART procedures.
79	<b>Цитоплазматическое созревание:</b> Процесс, во время которого ооцит приобретает способность поддерживать созревание ядра, оплодотворение, формирование пронуклеусов, сингамию и последующее раннее деление дробления вплоть до активации генома эмбриона.	<b>Cytoplasmic maturation:</b> The process during which the oocyte acquires the capacity to support nuclear maturation, fertilization, pronuclei formation, syngamy and subsequent early cleavage divisions until activation of the embryonic genome.
80	<b>Частота имплантации:</b> Отношение числа визуализированных плодных яиц к числу перенесенных эмбрионов (обычно выражается в процентах, %).	<b>Implantation rate:</b> The number of gestational sacs observed divided by the number of embryos transferred (usually expressed as a percentage, %).
81	<b>Частота наступления клинической беременности:</b> Количество клинических беременностей на 100 начатых циклов, циклов с аспирацией или циклов с переносом эмбриона. При предоставлении частоты наступления клинической беременности необходимо указывать, относительно каких циклов она рассчитана (на начатый, на цикл с пункцией фолликулов или на цикл с переносом эмбриона).	<b>Clinical pregnancy rate:</b> The number of clinical pregnancies expressed per 100 initiated cycles, aspiration cycles or embryo transfer cycles. When clinical pregnancy rates are recorded, the denominator (initiated, aspirated or embryo transfer cycles) must be specified.
82	<b>Частота родов живым ребенком:</b> Количество родов, которые закончились рождением хотя бы одного живого ребенка в расчете на 100 циклов (попыток). В случае процедур ВРТ/ВР, это могут быть начатые	<b>Live birth delivery rate:</b> The number of deliveries that resulted in at least one live birth, expressed per 100 cycle attempts. In the case of ART/MAR interventions, they can be initiated cycles, insemination,



	циклы, циклы инсеминации, циклы аспирации или циклы переноса эмбриона. При представлении частоты родов, следует указывать, по отношению к каким циклам она была рассчитана (начатые, инсеминации, аспирации или переноса эмбриона).	aspiration cycles or embryo transfer cycles. When delivery rates are given, the denominator (initiated, inseminated, aspirated or embryo transfer cycles) must be specified.
83	<b>Частота родов после лечения бесплодия в расчете на пациентку:</b> Количество родов с минимум одним живорожденным или мертворожденным, среди 100 пациенток, после указанного времени и после применения всех методов лечения.	<b>Delivery rate after fertility treatment per patient:</b> The number of deliveries with at least one live birth or stillbirth, expressed per 100 patients, after a specified time and following all treatments.
84	<b>Частота родов:</b> Количество родов, рассчитанное на 100 начатых циклов, циклов аспирации или циклов переноса эмбрионов. При указании частоты родов следует уточнять, по отношению к какому циклу она представлена (начатому, с пункцией, циклу переноса эмбрионов). Показатель включает роды, которые привели к рождению одного или более живых детей и/или мертворожденных. Роды одним плодом, двойней или несколькими новорожденными регистрируют как одни роды. Если рождается более одного новорожденного, то обычно такие роды регистрируют как роды с несколькими рожденьями.	<b>Delivery rate:</b> The number of deliveries expressed per 100 initiated cycles, aspiration cycles, or embryo transfer cycles. When delivery rates are recorded, the denominator (initiated, aspirated or embryo transfer cycles) must be specified. It includes deliveries that resulted in the birth of one or more live births and/or stillbirths. The delivery of a singleton, twin or other multiple pregnancy is registered as one delivery. If more than one newborn is delivered, it is often recognized as a delivery with multiple births.
85	<b>Чрезкожная аспирация сперматозоидов из придатка яичка (ПЕСА):</b> Хирургическая процедура, во время которой иглу вводят через кожу в придаток яичка с целью получить сперматозоиды.	<b>Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration (PESA):</b> A surgical procedure in which a needle is introduced percutaneously into the epididymis with the intention of obtaining sperm.
86	<b>ЭКО в естественном цикле:</b> Процедура ВРТ, при которой получают один или более ооцитов из яичников в течение менструального цикла без использования каких-либо фармакологических препаратов.	<b>Natural cycle IVF:</b> An ART procedure in which one or more oocytes are collected from the ovaries during a menstrual cycle without the use of any pharmacological compound.
87	<b>Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО):</b> Последовательность манипуляций, включающая экстракорпоральное оплодотворение ооцитов. Оно включает традиционную инсеминацию in vitro и ИКСИ.  <b>Комментарий.</b> Здесь ИКСИ как один из вариантов оплодотворения вне организма человека, но не как программа в отчетах Регистра РАРЧ, ESHRE, ICMART, в которых она не объединяется с ЭКО.	<b>In vitro fertilization (IVF):</b> A sequence of procedures that involves extracorporeal fertilization of gametes. It includes conventional in vitro insemination and ICSI.

88	<p><b>Эктопическая беременность:</b> Беременность вне полости матки, диагностированная с помощью ультразвукового исследования, при хирургическом вмешательстве или при гистологическом исследовании.</p>	<p><b>Ectopic pregnancy:</b> A pregnancy outside the uterine cavity, diagnosed by ultrasound, surgical visualization or histopathology.</p>
89	<p><b>Эмбрион:</b> Биологический организм, образовавшийся в результате развития зиготы, до 8 полных недель после оплодотворения, что эквивалентно 10 неделям гестационного срока.</p>	<p><b>Embryo:</b> The biological organism resulting from the development of the zygote, until eight completed weeks after fertilization, equivalent to 10 weeks of gestational age.</p>
90	<p><b>Эуплоидия:</b> Состояние, при котором клетка содержит хромосомы в количестве, строго кратном гаплоидному набору; у человека при этом множитель в норме равен двум. Таким образом, нормальный эуплоидный эмбрион является диплоидным.</p>	<p><b>Euploidy:</b> The condition in which a cell has chromosomes in an exact multiple of the haploid number; in the human this multiple is normally two. Thus, a normal embryo that is euploid is also diploid.</p>

#### **0.4 Аннотация**

Методические рекомендации посвящены применению вспомогательных репродуктивных технологий и искусственной инсеминации при лечении бесплодия, криоконсервации гамет, эмбрионов, тканей яичника, яичка и преимплантационному генетическому тестированию.

## I. Вспомогательные репродуктивные технологии

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) представляют собой методы лечения бесплодия, при применении которых отдельные или все этапы зачатия и раннего развития эмбрионов осуществляются вне материнского организма (в том числе с использованием донорских и (или) криоконсервированных половых клеток, тканей репродуктивных органов и эмбрионов, а также суррогатного материнства). Это определение включало в себя ИИ, т.к. метод включает в себя обработку спермы с целью ее капацитации. В вышедших позднее международных словарях терминов ВРТ (Глоссарии)<sup>4</sup> уточнено, что к ВРТ относятся методы, в которых производятся манипуляции вне организма либо с яйцеклетками и сперматозоидами, либо с эмбрионами в целях репродукции. ИИ не относится более к ВРТ. Считая важным унификацию терминов для лучшего взаимопонимания специалистов разных стран и тенденции к международному сотрудничеству, эксперты, работавшие над данными клиническими рекомендациями, приняли решение считать ИИ отдельной технологией, которая в соответствии с Глоссарием 2017 входит в группу программ, объединяемых термином «вспомогательная репродукция (ВР)» - medically assisted reproduction (MAR).

К вспомогательным репродуктивным технологиям относятся программы и методы:

- экстракорпоральное оплодотворение
- инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита
- рассечение оболочки эмбриона (вспомогательный хетчинг)
- донорство спермы
- донорство ооцитов
- донорство эмбрионов
- суррогатное материнство
- криоконсервация гамет, эмбрионов
- преимплантационное генетическое тестирование
- операции по получению сперматозоидов для ИКСИ.

Мужчина и женщина (далее также - пациенты), как состоящие, так и не состоящие в браке, имеют право на применение вспомогательных репродуктивных технологий при наличии обоюдного информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство. Одинокая женщина (далее пациент) также имеет право на применение вспомогательных репродуктивных технологий при наличии ее информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство<sup>5</sup>.

---

<sup>4</sup> Glossary on ART Terminology, ICMART and WHO Revised Glossary on ART Terminology, 2009. Human Reproduction, Vol.24, No.11 pp. 2683–2687, 2009

<sup>5</sup> часть 3 статьи 55 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Для унификации использования терминов принципиально важно разделить названия программ ВРТ, которые используются как названия медицинских услуг и подлежат статистическому анализу, от названий методов ВРТ. В первую очередь это относится к экстракорпоральному оплодотворению ооцитов, которое вне организма может быть осуществлено с помощью традиционной классической инсеминации (соединение яйцеклеток с прошедшими *in vitro* капацитацию сперматозоидами) или с помощью инъекции единственного сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки.

В качестве медицинской услуги (программы ВРТ) за первым вариантом закрепилось название экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), за вторым инъекция сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки (ИКСИ). Клинические этапы проведения программ ЭКО и ИКСИ идентичны и включают:

- Отбор пациентов
- Овариальную стимуляцию
- Пункцию фолликулов яичника
- Перенос эмбрионов в полость матки
- Поддержку лютеиновой фазы
- Диагностику беременности

## 1.0. Клинический этап

### 1.1 Отбор и подготовка пациентов для оказания медицинской помощи с использованием вспомогательных репродуктивных технологий

#### **Показания для применения ВРТ:**

- отсутствие беременности при лечении бесплодия в течение 12 месяцев при возрасте женщины до 35 лет или в течение 6 месяцев при возрасте женщины 35 лет и старше,
- вероятность преодоления бесплодия с применением ВРТ выше, чем другими методами,
- абсолютное бесплодие (отсутствие матки, яичников, отсутствие или непроходимость обеих маточных труб, азооспермия и др.).

#### **При отсутствии бесплодия программы ВРТ могут быть выполнены:**

- при наличии показаний к преимплантационному генетическому тестированию (ПГТ),
- при сексуальных нарушениях, препятствующих выполнению полового акта,
- ВИЧ-инфицированным дискордантным парам.

**Противопоказания для лечения с применением ВРТ:** см. Приложение А4 «Перечень противопоказаний к применению ВРТ».

Обследование и подготовка пациентов для оказания медицинской помощи с применением ВРТ осуществляется в рамках оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи и специализированной медицинской помощи.

Первичное обследование женщин проводится в медицинских организациях, имеющих лицензию на осуществление медицинской деятельности, предусматривающую выполнение работ (оказание услуг) по акушерству и гинекологии (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий) и/или акушерству и гинекологии (с использованием вспомогательных репродуктивных технологий).

Первичное обследование мужа, мужчины, не состоявшего в браке с женщиной (далее - партнер), проводится согласно действующим клиническим рекомендациям (1,2) в медицинских организациях, имеющих лицензию на осуществление медицинской деятельности, предусматривающую выполнение работ (оказание услуг) по урологии.

Указание в анамнезе или выявление в процессе обследования специфической патологии (онкологической, гепатита, туберкулеза и т.д.) являются показаниями для консультации у профильного специалиста, который должен дать заключение о возможности проведения ВРТ.

## **Обследование пациентов для определения показаний к применению ВРТ**

Принятие решения о корректности установленной причины бесплодия опирается на результаты следующих исследований:

### **Обследование женщины:**

- оценка жалоб и анамнеза,
- физикальное обследование: общий осмотр, гинекологический осмотр,
- оценка эндокринного статуса (определение уровня фолликулостимулирующего гормона (далее – ФСГ), лютеинизирующего гормона (далее - ЛГ), антимюллера гормона (далее – АМГ), пролактина, тиреотропного гормона (далее - ТТГ), стероидных гормонов и антител к тиреопероксидазе в крови на 2-5 день менструального цикла; при олигоменорее – на 2-5 день индуцированного цикла; при аменорее - в любой день); определение уровня прогестерона в крови за 7 дней до менструации (срок годности исследования - 1 год),
- оценка состояния матки и придатков - выполнение трансвагинального ультразвукового исследования (далее - УЗИ) органов малого таза, включая определение количества антральных фолликулов (далее - КАФ) в раннюю фолликулярную фазу цикла (срок годности исследования – 6 месяцев),
- оценка проходимости маточных труб с помощью гистеросальпингографии и/или соногистеросальпингографии, по показаниям - лапароскопии (срок годности исследования – 1 год),
- оценка состояния эндометрия: ультразвуковое исследование эндометрия, по показаниям гистероскопия и/или биопсия эндометрия (срок годности инвазивных исследований – 1 год),
- обследование на урогенитальные инфекции (микроскопическое исследование мазка из цервикального канала и влагалища (срок годности исследования – 1 месяц); молекулярно-биологическое исследование соскоба из цервикального канала на выявление генетического материала *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*), (срок годности исследования - 1 год).

**Комментарий:** при проведении ВРТ по показаниям, не связанными с бесплодием (например, в случае привычного невынашивания беременности), при бесплодии, связанным с мужскими факторами, при использовании донорских ооцитов, проведение оценки проходимости маточных труб с помощью гистеросальпингографии и/или соногистеросальпингографии не показано.

### Обследование мужчины:

- Исследование эякулята мужа (партнера) (срок годности исследования – 6 месяцев).

**Комментарий:** исследование эякулята мужа (партнера) проводится согласно руководству ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека, 2010 г (3), минимальные референсные значения показателей эякулята представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Минимальные референсные значения показателей эякулята (5-й перцентиль и 95%-й доверительный интервал) согласно Руководству ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека, 2010 г.

Показатель	Минимальное референсное значение
Объем эякулята (мл)	1,5 (1,4-1,7)
Общее количество сперматозоидов в эякуляте ( $10^5$ на эякулят)	39 (33-46)
Концентрация сперматозоидов ( $10^5$ на мл)	15 (12-16)
Общая подвижность (PN+NP, %)	40 (38-42)
Прогрессивно подвижные (PR, %)	32 (31-34)
Жизнеспособность (живые сперматозоиды, %)	58 (55-63)
Морфология сперматозоидов (нормальные формы, %)	4 (3,0-4,0)
Пероксидаза-положительные лейкоциты ( $10^5$ на мл)	<1,0
MAR-тест (подвижные сперматозоиды со связанными шариками, %)	<50

**Комментарий:** патология эякулята, выявленная в результате обследования, является показанием для консультации уролога.

Задачами консультирования пациентов на первичном приеме, обратившихся/направленных в центр (клинику, отделение) ВРТ, являются:

- установление/ подтверждение показаний к применению и выбор программы ВРТ,
- исключение возможных противопоказаний,
- выявление факторов, снижающих шансы на успешное завершение лечения (рождение здорового ребенка),
- принятие решения о необходимости дополнительного обследования,
- оценка необходимости, характера и объема подготовки к проведению лечебного цикла ВРТ (программы) и возможности вступления в него,
- профилактика и минимизация возможных осложнений.

### Обследование пациентов перед вступлением в программу ВРТ

С целью выявления/диагностики состояний, которые могут снижать шансы на положительный результат лечения (рождение здорового ребенка) или быть причиной осложнений в результате проводимых инвазивных вмешательств, перед проведением



лечения с применением ВРТ должно быть проведено следующее обследование:

**Обоим супругам:**

- определение иммуноглобулинов класса М и G к вирусу иммунодефицита человека 1, 2 (далее – ВИЧ 1,2) и антигена р24/25 (Agp24/25) (срок годности исследования – 3 месяца),

**Комментарий:** согласно пунктам 4.3. санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ инфекции», стандартным методом лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции служит одновременное определение антител к ВИЧ 1,2 и антигена р24/25 ВИЧ с помощью диагностических тестов ИФА и ИХЛА.

- определение иммуноглобулинов класса М и G вирусам гепатита В и С в крови (срок годности исследования – 3 месяца),
- определение иммуноглобулинов класса М и G к *Treponema pallidum* в крови (срок годности исследования – 3 месяца),
- молекулярно-биологическое исследование соскоба из цервикального канала (для женщин) или уретры и/или эякулята (для мужчин) на выявление генетического материала *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* (срок годности исследования – 1 год);

**Женщине:**

- клинический анализ крови (срок годности исследования – 1 месяц),
- анализ крови биохимический общетерапевтический (срок годности исследования – 1 месяц),
- коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) (срок годности исследования – 1 месяц),
- общий анализ мочи (срок годности исследования – 1 месяц),
- определение иммуноглобулинов класса М и G к *Rubella* в крови,

**Комментарий:** при выявлении уровня иммуноглобулинов класса G к вирусу краснухи, свидетельствующем о достаточном уровне иммунитета, анализ сдается однократно, в случае отсутствия или недостаточном уровне иммуноглобулинов класса G показана вакцинация с планированием беременности не ранее, чем через 3 месяца после вакцинации.

- определение группы крови и резус-фактора (однократно),
- микроскопическое исследование мазка из цервикального канала и влагалища (срок годности исследования - 1 месяц),
- цитологическое исследование мазка с поверхности шейки матки и из цервикального

канала (срок годности исследования – 1 год),

- молекулярно-биологическое исследование соскоба из цервикального канала на выявление генетического материала *Herpes simplex 1,2*, *Cytomegalovirus* (срок годности исследования – 1 год),
- УЗИ трансвагинальное органов малого таза (перед вступлением в программы ВРТ),
- флюорография легких (срок годности исследования – 1 год),
- электрокардиограмма (срок годности исследования – 1 год),
- консультация врача-терапевта (срок годности консультации – 1 год),
- обследование молочных желез: всем женщинам - УЗИ молочных желез на 7-11 день менструального цикла, с возраста 40 лет и старше - маммография, при обнаружении патологии консультация онколога (срок годности исследования – 1 год).

#### **Мужчине:**

- исследование эякулята (срок годности исследования – 6 месяцев).

#### **Медико-генетическое консультирование (МГК)**

Снижение фертильности, требующее применения методов ВРТ, может быть обусловлено генетическими факторами (4). Медико-генетическое консультирование показано:

- при наличии наследственного (врожденного) заболевания у одного из родителей, детей или родственников,
- при рождении ребенка (беременности плодом) с хромосомной патологией или врожденными пороками развития в анамнезе,
- при носительстве хромосомной патологии у одного из супругов,
- при нарушении полового развития, в том числе при первичной аменорее.

Также медико-генетическое консультирование показано (5):

- при бесплодии неясного генеза,
- при привычном невынашивании беременности (2-х и более самопроизвольных прерываний беременности),
- повторные неудачные попытки переноса «свежих» или размороженных эмбрионов (3 у женщин моложе 35 лет, 2 – у женщин 35 лет и старше);
- при тяжелых нарушениях сперматогенеза у мужчин (олигоастенотератозооспермия, олигозооспермия, азооспермия),
- при кровнородственном браке супругов,
- донорам ооцитов, спермы и эмбрионов по показаниям.

Консультирование пациентов с бесплодием должно включать в себя сбор и оценку информации об анамнезе жизни и заболевания, сбор наследственного анамнеза (составление и анализ родословной), осмотр с целью оценки стигм дизэмбриогенеза, ознакомление с данными пройденного лабораторно-инструментального обследования.

На основании полученных данных врач-генетик определяет необходимость и объем генетического обследования для конкретных пациентов, которое должно быть выполнено до применения ВРТ, а также необходимость и характер ПГТ (см. главу ПГТ). После проведения ПГТ врач-генетик оценивает результаты анализа и дает заключение по каждому из эмбрионов о рисках формирования моногенной и/или хромосомной патологии у плода, а также дает рекомендации по особенностям пренатальной диагностики.

### **Подготовка к лечению с помощью ВРТ**

#### **Рекомендации по подготовке женщин к программам ВРТ**

- При выявлении клинических и лабораторных признаков эндокринной патологии рекомендуется консультация врача-эндокринолога, который устанавливает диагноз, определяет необходимость дополнительного лечения и характер терапии (за исключением случаев нарушения менструальной функции). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4)
- При выявлении патологии органов малого таза, требующих хирургического лечения, пациентам рекомендуется специализированная медицинская помощь в соответствии со Стандартами оказания медицинской помощи. При выявлении патологии матки см. главу «Особенности проведения программ ВРТ при патологии матки». **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4)
- При наличии гидросальпинкса рекомендуется удаление измененных маточных труб (6,7). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1а)
- Визуально неизмененные и мультифолликулярные яичники рекомендуется не подвергать какой-либо травматизации, включая воздействие моно- и биполярной коагуляции. Больным синдромом поликистозных яичников, которым планируется лечение с применением ВРТ, оперативное лечение рекомендуется не проводить (8). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1б)
- При выявлении образований в яичниках рекомендуется провести мероприятия, направленные на верификацию диагноза (опухоль или опухолевидное образование) для

решения вопроса о необходимости хирургического лечения или возможности проведения ВРТ. **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарий:** *опухоли яичника являются противопоказанием для лечения с применением ВРТ. Больным рекомендована специализированная медицинская помощь в соответствии со Стандартами оказания медицинской помощи. В существующих рекомендациях имеются указания на возможность проведения программ ВРТ в случаях рецидивирующей эндометриомы (9,10), особенно, если имеет место эндометриоидная киста единственного яичника или рецидив эндометриоидной кисты яичника после недавнего хирургического вмешательства (при условии их гистологической верификации диагноза). Проведение программ ВРТ также возможно в случаях установленного диагноза фолликулярной кисты, кисты желтого тела и других опухолеподобных образований размером менее 5 см диаметром. Следует иметь в виду, что размеры нормального фолликула и желтого тела могут достигать 3 см в диаметре. Опухолевидные образования яичников диаметром 5 см и более являются показанием для консультирования профильного специалиста. Такие параметры ретенционных образований яичников предложены, исходя из рекомендаций по ведению бессимптомных кист яичников и других образований придатков матки, принятых во многих странах мира, и опубликованных впервые в материалах консенсуса (Чикаго, штат Иллинойс, 27-28 октября 2009 года) общества радиологов и специалистов ультразвуковой диагностики США (11).*

- С целью повышения эффективности программ ВРТ рекомендуется снижение массы тела на 10-15% у всех женщин с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup> (12). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1b)

**Комментарий:** *Доказано, что избыточная масса тела и ожирение снижают частоту клинической беременности и частоту родов живым плодом в программах ВРТ (13) (Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1a).*

#### **Рекомендации по подготовке мужчин к программам ВРТ**

В настоящее время отсутствует консенсус по показаниям для применения гонадотропинов, антиэстрогенов и антиоксидантов для какой-либо категории пациентов (1). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1b)

## 1.2 Овариальная стимуляция в программах ЭКО и ИКСИ

Овариальная стимуляция/стимуляция яичников в программах ЭКО и ИКСИ - это фармакологическая стимуляция одномоментного развития и созревания пула фолликулов с целью получения нескольких/ множества ооцитов при их пункции (см. главу «Термины и определения, относящиеся к ВРТ»).

- Рекомендуется использовать овариальную стимуляцию в программах ЭКО и ИКСИ (14). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1a).
- Рекомендуется предлагать овариальную стимуляцию, а не программы ЭКО и ИКСИ в естественном цикле, так как при овариальной стимуляции частота беременности выше (14). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1a).
- С целью овариальной стимуляции в программах ЭКО и ИКСИ рекомендуется использовать как рекомбинантные, так и менопаузальные гонадотропины (15). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1a).

**Комментарии:** не выявлено различий по частоте наступления беременности, осложнениям и исходам беременности при сравнении использования рекомбинантных гонадотропинов и менопаузальных гонадотропинов для стимуляции яичников в программах ВРТ.

- Возможно ограниченное применение антиэстрогенов для овариальной стимуляции в программах ВРТ для определенных групп пациенток (16–19). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 2b)

**Комментарии:** применение антиэстрогенов в циклах ВРТ может быть рассмотрено для женщин, входящих в группу риска по «бедному» ответу яичников и для женщин с риском СГЯ (16–19).

- В неселективной популяции пациентов преимущество добавления препаратов с ЛГ-активностью не доказано и рекомендуется использование препаратов, содержащих чистый ФСГ (20). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств 1a).
- Использование препаратов с ЛГ- активностью может быть рекомендовано пациенткам селективной группы:

- с гипоталамо-гипофизарной недостаточностью (I группа ВОЗ),

- позднего репродуктивного возраста,
- с нормальным овариальным резервом, но субоптимальным ответом яичников на ФСГ в предыдущих протоколах,
- с высокими курсовыми дозами ФСГ в предыдущих протоколах (21).

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств - 4).

- При выборе стартовой дозы гонадотропинов рекомендуется учитывать следующие параметры пациентки: овариальный резерв, возраст, ИМТ (14). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1а)
- У пациенток с избыточным овариальным резервом при риске СГЯ рекомендуется использовать низкие стартовые дозы гонадотропинов (22). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств 1а).

### **Выбор протокола овариальной стимуляции.**

Единого универсального протокола овариальной стимуляции в программах ЭКО и ИКСИ не существует. В каждом случае требуется индивидуальный подход с учетом причины бесплодия, возраста пациентки, овариального резерва и реакции яичников и эндометрия на стимуляцию (14,22,23). Для предотвращения преждевременного пика ЛГ при овариальной стимуляции в программах ЭКО и ИКСИ используют аналоги ГнРГ — агонисты ГнРГ (аГнРГ) и антагонисты ГнРГ (антГнРГ).

#### **1. Протоколы с аГнРГ рекомендованы пациенткам:**

- при отсутствии риска развития СГЯ,
- при асинхронном росте фолликулов,
- при преждевременной овуляции на фоне протокола с антГнРГ.

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств - 4)

#### **Комментарии:**

- *Преимущества протокола с аГнРГ: синхронный рост фолликулов, низкий риск преждевременной овуляции.*
- *Недостатки протокола с аГнРГ:*
  - *необходимость длительного введения препаратов,*
  - *риск образования функциональных кист,*
  - *риск назначения на фоне наступившей беременности (не является показанием к прерыванию беременности),*
  - *риск синдрома гиперстимуляции яичников при избыточном ответе.*

#### **2. Протокол с антГнРГ рекомендован пациенткам:**

- с избыточным овариальным резервом (АМГ более 3,6 нг/мл) (в том числе с МФЯ, СПКЯ) (24–26),
- с дефицитом массы тела,
- с нормальным овариальным резервом и первым предстоящим протоколом ЭКО,
- донорам ооцитов,
- с СГЯ в анамнезе (26–28).

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1а)

**Комментарии:**

- *Преимущества протокола с антГнРГ:*
  - *меньшее количество инъекций, меньшая длительность овариальной стимуляции, более низкая доза гонадотропинов,*
  - *более низкий риск СГЯ (26–28).*
- *Недостатки протокола с антГнРГ:*
  - *более высокий риск преждевременной овуляции,*
  - *асинхронный рост фолликулов.*
- *Частота родов в протоколах с агонистами и антагонистами ГнРГ сопоставима, в том числе при бедном ответе (25,29).*

**3.** В качестве **триггера финального созревания ооцитов** применяют препараты ХГЧ и аГнРГ.

- При риске развития СГЯ, рекомендуется в качестве триггера финального созревания ооцитов использовать аГнРГ (30,31). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств -1а).
- Рекомендуется осуществлять ультразвуковой мониторинг овариальной стимуляции (14). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств - 4).

**Комментарии:** *Задачи мониторинга роста фолликулов:*

- *определение условий для начала овариальной стимуляции,*
- *оценка ответа яичников на стимуляцию (количество растущих фолликулов, их диаметр),*
- *оценка критериев назначения триггера финального созревания ооцитов,*
- *оценка толщины и структуры эндометрия.*
- Тонкий эндометрий во время лечебного цикла ВРТ (в день переноса эмбрионов) может сопровождаться снижением шансов наступления беременности. Решение о переносе эмбрионов или о сегментации цикла рекомендуется принимать исходя из особенностей

конкретного случая. **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств - 4).

**Комментарий.** При обсуждении маркеров рецептивности эндометрия следует учитывать, что эмбрион может имплантироваться и успешно развиваться вне полости матки, в ткани меземхимального происхождения, не имеющих по своей структуре никакого отношения к эндометрию. Для имплантации эмбриона важна децидуальная трансформация. Установлено, что именно децидуальная трансформация лежит в основе эктопической имплантации и развития беременности в брюшной полости, маточной трубе, цервикальном канале, яичнике и других локализациях (32,33). Именно этим феноменом можно объяснить, что до настоящего времени нет единодушия в определении «тонкого» эндометрия, как маркера его рецептивности, поскольку между толщиной эндометрия и функциональной готовностью его к имплантации эмбриона нет прямой связи (34–38), однако именно толщина эндометрия, определяемая по УЗИ, является основным критерием для принятия решения о переносе эмбриона.

- Не рекомендуется использование гормона роста и дегидроэпиандростерона в качестве адъювантной терапии в программах ВРТ (39,40). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств - 1a).

**Назначение комбинированных оральных контрацептивов перед овариальной стимуляцией в программах ЭКО и ИКСИ.**

- Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) перед овариальной стимуляцией могут использоваться:
  - при рецидивирующих функциональных кистах для профилактики их образования перед началом стимуляции,
  - при синдроме поликистозных яичников при нерегулярном менструальном цикле (олиго/ановуляции),
  - для синхронизации циклов донора ооцитов и реципиента или генетической и суррогатной матерей,
  - при планировании дня начала овариальной стимуляции.
- В длинном протоколе аГнРГ рекомендуется назначать после последней таблетки КОК. **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств - 1b)

**Комментарий:**



- *Негативного влияния применения КОК перед протоколами с аГнРГ не выявлено. В протоколе с антГнРГ возможно негативное влияние КОК на исходы программ ВРТ (41).*
- *Длительный прием КОК накануне стимуляции в протоколе с антГнРГ и использованием аГнРГ в качестве триггера финального созревания ооцитов может сопровождаться выраженным подавлением эндогенного ЛГ и неэффективностью аГнРГ, как триггера, что может приводит к получению меньшего количества зрелых ооцитов (41,42).*
- Для уменьшения возможного негативного влияния КОК на эффективность программ ЭКО и ИКСИ рекомендуется начинать стимуляцию не ранее, чем через 5-6 дней после последней таблетки КОК (43). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств - 4).
- Исследования, посвященные овариальным стимуляциям, показали, что интервал между стимуляциями не оказывает влияния на исход программ ВРТ. Для пациентов с нормальным ответом яичников повторную стимуляцию рекомендуется проводить не ранее, чем через 1 месяц после предыдущей (44), (45), (46). Для пациентов со сниженным резервом/ бедным ответом яичников допускается проведение овариальной стимуляции в следующем менструальном цикле, если есть условия для её начала (отсутствие функциональных/ лютеиновых кист). В программах «естественного менструального цикла» пункция фолликулов может быть выполнена в каждом последующем цикле. **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств - 4).

**Комментарии:** *Процесс созревания фолликулов, и овуляция происходят ежемесячно. Отличие овариальной стимуляции от физиологического процесса заключается в доведении всего пула готовых к развитию фолликулов до зрелого состояния. Пункция фолликулов по своему содержанию соответствует овуляции. Очевидно, что повторение овариальной стимуляции определяется временем регресса желтых тел, т.е. возвращением яичника в «до стимулированное» состояние. В клинической практике в большинстве случаев повторение цикла возможно через 2 месяца.*

### 1.3 Пункция фолликулов яичников

Пункция фолликулов яичников - медицинская манипуляция с целью получения ооцитов для экстракорпорального оплодотворения.

- Для снижения риска влагалищного кровотечения и выраженности болевых ощущений, связанных с пункцией рекомендуется использовать тонкие аспирационные иглы (47).

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1a)

**Комментарии:** *аспирация содержимого фолликулов проводится с использованием специальной вакуумной помпы, либо с помощью стерильных шприцев. В редких случаях при невозможности выполнения трансвагинальной пункции (атипичное расположение яичников, выраженный спаечный процесс) ооциты могут быть получены лапароскопическим доступом.*

- Пункцию фолликулов (аспирацию ооцитов) рекомендуется проводить через 34-38 часов после введения триггера финального созревания ооцитов (48–52). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2a)

**Комментарии:**

- *В клинической практике целесообразно назначение триггера за 35-36 часов до планируемой пункции. Такая тактика позволяет свести к минимуму риски получения незрелых ооцитов и спонтанных овуляций.*
- *Манипуляция выполняется в условиях дневного стационара, в асептических условиях, может проводиться под местной (парацервикальная блокада) анестезией, под общей анестезией или без анестезии с помощью трансвагинального ультразвукового датчика со специальной насадкой и пункционных игл диаметром 17-20G.*
- Промывание фолликулов во время аспирации у женщин с нормальным ответом яичников не повышает число полученных ооцитов (53,54). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1a)
- При «бедном» овариальном ответе можно рекомендовать промывание фолликулов во время аспирации.

## 1.4 Перенос эмбрионов

Перенос эмбрионов – медицинская манипуляция, при которой эмбрионы переносят в полость матки женщины.

- Перенос эмбрионов в полость матки рекомендуется осуществлять через 48-144 часа после получения и оплодотворения ооцитов, т.е. на 2-6 сутки развития (55).

**Комментарии:** Эмбрионы можно переносить в полость матки на 2-й или 3-й день после пункции фолликулов на 4-8 клеточной стадии развития. Продление срока культивирования до 5-6 дней приводит к селекции эмбрионов: часть эмбрионов останавливается в развитии, другая часть достигает стадии бластоцисты. Перенос на стадии бластоцисты позволяют выбрать наиболее жизнеспособных, снизить общее число переносимых и замораживаемых эмбрионов и повысить вероятность имплантации (55). Выбор дня переноса определяется в зависимости от числа, качества и характера дробления эмбрионов. Решение принимают лечащий врач и эмбриолог, обсуждается с пациенткой (56).

- Перед переносом эмбрионов проводится трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза, во время которого измеряется длина цервикального канала и полости матки, толщина эндометрия, оценивается состояние яичников и наличие свободной жидкости в малом тазу.
- С целью повышения вероятности наступления беременности, конец катетера рекомендуется располагать в верхней или средней трети полости матки на расстоянии не ближе 1 см от дна матки (57). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2а)

**Комментарии:**

- Содержимое катетера «впрыскивается» в полость матки с минимальной скоростью.
- Менее чем в 3% случаев эмбрионы остаются в катетере. В связи с этим после завершения процедуры необходимо проверить оставшееся в катетере содержимое на наличие эмбрионов. Если эмбрионы не были перенесены, их следует поместить в новый катетер и сделать повторный перенос.
- Пробный перенос, то есть попытка прохождения цервикального канала катетером перед началом протокола, за 1–2 дня до переноса эмбрионов или непосредственно перед переносом, показан пациенткам, у которых предполагается нарушение проходимости цервикального канала, например, при наличии в анамнезе операций на шейке матки, стеноза или ложного хода и т.д.

- Перенос эмбрионов рекомендуется проводить под ультразвуковым контролем, что повышает частоту наступления беременности и роды живым плодом (14,57,58). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1a)
- Рекомендуется использование мягкого катетера при переносе эмбрионов, что позволяет избежать травмы эндометрия и повышает вероятность наступления беременности (14,57,59). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1b)
- Удаление катетера из полости матки рекомендуется производить медленно сразу после завершения манипуляции (57,60,61). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2a)

**Комментарии:** *Считается, что продолжительность нахождения катетера в полости матки не влияет на частоту наступления беременности (57,60,61).*

- Возможно применение среды, содержащей гиалуроновую кислоту, что, по данным литературы, увеличивает частоту наступления клинической беременности и родов живым плодом (62). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2b)
- Для повышения вероятности наступления беременности перед переносом рекомендуется удаление слизи из цервикального канала стерильным тампоном, смоченным физиологическим раствором или питательной средой, или аспирация слизи с помощью катетера и шприца (57,63). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2a)
- Повторный перенос, выполненный сразу после первого, не снижает вероятность имплантации и наступления беременности и не повышает частоту выкидышей (57,64). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2b)
- Профилактическое применение антибиотиков перед переносом эмбрионов не повышает вероятность наступления беременности и не рекомендуется (57,65). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2a)
- Применение анестезии во время проведения переноса эмбриона не рекомендуется (55,66). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4)

### **Количество переносимых эмбрионов.**

В клинической практике допускается перенос не более 2-х эмбрионов. Селективный перенос одного эмбриона рекомендуется с целью снижения риска наступления многоплодной беременности. Данные национальных регистров ВРТ (EIM, ESHRE) показывают, что в странах, где преимущественно осуществляется селективный перенос одного эмбриона, существенно ниже частота многоплодных беременностей (67).

При принятии решения о количестве переносимых эмбрионов, рекомендуется учитывать следующие факторы (14), (68):

- возраст женщины,
- состояние матки,
- количество и качество эмбрионов (годных к переносу),
- исходы предыдущих попыток ВРТ.

### **Комментарии:**

- *Для женщин старше 43 лет отсутствуют убедительные данные в пользу ограничения числа переносимых эмбрионов в программах с использованием собственных ооцитов.*
- *Кумулятивная частота родов при переносе одного эмбриона сопоставима с таковой при переносе двух эмбрионов в одном лечебном цикле (69,70).*
- В циклах переноса размороженных эмбрионов число переносимых эмбрионов определяют, исходя из возраста женщины на момент криоконсервации эмбрионов (71).

### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -4)**

- В программах с использованием донорских ооцитов решение о числе переносимых эмбрионов не зависит от возраста реципиента (57). **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -4)**
- Ввиду высокого риска невынашивания беременности и преждевременных родов у пациенток с однорогой маткой в программах ВРТ рекомендуется перенос одного эмбриона (72). **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -4)**
- При переносе двух эмбрионов рекомендуется обязательно сообщить пациентам о вероятности и рисках многоплодной беременности (14). **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)**
- Селективный перенос 1 эмбриона рекомендуется пациенткам с отягощенным акушерским анамнезом (невынашивание беременности) и патологией матки (однорогая

матка, рубец на матке, лейомиома матки и др.) (73). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств - 4)

- С целью профилактики многоплодной беременности рекомендуется селективный перенос 1 эмбриона в полость матки (74). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств - 4)

### 1.5 Поддержка лютеиновой фазы

- Одновременное созревание нескольких фолликулов и аспирация их содержимого являются причиной функциональной недостаточности желтых тел, в связи с чем, в программах ВРТ проводится гормональная поддержка лютеиновой фазы (ПЛФ) (75). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1a)
- Гормональную ПЛФ рекомендуется начинать в день пункции яичников или первые 3 суток после нее (76). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1a)

#### Препараты, применяемые для ПЛФ.

- Для ПЛФ рекомендуется использовать препараты прогестерона (77). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1a)

#### Комментарии:

- *Преимущества сочетанного назначения микронизированного прогестерона и дидрогестерона для ПЛФ не доказаны (77).*
- *Не выявлено различий по частоте наступления клинической беременности в программах ВРТ при применении микронизированного прогестерона в виде капсул или в виде геля для интравагинального применения (78).*
- *Не выявлено различий по клиническим исходам в программах ВРТ при применении микронизированного прогестерона в виде капсул или в виде масляного раствора для внутримышечных инъекций (79). Внутримышечное введение прогестерона не является предпочтительным в виду неудобства ежедневных инъекций и связанных с этим возможных осложнений.*
- *Дидрогестерон и вагинальный микронизированный прогестерон одинаково эффективны для поддержки лютеиновой фазы в циклах ВРТ (80).*

- Препараты ХГЧ не рекомендуется использовать для ПЛФ из-за повышения риска развития СГЯ, связанного с механизмом их действия (77). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2).
- Дополнительное применение эстрогенов для ПЛФ рекомендовано при толщине эндометрия на момент переноса эмбриона менее 8 мм (81). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** Толщину эндометрия некоторые авторы рассматривают в качестве маркера, который позволяет оценивать шансы наступления беременности (36–38). Проплиферация эндометрия коррелирует с его рецептивностью, а также с секретцией эстрогенов яичниками, в частности эстрадиола. Считается, что оптимальная толщина эндометрия на момент переноса эмбриона в полость матки должна составлять 8-12 мм. Ряд исследований показывает, что эндометрий толщиной менее 8 мм является прогностически неблагоприятным фактором в отношении наступления и исхода беременности в циклах ВРТ, в частности, имеются риски ранней потери беременности и внематочной беременности (82–84).

- Применение эстрогенов рекомендуется в программах ВРТ до и после переноса эмбрионов, полученных из донорских ооцитов, как и в случаях с использованием донорских эмбрионов; женщинам с яичниковой недостаточностью или при отсутствии яичников (81). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).
- Не рекомендуется дополнительное назначение эстрогенов при толщине эндометрия 8 и более мм (84). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1).

#### **Программы ВРТ с переносом криоконсервированных/размороженных эмбрионов.**

- У женщин с нормальным менструальным циклом при отсутствии дефицита половых гормонов и нормальной толщине эндометрия применение эстрогенов не рекомендуется (85,86). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2а).
- Женщинам с недостаточностью яичников или нерегулярными менструальными циклами рекомендуется циклическая гормональная терапия с назначением эстрогенов в фолликулярную фазу и гестагенов перед переносом размороженных эмбрионов, с продолжением сочетанной гормональной поддержки в посттрансферном периоде

(81,87–89). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 3).

#### **Поддержка лютеиновой фазы при использовании агонистов ГнРГ в качестве триггера**

- В случаях применения агонистов ГнРГ в качестве триггера финального созревания ооцитов для ПЛФ рекомендуется использовать высокие дозы прогестерона и, дополнительно назначать эстрогены (30). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 3).

**Комментарий:** при использовании аГнРГ в качестве триггера овуляции происходит выброс эндогенного ЛГ, обладающего более коротким периодом полураспада по сравнению с хорионическим гонадотропином человека, что позволяет снизить риск развития синдрома гиперстимуляции яичников. Однако вследствие такого метаболизма эндогенного ЛГ может возникнуть преждевременный лютеолиз и дефект лютеиновой фазы (90).

#### **Длительность поддержки лютеиновой фазы и наступившей беременности в циклах ВРТ.**

- Гормональную терапию рекомендуется продолжать без изменений после положительного биохимического анализа вплоть до установления сердечной деятельности плода при УЗИ (далее является поддержкой беременности). В некоторых случаях терапию препаратами прогестерона рекомендуется продолжать до срока 12 и более недель беременности (81). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).



## 1.6 Осложнения в программах ВРТ

К возможным осложнениям в программах ВРТ относятся:

- многоплодная беременность,
- синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ),
- внематочная и гетеротопическая беременность,
- кровотечения, связанные с пункцией фолликулов яичников,
- аллергические реакции на применяемые препараты,
- перекрут яичника,
- инфекционные осложнения.

### **Многоплодная беременность.**

**Определение.** Многоплодная беременность – беременность несколькими плодами.

**Этиология.** Высокая частота многоплодных беременностей является следствием переноса нескольких эмбрионов в программах ВРТ. Также многоплодие может быть следствием естественно наступившей беременности, или возникнуть при переносе одного эмбриона в программах ВРТ в результате его деления после переноса в полость матки (однойяцевые близнецы).

**Эпидемиология.** По данным Регистра ВРТ РАРЧ за 2015 год, частота многоплодных родов в программах ЭКО и ИКСИ составила 19,7% от всех родов, после переноса размороженных эмбрионов – 15,2%, в программе «Донорство ооцитов» – 20,4%, в программе суррогатного материнства – 25,2% (91).

С целью профилактики многоплодной беременности рекомендуется селективный перенос 1 эмбриона в полость матки (74). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств -4)

### **Синдром гиперстимуляции яичников.**

**Определение.** Синдром гиперстимуляции яичников - это системное заболевание, развивающееся в результате активации продукции вазоактивных медиаторов яичниками на фоне их стимуляции.

**Этиология и патогенез.** В основе заболевания лежит повышение проницаемости стенки капилляров, что приводит к выходу внутрисосудистой жидкости во внесосудистое пространство, ее накоплению в третьем пространстве, гемоконцентрации и, при тяжелом течении, развитию полиорганной недостаточности (92).

**Эпидемиология.** Частота встречаемости умеренных и тяжелых форм составляет от 1 до 5% всех программ ВРТ. По данным РАРЧ, частота развития СГЯ, по тяжести течения потребовавшего госпитализации, на начатый цикл в 2015 году составила 0,5% (91) .

**Факторы риска СГЯ (14,27):**

- СГЯ в анамнезе,
- СПКЯ, мультифолликулярные яичники,
- возраст менее 30 лет,
- астеническое телосложение (ИМТ менее 18,5 кг/м<sup>2</sup>),
- наличие более 20 антральных фолликулов в обоих яичниках по данным УЗИ,
- уровень в крови АМГ >3,4 нг /мл,
- многоплодная беременность в анамнезе.

**Профилактика СГЯ.**

- Рекомендуется проводить оценку факторов риска (27,92). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств -2)
- При наличии факторов риска рекомендуется выбирать протокол овариальной стимуляции с антагонистами ГнРГ (27,92). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств -1а)
- У пациенток с избыточным овариальным резервом при риске СГЯ рекомендуется использовать низкие стартовые дозы гонадотропинов и проведение протоколов с назначением антиэстрогенов (22,92). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств -1а).
- При риске развития СГЯ рекомендуется в качестве триггера финального созревания ооцитов использовать аГнРГ (27,92,93). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств -1а).
- При риске развития СГЯ рекомендуется отмена переноса в данном лечебном цикле, криоконсервация эмбрионов (сегментация цикла) (27,92). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств- 2а).
- С целью профилактики СГЯ возможно назначение агонистов дофамина в день введения триггера овуляции ХГЧ и в течение нескольких дней после (25,27,92,94,95). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств -1b).
- С целью профилактики СГЯ рекомендуется назначение антГнРГ в день введения триггера овуляции и по показаниям в течение нескольких дней после (92). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств -4)

- При наличии высокого риска синдрома гиперстимуляции яичников у пациентки с СПКЯ может быть рекомендована программа «ЭКО и ИКСИ с созревaniem ооцитов in vitro» - IVМ (96). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств -4)

### **Внематочная беременность**

**Определение.** К внематочной беременности относятся случаи имплантации и развития плодного яйца вне полости матки: в маточной трубе, яичнике, брюшной полости, шейке матки. Возможно сочетание разных локализаций плодных яиц, например, в полости матки и маточной трубе – гетеротопическая беременность.

**Эпидемиология.** По данным регистра ВРТ РАРЧ, в 2015 году среди всех известных исходов беременности эктопическая беременность составила 2,5%, что сопоставимо с частотой эктопических беременностей после естественного зачатия в общей популяции женщин (1-2%) (91). Частота встречаемости различных локализаций: трубная 90-95% (из них ампулярная 80%, интерстициальная 5-10%, истмическая 2,5%), яичниковая 0,2-3,0%, абдоминальная – 1,3%, шеечная – 0,15%, гетеротопическая – 0,8% (97).

#### **Факторы риска внематочной беременности:**

- Группу риска по развитию внематочной беременности составляют пациентки, имеющие в анамнезе: воспалительные заболевания органов малого таза, операции на маточных трубах, эндометриоз, родоразрешение путем кесарева сечения, а также курящие женщины (98–101).
- Связанные с применением ВРТ: большой объем среды в катетере для переноса эмбрионов, перенос эмбрионов близко ко дну матки, перенос более 1 эмбриона (102–104).

### **Кровотечения, связанные с выполнением пункции фолликулов яичников**

**Эпидемиология.** По данным регистра ВРТ РАРЧ, в 2015 году осложнения в результате пункции яичников встретились в 152 случаях (0,14%) из них в виде кровотечений 143, воспалительных заболеваний органов малого таза – 9 (91).

Наиболее частым осложнением является незначительное наружное кровотечение из стенки влагалища в месте прокола, которое, по данным разных авторов, встречается в 0,4 – 8,6% случаев (105–107).

- При наружном кровотечении из стенки влагалища в месте прокола рекомендуется локальное давление в области раны длительностью не менее 1 минуты, тампонада

влагалища длительностью более 2 часов, наложение швов (106,108). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств 2а)

Внутрибрюшное кровотечение является серьезным, угрожающим жизни состоянием, возникает из-за травмы сосудов яичника или ранения крупных сосудов. Встречается с частотой от 0,03 до 0,5% (107,109,110).

#### **Факторы риска кровотечений:**

- врожденный дефицит факторов свертывания крови,
- гипокоагуляция,
- прием антикоагулянтов,
- аспирация большого числа фолликулов,
- нарушение техники выполнения пункции фолликулов.

#### **Профилактика кровотечений.**

- С целью профилактики кровотечений в программах ВРТ рекомендуется диагностика и коррекция нарушений в свертывающей системе крови на этапе подготовки к лечебному циклу (110). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2а)
- С целью профилактики кровотечений, связанных с пункцией яичников, рекомендуется во время данной процедуры проводить минимальное количество проколов стенки влагалища и яичника, а также выполнять тщательный ультразвуковой контроль, использовать цветное доплеровское картирование для лучшей визуализации сосудов (109,110). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2а)
- Для снижения риска влагалищного кровотечения и выраженности болевых ощущений, связанных с пункцией, рекомендуется использовать тонкие аспирационные иглы (47).

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1b)

- При возникновении внутрибрюшного кровотечения рекомендуется госпитализация и оперативное лечение (предпочтительно лапароскопическим доступом), путем электрокоагуляции кровоточащих сосудов и использование средств, способствующих повышению свертываемости крови внутривенно и местно (107). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2а)

**Комментарии:** Консервативные мероприятия часто позволяют остановить кровотечение из яичников. По данным литературы оперативное лечение требуется не более чем в 40-50% случаев всех госпитализаций по поводу внутрибрюшного кровотечения (107).

### **Аллергические реакции.**

Аллергические реакции, связанные с применением гормональных препаратов, в генерализованном виде носят казуистический характер. Относительно редко наблюдаются местные реакции в виде кратковременного покраснения, отека и зуда в области инъекции, которые не требуют лечения и отмены препарата. Сравнительно чаще встречаются местные реакции на препараты прогестерона, в связи, с чем приходится изменять путь введения или переходить на аналоги.

### **Перекрут яичника**

Перекрут яичника у пациенток, участвующих в программах ВРТ, является одним из редких осложнений 0,08-0,13% (111,112). Перекрут яичника может произойти как через 2-3 недели после проведения стимуляции яичников, так и в течение I и в начале II триместра беременности, наступившей после применения ВРТ.

**Патогенетической основой** перекрута яичника является значительное увеличение его размеров при неизменной ширине мезовариума, что способствует меньшей устойчивости яичника при вращении его вокруг своей оси. При перекруте яичника вследствие нарушения кровоснабжения (частичного или, реже, полного) возникают кровоизлияния в яичник, его отек и – как результат этого – еще большее увеличение его размеров, некроз тканей (113).

**Факторы риска:** синдром гиперстимуляции яичников (112,114,115)(116)

**Клиническая картина** перекрута яичника неспецифична: резкие боли в нижних отделах живота различной интенсивности, более выраженные в одной из подвздошных областей, тошнота, рвота, повышение температуры. Патогномоничных признаков, выявляемых при УЗИ и доплерометрии нет, так как перекрут обычно не сопровождается полным блоком кровоснабжения и развитием тромбоза (117–120).

### **Профилактика:**

- С целью профилактики перекрута яичника рекомендуется предупреждать развитие СГЯ (112,114,115). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).
- С целью профилактики перекрута яичника рекомендуется аспирация максимального количества фолликулов при пункции фолликулов (109). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).
- Подозрение на перекрут яичника является показанием для диагностической лапароскопии. При отсутствии некроза допустимо раскручивание ножки и сохранение

яичника (109,113,119). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

### **Инфекционные осложнения**

Инфекционные осложнения (обострение хронического воспаления придатков матки, пельвиоперитонит и др.) в программах ВРТ чаще всего ассоциируются с пункцией фолликулов яичника (109). Встречаются с частотой 0,02-1,5% (118) (122) .

- С целью профилактики инфекционных осложнений рекомендуется проводить процедуры ВРТ только при наличии «действующих» результатов исследований на инфекции (нормальный биоциноз влагалища и цервикального канала) и отсутствии признаков воспаления; неукоснительное соблюдение правил асептики и антисептики (109,121). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4)
- С целью профилактики инфекционных осложнений рекомендуется проводить минимальное количество проколов стенки влагалища и яичника во время пункции фолликулов яичников (109,110). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2b)
- Рутинное назначение антибактериальных препаратов после пункции яичников не рекомендуется (123). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4)
- Профилактическое введение антибактериальных препаратов при пункции фолликулов яичника рекомендовано пациенткам из группы риска по развитию инфекционных осложнений (воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе, эндометриоз, спаечный процесс в малом тазу после хирургических операций) (110,123). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4)
- При возникновении инфекционных осложнений рекомендуется отмена переноса в данном лечебном цикле, криоконсервация эмбрионов (сегментация цикла). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

## 1.7 Получение сперматозоидов для экстракорпорального оплодотворения

### Получение сперматозоидов у мужчин с нарушениями эякуляции

- С целью преодоления проблемы бесплодия у мужчин с ретроградной эякуляцией рекомендуется использовать сперматозоиды, полученные из посткоитальной мочи (124). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств - 4).
- У мужчин с ретроградной эякуляцией с целью снижения токсического воздействия мочи на сперматозоиды рекомендуется использовать препараты для ее предварительного ощелачивания (124). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств - 4).
- У пациентов с анэякуляцией сперматозоиды, пригодные для ВРТ, могут быть получены при помощи пенильной вибростимуляции и электроэякуляции (125,126). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств - 4).

**Комментарии:** *Эти методы предназначены преимущественно для пациентов с сохраненной дугой рефлекса, а также участков спинного мозга на уровне S2-S4 и T10-T12. Оптимальными кандидатами являются мужчины с поражением спинного мозга выше сегмента T10: у 88 % из них пенильная вибростимуляция может привести к получению сперматозоидов, в то время как в остальных случаях ее успех не превышает 15 % (127). Электроэякуляция применяется по аналогичным показаниям и позволяет успешно получить сперматозоиды у 97–100 % мужчин с анэякуляцией вследствие повреждения спинного мозга (128).*

- Отсутствие жизнеспособных сперматозоидов в посткоитальной моче и анэякуляция являются показаниями для применения методов хирургической экстракции сперматозоидов (129), эти методы также могут быть использованы в центрах, в которых не применяют пенильную вибростимуляцию и электроэякуляцию.

### Хирургические методы получения сперматозоидов.

Сперматозоиды для экстракорпорального оплодотворения могут быть получены хирургическим путем:

- при необструктивной азооспермии (НОА), обусловленной тестикулярной недостаточностью,
- при обструктивной азооспермии (ОА),
- при расстройствах эякуляции: аспермии, ретроградной эякуляции и др.,

- при 100% некрозооспермии в эякуляте.

Выбор оптимального способа получения сперматозоидов осуществляется врачом-урологом. Применяют чрескожные аспирационные биопсии придатков яичек и яичек (ПЕСА, ТЕСА), открытые биопсии яичек (ТЕСЕ), открытые биопсии придатков яичек с микрохирургическим контролем (МЕСА), открытые биопсии яичек с микрохирургическим контролем (микро-ТЕСЕ), аспирации сперматозоидов из семявыносящего протока.

- Мужчинам, которым для применения ВРТ может потребоваться получение сперматозоидов хирургическим путем, необходима консультация генетика, даже при нормальных результатах генетического тестирования (1). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств –1b).
- Операции по получению сперматозоидов рекомендуется проводить только тогда, когда возможна криоконсервация полученного материала (1). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств –1b).
- Перед проведением криоконсервации необходимо принять меры предосторожности для предотвращения передачи вирусов, возбудителей инфекций, передаваемых половым путем и любых других инфекций от донора к реципиенту, а также инфицирования других криоконсервированных образцов. Для этого требуется проведение соответствующего обследования пациентов и возможность при необходимости обеспечить хранение образцов в карантине. Нельзя хранить образцы криоконсервированного материала пациентов, у которых были выявлены ВИЧ и вирусы гепатита в одних контейнерах с другими образцами, полученными у неинфицированных пациентов (1). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

#### **Комментарии:**

- *При НОА сперматогенез может быть сохранен фокально, при исследовании полученного при биопсии материала сперматозоиды могут быть обнаружены и использованы для ИКСИ примерно в 50% случаев. Вероятность обнаружения сперматозоидов, пригодных для ИКСИ, зависит от гистопатологического диагноза (130).*
- *Пороговых значений уровней ФСГ и ингибина В, а также объема яичек, указывающих на успешное получение сперматозоидов хирургическим путем у мужчин с НОА, установить не удалось.*
- При мультифокальной ТЕСЕ сперматозоиды получают чаще, чем при традиционной ТЕСЕ с забором одного фрагмента яичка, поэтому при НОА она является методом



выбора (131). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

- Микро-ТЕСЕ рекомендуется применять при тяжелых случаях НОА, так как она обеспечивает наибольшую вероятность обнаружения сперматозоидов (131). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).
- Мужчинам с НОА проведение ТЕСЕ и микро-ТЕСЕ рекомендуется также для диагностики внутрипротоковой герминогенной неоплазии неклассифицированного типа (1). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1b).
- При полных микроделециях локусов AZFa и AZFb Y-хромосомы вероятность того, что при биопсии яичка будут обнаружены сперматозоиды, минимальная (132). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** При использовании сперматозоидов мужчин с НОА для ИКСИ вероятность оплодотворения яйцеклетки, частота наступления беременности и рождения ребенка оказались ниже по сравнению с аналогичными показателями применения в ВРТ сперматозоидов эякулята или сперматозоидов, полученных хирургическим путем у мужчин с ОА (133,134). Согласно результатам проведенных исследований, лишь у одного из семи мужчин с НОА после ТЕСЕ и ИКСИ удается получить генетическое потомство (135).

- Выполнение ТЕСЕ и микро-ТЕСЕ при синдроме Клайнфельтера в молодом возрасте повышает вероятность обнаружения сперматозоидов (136), однако, проведение этих вмешательств у мальчиков в период полового созревания и ранее следует рассматривать как экспериментальное лечение, в настоящее время допустимое только в рамках клинических протоколов (137). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

## 2.0 Лабораторный этап

### 2.1 Оплодотворение ооцитов

#### 2.1.1 Инсеминация ооцитов *in vitro* – экстракорпоральное оплодотворение (метод ЭКО)

Инсеминация ооцитов - метод экстракорпорального оплодотворения, заключающийся в совместном культивировании ооцитов и сперматозоидов, прошедших капацитацию *in vitro*.

##### **Показатели эякулята для проведения классического ЭКО.**

- Рекомендуется использовать классический метод ЭКО при нормозооспермии и умеренной патозооспермии. **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** *Общепризнанные критерии, по которым эякулят можно считать пригодным для классического ЭКО, на данный момент отсутствуют. Одни специалисты ориентируются на количество подвижных сперматозоидов в нативном эякуляте (более  $1 \times 10^6$  (138)), другие – на количество подвижных сперматозоидов в обработанной сперме (более  $0,2 \times 10^6$  (139) или  $0,5 \times 10^6$  (140)), третьи – на концентрацию и морфологию сперматозоидов в нативном образце (более  $0,5 \times 10^6$  морфологически нормальных, прогрессивно-подвижных сперматозоидов в миллилитре (141)).*

##### **Подготовка сперматозоидов для инсеминации.**

- Для обработки спермы рекомендуется использовать такие методы, как центрифугирование в градиенте плотности и swim-up («всплытие») (142). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** *Существуют альтернативные методы обработки спермы (миграция-седиментация, фильтрация через стекловолокно, магнитная сепарация, микрожидкостные камеры и др.), однако практически все они имеют существенные ограничения либо находятся на стадии апробации (143).*

##### **Процедура оплодотворения ооцитов.**

- Рекомендуется выбирать время инсеминации с учетом момента введения триггера овуляции и/или пункции фолликулов (2-5 часов после пункции) (144). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).
- Для процедуры инсеминации рекомендуется использовать капли со взвесью обработанных сперматозоидов с концентрацией подвижных форм в интервале от 0,1 до  $0,5 \times 10^6$ /мл. На одну яйцеклетку должно приходиться от 10 тысяч до 50 тысяч

сперматозоидов (144). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

- Рекомендуется проводить совместное культивирование ооцитов и сперматозоидов в течение 3 часов («короткая инкубация»), хотя допускается традиционный вариант длительной инкубации (16-20 часов) (144). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1а).

**Комментарии:** *Согласно систематическому обзору 2013 года, «короткая инкубация» имеет преимущества перед традиционной: увеличение частоты наступления клинической и продолжающейся беременности (145).*

#### **Оценка оплодотворения.**

- Рекомендуется проводить оценку оплодотворения (подсчёт пронуклеусов в каждой зиготе) через 16-20 часов после инсеминации (144). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1а).

**Комментарии:** *Перенос эмбрионов, развивающихся из зигот с тремя и более пронуклеусами, строго запрещен. Перенос эмбрионов, развивающихся из зигот 1PN или 0PN, не рекомендован.*

### **2.1.2 Инъекция сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки (метод ИКСИ)**

ИКСИ – инъекция сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки является вариантом экстракорпорального оплодотворения, которое достигается путем введения одного сперматозоида в ооцит с помощью специальных микроинструментов. Сперматозоид отбирается эмбриологом из множества других в обработанной сперме на основании нескольких параметров: степень подвижности и морфология, однако могут использоваться и другие характеристики (поверхностный электрический заряд мембраны, способность связываться с гиалуроновой кислотой, экспрессия маркеров апоптоза, оценка морфологии под большим увеличением).

#### **Показания к проведению ИКСИ.**

ИКСИ является инвазивной, технически сложной и дорогостоящей манипуляцией по сравнению с классическим ЭКО. К признанным большинством специалистов показаний можно отнести: мужской фактор бесплодия, использование размороженных ооцитов, проведение ПГТ.

- Метод ИКСИ рекомендован при мужском факторе бесплодия, который проявляется в значительном снижении параметров эякулята: концентрации, подвижности и

морфологии сперматозоидов. **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** *Общепризнанные характеристики эякулята, при которых показано ИКСИ, отсутствуют. Одни специалисты ориентируются на количество подвижных сперматозоидов в нативном эякуляте (менее  $1 \times 10^6$ ) (138)), другие – на количество подвижных сперматозоидов в обработанной сперме (менее  $0,2 \times 10^6$  (139) или  $0,5 \times 10^6$  (140)), третьи – на концентрацию и морфологию сперматозоидов в нативном образце (менее  $0,5 \times 10^6$  морфологически нормальных, прогрессивно-подвижных сперматозоидов на миллилитр (141)).*

- **Метод ИКСИ** рекомендован при использовании сперматозоидов, полученных хирургическим путем. **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** *В большей части случаев материал, полученный оперативным путем, характеризуются низким качеством сперматозоидов (концентрация, степень подвижности и зрелости, количество морфологически нормальных форм).*

- **Метод ИКСИ** рекомендован при использовании ооцитов после криоконсервации.

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4)

**Комментарии:** *Считается, что удаление кумулюса перед криоконсервацией, и сама криоконсервация ведут к изменениям в блестящей оболочке, что может снизить вероятность оплодотворения при классическом ЭКО. Результаты научных исследований по данной теме немногочисленны и противоречивы (146,147).*

- **Метод ИКСИ** рекомендован при проведении преимплантационного генетического тестирования методом ПЦР (148). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** *Технология ИКСИ предполагает полное удаление кумулюса с поверхности ооцита и введение единичного сперматозоида. Это снижает возможный риск контаминации образца для генетического тестирования ДНК кумулюсных клеток и сперматозоидов, прикрепленных к внешней поверхности блестящей оболочки.*

**Ниже перечислены показания, в отношении которых нет консенсуса или имеются сведения об их необоснованности:**

- **Метод ИКСИ** рекомендован при проведении преимплантационного генетического тестирования, включающего этап полногеномной амплификации (a-CGH, NGS). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** ИКСИ снижает возможный риск контаминации образца для генетического тестирования ДНК кумулюсных клеток и сперматозоидов, прикрепленных к внешней поверхности блестящей оболочки. При этом РКИ по данной теме в настоящее время отсутствуют, потенциальные риски контаминации оправдывают использование ИКСИ при ПГТ (149,150).

- Метод ИКСИ рекомендован при неудаче оплодотворения в предыдущей попытке со стандартным ЭКО (151–153). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** К неудаче оплодотворения относят частоту оплодотворения от 0 до 20%. Консенсус по данному показанию отсутствует. Результаты научных исследований по целесообразности использования ИКСИ противоречивы. Практический комитет ASRM полагает, что использование ИКСИ при неудачной первой попытке ЭКО может снизить риск неудач в повторных попытках (151). Одно проспективное исследование показало преимущество ИКСИ перед стандартным ЭКО в отношении частоты оплодотворения (48% против 11%). Однако исследуемая группа была небольшой – 38 пар, а данные по частоте наступления беременности не приводятся (152). По данным ретроспективного исследования, у 87% пар с неудачами оплодотворения методом ЭКО в первой попытке достигается оплодотворение в последующих попытках с ЭКО. А ЧНБ при этом сравнима с таковой для ИКСИ. Поэтому авторы полагают, что нужно предпринимать повторные попытки с классическим методом оплодотворения – менее инвазивным и дорогостоящим (153).

- Метод ИКСИ не рекомендован при бесплодии неясного генеза, если другие показания для ИКСИ отсутствуют (154). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** Результаты исследований противоречивы, выборки невелики. Одна часть работ демонстрирует преимущество ИКСИ в отношении частоты оплодотворения и случаев полного отсутствия оплодотворения, другая – не выявила различий в отношении частоты оплодотворения, качества эмбрионов, частоты имплантации и клинической беременности (154).

- Метод ИКСИ не рекомендован при малом числе полученных ооцитов (менее 4-6), если другие показания для ИКСИ отсутствуют (155,156). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 3).

**Комментарии:** Не выявлено преимуществ ИКСИ перед классическим ЭКО у пациенток с малым количеством полученных ооцитов в отношении частоты оплодотворения, качества эмбрионов, ЧНБ и выкидышей (155,156).

- Метод ИКСИ не рекомендован при низком качестве ооцитов, если другие показания для ИКСИ отсутствуют. **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** Предполагается, что ИКСИ может являться более подходящим методом оплодотворения ооцитов низкого качества (согласно визуальной оценке морфологии яйцеклетки и кумулюса) (151). Однако нет опубликованных исследований, подтверждающих преимущество ИКСИ перед традиционным ЭКО.

- Метод ИКСИ не рекомендован при позднем репродуктивном возрасте женщины (старше 35 лет), если другие показания для ИКСИ отсутствуют (157). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** Нет исследований, в которых оценивалось преимущество ИКСИ в отношении качества эмбрионов и частоты имплантации для старшей возрастной группы. Частота оплодотворения ооцитов женщин старше 35 лет сравнима с таковой для более молодых пациенток (157).

- Метод ИКСИ может быть рекомендован в программах с созревaniem ооцитов in vitro (158,159). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** манипуляции с ооцитами при проведении ИVM могут вести к изменениям в зона pellucida, что, в свою очередь, снижает вероятность оплодотворения с применением традиционного метода ЭКО. Исследования демонстрируют более высокую частоту оплодотворения ооцитов, созревших in vitro, при использовании ИКСИ по сравнению с классическим методом инсеминации (158,159). Однако частота имплантации эмбрионов ниже в группе ИКСИ, а различия по ЧНБ между группами статистически не значимы (160).

#### **Подготовка ооцитов перед ИКСИ:**

- При подготовке к ИКСИ рекомендуется проводить денудацию ооцитов ближе к моменту оплодотворения (144). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** На данный момент нет доказательств в пользу того, что денудация ооцитов должна быть осуществлена в определенное время после пункции; однако, так как денудированные ооциты более чувствительны к изменениям уровня рН, рекомендуется проводить денудацию ближе к процедуре ИКСИ (144).

- ИКСИ рекомендуется проводить только ооцитам на стадии МП (метафаза II). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).
- Данную манипуляцию рекомендуется проводить в условиях, близких к оптимальным: температура 37<sup>0</sup>С, время нахождения ооцитов вне инкубатора минимально (не более 10 мин). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).
- При проведении ИКСИ рекомендуется выбирать морфологически нормальный, подвижный сперматозоид. **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

### 2.1.3 Метод ИМСИ

ИМСИ – инъекция морфологически нормального сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки (intracytoplasmic morphologically selected sperm injection). Метод заключается в отборе сперматозоида для ИКСИ при большом увеличении (6000× и более).

- На данный момент метод ИМСИ не рекомендован для клинического применения (161). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1a).

**Комментарии:** *Результаты систематического обзора и мета-анализа 2013 года не поддерживают рутинное применение ИМСИ (161). Необходимы дальнейшие исследования с доказательствами высокого качества для рекомендации клинического использования ИМСИ.*

### 2.1.4 Метод ПИКСИ

ПИКСИ – инъекция физиологически нормального сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки (physiologic intracytoplasmic sperm injection). Это метод отбора сперматозоидов для ИКСИ, основанный на их способности связываться с гиалуроновой кислотой.

- На данный момент метод ПИКСИ не рекомендован для клинического применения (162). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1a).

**Комментарии:** *Систематический обзор и мета-анализ 2014 года не выявил достаточных доказательств, подтверждающих преимущество ПИКСИ перед стандартным ИКСИ в отношении частоты наступления беременности и живорождения (162). Необходимы дальнейшие клинические исследования для рекомендации внедрения ПИКСИ в рутинную практику.*

## 2.2 Вспомогательный хетчинг

Вспомогательный хетчинг – микроманипуляция, заключающаяся в рассечении блестящей оболочки ооцита или эмбриона с целью получения материала для проведения ПГТ или для облегчения вылупления эмбриона. Существует несколько видов вспомогательного хетчинга: химический, лазерный, механический, ферментативный. Выбор методики зависит от возможностей и оснащения лаборатории.

Вспомогательный хетчинг рекомендуется проводить пациентам, проходящим программу экстракорпорального оплодотворения при наличии следующих показаний:

- изменение морфологии блестящей оболочки эмбриона (163),
- перенос размороженных эмбрионов (164),
- плохой прогноз (предыдущие неудачные попытки ЭКО, эмбрионы низкого качества) (165),
- необходимость биопсии эмбриона для проведения ПГТ (166).

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1a)

- В случае использования лазерного вспомогательного хетчинга рекомендуется делать отверстие в блестящей оболочке, соответствующее четверти диаметра, и проводить его в той части блестящей оболочки, которая наиболее удалена от клеток эмбриона во избежание теплового воздействия на клетки. **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

- Не рекомендуется рутинное применение вспомогательного хетчинга для всех групп пациентов без наличия показаний (167,168). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1a).

**Комментарии.** Несмотря на широкое применение вспомогательного хетчинга до сих пор отсутствуют убедительные данные в пользу увеличения частоты родов после его применения. Согласно мета-анализам вспомогательный хетчинг, выполненный в некоторых подгруппах пациентов, не только повышает частоту наступления беременности и имплантации у пациентов, но и увеличивает риск многоплодия (164,167,168). В частности, подобные эффекты наблюдаются в группе с повторными неудачными попытками переноса эмбрионов в программах ВРТ и при переносе размороженных эмбрионов, но не в группе с хорошим прогнозом и позднего репродуктивного возраста (167,168).



## 2.3 Биопсия бластомеров и трофэктодермы

Биопсия эмбрионов является безопасной процедурой, позволяющей провести преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ). Достоверность результатов ПГТ напрямую зависит от качества предоставленного материала, поэтому в эмбриологических лабораториях особое внимание уделяется мерам для снижения риска контаминации тестируемых образцов.

Выбор метода исследования генетического материала (FISH, PCR, array-CGH, NGS и т.д.) и соответствующая подготовка проб зависит от показаний к ПГТ.

### **Биопсия бластомеров.**

- Процедуру биопсии бластомеров проводят на 3 день развития эмбрионов. Рекомендуется забирать не более одного бластомера от каждого эмбриона. Забор большего числа клеток может негативно влиять на жизнеспособность и имплантационный потенциал эмбриона (169,170). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1b).
- Забор большего числа клеток не рекомендуется проводить для эмбрионов, имеющих в составе менее 6 клеток (169,170). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1b).
- Биопсию компактизирующихся эмбрионов рекомендуется проводить в специальной среде для биопсии, не содержащей ионы  $Ca^{2+}/Mg^{2+}$  для минимизации риска лизиса окружающих клеток (171,172). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2b).
- Для анализа рекомендуется забирать бластомер среднего размера с четко визуализируемым одним ядром (173). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2b).

### **Биопсия трофэктодермы.**

- При подготовке к биопсии трофэктодермы рекомендуется проводить вспомогательный хетчинг любым методом на 3 или 4 день развития, однако лазерный хетчинг предпочтителен как наименее оператор-зависимая и затратная по времени процедура (174). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1b).
- Процедуру биопсии трофэктодермы рекомендуется проводить на 5 и 6 день развития на бластоцистах отличного и хорошего качества (не менее 3ВВ по классификации

Гарднера) (175). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

- Эмбрионы плохого качества рекомендуется биопсировать после обсуждения с пациентами всех возможных рисков проведения подобной манипуляции и последующей криоконсервации. В особых случаях возможна биопсия остановившихся в развитии эмбрионов, диагностируемых с целью уточнения причины остановки в развитии. **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).
- Не рекомендуется при биопсии трофэктодермы забирать в биоптат клетки, не включенные в состав бластоцисты, и прочие цитоплазматические фрагменты для минимизации риска ложноположительных результатов ПГТ. **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).
- В случае применения лазерной биопсии допускается не более двух-трех выстрелов для облегчения разрыва контактов между клетками трофэктодермы. Не рекомендуется использовать лазер вблизи внутренней клеточной массы эмбриона, а также рекомендуется делать выстрелы в область межклеточных контактов с целью минимизации повреждения клеток трофэктодермы. **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).
- При невозможности интерпретации генетической лабораторией полученных данных (в т.ч. из-за отсутствия амплификации, деградации хроматина) рекомендуется повторно провести биопсию соответствующего эмбриона после обсуждения с пациентами возможных рисков проведения подобной манипуляции и последующей повторной криоконсервации (176,177). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 3).

**Комментарии.** *Подготовку и хранение проб биоптата необходимо осуществлять согласно рекомендациям генетической лаборатории с использованием предоставленного генетической лабораторией буфера и учетом конкретного метода тестирования. Метод проведения вспомогательного хетчинга при подготовке к биопсии не оказывает влияния на достоверность результатов генетического тестирования (174,178,179).*

### **3.0 Программы криоконсервации гамет, эмбрионов и тканей репродуктивных органов**

В соответствии с ФЗ 323 «Граждане имеют право на криоконсервацию и хранение своих половых клеток, тканей репродуктивных органов и эмбрионов за счет личных средств и иных средств, предусмотренных законодательством Российской Федерации».

Программы криоконсервации ооцитов и эмбрионов является неотъемлемой частью оказания услуг с применением ВРТ. Эти программы включают в себя несколько этапов:

- криоконсервация - замораживание биологического материала,
- хранение,
- размораживание,
- проведение процедур (оплодотворение для яйцеклеток, перенос в полость матки для эмбрионов),
- поддержка лютеиновой фазы,
- диагностика беременности.

Программы криоконсервации позволяют увеличить безопасность и эффективность лечения бесплодия, повышая шансы наступления беременности благодаря кумулятивному эффекту. Криоконсервация тканей репродуктивных органов является одним из вариантов сохранения репродуктивной функции у онкологических больных. В связи с небольшим числом наблюдений, закончившихся рождением ребенка, в настоящее время рассматривается как экспериментальная программа. Криоконсервация тканей репродуктивных органов по определению Глоссария 2017 г. не входит во вспомогательные репродуктивные технологии. Однако техническая реализация процедуры и хранение материала проводится в лабораториях ВРТ и по этой причине включена в данные клинические рекомендации.

#### **Показаниями для криоконсервации биоматериала являются:**

- Необходимость хранения половых клеток, эмбрионов и/или тканей репродуктивных органов с целью дальнейшего использования при лечении бесплодия с применением ВРТ;
- Сохранение фертильности онкологических больных перед химио- и лучевой терапией;
- Хранение половых клеток, эмбрионов и/или тканей репродуктивных органов по желанию пациента, в том числе в случае «отложенного материнства»;
- Создание банка донорских половых клеток для использования при лечении бесплодия с применением ВРТ.

#### **Материал для криоконсервации.**

## 1. Ооциты, сперматозоиды и эмбрионы

- Рекомендуется криоконсервировать эмбрионы отличного и хорошего качества, зрелые ооциты на стадии МП (180). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1a).
- Криоконсервацию ооцитов рекомендуется проводить не позже, чем через 120 минут после получения при трансвагинальной пункции фолликулов (181,182). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1a).
- Криоконсервацию сперматозоидов рекомендуется проводить спустя 15 дней после приема антибиотиков и через 72 дня после окончания гормональной терапии, если таковые проводились. **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).
- Криоконсервацию эмбрионов рекомендуется проводить пациентам в случае, если после переноса остались эмбрионы отличного и хорошего качества (183). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1a).

## 2. Ткани яичника и яичка

- Криоконсервацию овариальной ткани рекомендовано проводить немедленно после экстирпации яичника, материал должен быть доставлен в лабораторию ВРТ в асептических условиях при температуре 36,6-37,2<sup>0</sup>С. **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).
- Криоконсервацию тканей яичка или придатка яичка возможно проводить если обнаружен хотя бы один подвижный сперматозоид в пяти полях зрения для дальнейшего использования в программах ИКСИ. **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

### Методики криоконсервации.

- Для овариальной ткани подходит как медленный протокол замораживания, так и витрификация (184,185). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1a).
- Для сперматозоидов, тканей яичка и придатка яичка медленный протокол замораживания является методом выбора, однако витрификация может быть альтернативой (186–188). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2b).
- Ооциты и эмбрионы на разных стадиях развития рекомендуется криоконсервировать методом витрификации (180). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1a).

**Комментарии:** Витрификация значительно превосходит медленное замораживание по выживаемости ооцитов и эмбрионов, и незначительно превосходит по частоте наступления беременности в расчете на перенос. По сравнению с медленным протоколом витрификация позволяет лучше сохранить клетки стромы при криоконсервации яичниковой ткани при равных возможностях сохранения примордиальных фолликулов (184). При витрификации ооцитов предпочтение следует отдавать открытым носителям из-за значительного их превосходства по частоте выживаемости (189,190).

**Условия хранения:**

- Хранение криоконсервированных гамет, эмбрионов и тканей репродуктивных органов осуществляется в жидком азоте или в его парах.
- Маркировка носителей и контейнеров с криоконсервированным материалом должна содержать следующие данные: ФИО, дата криоконсервации, номер карты или другой внутренний идентификационный номер. В случае криоконсервации ооцитов/эмбрионов, необходимо указать количество ооцитов/эмбрионов на каждом крионосителе.
- Для предотвращения кросс-контаминации биологического материала, материал пациентов с гемоконтактными инфекциями рекомендовано криоконсервировать в закрытых носителях и хранить в отдельном сосуде Дьюара.
- Медицинская организация несет ответственность за соблюдение условий криоконсервации и хранения гамет, эмбрионов и тканей репродуктивных органов пациентов.

#### 4.0 Преимплантационное генетическое тестирование

Термин преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ / PGT – Preimplantation Genetic Testing) объединяет все виды анализа наследственного материала ооцитов (полярных тел) и эмбрионов (биопсия клеток на стадии дробления или бластоцисты), проводящиеся до момента имплантации в стенку матки, для выявления потенциальных аномалий или HLA-типирования. Он объединяет следующие группы исследований:

- **ПГТ-А / PGT-A** – все тесты, направленные на определение количественных хромосомных изменений (анеуплоидий),
- **ПГТ-М / PGT-M** – все тесты, направленные на диагностику моногенных заболеваний и выявления отдельных генных аллелей,
- **ПГТ-СП / PGT-SR** – все тесты, направленные на выявление структурных хромосомных перестроек (191).

Решение о проведении ПГТ является добровольным, исследование проводится только с информированного согласия пациентов после консультации врача-акушера-гинеколога и врача-генетика. Проведение ПГТ-А показано:

- женщинам позднего репродуктивного возраста – 35 лет и старше;
- при привычном выкидыше (2 и более самопроизвольных прерываний беременности в анамнезе),
- при повторных неудачных попытках переноса «свежих» или размороженных эмбрионов (3-х у женщин моложе 35 лет, 2-х – у женщин 35 лет и старше),
- при тяжелых нарушениях сперматогенеза у мужчин (олигоастенотератозооспермия, олигозооспермия, азооспермия – по заключению врача-уролога).

Проведение ПГТ-М и ПГТ-СП показано (192):

- носителям генных мутаций, сцепленных с X-хромосомой;
- при высоком риске рождения детей с наследственными заболеваниями;
- носителям генных мутаций, вызывающие моногенные заболевания: аутосомно-рецессивные, аутосомно-доминантные, имеющие высокий риск передачи наследственной патологии потомству;
- носителям хромосомных аномалий: числовых и структурных aberrаций хромосом;
- носителям генных мутаций, сцепленных с Y-хромосомой;
- носителям генных мутаций, значительно повышающих риск развития онкологических заболеваний и болезней с поздней манифестацией;
- носителям наследственных гематологических заболеваний;

- женщинам с носительством мутаций мтДНК, имеющим высокий риск тяжелого течения митохондриальной болезни у потомства;
- семьям, в которых есть ребенок больной спорадическим гематологическим заболеванием, нуждающийся в пересадке донорских стволовых гемопоэтических клеток для продолжения жизни.

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии.** *Высокий уровень анеуплоидий у ранних эмбрионов человека, возникающих как в результате нарушений сегрегации хромосом во время мейоза, так и в ходе первых делений дробления эмбриона, служит причиной остановки развития эмбрионов, приводит к спонтанным абортam и рождению детей с хромосомной патологией (193). Морфологические характеристики эмбрионов не могут служить критерием для оценки зуплоидности (194).*

*ПГТ-А при применении ВРТ помогает снизить риск переноса в полость матки генетически нездорового эмбриона, значительно повышая шансы женщины не только на наступление беременности, но и на ее вынашивание (195). ПГТ-А для исключения риска образования анеуплоидных гамет при нормальном соматическом кариотипе и отсутствии объективных показаний является добровольным и проводится с информированного согласия пациентов. Информирование пациентов о возможностях генетического тестирования и рисках, сопряженных с ним, является обязанностью врача-генетика. В качестве метода исследования при ПГТ-А рекомендованы платформы, использующие полный анализ всех пар хромосом (196).*

Для выполнения ПГТ могут быть использованы следующие технологические платформы и лабораторные методы исследования с учетом их возможностей и ограничений (195,197–201):

- мультиплексная или гнездовая полимеразная цепная реакция (ПЦР) с последующим капиллярным секвенированием или электрофорезом,
- флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH),
- сравнительная геномная гибридизация на микроматрицах (a-CGH), микроматричный анализ однонуклеотидного полиморфизма (SNP array),
- высокопроизводительное секвенирование (NGS).

**Комментарии:** *возможности и ограничения лабораторных методов исследования:*

Задача исследования	ПЦР	FISH	a-CGH	SNP array	NGS
ПГТ-А	+/-	+/-	+	+	+
ПГТ-М	+	-	-	+/-	+/-
ПГТ-СП	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-

Рекомендации о выборе метода лабораторного исследования для ПГТ дает врач-генетик по результатам проведенного медико-генетического консультирования.

Тактика ведения клинического случая с применением ПГТ в лаборатории ВРТ определяется на основе выбранного метода лабораторного генетического исследования и основывается на следующих **рекомендациях** (198):

- применение ИКСИ не является обязательным условием ПГТ, однако в случае применения ЭКО без ИКСИ генетическая лаборатория должна быть уведомлена об этом,
- необходимо применять рекомендованные генетической лабораторией методы снижения риска контаминации образца посторонней ДНК,
- приоритетами при выборе метода биопсии должны являться в первую очередь уменьшение травматичности процедуры и во вторую – увеличение информативности анализа с использованием получаемого биоматериала. Оптимальное число клеток трофэктодермы в биоптате – 5.

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 3).

**Интерпретация данных** лабораторного генетического исследования должна основываться на возможностях и ограничениях использованных методов. Высокочувствительные методы лабораторного генетического исследования позволяют дополнительно выявлять широкий спектр нарушений наследственной информации, которые должны оцениваться на основании существующих рекомендаций к интерпретации данных (202). Также они позволяют выявлять присутствие в биоптате одного образца клеток с различиями в наследственной информации (эмбриональный мозаицизм) (203).



## 5.0 Донорство гамет и эмбрионов

### 5.1 Донорство ооцитов

Донорство ооцитов осуществляется при наличии информированного добровольного согласия женщины-донора. Донорство может быть анонимным, при котором персональные данные донора неизвестны реципиенту или неанонимным.

- В программах ВРТ могут использоваться как свежие, так и замороженные донорские ооциты. Прогноз считается оптимистичным при использовании (размораживании) не менее 9 витрифицированных ооцитов (182). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).
- **Требования, предъявляемые к донорам ооцитов:** лица в возрасте от 18 до 35 лет; физическое и психическое здоровые; прошедшие медико-генетическое консультирование.

**Комментарии.** *Противопоказаниями к участию в программе «Донорство ооцитов» (для донора) являются: признаки или повышенный риск ВИЧ-инфекции, ИППП или других заболеваний, которые могут быть причиной инфицирования реципиента; носительство хромосомной патологии; наличие детей с врожденной патологией; привычное невынашивание беременности; онкологические заболевания; эндокринные нарушения. Доказанная фертильность донора желательна, но не обязательна (204).*

**Обследование доноров ооцитов.** Обследование проводится также, как и для пациенток программ ВРТ.

**Дополнительными обязательными обследованиями являются:**

- Кариотипирование (однократно).
- Медико-генетическое консультирование (однократно).
- Справка из психоневрологического диспансера (о том, что не состоит на диспансерном наблюдении) (срок годности справки – 1 год).
- Справка из наркологического диспансера (о том, что не состоит на диспансерном наблюдении) (срок годности справки – 1 год).
- Молекулярно-биологическое исследование крови на ВИЧ-1 совместно с определением антител классов М, G к ВИЧ-1,2 и Agp24/25 (срок годности исследования – 3 месяца).
- Молекулярно-биологическое исследование крови на HBV-инфекцию и HCV-инфекцию совместно с определением антител классов М, G к вирусам гепатита В и С (срок годности исследования – 3 месяца).

**Комментарий.** Согласно пунктам 8.4.2.3., 8.4.2.7. и 8.4.4.1 санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ инфекции», необходимо параллельно проводить молекулярно-биологические исследования (ПЦР, NAT) и иммунологические исследования (ИФА, ИХЛА) на маркеры ВИЧ, вируса гепатита В, вируса гепатита С для профилактики инфицирования ВИЧ при переливании донорской крови и ее компонентов, пересадке органов и тканей и при искусственном оплодотворении».

**Овариальная стимуляция у доноров ооцитов.** Такая же как в стандартных программах ЭКО и ИКСИ.

**Показания для проведения программ ВРТ с использованием донорских ооцитов:**

- отсутствие ооцитов, обусловленное естественной менопаузой, синдромом недостаточности яичников, состоянием после овариэктомии, радио- или химиотерапии, генетическими заболеваниями;
- неудачные повторные попытки переноса эмбрионов (при 3-х и более попытках в программах ЭКО и ИКСИ) при недостаточном ответе яичников на стимуляцию, неоднократном получении эмбрионов низкого качества, перенос которых не приводит к наступлению беременности;
- наличие у женщины генетических заболеваний, сцепленных с полом.

**Противопоказания к получению ооцитов у донора.** См. Приложение А4. Перечень противопоказаний к применению ВРТ.

**Обследования супружеской пары (реципиентов).** В соответствии с изложенным в главе «Отбор и подготовка пациентов для оказания медицинской помощи с использованием ВРТ».

- Рекомендуется информировать доноров ооцитов о возможных осложнениях овариальной стимуляции и пункции фолликулов яичников (14). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).
- Реципиенты имеют право на получение информации о результатах медицинского медико-генетического обследования донора, о его расе и национальности, а также о внешних данных [323 ФЗ, Статья 55].
- Реципиенткам, донорам и их партнерам перед проведением программы ВРТ рекомендуется консультация психолога, особенно в случаях неанонимного донорства (204). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).
- Реципиенток старше 45 лет рекомендуется предупреждать о повышенных акушерских рисках и рисках для их здоровья и рекомендовать им перенос 1 эмбриона (205–207).

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

## **5.2 Донорство спермы**

Донорство спермы осуществляется при наличии информированного добровольного согласия мужчины-донора. Донорство может быть анонимным, при котором персональные данные донора неизвестны реципиенту или неанонимным.

**Требования, предъявляемые к донорам спермы:** лица в возрасте от 18 до 35 лет; физическое и психическое здоровые, включая нормальные показатели спермограммы; прошедшие медико-генетическое консультирование.

**Комментарии.** *Противопоказаниями к участию в программе «Донорство спермы» (для донора) являются: признаки или повышенный риск ВИЧ-инфекции, ИППП или других заболеваний, которые могут быть причиной инфицирования реципиента; носительство хромосомной патологии; наличие детей с врожденной патологией. Доказанная фертильность донора желательна, но не обязательна (204).*

### **Обследование доноров спермы**

- Обследование доноров спермы проводится также, как и для пациентов программ ВРТ.

### **Дополнительное обследование доноров спермы**

- Консультация врача-уролога (срок годности консультации – 1 год).
- Консультация врача-терапевта (срок годности консультации – 1 год).
- Спермограмма (перед началом программы донорства спермы).

**Комментарии.** *Рекомендовано оценить несколько образцов спермы, полученной после 2-5 дней воздержания. Общепринятых критериев оценки образцов спермы для отбора кандидатов в доноры спермы не существует, они могут отличаться в разных лабораториях, минимальными нормальными показателями спермы можно считать референсные значения, рекомендованные ВОЗ в 2010 г (3).*

- Кариотипирование (однократно).
- Медико-генетическое консультирование (однократно).
- Определение группы крови и резус-фактора (однократно).
- Справка из психоневрологического диспансера (о том, что не состоит на диспансерном наблюдении) (срок годности справки – 1 год).
- Справка из наркологического диспансера (о том, что не состоит на диспансерном наблюдении) (срок годности справки – 1 год).

- Молекулярно-биологическое исследование крови на HBV-инфекцию и HCV-инфекцию совместно с определением антител классов М, G к вирусам гепатита В и С (срок годности исследования – 3 месяца).
- Молекулярно-биологическое исследование крови на ВИЧ-1 совместно с определением антител классов М, G к ВИЧ-1,2 и Agp24/25 (срок годности исследования – 3 месяца).

**Комментарий.** Согласно пунктам 8.4.2.3., 8.4.2.7. и 8.4.4.1 санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ инфекции», необходимо параллельно проводить молекулярно-биологические исследования (ПЦР, NAT) и иммунологические исследования (ИФА, ИХЛА) на маркеры ВИЧ, вируса гепатита В, вируса гепатита С для профилактики инфицирования гемотрансмиссивными инфекциями при переливании донорской крови и ее компонентов, пересадке органов и тканей и при искусственном оплодотворении».

- Определение иммуноглобулинов класса М и G к *Treponema pallidum* в крови.
- Молекулярно-биологическое исследование соскоба из уретры и/или эякулята на выявление генетического материала *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma spp.*

**Комментарий.** Разрешается применение только криоконсервированной донорской спермы после получения повторных (через 6 месяцев после криоконсервации) отрицательных результатов обследования донора (отрицательных результатов обследования донора на определение иммуноглобулинов класса М и G к ВИЧ 1,2 и Agp24/25, и молекулярно-биологического исследования крови на ВИЧ-1, иммуноглобулинов класса М и G к вирусам гепатита В и С, и молекулярно-биологического исследования крови на HBV-инфекцию и HCV-инфекцию, иммуноглобулинов класса М и G к *Treponema pallidum* в крови).

#### **Показания для применения донорской спермы в программах ВРТ (14,204):**

- со стороны мужа (партнера):
  - азооспермия, тяжелая олигозооспермия, и другая выраженная патозооспермия или нарушения эякуляции у мужа (партнера),
  - неэффективность программы ЭКО/ИКСИ с использованием спермы мужа (партнера),
  - наследственные заболевания у мужа (партнера),
  - наличие неизлечимой инфекции, передаваемой половым путем у мужа (партнера),
- со стороны женщины:
  - отрицательный Rh-фактор и тяжелая Rh-изоиммунизация у жены (партнерши), при наличии положительного Rh-фактора у мужа (партнера),

- отсутствие полового партнера у женщины.
- Реципиенты имеют право на получение информации о результатах медико-генетического обследования донора, о его расе и национальности, а также о внешних данных [323 ФЗ, Статья 55].
- Реципиенткам, донорам и их партнерам перед проведением программы ВРТ рекомендуется консультация психолога, особенно в случаях неанонимного донорства (204). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).
- 

### **5.3 Донорство эмбрионов**

#### **Варианты получения донорских эмбрионов.**

- Донорами эмбрионов могут быть пациенты, у которых после завершения формирования полной семьи (рождения ребенка) остаются в банке неиспользованные криоконсервированные эмбрионы. По свободному решению и письменному информированному согласию пациентов-доноров эти эмбрионы могут быть использованы для бесплодной супружеской пары/одиноким женщиной (реципиентов). В этом случае врачу нужно проанализировать результаты обследования супругов на момент получения эмбрионов, оценить катамнез и принять решение о возможности донирования эмбрионов.
- Обследование доноров эмбрионов проводится также, как и для пациентов программ ВРТ.
- Передача эмбрионов учреждению должна быть оформлена документально.
- Донорские эмбрионы могут быть получены также в результате оплодотворения донорских ооцитов спермой донора.

#### **Показания для проведения программ ВРТ с использованием донорских эмбрионов:**

- отсутствие у партнеров собственных половых клеток,
- высокий риск передачи наследственных заболеваний,
- неоднократное получение эмбрионов низкого качества, перенос которых не приводит к наступлению беременности (при 3-х и более попытках в программах ЭКО и ИКСИ) (204).

**Критерии отбора и объем обследования доноров гамет для программы «Донорство эмбрионов»:** такие же, что для доноров гамет.

**Обследование реципиентов.** В соответствии с изложенным в главе «Отбор и подготовка пациентов для оказания медицинской помощи с использованием ВРТ».

- Реципиенты имеют право на получение информации о результатах медико-генетического обследования донора, о его расе и национальности, а также о внешних данных [323 ФЗ, Статья 55].
- Реципиенткам, донорам и их партнерам перед проведением программы ВРТ рекомендуется консультация психолога, особенно в случаях неанонимного донорства (204). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).
- Реципиенток старше 45 лет рекомендуется предупреждать о повышенных акушерских рисках и рисках для их здоровья (прежде всего сердечно-сосудистых осложнениях) (205,206). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Противопоказания для проведения ВРТ с использованием донорских эмбрионов (для реципиентов).** См. Приложение А4. Перечень противопоказаний к применению программ ВРТ.

## 6.0 Суррогатное материнство

«Суррогатное материнство представляет собой вынашивание и рождение ребенка (в том числе преждевременные роды) по договору, заключаемому между суррогатной матерью (женщиной, вынашивающей плод после переноса донорского эмбриона) и потенциальными родителями, чьи половые клетки использовались для оплодотворения, либо одинокой женщиной, для которых вынашивание и рождение ребенка невозможно по медицинским показаниям» [323 ФЗ, Статья 55].

В части 10 статьи 55 ФЗ РФ N323 указано: «Суррогатной матерью может быть женщина в возрасте от двадцати до тридцати пяти лет, имеющая не менее одного здорового собственного ребенка, получившая медицинское заключение об удовлетворительном состоянии здоровья, давшая письменное информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство. Женщина, состоящая в браке, зарегистрированном в порядке, установленном законодательством Российской Федерации, может быть суррогатной матерью только с письменного согласия супруга. Суррогатная мать не может быть одновременно донором яйцеклетки».

В части 3 статьи 55 ФЗ РФ N323 определено: «Мужчина и женщина, как состоящие, так и не состоящие в браке, имеют право на применение вспомогательных репродуктивных технологий при наличии обоюдного информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство. Одинокая женщина также имеет право на применение вспомогательных репродуктивных технологий при наличии ее информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство».

Взаимоотношения между супружеской бесплодной парой и суррогатной матерью регулируются Семейным Кодексом Российской Федерации от 29.12.1995 г. (ст. 51 и 52):

Лица, состоящие в браке между собой и давшие свое согласие в письменной форме на имплантацию эмбриона другой женщине в целях его вынашивания, могут быть записаны родителями ребенка только с согласия женщины, родившей ребенка (суррогатной матери).

Супруги, давшие согласие на имплантацию эмбриона другой женщине, а также суррогатная мать не вправе при оспаривании материнства и отцовства после совершения записи родителей в книге записей рождений ссылаться на эти обстоятельства.

### **Показания для проведения программы «Суррогатное материнство»**

- отсутствие матки,
- деформация полости или шейки матки, когда коррекция невозможна или не дает эффекта,

- патология эндометрия (синехии, облитерация полости матки, атрофия эндометрия), когда коррекция невозможна или не дает эффекта,
- заболевания (состояния), включенные в перечень противопоказания для вынашивания беременности,
- неудачные повторные попытки переноса эмбрионов (3 и более при переносе эмбрионов хорошего качества),
- привычное невынашивание беременности, не связанное с генетической патологией.

**Противопоказаниями для проведения ВРТ в программе «Суррогатное материнство»** См. Приложение А4. Перечень противопоказаний к применению ВРТ.

**Отбор и обследование потенциальных родителей** проводится в соответствии с изложенным в главе «Отбор и подготовка пациентов для оказания медицинской помощи с использованием ВРТ».

**Обследование суррогатных матерей.** Обследование проводится также, как и для пациенток программ ВРТ.

***Комментарии:** Согласно пункту 8.4.2.7. санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ инфекции», необходимо параллельно проводить молекулярно-биологические исследования (ПЦР, NAT) и иммунологические исследования (ИФА, ИХЛА) на маркеры вируса иммунодефицита человека, вируса гепатита В, вируса гепатита С в соответствии с требованиями нормативной документации. В пункте 8.4.4.1. указано: «Запрещается переливание донорской крови и ее компонентов, пересадка органов и тканей и искусственное оплодотворение от доноров, не обследованных на наличие возбудителей гемотрансмиссивных инфекций, в том числе ВИЧ, с использованием иммунологических и молекулярно-биологических методов».*

**Дополнительными обязательными обследованиями являются:**

- Справка из психоневрологического диспансера (о том, что не состоит на диспансерном наблюдении).
- Справка из наркологического диспансера (о том, что не состоит на диспансерном наблюдении).

**Противопоказаниями для включения в программу в качестве суррогатной матери** являются вредные привычки и заболевания (состояния), включенные в Перечень противопоказаний (см. Приложение А4).

***Комментарии:** К суррогатному материнству не допускаются женщины, которые имеют признаки или повышенный риск наличия ВИЧ-инфекции, инфекций, передаваемых половым путем или других инфекций, которые могут быть причиной инфицирования реципиента.*



*Эти женщины должны быть направлены к соответствующим специалистам для уточнения диагноза и проведения лечения. Документальное подтверждение отрицательных результатов всех тестов в сочетании с тщательным сбором анамнеза и проведением физикального обследования позволяют минимизировать риски передачи инфекции от суррогатной матери к плоду.*

**Ограничения для включения в программу в качестве суррогатной матери** - ограничения не являются противопоказанием к участию в качестве суррогатной матери, они требуют анализа рисков/шансов и возможной коррекции; окончательное решение принимают в этом случае пациенты:

- наличие в анамнезе акушерской патологии и оперативного родоразрешения,
  - наличие в анамнезе 2 и более искусственных абортов, самопроизвольных выкидышей и/или неразвивающихся беременностей,
  - ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> (12,13),
  - наличие резус-отрицательной принадлежности крови (за исключением Rh – отрицательных потенциальных родителей).
- **Участие суррогатных матерей в лечении бесплодия ВИЧ-инфицированных потенциальных родителей** возможно на основе информированного добровольного согласия, полученного после консультации врачом-инфекционистом Центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, и предоставления ей полной информации о возможных рисках для ее здоровья.
  - Суррогатной матери и потенциальным родителям рекомендуется консультация психолога перед проведением программ ВРТ (208). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).
  - Суррогатной матери и потенциальным родителям должно быть сообщено о рисках и возможных осложнениях, связанных с беременностью, родами и медицинскими манипуляциями (208). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

## 7.0 ВРТ у особых категорий пациентов

### 7.1 Особенности проведения программ ВРТ у пациенток с эндометриозом

**Определение.** Эндометриоз - это заболевание, характеризующееся пролиферацией эктопического эндометрия на фоне нарушений нейроиммуноэндокринных механизмов с генетически детерминированными формами реализации патофизиологических, морфологических и клинических проявлений (209).

**Эпидемиология.** Наружный генитальный эндометриоз обнаруживают у 5-10% фертильных женщин (210–213) и только 30-50% женщин с эндометриозом страдают бесплодием (214).

**Патогенез бесплодия при эндометриозе.** К настоящему времени опубликовано большое количество работ, посвященных различным функциональным нарушениям в процессах, связанных с фолликулогенезом, стероидогенезом, созреванием ооцитов (214–216), овуляцией, с изменениями в составе перитонеальной жидкости, с нарушением транспорта и снижением оплодотворяющей способности сперматозоидов, дизэмбриогенезом (217–220) и снижением рецептивности эндометрия (221,222) у женщин, страдающих эндометриозом. Однако несмотря на высокий методический уровень этих исследований, полученные результаты в литературе интерпретируются как звенья в гипотетической модели патогенеза бесплодия при эндометриозе и не рассматриваются в качестве доказанных причин (10,223,224).

Указанная неопределенность в отношении причинно-следственных связей в генезе бесплодия является основанием для принятия решений, исходя из конкретных клинических данных и индивидуальных особенностей больной: возраста, длительности бесплодия, состояния овариального резерва, формы и стадии эндометриоза, характера и исхода, проведенного ранее лечение, сопутствующей патологии.

При выборе рациональной тактики в отношении применения ВРТ у больных эндометриозом, страдающих бесплодием, следует учесть, что эндометриоз не является причиной абсолютного бесплодия, за исключением случаев анатомических деформаций и спаечного процесса.

Пациентов с диагностированным эндометриозом, обращающихся за консультацией по поводу применения программ ВРТ, рекомендуется условно разделить на 2 группы:

- **Группа 1:** больные, у которых диагноз установлен впервые в ходе обследования по поводу бесплодия (другие симптомы эндометриоза отсутствуют), лечение не проводилось или ограничилось лапароскопической абляцией гетеротопий.
- **Группа 2:** больные, прошедшие хирургическое и гормональное лечение, у которых после восстановления менструального цикла в течение 3 и более месяцев беременность не наступила.

Одним из факторов, определяющих выбор программы преодоления бесплодия, является возраст пациентки. С учетом описанных выше представлений о патогенезе бесплодия при эндометриозе и вариантов клинического течения этого заболевания рекомендуется следующая тактика.

- Пациенткам в возрасте до 35 лет **группы 1** может быть предложена либо выжидательная тактика (не более 12 месяцев) (225), либо в дополнение к проведенной хирургической коррекции назначение гормональной терапией (в течение 3-6 месяцев) с последующим ожиданием наступления беременности в течение (6 месяцев). Выбор тактики может быть объективизирован с помощью Индекса Фертильности (Endometriosis fertility index - EFI), расчет которого базируется на оценке выявленных при лапароскопии патологических изменений и учитывает возраст пациентки (226–228). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарий:** *Отсутствие в анализируемых параметрах данных о состоянии овариального резерва рассматривается в качестве недостатка Индекса фертильности. На данный момент в литературе не представлены хорошо организованные исследования, сравнивающие частоту наступления спонтанной беременности у пациенток после хирургического лечения эндометриоза с дальнейшей гормональной терапией и без нее.*

- Для пациенток 35 лет и старше **групп 1 и 2** показано лечение с применением ВРТ. Для женщин, не получавших ранее лечение с применением аГнРГ, рекомендуется супердлинный протокол стимуляции яичников, но решение принимается с учетом овариального резерва пациентки (229–237). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 3).

**Комментарий:**

- *В случае гормонального лечения эндометриоза в анамнезе решение о возможности использования супердлинного протокола принимается с учетом возможных негативных последствий.*

- Преимуществом супердлинного протокола является возможность использования положительных лечебных эффектов гормональной супрессии, связанных с подавлением активности эндометриoidных гетеротопий и устранением описанных выше патологических изменений в репродуктивном гомеостазе (9).
- Выбор препаратов для гормональной терапии определяется выраженностью овариального резерва пациентки, состоянием эндометрия, исходами предшествующих циклов овариальной стимуляции.
- Существующие в некоторых зарубежных Руководствах рекомендации по применению внутриматочной искусственной инсеминации для преодоления бесплодия у пациенток, страдающих эндометриозом минимальной и умеренной (*minimal and mild*) стадий, не содержат теоретического обоснования к использованию этой процедуры и не имеют ссылок на какие-либо исследования в этой области (238–240). (Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 4).

#### **Протоколы овариальной стимуляции у пациенток с эндометриозом**

- Супердлинный протокол рекомендуется в качестве протокола выбора в программах экстракорпорального оплодотворения у пациенток, страдающих эндометриозом (229–237). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1b).
- Работы, посвященные сравнению результатов длинного протокола и протокола с использованием анТГНРГ, не выявили существенных различий, что позволяет их расценивать как практически равноценные по своей эффективности (241–243). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1a).

**Эндометриодная опухоль (киста) яичника (эндометриома).** Наличие образования в яичнике является противопоказанием для проведения программ ВРТ (см. главу «Отбор и подготовка пациентов для оказания медицинской помощи с использованием ВРТ»). Эндометриома может быть причиной снижения овариального резерва, вследствие более выраженного повреждения нормальной гистологической структуры коры яичников оксидативным стрессом, и негативно влияет на качество ооцитов (244–246). Исходом любых операций на яичниках а priori является снижение овариального резерва, степень потери которого зависит от характера патологии, вида оперативного вмешательства и существенно возрастает при повторных операциях на яичниках (247–250). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1a).

- При выборе тактики рекомендуется тщательно оценивать возможные риски и ожидаемые преимущества у конкретной пациентки, с учетом ее анамнеза, клинических и объективных данных. **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:**

- В исследованиях ряда авторов было показано, что отказ от удаления рецидивирующей эндометриомы не превышающей 30 мм перед программой ВРТ сокращает время ожидания беременности, снижает расходы на достижение результата и риски возможных осложнений операции (248,251,252), особенно при билатеральных кистах (252,253).
- Другие авторы отдают предпочтение корректной верификации диагноза и приводят данные, свидетельствующие об отсутствии снижения частоты наступления беременности после цистэктомия (254–259).
- Одним из возможных решений направленных на повышение шансов на преодоление бесплодия с помощью ВРТ у женщин, которым предстоит операция на яичнике(ах), является создание банка собственных ооцитов/эмбрионов. Такая тактика рекомендуется в отношении пациенток, у которых имеются признаки снижения овариального резерва и/или их возраст превышает 35 лет.

**Аденомиоз (эндометриоз тела матки)** является отрицательным фактором в отношении успешного лечения бесплодия с применением ВРТ (260–263). Публикации, посвященные лечению аденомиоза до применения ВРТ, не имеют качественной доказательной базы, представляют собой описание отдельных случаев или недостаточно хорошо организованных клинических исследований (264).

- В контексте достижения беременности с помощью программ ВРТ предположение о наличии аденомиоза начальных стадий, без клинических проявлений, не является препятствием для проведения лечебного цикла и дополнительное лечение не рекомендуется (265). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).
- При аденомиозе тяжелой стадии, если овариальный резерв достаточен, женщина находится не в позднем репродуктивном возрасте, может быть рекомендован «супердлинный протокол» стимуляции яичников (260,263,265,266). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** Аденомиоз тяжелой стадии, выраженные диффузные и диффузно-узловые изменения миометрия, как правило, сопровождаются клиническими проявлениями и

*требуют лечения по этим показаниям. Применение аГнРГ не приводит к полному излечению от заболевания – при отмене препаратов проблемы, связанные с аденомиозом, возникают вновь и могут усугубляться.*

- При аденомиозе тяжелой стадии при сниженном овариальном резерве рекомендуется стимуляция яичников и программа криоконсервации с переносом размороженных эмбрионов после проведения лечения аГнРГ. **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).
- Тяжелые формы аденомиоза, неэффективные попытки применения ВРТ в анамнезе являются показанием для программы «Суррогатное материнство». **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

## **7.2 Особенности проведения программ ВРТ у пациенток с низким овариальным резервом**

Овариальный резерв: термин, обычно используемый для указания числа и/или качества ооцитов, отражающий способность к репродукции.

- Овариальный резерв рекомендуется оценивать с помощью следующих параметров: возраст женщины; количество антральных фолликулов при ультразвуковом исследовании; уровень антимюллера гормона; уровень фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола; ответ на стимуляцию гонадотропинами, и оценка ооцитов и/или эмбрионов во время программы ВРТ, основанная на числе, морфологии или генетической оценке ооцитов и/или эмбрионов. **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

Состояние овариального резерва определяет ответ яичников на стимуляцию в программах ВРТ. При снижении овариального резерва возможен «бедный» ответ на стимуляцию яичников. «Бедный» ответ яичников на стимуляцию – это состояние, при котором получено менее четырех фолликулов или ооцитов после овариальной стимуляции, нацеленной на получение большего числа ооцитов.

Согласно критериям ESHRE (Болонские критерии 2011г) группу риска «бедного» овариального ответа на стимуляцию в программах ВРТ («бедные ответчики») составляют женщины, у которых имеются как минимум 2 из следующих 3 характеристик:

- возраст 40 лет и старше,
- «бедный» ответ яичников на стимуляцию в анамнезе ( $\leq 3$  ооцитов при обычном протоколе стимуляции яичников),

- сниженный овариальный резерв (5-7 антральных фолликулов, АМГ 0,5-1,1 нг/мл).

При лечении женщин группы риска по «бедному» ответу на стимуляцию яичников с применением ВРТ:

- Рекомендуется использовать индивидуальный подход в выборе протокола овариальной стимуляции. **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4)

#### **Комментарии:**

- Не выявлено различий по количеству полученных ооцитов и по частоте наступления клинической беременности при сравнении протоколов с аГнРГ и антГнРГ у пациенток с «бедным» ответом (267).
- У пациенток данной группы увеличение стандартной дозы ФСГ не повышает частоту наступления клинической беременности и частоту родов живым плодом (268,269).
- Данные о результатах добавления ЛГ при проведении стимуляции яичников противоречивы. Одни исследователи пришли к выводу, что добавление ЛГ не приводит к увеличению количества полученных ооцитов и не повышает частоту клинической беременности у данной группы женщин (267,270). В то же время другие исследователи (не используя при отборе пациенток Болонские критерии) показали, что добавление ЛГ значительно увеличивает частоту наступления клинической беременности в группе пациенток с «бедным» ответом (271).
- Не выявлено различий по частоте наступления клинической беременности при сравнении «мягких» протоколов с «традиционными» протоколами ВРТ в группе пациенток с «бедным» ответом (272). При этом «мягкие» протоколы более экономически выгодные (273).
- У пациенток с низким овариальным резервом и «бедным» ответом на стимуляцию частота наступления беременности в естественном цикле сравнима с таковой в стимулированных циклах (274). При этом частота родов живым плодом не превышает 8%, тогда как в контрольной группе данный показатель составляет 25% (275).
- Согласно данным мета-анализа (267), назначение препаратов тестостерона за несколько дней до овариальной стимуляции увеличивало частоту клинической беременности и родов живым плодом у пациенток с «бедным» ответом на стимуляцию яичников. Однако количество исследований недостаточно, выборка

невелика. Необходимы дальнейшие исследования с целью уточнения влияния данной группы препаратов на исходы программ ВРТ.

- По данным мета-анализа (276), применение эстрогенов в лютеиновую фазу предыдущего менструального цикла увеличивает частоту наступления беременности в группе пациенток с «бедным» ответом на стимуляцию яичников. Однако данное исследование подверглось критике, в виду методологических ошибок. Необходимы дальнейшие исследования с целью уточнения влияния данной группы препаратов на исходы программ ВРТ.
- Считается перспективным применение двойной стимуляции (DuoStim) у данной группы пациенток (277). Но на данный момент недостаточно данных для внедрения двойной стимуляции в рутинную практику.
- Группа «Посейдон» разделила пациентов с ожидаемым «бедным» ответом на 4 группы в зависимости от возраста и состояния овариального резерва. Для каждой из групп определен вариант схемы овариальной стимуляции (278,279). В настоящее время идет накопление данных для оценки целесообразности и эффективности данного подхода.
- **Рекомендуется предлагать программу «Накопление витрифицированных ооцитов» (280). Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** Чем больше количество полученных ооцитов, тем выше вероятность получения эуплоидного эмбриона. В возрасте до 35 лет для получения 1 эуплоидного эмбриона необходимо получить 6 ооцитов, в возрасте 39-40 лет- 11 ооцитов, с 42 лет- более 18 ооцитов (281).

### **7.3 Особенности проведения программ ВРТ при патологии матки**

- Непреодолимая патология матки, являющаяся причиной бесплодия является показанием к программе «Суррогатное материнство» (208). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств 1а).
- В тех случаях, когда патология матки не является причиной бесплодия, но относится к фактору повышенного риска по невынашиванию беременности, одним из мероприятий по профилактике этого осложнения является перенос одного эмбриона (282). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств 4).



- При выявлении полипа эндометрия до лечебного цикла ВРТ рекомендуется проведение гистерорезектоскопии (283–285). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1а).
- При выявлении полипа эндометрия во время проведения цикла ВРТ, необходимо провести сегментацию цикла ЭКО с криоконсервацией эмбрионов, полипэктомией и последующим переносом размороженных эмбрионов (282). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств - 4).
- Рекомендуется удаление субмукозной лейомиомы до планирования беременности и как этап лечения бесплодия (286–288). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2b).

*Комментарии: у пациенток с субмукозной лейомиомой матки снижена частота имплантации в естественном цикле, увеличивается частота самопроизвольного прерывания беременности, чаще наблюдают осложнения беременности.*

- Рекомендуется удаление интрамуральных лейомиом больших размеров (более 4-5 см) перед применением ВРТ (289,290). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).
- В случае выявления хронического эндометрита рекомендуется комплексное лечение в связи с тем, что данная патология ассоциируется со снижением шансов наступления беременности в циклах ВРТ и является фактором риска в отношении невынашивания и других осложнений беременности (291–297). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:**

*I этап: элиминация инфекционного агента из эндометрия (антибиотики и противовирусные препараты)*

*II этап: восстановление морфофункционального потенциала эндометрия: устранение вторичных повреждений, завершение регенерации, восстановление локальной гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия (гормональная терапия, физиотерапия).*

### **Особенности программ ВРТ при различных вариантах пороков развития матки**

- **Гипоплазия матки** является патогномичным признаком у женщин с синдромом Тернера (298–300) и синдромом Свайера (46, XY) (301). При гипоплазии матки в программах ВРТ рекомендуется перенос одного эмбриона (205,302,303). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4)

### **Комментарии:**

- *У пациенток с синдромом Тернера необходимость переноса I эмбриона также обусловлена высоким риском развития преэклампсии во время беременности и перинатальной смертности (302,303).*
- *Частота наступления беременности в программах ВРТ с донорскими ооцитами у таких пациенток не отличается от общей популяции пациенток, к которым применима данная программа, но риск выкидыша у них повышен (40-60%) (298,299).*
- *При помощи циклической заместительной терапии в некоторых случаях размер матки может быть увеличен практически до нормальных размеров (304).*
- **Врожденная агенезия влагалища и матки** является проявлением таких заболеваний, как синдром Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера (МРКХ) и синдром нечувствительности к андрогенам с 46, XY-кариотипом (305,306). При врожденной агенезии влагалища и матки рекомендована программа «Суррогатное материнство» (208,307). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств 1a)

### **Комментарии:**

- *У женщин с типичной формой синдрома МРКХ (изолированная аплазия или гипоплазия влагалища и матки) потребность в гонадотропинах ниже, а продолжительность овариальной стимуляции короче, чем у женщин с атипичной формой (сочетание с пороками развития яичников или мочевой системы) (308).*
- *Среднее количество полученных при пункции фолликулов, ооцитов метафазы II и в результате качественных эмбрионов, по-видимому, выше у женщин с типичной формой МРКХ. Тем не менее, показатели оплодотворения, среднее число перенесенных эмбрионов, качество эмбрионов и частота наступления беременности у суррогатных матерей сходны (308).*
- *Забор яйцеклеток при трансвагинальной пункции может быть затруднен или невозможен из-за отсутствия эластичности стенок влагалища после хирургической реконструкции или вследствие эктопически расположенных гонад, которые иногда могут обнаруживаться в брюшной полости, низко в полости малого таза или в паховом канале. В некоторых из этих случаев требуется лапароскопическая или трансабдоминальная пункция яичников (309,310).*

- **Однорогая матка** приводит не столько к нарушению фертильности, сколько к осложнениям беременности (311).

**Комментарии:**

- *Беременные женщины с однорогой маткой относятся к группе пациенток с высоким риском развития осложнений беременности. Частота осложнений беременности у пациенток с однорогой маткой довольно высока, в том числе 24,3% выкидышей в первом триместре, 9,7% выкидышей во втором триместре, 20,1% преждевременных родов, 10,5% случаев внутриутробной гибели плода (311).*
- *Частота наступления беременности существенно не различается у женщин с однорогой маткой по сравнению с женщинами, имеющими нормальную матку (312).*
- Однорогая матка не является показанием для хирургической коррекции (313). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств -3).
- Ввиду высокого риска невынашивания беременности и преждевременных родов у пациенток с однорогой маткой в программах ВРТ рекомендуется перенос одного эмбриона (72). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств -3).
- **Удвоение матки.** На настоящий момент нет сообщений об исходах ВРТ у пациентов с удвоением матки.

*Комментарии: Данная патология не связана с нарушением фертильности, повышенным риском потери беременности в 1-м или 2-м триместрах, но сопровождается более частыми преждевременными родами и осложнениями во время родов (72).*

- **Двурогая матка** – рекомендуется перенос одного эмбриона в тот рог матки, полость которого по данным УЗИ наиболее приспособлена для вынашивания беременности, а также в тот, который имеет более легкий доступ для катетера для переноса эмбрионов (314). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств -4)
- **Внутриматочная перегородка** - наиболее распространенная аномалия у бесплодных женщин, нуждающихся в лечении с применением ВРТ (313). Пациенток с внутриматочной перегородкой рекомендуется относить к группе риска по развитию

осложнений беременности (315–318). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1a).

**Комментарии:**

- Частота неразвивающихся беременностей, преждевременных родов значимо выше у пациенток с внутриматочной перегородкой (316).
- Выявлено значительное снижение ЧНБ и более высокие показатели самопроизвольных аборт у женщин с внутриматочной перегородкой по сравнению с общей популяцией женщин с бесплодием, которым было проведено лечение с применением ВРТ (317,318).
- Рекомендуется гистероскопическое удаление полной или неполной перегородки матки перед применением ВРТ (314,319,320). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств -4).

**Комментарии:**

- Гистерорезектоскопия может улучшить исходы беременностей путем снижения количества самопроизвольных аборт, преждевременных родов и антенатальной гибели плода (319).
- Возможные осложнения беременности являются основной причиной для того, чтобы рекомендовать гистероскопическое удаление полной или неполной перегородки матки перед применением ВРТ (314,319,320).
- ВРТ после гистерорезектоскопии неполных перегородок рекомендуется применять через 4-6 недель (319). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств -4).

**Комментарии:** данный срок является достаточным периодом реабилитации после данного вмешательства (319).

- Проведение second-look гистероскопии или, по крайней мере, трехмерного (3D) УЗИ рекомендуется перед переносом эмбрионов для исключения наличия внутриматочных синехий после проведенной гистерорезектоскопии (314). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств -4).
- Ввиду высокого риска невынашивания беременности и преждевременных родов у пациенток с внутриматочной перегородкой в программах ВРТ рекомендуется перенос одного эмбриона (282). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств - 4).

## 7.4 Особенности применения ВРТ и ИИ у ВИЧ инфицированных пациентов

Инфицирование ВИЧ не является противопоказанием к оказанию пациентам медицинской помощи с использованием ВРТ и ИИ. Нуждаться в этих видах помощи могут конкордантные пары (оба супруга - носители инфекции) и дискордантные пары (носитель - один из партнеров).

ВИЧ инфицированные пациенты с позиции показаний к применению репродуктивных технологий могут быть разделены на 2 группы:

- пациенты с нормальным фертильным статусом (не имеют патологии, ассоциированной с бесплодием). Это дискордантные супружеские пары, которые предохраняются при половой жизни с целью профилактики инфицирования ВИЧ-негативного партнера,
- конкордантные и дискордантные супружеские пары, у которых имеется бесплодие.

Выбор программы безопасного (в том числе для будущего ребенка) варианта достижения беременности должен осуществляться специалистом ВРТ *ex consilio* с лечащим врачом-инфекционистом с информированием пациентов о возможных рисках передачи инфекции.

Обследование пациентов и проведение программ ВРТ или ИИ возможно только при наличии заключения из Центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (учреждения, в котором пациенты состоят на учете). Заключение должно содержать краткую выписку из истории болезни и диагноз, результаты анализов, указание на отсутствие противопоказаний и особые условия (например, параллельное проведение антиретровирусной терапии) к оказанию данного вида медицинской помощи и вынашиванию беременности.

- Современная антиретровирусная терапия (АРТ) позволяет снизить вирусную нагрузку в крови до так называемого «не определяемого уровня» (менее 50 копий/мл). Сохранение этого уровня при ежемесячном контроле в течение 6 месяцев, в соответствии с некоторыми зарубежными рекомендациями, рассматривается, как основание считать мужчину не опасным в контагиозном отношении, что в свою очередь является достаточным для разрешения на незащищенные половые акты в переовуляторный период с целью достижения беременности естественным путем (14). Авторы этой рекомендации исходят из положения о том, что шансы наступления беременности естественным путем выше, чем при ИИ. Однако, принимая во внимание, что изменение вирусной нагрузки может происходить спонтанно или вследствие нарушения в режиме АРТ, предпочтение для пациентов группы 1 отдается ИИ

обработанной спермой. **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4)

Перед проведением программы «Искусственная инсеминация» супружеская пара должна пройти обследование в объеме, определенном для выявления причины бесплодия<sup>6</sup>. Связано это с тем, что эквивалентной замены критерия «регулярная половая жизнь без предохранения в течение года» для оценки фертильного статуса супружеской пары пациентов группы 1 не установлена.

Перед каждым из лечебных циклов пациенты должны пройти обследование, предусмотренное в этих случаях<sup>7</sup> и предоставить справку об отсутствии противопоказаний в отношении проведения процедуры и вынашивания беременности (см. выше).

- Подготовку спермы для использования в программах ВРТ и ИИ проводят по методике: градиентное центрифугирование→отмыв средой→флотация (swim up) (321). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 3).

**Искусственная инсеминация (ИИ) спермой мужа/донора может быть проведена в случаях:**

- ВИЧ-негативной женщине, состоящей в дикордантной супружеской паре при условии ее подтвержденной фертильности, настоящего желания использовать сперму ВИЧ-позитивного партнера и благоприятном ВИЧ-статусе партнера.

*Комментарии:* после обработки параметры фертильности спермы могут снижаться, что делает программу ЭКО с позиций шансов наступления беременности предпочтительной (14).

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

- ВИЧ-инфицированной женщине с подтвержденной фертильностью при использовании спермы донора.
- Для минимизации риска многоплодной беременности ИИ рекомендовано проводить в естественном цикле. **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4)

<sup>6</sup> Глава 1.1 Отбор и подготовка пациентов для оказания медицинской помощи с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

<sup>7</sup> Глава 1.1 Отбор и подготовка пациентов для оказания медицинской помощи с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Обследование пациентов перед вступлением в лечебный цикл ВРТ. За исключением анализа на антитела к ВИЧ (исследование выполняется инфекционистами по месту состояния на учете).

**Комментарий:** *Инвазивные медицинские вмешательства при многоплодной беременности (редукция эмбриона, хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности и т.д.) могут привести к увеличению риска передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку.*

**Особенности проведения программ ВРТ:**

- Стимуляцию яичников рекомендуется проводить по общепринятым принципам.
- Пункция фолликулов яичника и ПЭ должны проводиться в специально выделенные для этого часы (как последние в этот день манипуляций), либо в отдельных помещениях.
- Метод оплодотворения (ЭКО или ИКСИ) рекомендуется выбирать в зависимости от фактора бесплодия (322). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарий:** *ВИЧ-статус партнера(ов) не определяет метод оплодотворения. Есть мнение, что метод ИКСИ является более безопасным в отношении передачи ВИЧ по сравнению с классическим ЭКО. Такое предположение основано на том, что при ИКСИ отсутствует длительный контакт ооцита с относительно большим объемом взвеси сперматозоидов. Однако научных доказательств этому нет. За многолетнюю историю оказания услуг ВРТ (ЭКО, ИКСИ), а также проведения ИИ серодискордантным парам с использованием классических методов обработки спермы не зарегистрировано ни одного случая передачи ВИЧ ребенку или матери (322). Более того, экспериментально доказана принципиальная возможность инфицирования ооцита ВИЧ при проведении ИКСИ, хотя вероятность этого события составляет 0,00002% (323).*

- С целью профилактики многоплодной беременности рекомендуется селективный перенос 1 эмбриона в полость матки (74). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств - 4).
  - Криоконсервацию эмбрионов рекомендуется осуществлять в закрытых крионосителях (не более одного эмбриона в каждом), а хранение в специально выделенном для этой группы пациентов сосуде Дьюара.

После завершения работ должна быть проведена уборка и дезинфекция помещения и использованного оборудования (121). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

## **7.5 Особенности проведения программ ВРТ у пациенток с противопоказаниями или ограничениями к овариальной стимуляции**

### **Программа «ЭКО и ИКСИ в естественном цикле»**

«ЭКО и ИКСИ в естественном цикле» - это программа, в которой ооциты получают путем пункции зрелого фолликула, развившегося в естественном менструальном цикле (без применения фармакологических препаратов).

**Программа «ЭКО и ИКСИ в естественном цикле» может быть рекомендована:**

- Пациенткам, которым противопоказана овариальная стимуляция.

**Абсолютные противопоказания для овариальной стимуляции:**

- гиперчувствительность к препаратам ФСГ,
- опухоли гипоталамуса и гипофиза (кроме микроаденомы гипофиза и пролактинсекретирующих опухолей),
- злокачественные опухоли.

***Комментарий:** вопрос о возможности сохранения репродуктивной функции с помощью программ ВРТ решается совместно с врачом-онкологом, так же как возможность проведения программ ВРТ у пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе.*

**Относительные противопоказания к овариальной стимуляции:**

- высокий риск развития СГЯ,
- злокачественные опухоли в анамнезе,
- сниженный овариальный резерв и/или «бедный» ответ на стимуляцию яичников в анамнезе (324,325).

**Комментарии:**

*Преимущества программы «ЭКО и ИКСИ в естественном цикле»:*

- возможность проведения пункции единственного фолликула без анестезии (326),
- снижение риска развития СГЯ, осложнений, связанных с пункцией большого количества фолликулов яичников (326,327),
- возможность проведения аспирации ооцитов подряд в нескольких менструальных циклах,
- отсутствие у пациенток эмоционального стресса, связанного с введением большого количества препаратов.

*Недостатки программы «ЭКО и ИКСИ в естественном цикле»:*



- высокая частота отмены пункций, неполучения ооцитов, отсутствия годных для переноса эмбрионов (326),
- низкая частота наступления беременности (326–328),
- большое число визитов в клинику,
- повторные расходы на оплату оплодотворения одной яйцеклетки, культивирования одного эмбриона.

**Программа «Накопление витрифицированных ооцитов»** в известной степени снижает значимость перечисленных недостатков, поскольку позволяет оплодотворить сразу все полученные яйцеклетки и выбрать для переноса лучший(е) эмбрион(ы).

### **Программа «ЭКО и ИКСИ в модифицированном естественном цикле»**

**Модифицированный естественный цикл** - программа ВРТ, в которой один или более ооцитов получают из фолликулов, развившихся в естественном менструальном цикле, но с целью блокирования спонтанного выброса ЛГ и/или индукции финального созревания ооцитов применяют фармакологические препараты (191,329).

**Программа «ЭКО и ИКСИ в модифицированном естественном цикле» может быть рекомендована:**

- пациенткам с высоким риском СГЯ (330),
- пациенткам с низким овариальным резервом и/или с «бедным» ответом на стимуляцию яичников в анамнезе (329,331).
- С целью снижения риска преждевременной овуляции в модифицированном цикле рекомендуется использовать антГнРГ (332). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств 1а).

**Комментарий:** При использовании антГнРГ имеет место подавление секреции ЛГ и существенно снижается продукция ФСГ, необходимая для стимуляции роста фолликула, что требует введения небольших доз рФСГ или ЧМГ.

- С целью оптимизации времени получения ооцитов и снижения частоты отмены модифицированного естественного цикла рекомендуется вводить триггер финального созревания ооцитов. **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств - 4).

**Результативность программ ВРТ в естественном и модифицированном естественном циклах:**

- Низкая частота наступления беременности на начатый цикл в естественном цикле связана с высокой частотой отмены переноса (326).
- У пациенток с низким овариальным резервом и «бедным» ответом на овариальную стимуляцию частота наступления беременности в естественном цикле сравнима с таковой в стимулированных циклах (274). При этом частота родов живым плодом не превышает 8%, тогда как в контрольной группе данный показатель составляет 25% (275).
- В случаях незначительного снижения фертильности частота живорождений в расчете на пациентку достоверно не отличалась в стимулированном и естественном циклах ВРТ (333).
- Анализ перинатальных исходов выявил снижение риска преждевременных родов и низкого веса при рождении у детей после программ ВРТ в естественном и модифицированном естественном цикле по сравнению со стимулированным циклом (334).

#### **Программа «ЭКО и ИКСИ с созревaniem ооцитов in vitro (IVM)»**

**Созревание ооцитов in vitro (IVM)** - последовательность лабораторных процедур, обеспечивающая экстракорпоральное созревание незрелых ооцитов до зрелых ооцитов, которые способны к оплодотворению и имеют потенциал к развитию в эмбрионы (191).

**Программы «ЭКО и ИКСИ с созреванием ооцитов in vitro» могут быть рекомендованы:**

- пациенткам с высоким риском синдрома гиперстимуляции яичников (335), в том числе пациенткам с синдромом поликистозных яичников (335),
- для сохранения фертильности у онкологических больных (335–337),
- пациенткам с нарушением созревания ооцитов (338),
- пациенткам с плохим качеством эмбрионов в предыдущих попытках ЭКО (339),
- при наличии противопоказаний к применению гонадотропинов.
- С целью повышения стадии созревания ооцитов и частоты наступления беременности рекомендуется использовать прайминг с введением небольших доз рФСГ с начала фолликулярной фазы менструального цикла (340). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств -2а).

- С целью повышения стадии созревания ооцитов и частоты наступления беременности рекомендуется применять триггер финального созревания ооцитов (341,342). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 2а).
- Пункция фолликулов яичников при применении программы «ЭКО и ИКСИ с созреванием ооцитов in vitro» рекомендуется проводить через 35-38 часов после введения триггера (341,342). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 2а).

**Комментарии:** Особенности пункции яичников: использование игл более тонкого диаметра (19 G) и пониженного аспирационного давления.

- Метод ИКСИ может быть рекомендован при проведении оплодотворения в программах с созреванием ооцитов in vitro (158,159). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств - 4).

**Комментарии:** манипуляции с ооцитами при проведении ИVM могут вести к изменениям в зона pellucida, что, в свою очередь, снижает вероятность оплодотворения с применением традиционного метода ЭКО. Исследования демонстрируют более высокую частоту оплодотворения созревших in vitro ооцитов при использовании ИКСИ по сравнению с классическим методом инсеминации (158,159). Однако частота имплантации эмбрионов ниже в группе ИКСИ, а различия по ЧНБ между группами статистически не значимы (160).

- С целью улучшения рецептивности эндометрия в циклах созревания ооцитов in vitro с планируемым переносом эмбрионов рекомендуется назначение эстрогенов, начиная со дня, предшествующего пункции, и препаратов прогестерона, начиная со дня оплодотворения ооцитов (343). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств - 4).

**Результативность программы «ЭКО и ИКСИ с созреванием ооцитов in vitro»:**

- Частота дозревания ооцитов до стадии МП – 59-80%
- Частота оплодотворения – 45-90%
- Частота наступления беременности на перенос 25-50%
- Частота выкидышей – 13-40%

Известно о рождении около 3000 здоровых детей. Частота пороков развития не отличается от таковой после обычного ЭКО и ИКСИ (344,345).

## Протоколы ВРТ, применяемые у онкологических больных

Пациенты с онкологической патологией должны быть предупреждены о высокой вероятности потери репродуктивной функции после оперативного лечения основного заболевания, химио- и/или лучевой терапии. Повреждающее действие на половые клетки препаратов усиливается с возрастом пациентов.

На момент постановки диагноза онкологического заболевания онколог должен обсудить с пациентом влияние злокачественного новообразования и его лечения на репродуктивную функцию.

Рассматривая возможное назначение процедуры сохранения репродуктивной функции пациентам, у которых диагностировано злокачественное новообразование, необходимо учитывать следующие факторы:

- диагноз,
- план лечения,
- прогноз излечения злокачественного новообразования,
- прогноз перспективности получения генетического материала исходя из возраста пациентки и состояния овариального резерва,
- определение способа получения и консервации генетического материала,
- оценка физического состояния пациентов, позволяющее провести овариальную стимуляцию и отбор яйцеклеток,
- проведение протокола овариальной стимуляции не должно отодвигать начало курса лечения основного заболевания.

С целью сохранения репродуктивной функции мужчины проводится:

- криоконсервация спермы, полученной путем маструбации,
- криоконсервация спермы, полученной оперативным путем,
- криоконсервация тестикулярной ткани.

С целью сохранения репродуктивной функции женщины проводится:

- криоконсервация ооцитов,
- криоконсервация эмбрионов,
- криоконсервация ткани яичника.

Криоконсервация проводится в клинике ВРТ.

Пациенткам с сопутствующей онкологической патологией в зависимости от ситуации могут быть рекомендованы следующие протоколы ВРТ:

- Программы ВРТ в естественном цикле или модифицированном естественном цикле.

- Протоколы овариальной стимуляции с антГнРГ (346,347).
- Программа «ЭКО и ИКСИ с созреванием ооцитов in vitro» (335–337).
- В качестве триггера финального созревания ооцитов у пациенток с онкологической патологией рекомендуется использование аГнРГ (347,348). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств - 4).

**Комментарии:**

- *Выжидательная тактика ведения возможна после прекращения терапии основного заболевания и наступления ремиссии.*
- *В период стойкой ремиссии, после консультации онколога, возможен перенос криоконсервированных эмбрионов в полость матки пациентки в естественном или стимулированном цикле.*
- *Программа суррогатного материнства осуществляется при наличии противопоказаний для вынашивания беременности.*

## 7.6 Повторные неудачные попытки переноса эмбрионов (имплантации)

Термин «Повторные неудачные попытки переноса эмбрионов (имплантации)» в качестве обоснования к углублению обследования (например, назначения ПГТ, лапаро- и/или гистероскопии и др.) или изменению программы ВРТ широко используется в литературе. Вместе с тем, несмотря на большое количество публикаций, посвященных этой теме, не существует общепризнанного определения в отношении, какое количество неудачных переносов, каких (свежих или размороженных) и какого качества эмбрионов следует считать критерием для установления такого диагноза. Предлагаемые авторами варианты варьируют от «несколько попыток переноса» до указания общего числа перенесенных в этих попытках эмбрионов, а статьи содержат описание не выявленных на этапе обследования возможных причин, препятствующих наступлению беременности (349–351).

В связи со сказанным, эксперты, работавшие над данными клиническими рекомендациями, считают обоснованным следующее **определение**:

К категории «Повторные неудачные попытки переноса эмбрионов (имплантации)» могут быть отнесены случаи 3-х неудачных попыток селективного (eSET или eDET) переноса «свежих» или размороженных эмбрионов у женщин моложе 35 лет, и 2-х – у женщин 35 лет и старше, при отсутствии каких-либо факторов, снижающих шансы наступления беременности.

Такой подход с одной стороны позволяет воздержаться от дополнительного обследования после первой неудачной попытки, с другой стороны дает возможность в результате проведения диагностических мероприятий установить причины неудач в этой конкретной группе пациенток.

Пациентки, у которых в ходе проведения лечебного цикла выявлены признаки патологии, которая могла быть причиной ненаступления беременности, не относятся к данной группе, им показано проведение исследований, направленных на уточнение диагноза.

## **II. Искусственная инсеминация спермой мужа (партнера) или донора**

В международном Глоссарии (2017) выделяют 2 варианта искусственной инсеминации (ИИ): внутриматочную (ВМИ) и внутрицервикальную. В первом варианте обработанная в лаборатории сперма вводится в полость матки, во втором – в цервикальный канал (191). Российские и международные регистры ВРТ (РАРЧ, EIM ESHRE, ICMART и др.) собирают и анализируют сведения о ВМИ, как наиболее распространенном варианте этого вида помощи (67,91,352–354).

### **Показаниями для проведения ИИ спермой мужа (партнера) являются:**

а) со стороны мужа (партнера):

- субфертильная сперма,
- эякуляторно-сексуальные расстройства;

б) со стороны женщины:

- необъяснимое или неуточненное бесплодие;
- сексуальные расстройства.

**Показаниями для проведения искусственной инсеминации (ИИ) донорской спермой являются:**

а) со стороны мужа (партнера):

- азооспермия, тяжелая олигозооспермия, и другая выраженная патозооспермия или нарушения эякуляции у мужа (партнера),
- неэффективность программы ЭКО или ИКСИ с использованием спермы мужа (партнера),
- наследственные заболевания у мужа (партнера),
- наличие неизлечимой инфекции, передаваемой половым путем у мужа (партнера),

б) со стороны женщины:

- отрицательный Rh-фактор и тяжелая Rh-изоиммунизация у жены (партнерши), при наличии положительного Rh-фактора у мужа (партнера),
- отсутствие полового партнера у женщины (14,204).

### **Обследование женщины перед проведением ИИ**

См. раздел «Отбор и подготовка пациентов для оказания медицинской помощи с использованием ВРТ».

- При проведении обследования женщины перед проведением ИИ рекомендуется особое внимание уделить состоянию маточных труб и подтвердить наличие овуляторных

менструальных циклов (355–357). **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 3)

**Противопоказаниями для проведения ИИ** у женщины являются непроходимость обеих маточных труб и заболевания (состояния), указанные в Приложении А4. Перечень противопоказаний к применению ВРТ.

### **Порядок проведения ИИ**

1. Решение об использовании спермы мужа (партнера) или донора принимается пациентами на основании предоставленной врачом полной информации о количественных и качественных характеристиках эякулята, преимуществах и недостатках использования спермы мужа (партнера) или донора, эффективности процедуры.
2. Может применяться как в естественном цикле, так и с использованием овариальной стимуляции (антиэстрогенами или гонадотропинами), с применением лекарственных препаратов, зарегистрированных в установленном порядке на территории Российской Федерации, в соответствии с инструкцией по применению.
3. При росте более 3-х доминантных фолликулов ИИ не проводят в связи с высоким риском многоплодия. В этом случае пациентке может быть предложена программа ЭКО или пункция фолликулов с последующей криоконсервацией ооцитов.
4. В донорской программе ИИ допускается применение только криоконсервированной спермы, после получения повторного отрицательного результата обследования донора на инфекции.
5. В программах гомологичной ИИ (сперма мужа или партнера) допускается использование предварительно подготовленной или криоконсервированной спермы.
- Процедуру ИИ рекомендуется проводить в переовуляторный период через 32-36 часов после пика ЛГ или введения триггера финального созревания ооцитов (358). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарий:** не доказано различий по частоте наступления беременности при сравнении однократной или двукратной искусственной инсеминации (359).

- После процедуры ИИ на фоне овариальной стимуляции пациенткам рекомендуется назначение поддержки лютеиновой фазы (360). **Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1a).
- В случае наличия овуляторных циклов, нормальной проходимости маточных труб у



женщины и нормальных показателях спермограммы мужчины решение о продолжительность курса ИИ (3-6 месяцев) следует принимать с учетом возраста женщины, продолжительности бесплодия и эффективности ИИ, которая существенно ниже ЭКО. По многолетним данным Регистра ВРТ РАРЧ и отчетов европейского консорциума EIM ESHRE частота беременностей с использованием спермы мужа составляет 10-15%, спермой донора – 15-20%. (67,91,352–354). **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

### **III. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ**

**Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ)** – это методы и программы лечения бесплодия, в которых отдельные или все этапы зачатия и раннего развития эмбрионов осуществляются вне организма, то есть экстракорпорально. В настоящее время методы ВРТ, могут быть использованы практически при всех формах бесплодия, не поддающихся лечению другими методами, или в случаях, если вероятность наступления беременности при применении ВРТ выше, чем другими методами.

Современные медицинские программы ВРТ возникли на основе научных открытий и разработки лабораторных методов. Так сложилось, что названия некоторых методов было в свое время перенесено на программы ВРТ. Например, существует метод - оплодотворение яйцеклетки вне организма – экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), на Западе он называется *in vitro fertilization (IVF)*. При этом, в медицинской практике «ЭКО» - это программа лечения бесплодия, состоящая из нескольких этапов. Аналогичное двойное использование терминов относится и к методу оплодотворения ИКСИ и к программе лечения ИКСИ (см. ниже).

**Вспомогательные репродуктивные технологии включают программы и методы:** экстракорпоральное оплодотворение, инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ), ПИКСИ, преимплантационное генетическое тестирование, вспомогательный хетчинг, донорство спермы, донорство яйцеклеток, донорство эмбрионов, суррогатное материнство, криоконсервация спермы, яйцеклеток и эмбрионов, операции по получению сперматозоидов (искусственная инсеминация – не является методом ВРТ).

#### **ПРОГРАММЫ ВРТ**

Любая программа ВРТ начинается с обследования (отбора) пациентов. Целью данного этапа является выявление показаний и/или противопоказаний к проведению программ ВРТ или вынашиванию беременности, подготовка пары к лечению с целью достижения оптимальных условий для начала программы. На данном этапе чрезвычайно важна информация, которую сообщают пациенты о себе на приеме врача. Вы должны представить врачу все известные данные о состоянии своего здоровья, т.к. некоторые заболевания и операции (в т.ч. перенесенные ранее) могут негативно влиять как на течение программы, так и на развитие возникшей в результате лечения беременности, иногда могут создавать угрозу здоровью и жизни в ходе лечения.

## I. ПРОГРАММЫ ЭКО и ИКСИ

### Этапы программ ЭКО и ИКСИ

**1. Овариальная стимуляция - гормональная стимуляция роста фолликулов в яичниках.** Выбор протокола овариальной стимуляции осуществляется лечащим врачом индивидуально. Коррекция доз, назначенных препаратов и внесение изменений в протокол стимуляции яичников осуществляется на основании данных **ультразвукового мониторинга** (ультразвукового исследования органов малого таза), при котором оцениваются изменения, происходящие в яичниках и матке в течение менструального цикла.

Завершение овариальной стимуляции. Окончательное созревание яйцеклетки происходит под воздействием лютеинизирующего гормона (ЛГ) и продолжается около полутора суток. Только после этого яйцеклетка готова к встрече со сперматозоидами и может быть оплодотворена. **Важнейший момент: Введение препаратов для завершения овариальной стимуляции назначается на время близкое к полуночи с тем, чтобы через день в утренние часы можно было бы провести пункцию фолликулов яичников и при этом получить зрелые яйцеклетки. Процедура требует точного выполнения назначений врача. При невыполнении назначения врача (несоблюдении назначенного времени введения лекарства), возможна ситуация, когда не удастся получить яйцеклетки.**

Средняя продолжительность овариальной стимуляции 10-14 дней.

**2. Пункция фолликулов яичников** - медицинская манипуляция, целью которой является получение яйцеклеток для программ ВРТ, обычно выполняется на 11-16 день менструального цикла. Эта процедура по времени ее проведения прямо зависит от момента введения препарата, отвечающего за окончательное созревание яйцеклеток. Конкретное время введения данного препарата и пункции фолликулов яичников определяет и назначает врач. Пункция выполняется обычно через влагалище **под внутривенным обезболиванием (анестезией)** и ультразвуковым контролем. В этот день супруг (партнер) сдает сперму.

**3. Оплодотворение яйцеклеток спермой в условиях лаборатории** проводится в день пункции фолликулов яичников. Фолликулярную жидкость, полученную в результате пункции, помещают в специальную чашку и просматривают под микроскопом с тем, чтобы убедиться в наличии яйцеклетки. После получения яйцеклеток начинается их культивирование в чашке со специальной средой. Чашку помещают в инкубатор, в котором поддерживается постоянная температура и определенный состав газовой смеси. Яйцеклетки оставляют в инкубаторе на несколько часов для того, чтобы они адаптировались к новым

условиям. После чего проводится **оплодотворение методом ЭКО** или **методом ИКСИ** (см. раздел «Методы ВРТ»). На следующий день выполняется проверка оплодотворения яйцеклеток и продолжается **культивирование эмбрионов**, которое продолжается от 72 до 120 часов. Развитие эмбрионов оценивается в разные периоды времени.

**4. Перенос эмбрионов в полость матки.** Перенос эмбрионов в полость матки может быть осуществлен через 72-120 часов после получения яйцеклеток. Для переноса эмбрионов используют специальные катетеры, которые вводятся в полость матки через шеечный канал. Процедура безболезненная. Возможен перенос не более 2 эмбрионов, но с целью снижения рисков многоплодной беременности и невынашивания беременности отдается предпочтение переносу 1 эмбриона.

**5. Поддержка лютеиновой фазы цикла.** Лютеиновая фаза цикла - это период, начинающийся после пункции фолликулов яичников и продолжающийся до анализа крови или мочи на беременность. Недостаточная выработка в стимулированных циклах собственного прогестерона требует медикаментозной поддержки. Обычно эта поддержка проводится препаратами прогестерона. В ряде случаев назначается введение препаратов хорионического гонадотропина, эстрогенов и других, в зависимости от индивидуальных особенностей здоровья пациентки.

**6. Диагностика беременности ранних сроков.** Диагностика беременности по содержанию хорионического гонадотропина в крови или в моче осуществляется через 12-14 дней от момента переноса эмбрионов. Ультразвуковая диагностика беременности может проводиться с 21 дня после переноса эмбрионов. Диагноз «клиническая беременность» устанавливается при обнаружении плодного яйца при проведении УЗИ органов малого таза.

## **II. ПРОГРАММЫ КРИОКОНСЕРВАЦИИ**

**Программы криоконсервации эмбрионов, спермы, яйцеклеток и тканей репродуктивных органов** являются вариантами программ ВРТ и включают в себя следующие этапы:

- криоконсервация - замораживание биологического материала
- хранение,
- размораживание,
- проведение процедур (оплодотворение яйцеклеток, культивирование, вспомогательный хетчинг, перенос эмбрионов в полость матки),
- поддержка лютеиновой фазы цикла (посттрансферного периода),
- диагностика беременности.

Программы криоконсервации позволяют увеличить безопасность и эффективность лечения бесплодия, повышая шансы наступления беременности через кумулятивный эффект.

**А) КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ЭМБРИОНОВ** – это программа замораживания и размораживания эмбрионов. В связи с тем, что в программах ВРТ в матку переносится не более 2 эмбрионов, могут оставаться неиспользованные нормально развивающиеся эмбрионы. Они могут быть сохранены путем криоконсервации (замораживания) и использоваться в дальнейшем. Кроме того, в случае высокого риска развития синдрома гиперстимуляции яичников в стимулированном цикле перенос эмбрионов откладывается, а все эмбрионы замораживаются. Возможна криоконсервация эмбрионов на любой стадии развития, но как правило это происходит на стадии бластоцисты, т.е. на 5-6 сутки развития. Следует отметить, что замораживание/размораживание переносят далеко не все эмбрионы. Никогда нельзя сказать заранее, какие эмбрионы разморозятся, а какие нет. Эмбрионы могут быть разморожены и перенесены в полость матки через некоторое время после неудачной попытки лечения с применением ВРТ или, если попытка была удачной и беременность наступила, таким путем в будущем может быть получена новая беременность. Преимущества, которые дает программа криоконсервации эмбрионов: повышение индивидуальной вероятности успешного преодоления бесплодия за счет переносов размороженных эмбрионов, снижение рисков для здоровья за счет уменьшения числа овариальных стимуляций и снижение материальных затрат пациентов, связанных с приобретением лекарств, а также предупреждение тяжелых форм синдрома гиперстимуляции яичников.

## **ЭТАПЫ ПРОГРАММЫ ПЕРЕНОСА РАЗМОРОЖЕННЫХ ЭМБРИОНОВ**

**1. Подготовка эндометрия к переносу размороженных эмбрионов.** В большинстве случаев переносу размороженных эмбрионов предшествует подготовка эндометрия, заключающаяся в назначении гормональных препаратов, которые стимулируют его рост и способствуют правильному формированию его структуры. С целью контроля за состоянием эндометрия, яичников используется **ультразвуковой мониторинг**. Эмбрионы могут быть перенесены в полость матки и в естественном менструальном цикле. В этом случае назначения специальных препаратов может не потребоваться.

**2. Размораживание эмбрионов и проведение вспомогательного хетчинга.** На данном этапе эмбриологи достают эмбрионы из криобанка, проводят их размораживание,

помещают в специальные среды для культивирования, выполняют вспомогательный хетчинг (см. раздел «Методы ВРТ»). Далее эмбрионы находятся в инкубаторе до момента переноса.

**3. Перенос эмбрионов в полость матки** осуществляется с 16 по 21 (в среднем на 19-21) день менструального цикла. Техника переноса эмбрионов такая же как в программах ЭКО и ИКСИ (см. выше).

**4. Поддержка лютеиновой фазы цикла (посттрансферного периода)** заключается в назначении препаратов прогестерона, продолжается до анализа крови или мочи на беременность (длится 12-14 дней от момента переноса эмбрионов). В ряде случаев назначаются другие лекарственные средства, в зависимости от индивидуальных особенностей пациентки.

**5. Диагностика беременности ранних сроков** - данный этап совпадает с одноименным этапом программ ЭКО и ИКСИ (см. выше).

**Б) КРИОКОНСЕРВАЦИЯ СПЕРМЫ** – это программа замораживания и размораживания спермы. Сперма хорошо переносит замораживание, сохраняя способность к оплодотворению. Но иногда, в результате замораживания качественные характеристики спермы могут измениться, в связи с этим проводят её контрольное размораживание, и эмбриолог даёт заключение о пригодности спермы. В сегодняшней практике ВРТ криоконсервация спермы проводится часто. Донорская сперма проходит 6-месячный карантин в замороженном виде до получения результатов повторного обследования доноров, что делается для выявления инфекций, имеющих скрытый период развития. Сперма замораживается и в тех случаях, когда мужчина (супруг, партнер) не может приехать в медицинский центр к этапу проведения пункции фолликулов яичников пациентке, а также, в случаях предстоящей химио- или рентгенотерапии по поводу онкологического заболевания мужчины, когда надо сохранить сперму (**программа «Отложенное отцовство»**).

**В) КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ЯЙЦЕКЛЕТОК** – это программа замораживания и размораживания ооцитов (яйцеклеток). Криоконсервация яйцеклеток может быть применена в ситуации, когда есть угроза развития тяжелого синдрома гиперстимуляции яичников или закончена стимуляция яичников, нужно проводить их пункцию, а мужчина (муж, партнер) не может явиться к этапу проведения пункции фолликулов яичников пациентке или сдать сперму. Оплодотворение размороженных яйцеклеток может быть осуществлено только с помощью метода ИКСИ (см. раздел «Методы ВРТ»). Яйцеклетки также могут быть криоконсервированы и с целью дальнейшего применения в **программе «Отложенного**

**материнства».** Криоконсервации подвергаются донорские яйцеклетки для создания «Банка яйцеклеток». К сожалению, существует риск того, что после криоконсервации яйцеклетки могут быть непригодны для оплодотворения.

**Г) КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ТКАНЕЙ РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ** является одним из вариантов сохранения репродуктивной функции у онкологических больных. В связи с небольшим числом наблюдений, закончившихся рождением ребёнка, в настоящее время чаще применяются программы криоконсервации яйцеклеток и спермы.

### **III. ДОНОРСКИЕ ПРОГРАММЫ**

Быть донорами половых клеток имеют право граждане в возрасте от 18 до 35 лет, физически и психически здоровые, прошедшие медико-генетическое обследование [ФЗ-323, Статья 55]. Донорство может быть анонимным, при котором персональные данные донора неизвестны реципиенту или неанонимным. **Требования к анонимным и неанонимным донорам одинаковые.**

#### **ПРОГРАММА «ДОНОРСТВО СПЕРМЫ»**

**Требования, предъявляемые к донорам спермы (в дополнение к ФЗ-323):** нормальные показатели спермограммы, отсутствие признаков или повышенного риска ВИЧ-инфекции и других заболеваний, которые могут быть причиной инфицирования реципиента; отсутствие носительства хромосомной патологии; отсутствие детей с врожденной патологией. Доказанная фертильность донора желательна, но не обязательна. Разрешается применение **только криоконсервированной донорской спермы** после получения повторных (через 6 месяцев после криоконсервации) отрицательных результатов обследования донора на ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис.

Донорская сперма используется в случаях абсолютного мужского бесплодия или отсутствия полового партнера. По описанию пациенты могут выбрать для себя подходящего им донора.

#### **ПРОГРАММА «ДОНОРСТВО ЯЙЦЕКЛЕТОК»**

**Требования, предъявляемые к донорам яйцеклеток (в дополнение к ФЗ-323):** отсутствие признаков или повышенного риска ВИЧ-инфекции и других заболеваний, которые могут быть причиной инфицирования реципиента; отсутствие носительства хромосомной патологии; отсутствие детей с врожденной патологией; отсутствие привычного

невынашивания беременности, онкологических заболеваний и эндокринных нарушений. Доказанная фертильность донора желательна, но не обязательна.

Сегодня возможны 2 варианта программы «Донорство яйцеклеток»: «Донорство свежих яйцеклеток» и «Донорство замороженных яйцеклеток». Различие состоит в том, что в программе «Донорство свежих яйцеклеток» может потребоваться этап синхронизации менструальных циклов донора и пациентки (женщины, которой будут переноситься эмбрионы). Подготовка пациентки к переносу эмбрионов, как правило, проходит параллельно со стимуляцией донора. В программе «Донорство замороженных яйцеклеток» работа с донором не связана по времени с лечебным циклом пациентки. Проведение лечебного цикла в этой программе не зависит от состояния донора и овариальной стимуляции. Пациенты делают выбор из уже хранящихся донорских яйцеклеток.

Следует иметь в виду, что в программе «Донорство свежих яйцеклеток» реципиенты (женщины, которые используют донорские яйцеклетки) должны принять на себя ряд обязательств. Так, во время стимуляции и пункции яичников у донора могут возникнуть осложнения, которые в свою очередь могут потребовать интенсивного лечения (возможно в условиях стационара). В этих случаях расходы по лечению донора оплачиваются реципиентами. Еще одна особенность: бывают случаи, когда у донора не удастся получить ни одной яйцеклетки.

В программе «Донорство замороженных яйцеклеток» вышеуказанных ситуаций у реципиентов нет.

#### **ПРОГРАММА «ДОНОРСТВО ЭМБРИОНОВ»**

Донорами эмбрионов могут быть пациенты, у которых после завершения формирования полной семьи (рождения ребенка) остаются в банке неиспользованные криоконсервированные эмбрионы. Донорские эмбрионы могут быть получены также в результате оплодотворения донорских ооцитов спермой донора.

Данная программа применяется при отсутствии у партнеров собственных половых клеток; в случае высокого риска передачи наследственных заболеваний, а также при неоднократном получении эмбрионов низкого качества, перенос которых не приводит к наступлению беременности.

#### **IV. ПРОГРАММА «СУРРОГАТНОГО МАТЕРИНСТВА»**

Программа «Суррогатного материнства» дает возможность иметь ребенка пациентам, для которых вынашивание и рождение ребенка невозможно по медицинским показаниям,



например, когда у женщины удалена матка, или вынашивание беременности противопоказано из-за различных хронических заболеваний (болезни сердца, почек и т.п.). В этих случаях вынашивание и рождение ребёнка осуществляется с помощью суррогатной матери (женщины, вынашивающей плод после переноса эмбриона). Эмбрионы переносятся в полость матки здоровой женщины – “суррогатной матери”, которая будет вынашивать эту беременность.

Суррогатной матерью может быть женщина в возрасте от 20 до 35 лет, имеющая не менее одного здорового собственного ребенка, получившая медицинское заключение об удовлетворительном состоянии здоровья, давшая письменное информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство. Женщина, состоящая в браке, зарегистрированном в порядке, установленном законодательством Российской Федерации, может быть суррогатной матерью только с письменного согласия супруга. Суррогатная мать не может быть одновременно донором яйцеклетки» (Статья 55 323-ФЗ).

## **V. ИСКУССТВЕННАЯ ИНСЕМИНАЦИЯ**

Рекомендуется в некоторых случаях эндокринного, иммунологического и мужского бесплодия, когда маточные трубы у женщины проходимы, а также со спермой донора при отсутствии полового партнера. В период, когда должна произойти овуляция, в полость матки женщины вводят специально обработанную сперму мужа или донора. Обычно введение сперматозоидов производят 1 - 3 раза в течение одного лечебного цикла. **Тем самым обеспечивается присутствие сперматозоидов в момент появления яйцеклетки (овуляции).** Если самостоятельная овуляция отсутствует, проводится индукция овуляции.

## **VI. МЕТОДЫ ВРТ**

### **1. МЕТОДЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ ЯЙЦЕКЛЕТОК**

(от лат. extra – вне и лат. corpus – тело, то есть оплодотворение вне тела):

**А) ИНСЕМИНАЦИЯ ЯЙЦЕКЛЕТОК** - метод оплодотворения, заключающийся в соединении яйцеклеток со сперматозоидами вне организма женщины - в “пробирке”. За данным вариантом оплодотворения закрепилось название экстракорпоральное оплодотворение (**ЭКО**).

**Б) ИНЪЕКЦИЯ СПЕРМАТОЗОИДА В ЦИТОПЛАЗМУ ЯЙЦЕКЛЕТКИ (ИКСИ)** (от англ. ICSI - IntraCytoplasmic Sperm Injection) - является вариантом оплодотворения вне организма женщины, которое достигается путем введения одного сперматозоида в ооцит с помощью специальных микроинструментов. Применяется при тяжелых формах мужского

бесплодия, при использовании яйцеклеток, подвергнутых криоконсервации, а также в случае некоторых вариантов предстоящего преимплантационного генетического тестирования.

**2. ПИКСИ** (от англ. PCSI - Physiological intracytoplasmic sperm injection - интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида, отобранного по физиологическому признаку). Это метод отбора сперматозоидов для ИКСИ, основанный на их способности связываться с гиалуроновой кислотой. ПИКСИ показано не всем пациентам, а отдельной группе по определенным показаниям. Заключение о возможной целесообразности применения ПИКСИ делает врач, окончательное решение остается за пациентами.

**3. ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ (ПГТ)** – этот термин объединяет все виды диагностики генетических аномалий у яйцеклеток и эмбрионов до переноса их в матку. Он объединяет следующие группы исследований:

**ПГТ-А / PGT-A** – все тесты, направленные на определение количественных хромосомных нарушений (синдромов Дауна, Патау и др.),

**ПГТ-М / PGT-M** – все тесты, направленные на диагностику моногенных заболеваний (муковисцидоз, талассемия, болезнь Тея-Сакса и др).

**ПГТ-СП / PGT-SR** – все тесты, направленные на выявление структурных хромосомных перестроек (тяжелые врожденные пороки).

Информацию о индивидуальных и популяционных рисках генетических заболеваний и целесообразности проведения ПГТ можно получить на консультации врача-генетика.

**4. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ ХЕТЧИНГ** – это микроманипуляция, заключающаяся в рассечении оболочки яйцеклетки или эмбриона с целью получения материала для преимплантационного генетического тестирования или для облегчения вылупления эмбриона из оболочки, например, в случаях, когда она слишком плотная, или после размораживания.

**5. ОПЕРАЦИИ ПО ПОЛУЧЕНИЮ СПЕРМАТОЗОИДОВ** - могут потребоваться при тяжелых формах мужского бесплодия. Выбор оптимального способа получения сперматозоидов осуществляется врачом-урологом. Применяют чрескожные аспирационные биопсии придатков яичек и яичек (ПЕСА, ТЕСА), открытые биопсии яичек (ТЕСЕ), открытые биопсии придатков яичек с микрохирургическим контролем (МЕСА), открытые биопсии яичек с микрохирургическим контролем (микро-ТЕСЕ), аспирации сперматозоидов из семявыносящего протока.

## **VII. ОСНОВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ БЕСПЛОДИИ**

**1. Гормональные исследования** - позволяют определить концентрацию различных гормонов в крови и оценить, таким образом, работу не только яичников, но и других эндокринных желез (гипофиза, щитовидной железы, надпочечников), влияющих на репродуктивную (детородную) функцию. В ряде случаев на этапе подготовки к программам ВРТ возникает необходимость провести исследование некоторых гормонов для выбора рациональной тактики и повышения шансов на успех. Решение о проведении этих исследований принимает врач. В связи с цикличностью процессов в организме женщины анализ крови на гормоны делают в определенные дни менструального цикла (какие гормоны и в какой день исследовать решает врач).

**2. Обследование на инфекции мочеполовых путей** – показано всем пациентам в связи с тем, что при бесплодии воспалительные заболевания у мужчин и женщин выявляются почти в половине случаев. На этапе подготовки к ВРТ обследование на инфекции является обязательным, так как позволяет выявить и провести лечение не только явных, но и скрытых заболеваний, и тем самым предотвратить возможные осложнения, связанные с обострением воспаления.

**3. Исследования состояния матки и проходимости маточных труб** – ниже указаны исследования, необходимые для определения причины бесплодия, которое может быть из-за полипов, спаек, миомы в полости матки или непроходимости маточных труб. Для этой цели в полость матки и маточные трубы вводится контрастное вещество, а его распределение контролируется с помощью рентгена или ультразвукового аппарата. Эти исследования называются гистеросальпингографией (ГСГ) или гистеросонографией. Наиболее полную информацию о состоянии матки и маточных труб дают современные оптические системы, с помощью которых можно осмотреть и оценить состояние органов малого таза (лапароскопия\*) и полости матки (гистероскопия\*\*), а также провести прицельную биопсию эндометрия\*\*\*. Знание состояния матки и маточных труб может потребоваться врачу и для выбора рационального метода преодоления бесплодия (например, ЭКО или искусственная инсеминация), и для определения характера и объема возможной подготовки к программам ВРТ.

\***Лапароскопия** – это операция, во время которой через микроразрезы на животе в брюшную полость вводят специальные инструменты, оснащенные оптикой. Лапароскопия позволяет увидеть глазом внутренние половые органы женщины и получить, благодаря этому, исчерпывающую информацию об их состоянии, выявить заболевания, которые невозможно диагностировать с помощью ГСГ. Кроме этого, важным преимуществом

лапароскопии является возможность проведения одномоментного хирургического лечения обнаруженной патологии, что в ряде случаев может быть достаточным для наступления беременности естественным путем.

**Обследование и подготовка к ГСГ и лапароскопии.** Оба этих метода требуют специального предварительного обследования с целью исключения скрытых инфекций, течение которых может обостриться после этих процедур. ГСГ – амбулаторная процедура, в то время как лапароскопия – операция, и поэтому после нее показана непродолжительная госпитализация. ГСГ может проводиться без обезболивания, а вот для лапароскопии нужен наркоз и требуется более тщательное предварительное обследование. Сроки проведения этих процедур зависят от поставленных врачом задач.

**\*\*Гистероскопия** – это диагностическая операция, при которой в полость матки вводится оптическая система, которая позволяет осмотреть полость матки, взять кусочек эндометрия (слизистой матки) для исследования. Если в полости матки имеются спайки, полипы и другие образования, они удаляются. Название такого варианта процедуры – операционная гистероскопия.

**\*\*\*Биопсия эндометрия** – это это процедура, при которой врач берёт образец кусочка эндометрия для гистологического (под микроскопом) исследования. Это исследование позволяет выявить ряд заболеваний, которые могут быть причиной бесплодия и неудач в программах ВРТ.

**Очень важно предохраняться от беременности в течение менструального цикла, во время которого планируется делать ГСГ, лапаро- и гистероскопию. Известны случаи, когда долгожданная беременность спонтанно наступала именно в том цикле, в котором проводилось рентгенологическое исследование, то беременность приходилось прерывать. Следует помнить, что лапароскопия и гистероскопия выполняются на голодный желудок, кишечник должен быть очищен.**

**4. Обследование мужчины (супруга, партнера)** начинается с анализа спермы (спермограммы). В спермограмме определяют показатели объема спермы, общее количество сперматозоидов, количество активно подвижных и нормальных по строению сперматозоидов, подсчитывают количество лейкоцитов. Морфологический анализ спермы (исследование зафиксированных на стекле сперматозоидов) позволяет более точно определить характер изменений в сперматозоидах, количество нормальных форм и служит одним из критериев выбора метода ВРТ. Следует подчеркнуть, что индивидуальные колебания оплодотворяющей способности спермы чрезвычайно велики, известны случаи спонтанных беременностей и при низких показателях спермограммы.

Исследование спермы методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) – анализ, который может назначить врач для выявления скрытых инфекций.

**5. Подготовка к сдаче спермы.** Созревание сперматозоидов во многом зависит от воздействия внешних и внутренних неблагоприятных факторов. Качество спермы существенно ухудшается под влиянием алкоголя, никотина, некоторых лекарственных препаратов и пищевых добавок, профессиональных вредностей, психологических стрессов, перегревания (парная, сауна), при нервном и общем переутомлении, при ожирении (индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>) острых и хронических заболеваниях.

**Планируя сдачу спермы, необходимо исключить влияние вредных факторов или свести их к минимуму. Необходимо помнить, что состав сперматозоидов полностью обновляется в течение трех месяцев. Поэтому, чем дольше удастся соблюдать здоровый образ жизни, тем лучше результат. Обязательным требованием перед сдачей спермы является половое воздержание в течение 1-5 дней.**

## **VIII. ОСЛОЖНЕНИЯ В ПРОГРАММАХ ВРТ**

**1. Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ):** является следствием гормональной стимуляции яичников. Обычно СГЯ протекает в легкой форме и проявляется увеличением яичников, вздутием, ощущением тяжести и дискомфорта внизу живота. Утяжеление степени тяжести синдрома сопровождается нарастанием выраженности перечисленных жалоб, появлением тошноты и рвоты, увеличением окружности живота. При появлении первых признаков СГЯ необходимо обратиться к врачу, так как своевременно начатое лечение предотвращает развитие тяжелых состояний. При тяжелом течении СГЯ требуется интенсивная терапия в условиях стационара. Синдром трудно лечится в случае наступления беременности. Своевременно начатое лечение СГЯ в большинстве случаев позволяет избежать тяжелых осложнений. Частота СГЯ, требующего лечения в условиях стационара не превышает 1% (РАРЧ, 2015).

**2. Перекрут яичника:** осложнение, которое наблюдается и в общегинекологической практике. В программах ВРТ, по данным литературы, встречается с частотой 0,08-0,13%. Причиной перекрута является большой яичник (стимулированный или содержащий кисту). Проявляется перекрут болями постоянного характера нарастающей интенсивности. Своевременно проведенная операция позволяет сохранить яичник и беременность, даже если перекрут яичника диагностирован во время беременности.

**3. Аллергические реакции:** программы ВРТ включают введение лекарственных препаратов, поэтому возможны осложнения, предусмотренные фирмами-производителями лекарств.

**4. Осложнения при пункции фолликулов:** травма при пункции фолликулов минимальна и связана только с проколом тканей иглой. Некоторые женщины (около 8%) отмечают небольшие кровянистые выделения из влагалища в первый день после пункции яичников, и это нормально. Внутрибрюшное кровотечение является серьезным, угрожающим жизни состоянием, возникающим из-за травмы сосудов яичника или ранения крупных сосудов (встречается, по данным литературы, с частотой от 0,03 до 0,5%). Для того чтобы избежать серьезного кровотечения из-за возможных скрытых нарушений свертывающей системы крови необходимо тщательное обследование до начала лечения. При обострении хронических воспалительных процессов возможно формирование мешотчатых образований в придатках (гидросальпинкс), которые из-за опасности развития распространенного воспаления, необходимо удалять перед лечением с применением ВРТ.

**5. Осложнения при хирургическом получении сперматозоидов:** гематомы (кровоизлияние в ткани) мошонки, интратестикулярные гематомы, инфицирование операционной раны. К счастью, такие осложнения, по данным литературы, составляют менее 1%.

**6. Осложнения при проведении ИИ (искусственной инсеминации):** синдром гиперстимуляции яичников, аллергические реакции, связанные с введением препаратов для стимуляции овуляции, острое воспаление или обострение хронического воспаления органов женской половой сферы.

**7. Внематочная беременность:** возможна, несмотря на то, что эмбрионы переносятся в полость матки и встречается с частотой 2,5% (РАРЧ, 2015). Беременность может оказаться даже в культе удаленной маточной трубы. Так, что удаленные маточные трубы полностью не исключают риск этого осложнения. Возможны случаи прикрепления одного плодного яйца в полости матки, а другого в маточной трубе или в шейном канале. Это вариант сочетания разных мест прикрепления плодных яиц называется гетеротопической беременностью. Современные методики позволяют остановить в развитии неправильно прикрепившееся плодное яйцо и сохранить маточную беременность.

**8. Многоплодная беременность:** После программ ВРТ частота наступления многоплодной беременности выше, чем обычно (около 2% при спонтанных беременностях), и составляет около 19% (РАРЧ, 2015). Такая высокая частота многоплодной беременности после применения ВРТ связана, прежде всего, с переносом в полость матки нескольких

эмбрионов. Многоплодная беременность нередко осложняется самопроизвольными выкидышами и преждевременными родами. Чтобы снизить частоту невынашивания беременности рекомендуется переносить 1 эмбрион. При прогрессирующей многоплодной беременности, в крайнем случае, может быть проведена редукция плода (остановка его развития путем пункции плодного мешка под контролем ультразвукового исследования).

**9. Аномальные варианты развития плодного яйца**, такие как трофобластическая болезнь (пузырный занос и хорионэпителиома), встречаются на практике редко, однако, теоретическая возможность их возникновения, как и при естественной беременности, существует.

### **ОБРАТИТЕ ОСОБОЕ ВНИМАНИЕ НА СЛЕДУЮЩУЮ ВАЖНУЮ ИНФОРМАЦИЮ:**

- 1.** Общая продолжительность программ ВРТ в классическом варианте может составлять 3 - 5 недель (зависит от протокола стимуляции яичников).
- 2.** Присутствие мужа (партнера) необходимо в день пункции (воздержание от половой жизни перед пункцией должно быть 3-4 дня).
- 3.** Нередко из-за плохого развития эндометрия врачу приходится назначать эстрогенные препараты, которые улучшают качество эндометрия. В аннотации к этим препаратам беременность может быть указана, как противопоказание к их применению. Следует иметь в виду, что такая рекомендация относится к естественно наступившей беременности. Недостаток эстрогенов в стимулированных циклах у пациентов с плохим ответом эндометрия может стать причиной не наступления беременности.
- 4.** В ряде случаев при проведении овариальной стимуляции яичники не отвечают на стимуляцию, т.е. фолликулы не растут и яйцеклетки в них не созревают. Чаще всего такая ситуация является следствием истощения овариального резерва (резкого уменьшения запасов яйцеклеток в яичниках). Но может быть связана и с невыполнением назначений врача.
- 5.** Кровянистые выделения далеко не всегда означают несостоявшуюся беременность или ее прерывание. Своевременное обращение к лечащему врачу и строгое выполнение его рекомендаций может сохранить беременность.
- 6.** Исследования, которые применяются для диагностики беременности: определение уровня ХГЧ в крови или в моче, УЗ-исследование органов малого таза. После получения результатов анализов необходимо связаться с лечащим врачом для обсуждения дальнейшей тактики и возможных изменений в назначениях.

**7.** Ряд препаратов, назначенных лечащим врачом для стимуляции яичников, должен храниться в холодильнике, их необходимо вводить в одно и то же время в дозах и способом, указанным в листе назначений. Как правило, все препараты в программе ВРТ вводятся пациентками самостоятельно. С целью исключения ошибок при введении препаратов персонал центра ВРТ проводит обучающий тренинг.

**8.** Обращаем внимание, что в настоящее время отсутствуют данные, доказывающие серьезное негативное влияние ЭКО на здоровье детей. Из этого не следует, что в результате программ ВРТ не могут родиться дети с пороками развития, проблемами со здоровьем – естественно могут, но вероятность рождения таких детей не превышает таковую в популяции и определяется не технологией оплодотворения, а наследственностью, состоянием здоровья родителей ребенка, условиями их жизни и профессиональной деятельности, а также особенностями течения беременности и родов.

**9.** Обращаем внимание, что никто из специалистов не может гарантировать ни наступление беременности, ни ее исход. Реально возможно обсуждение шансов и рисков. Успех лечения с применением ВРТ зависит от очень многих факторов: возраста супругов, причин и длительности бесплодия, реакции яичников на стимуляцию, количества и качества созревших в фолликулах яйцеклеток, качества спермы. Нередко исход процедуры невозможно объяснить с позиций современной науки.

**10.** Важно знать, что никакие внешние данные эмбриона, которые может оценить эмбриолог, не отражают качество генома. Нередко эмбрионы с серьезными хромосомными или генетическими «поломками» на ранних стадиях выглядят и развиваются совершенно нормально, однако после переноса естественный отбор останавливает их развитие.



**Приложение А1.**

**Состав рабочей группы экспертов РАРЧ, работавших над КР по ВРТ и ИИ.**

№	ФИО	Ученая степень, звание	Должность	Место работы, город
1.	Абубакиров Айдар Назимович	Кандидат медицинских наук	Руководитель 1-го гинекологического отделения	ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России, Москва
2.	Адамян Лейла Владимировна	Академик РАН, профессор	Заместитель директора по научной работе	ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России, Москва
3.	Аншина Маргарита Бениаминовна	Кандидат медицинских наук Лауреат премии Правительства РФ за работу «Программа экстракорпорально о оплодотворения в лечении бесплодного брака»	Генеральный директор	ООО Центр репродукции и генетики «ФертиМед», Москва
4.	Бичева Наталья Константиновна	Кандидат биологических наук	Заведующий лабораторией ВРТ	АО Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург
5.	Данилов Валентин Витальевич		Главный врач	МАУЗ «Центр ВРТ», Челябинск
6.	Денисова Валентина Михайловна	Кандидат медицинских наук	Врач акушер-гинеколог	АО Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург
7.	Долгушина Наталия Витальевна	Доктор медицинских наук, профессор	Заместитель директора – руководитель департамента организации научной деятельности	ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России, Москва
8.	Исакова Эльвира Валентиновна	Кандидат медицинских наук	Заведующий отделением ВРТ	АО Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-

				Петербург
9.	Калинина Елена Андреевна	Доктор медицинских наук, Лауреат премии Правительства РФ за работу «Программа экстракорпорально о оплодотворения в лечении бесплодного брака.»	Директор	Клиника репродуктивного здоровья «АРТ-ЭКО», Москва
10.	Калинина Елена Анатольевна	Доктор медицинских наук, профессор	Заведующая отделением вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В.Леонова	ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России, Москва
11.	Калугина Алла Станиславовна	Доктор медицинских наук, профессор	Зам. главного врача по гинекологии и репродуктивной медицине	Клиника «АВА-Петер». Кафедра акушерства, гинекологии и неонатологии ПСПбГМУ им. Павлова, Санкт-Петербург
12.	Кинунен Анна Александровна		Врач-генетик	СПб ГКУЗ Диагностический центр «Медико-генетический», Санкт-Петербург
13.	Коган Игорь Юрьевич	Член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор	ВРИО Директора	ФГБНУ "НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии им. Д.О. Отта", Санкт-Петербург
14.	Колода Юлия Алексеевна	Кандидат медицинских наук	Акушер-гинеколог, доцент	Кафедра акушерства и гинекологии РМАНПО. Центр репродукции «Линия жизни», Москва
15.	Корнеев Игорь Алексеевич	Доктор медицинских наук, профессор	Доктор медицинских наук, профессор	Кафедра урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.

				акад. И.П.Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург
16.	Корнеева Ирина Евгеньевна	Доктор медицинских наук,	Руководитель НОЦ ВРТ им. Паулсена	ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России, Москва
17.	Корсак Владислав Станиславович	Доктор медицинских наук, профессор	Генеральный директор	АО Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург
18.	Краснопольская Ксения Владиславовна	Доктор медицинских наук, профессор, член-корр РАН	Руководитель отделения репродуктологии	ГБУЗ МОНИИАГ, Москва
19.	Кузнецова Рена Алескеровна		Эмбриолог	АО Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург
20.	Меньшикова Ирина Львовна		Врач акушер-гинеколог	АО Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург
21.	Мишиева Нона Годовна	Доктор медицинских наук	Ведущий научный сотрудник 1-го гинекологического отделения	ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России, Москва
22.	Назаренко Татьяна Алексеевна	Доктор медицинских наук, профессор	Директор института репродуктивной медицины	ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России, Москва
23.	Никитин Анатолий Илларионович	Профессор, доктор мед. наук. Лауреат премии Правительства РФ за работу «Программа экстракорпорально о оплодотворения в лечении бесплодного брака	Генеральный директор	Балтийский институт репродуктологии человека, Санкт-Петербург

24.	Попов Александр Анатольевич	профессор, доктор медицинских наук, вице-президент РАРЧ	Руководитель отдела руководитель отдела эндоскопической хирургии	МОНИАГ, Москва
25.	Решетников Игорь Владимирович	Кандидат биологических наук	Эмбриолог	АО Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург
26.	Рудакова Елена Борисовна	Доктор медицинских наук, профессор	Зав. отделением ВРТ	ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», Балашиха
27.	Сагамонова Карина Юрьевна	Доктор медицинских наук, профессор	Директор	ООО «Центр репродукции человека и ЭКО», Ростов-на-Дону
28.	Савина Валентина Андреевна	Кандидат медицинских наук	Врач акушер-гинеколог	АО Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург
29.	Сайфитдинова Алсу Фаритовна	Кандидат биологических наук	Директор	Ресурсный центр «Хромас». Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург
30.	Самойлович Янина Андреевна	Кандидат медицинских наук	Врач акушер-гинеколог	АО Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург
31.	Серебренникова Клара Георгиевна	Доктор медицинских наук, профессор	Научный руководитель по акушерству и гинекологии	ФГБУ ЦКБ РАН, РУДН кафедра акушерства и гинекологии, Москва
32.	Смирнова Анна Анатольевна	Кандидат медицинских наук	Доцент кафедры	Кафедра женских болезней и репродуктивного здоровья Института

				усовершенствовани я врачей НМХЦ им. Н.И.Пирогова, Москва
33.	Смольникова Вероника Юрьевна	Доктор медицинских наук	Ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В.Леонова	ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России, Москва
34.	Троик Евгения Борисовна	Доктор медицинских наук, профессор	Научный руководитель	Клиника репродукции «Эмбрилайф», Кафедра репродуктивного здоровья женщин ФБГОУ ВО «СЗМГУ им. И.И.Мечникова» МЗ РФ, Санкт- Петербург
35.	Филиппов Олег Семенович	Доктор медицинских наук, профессор	Заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения	Минздрав РФ
36.	Шамугия Нато Ливтеровна	Кандидат медицинских наук, доцент	Главный врач	ООО Центр репродукции и генетики «ФертиМед», Москва
37.	Шахова Марина Александровна	Доктор медицинских наук	Начальник отдела контроля качества в ВРТ	ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России, Москва
37.	Ярмолинская Мария Игоревна	Доктор медицинских наук, профессор РАН	Руководитель отдела эндокринологии репродукции, руководитель Центра "Диагностики и лечения эндометриоза"	ФГБНУ "НИИ АГиР имени Д.О.Отта", Кафедра акушерства и гинекологии СЗГМУ имени И.И. Мечникова, Санкт- Петербург

## Приложение А2.

### Методология разработки клинических рекомендаций.

#### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи акушеры-гинекологи;
2. Студенты, ординаторы, аспиранты;
3. Преподаватели, научные сотрудники.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню убедительности рекомендаций и достоверности доказательств в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

#### Уровни достоверности доказательств для диагностических вмешательств

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

#### Уровни убедительности рекомендаций для диагностических вмешательств

УУР	Расшифровка
А	Однозначная (сильная) рекомендация (все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

**Возможные комбинации УДД и УУР для диагностических вмешательств**

УДД	Критерии определения УУР	Итоговый УУР
1=Наиболее достоверные доказательства: систематические обзоры исследований с контролем референсным методом	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	А
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	В
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	С
2=Отдельные исследования с контролем референсным методом	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	А
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	В
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	С
3=Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	В
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	С
4=Несравнимые исследования, описание клинического случая		С
5=Наименее достоверные доказательства: имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов		С

\*Если оценивается одно КИ, то данное условие не учитывается

**Уровни достоверности доказательств для лечебных и профилактических вмешательств**

<b>УДД</b>	<b>Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5</b>
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Уровни убедительности рекомендаций для лечебных и профилактических вмешательств**

<b>УУР</b>	<b>Расшифровка</b>
А	Однозначная (сильная) рекомендация (все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)



**Возможные комбинации УДД и УУР для лечебных и профилактических вмешательств**

<b>УДД</b>	<b>Критерии определения УУР</b>	<b>Итоговый УУР</b>
1=Наиболее достоверные доказательства: систематические обзоры РКИ с применением метаанализа	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	А
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	В
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными	С
2=отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением мета-анализа	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	А
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	В
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	С
3=Нерандомизированные сравнительные исследования в т.ч. когортные исследования	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	А
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	В

	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	С
4=Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев		С
5=Наименее достоверные доказательства: имеется лишь обоснование механизма действия (доклинические исследования) или мнение экспертов		С

\*Если оценивается одно КИ, то данное условие не учитывается

**Порядок обновления клинических рекомендаций – пересмотр 1 раз в 3 года**

## Приложение АЗ.

### Связанные документы.

Нормативно-правовые и методические документы, регламентирующие деятельность центра ВРТ, с учетом которых созданы клинические рекомендации:

1. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н);
2. Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра (приказ Минздрава России от 06 декабря 2012 г. № 1011н);
3. Санитарно-эпидемиологические правила «Профилактика ВИЧ-инфекции» (постановление Главного государственного врача РФ от 11 января 2011 г. №1 (ред. От 21.07.2016 г.))
4. "Семейный кодекс Российской Федерации" от 29.12.1995 N 223-ФЗ
5. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 21.07.2014) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"
6. Закон РФ от 07.02.1992 N 2300-1 (ред. от 05.05.2014) "О защите прав потребителей" (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.07.2014)
7. Федеральный закон от 29.11.2010 N 326-ФЗ (ред. от 21.07.2014) "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации"
8. Федеральный закон от 27.07.2006 N 152-ФЗ (ред. от 04.06.2014) "О персональных данных"
9. Постановление Правительства РФ от 04.10.2012 N 1006 "Об утверждении Правил предоставления медицинскими организациями платных медицинских услуг"
10. Приказ Минздрава России от 30.08.2012 N 107н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению"
11. Приказ Минздрава России от 30.10.2012 N 556н "Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий"
12. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1177н "Об утверждении порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства в отношении определенных видов медицинских вмешательств, форм информированного добровольного согласия на медицинское

- вмешательство и форм отказа от медицинского вмешательства" (Зарегистрировано в Минюсте России 28.06.2013 N 28924)
13. Приказ Министерства Здравоохранения и социального развития РФ от 23.04.2012 N 390н "Об утверждении Перечня определенных видов медицинских вмешательств, на которые граждане дают информированное добровольное согласие при выборе врача и медицинской организации для получения первичной медико-санитарной помощи" (Зарегистрировано в Минюсте России 05.05.2012 N 24082)
  14. Приказ Министерства Здравоохранения и социального развития РФ от 01.08.2007 № 514 «О порядке выдачи медицинскими организациями листков нетрудоспособности».
  15. СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность»;
  16. СП 3.1.1275-03 Санитарно-эпидемиологические правила. «Профилактика инфекционных заболеваний при эндоскопических манипуляциях»;
  17. СанПиН 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами»;
  18. РТМ 42-2-4-80. Операционные блоки. «Правила эксплуатации, техники безопасности и производственной санитарии»;
  19. ОСТ 42-21-2-85 «Стерилизация и дезинфекция изделий медицинского назначения»;
  20. МУ287-113 (30.12.98) «Методические указания по дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации изделий медицинского назначения»;
  21. МУ 3.5.1937-04 Методические указания. «Очистка, дезинфекция и стерилизация эндоскопов и инструментов к ним»;
  22. Руководство Р 3.5.1904-04 «Использование ультрафиолетового бактерицидного излучения для обеззараживания воздуха и поверхностей в помещениях
  23. ГОСТ Р 52539-2006 «Чистота воздуха в лечебных учреждениях»;
  24. Руководство ESHRE (Европейского общества по репродукции и эмбриологии человека) по качественной практике в ЭКО-лабораториях;

**Приложение А4.**

**Таблица П4. Перечень противопоказаний к применению ВРТ.**

N	Наименование заболевания	Форма, стадия, степень, фаза заболевания	Код заболевания по МКБ-10	Примечание
1	2	3	4	5
<b>НЕКОТОРЫЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ И ПАРАЗИТАРНЫЕ БОЛЕЗНИ</b>				
1	Туберкулез:	Все активные формы	A15 - A19	
	а) туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически	-"	A15 A15.0 - A15.9	
	б) туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически и гистологически	-"	A16 A16.1 A16.2 A16.6	При явлениях легочно-сердечной недостаточности
	в) туберкулез нервной системы	-"	A17 A17.1 - A17.9	
	г) туберкулез других органов и систем	-"	A18	
	д) туберкулез костей и суставов	-"	A18.0	
	е) туберкулез мочеполовых органов (у женщин)	-"	A18.1	
	ж) туберкулез кишечника и брыжеечных лимфатических узлов	-"	A18.3	
	з) туберкулезный перикардит	Констриктивный перикардит	A18.8	С развитием сердечной недостаточности и при невозможности проведения адекватного оперативного лечения
2	Вирусный гепатит:		B15 - B19	
	Острые гепатиты А, В, С, D, G;			
	Хронические гепатиты в фазе обострения (желтуха, высокие уровни индикаторных ферментов)			

3	Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)	В стадии:	B20 - B24	<p>При стадии 1, 2А, 2Б, 2В рекомендуется отложить использование ВРТ до перехода заболевания в субклиническую стадию.</p> <p>При стадии 4А, 4Б, 4В в фазе прогрессирования отложить использование ВРТ до перехода заболевания в фазу ремиссии, продолжительностью не менее 6 месяцев.</p> <p>При отсутствии АРВТ. При невыполнении условия: вирусная нагрузка ВИЧ &lt; 50 коп/мл более 6 мес.</p>
		инкубации (стадия 1);		
		первичных проявлений (2А, 2Б, 2В);		
		вторичных заболеваний в фазе прогрессирования (4А, 4Б, 4В);		
		терминальной (стадия 5)		
4	Сифилис у мужчины или женщины		A50 - A53	Использование ВРТ возможно после излечения

Примечание. Острые воспалительные заболевания любой локализации у женщины являются противопоказанием к использованию ВРТ до их излечения.

#### НОВООБРАЗОВАНИЯ

1	Злокачественные новообразования любой локализации		C00 - C97	Вопрос о возможности сохранения репродуктивной функции с помощью программ ВРТ решается совместно с врачом-онкологом, так же как возможность проведения программ ВРТ у пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе.
2	Доброкачественные новообразования матки и/или яичников, требующие оперативного лечения		D25	
			D26	
			D27	
			D28	

#### БОЛЕЗНИ КРОВИ И КРОВЕТВОРНЫХ ОРГАНОВ

1	Впервые диагностированные острые лейкозы		C91.0	
			C92.0	
			C92.4	

			C92.5	
			C93.0	
			C94.0	
2	Миелодиспластические синдромы		Д46	
3	Лимфомы из группы высокого риска		C82	
			C83	
			C84	
			C85	
			C90	
4	Лимфогранулематоз		C81	
5	Хронический миелолейкоз:		C92.1	
	а) требующий лечения ингибиторами тирозинкиназ			
	б) терминальная стадия заболевания			
6	Хронические миелопролиферативные заболевания	Бластный криз	Д47	
			Д47.1	
			C92.7	
			C93.1	
			C94.1	
7	Апластическая анемия	Тяжелая форма	Д61	
8	Гемолитические анемии: острые гемолитические кризы	Тяжелое рецидивирующее течение	Д55	
			Д58	
			Д59	
			Д56	
9	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	Хроническое непрерывно рецидивирующее течение, рефрактерное к любым видам терапии	Д69.3	
10	Острая атака порфирии, при продолжительности "светлого" периода после последней атаки менее 2 лет		Е80	
11	Геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна-Геноха)	Тяжелое рецидивирующее	Д69.8	Поражение почек с развитием почечной

		ее течение		недостаточности, легких и желудочнокишечного тракта
12	Антифосфолипидный синдром	Тяжелое течение	D68.3	Наличие в анамнезе повторных нарушений мозгового кровообращения, при формировании клапанных пороков сердца, поражении почек с артериальной гипертензией и почечной недостаточностью

#### БОЛЕЗНИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ, РАССТРОЙСТВА ПИТАНИЯ И НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

1	Сахарный диабет с терминальной почечной недостаточностью на заместительной почечной терапии при невозможности трансплантации почки		E10.2	
			E11.2	
2	Сахарный диабет после трансплантации почки			
3	Сахарный диабет с прогрессирующей пролиферативной ретинопатией		E10.3	
			E11.3	
			E12.3	
			E13.3	
			E14	
4	Гиперпаратиреоз	Тяжелая форма с висцеральными и костными проявлениями	E21	

#### ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

1	Хронические и затяжные психические расстройства с тяжелыми стойкими болезненными проявлениями (психозы и слабоумие) или с высокой степенью вероятности обострения под влиянием беременности и родов		F03	
			F04	
			F06	
			F07	
			F09	
			F20 - F29	
			F42	
			F70 - F79	



			F99	
2	Наследственные и дегенеративные психические расстройства		F70 F84	
3	Выраженные психогенные расстройства		F23 F44	
4	Психические расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ		F10 - F19	
5	Расстройства настроения (аффективные расстройства)		F30 - F39	При стойких суицидальных установках и при риске суицидальных действий

### БОЛЕЗНИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

1	Тяжелые и инвалидизирующие некурабельные заболевания нервной системы различной этиологии, сопровождающиеся выраженными двигательными, психическими расстройствами		G00 - G13 G20 - G26 G30 - 31 G35 G40 G46 - G47 G54 G70 - G73	
---	---	--	---	--

### БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

1	Ревматические пороки сердца:		I05 - I09	
	а) сопровождающиеся недостаточностью кровообращения (НК)	2Б, 3 степени	I50	
	б) сопровождающиеся высокой легочной гипертензией		I74 I26 - I27	
	в) с тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе, а также при наличии тромба в полостях сердца		I81 - I82 I51.3	
2	Кардиомиопатии:			
	а) дилатационная кардиомиопатия		I42.0	
	б) рестриктивная кардиомиопатия		I42.5	
	в) гипертрофическая кардиомиопатия с выраженной обструкцией выводящего тракта левого, правого или обоих желудочков		I42.1	

	г) гипертрофическая кардиомиопатия без обструкции выводящего тракта левого желудочка со сложными нарушениями сердечного ритма		I42.2	
3	Болезнь (синдром) Аэрза (Айерсы) (изолированный склероз легочных артерий с легочной гипертензией)		I27.0	
4	Состояние после перенесенных кардиохирургических вмешательств:			
	а) после паллиативной (неполной) коррекции врожденного порока сердца (ВПС)		T82	
	б) после хирургической коррекции ВПС с остаточными признаками легочной гипертензии		T88.8	
	в) после хирургической коррекции любого порока сердца, выполненной с неудовлетворительным результатом		T88.8	
	г) многоклапанное протезирование		T82	
5	Болезни сосудов:			
	а) заболевания аорты и ее ветвей:			
	- аневризма аорты в любом отделе (грудном, брюшном), в том числе после реконструктивных операций - шунтирования, протезирования		I71	
	- аневризмы магистральных артерий (мозговых, почечных, подвздошных, селезеночной и др.), в том числе после хирургического лечения		I72.1	
			I72.2	
			I72.3	
			I72.8	
		I72.9		
б) тромбоэмболическая болезнь и тромбоэмболические осложнения (системные эмболии артерий головного мозга, рук, ног, почек, мезентериальных сосудов, а также ветвей легочной артерии)		I74		
		I82		
		I26		
		I63.6		
		I74.2		
		I74.3		
		I74.8		
6	Гипертоническая болезнь:	II В-III стадий	I10 - I13	

		при отсутствии эффекта от терапии		
<b>БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ</b>				
В случае развития тяжелой дыхательной недостаточности, независимо от характера первичной легочной патологии и/или легочной гипертензии				
<b>БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ</b>				
1	Печеночная недостаточность независимо от первичного заболевания печени		K72.0 K72.1 K72.9	
2	Цирроз печени при наличии портальной гипертензии с риском кровотечения из вен пищевода, наличии печеночной недостаточности		K70.3 K71.7 K74.3 - K74.6	
3	Острая жировая дистрофия печени		K76.0	
4	Болезнь Крона, осложненная стенозом, свищами, нарушениями всасывания и кровотечениями		K50	
5	Неспецифический язвенный колит, осложненный токсической дилатацией толстой кишки, профузными поносами, массивными кишечными кровотечениями		K51.0	
6	Целиакия с нарушениями всасывания в тонкой кишке		K90.0	Диагноз должен быть подтвержден гистологическим исследованием тонкой (двенадцатиперстной) кишки и иммунологическими тестами с определением антител к глиадину и тканевой трансглутамазе
7	Грыжа брюшной стенки		K43.0	Значительных размеров с расхождением брюшной стенки при невозможности хирургической коррекции
8	Спаечная болезнь кишечника с приступами кишечной непроходимости		K56.5	
9	Кишечные свищи		K63.2	При невозможности хирургического лечения
<b>БОЛЕЗНИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ</b>				

1	Острый гломерулонефрит		N00	
			N01	
2	Любая форма хронического гломерулонефрита	В стадии обострения	N03	
3	Хроническая почечная недостаточность любой этиологии		N18	Уровень креатинина сыворотки крови до зачатия при любом диагнозе не должен превышать 200 мкмоль/л (1,8 мг/дл)
			N18.9	
			N19	
<b>БЕРЕМЕННОСТЬ, РОДЫ И ПОСЛЕРОДОВЫЙ ПЕРИОД</b>				
1	Пузырный занос, в том числе перенесенный ранее (не менее двух лет)		O01	
2	Хорионэпителиома		C58	
<b>БОЛЕЗНИ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ И СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ</b>				
1	Ревматоидный артрит с вовлечением других органов и систем	Быстро прогрессирующее течение с неконтролируемой высокой активностью	M05.3	
			M06.8	
2	Узелковый полиартериит	Тяжелое течение	M30.0	Полиорганные поражения со злокачественной гипертензией
3	Полиартериит с поражением легких (Черджа-Стросса)	Тяжелое течение	M30.1	Поражение легких с кровохарканьем и дыхательной недостаточностью
4	Гранулематоз Вегенера	Тяжелое течение	M31.3	Поражение легких и почек с признаками их недостаточности
5	Синдром дуги аорты (Такаясу) (неспецифический аортоартериит)	Тяжелое течение	M31.4	Поражение аортальных клапанов сердца с симптомами недостаточности кровообращения
6	Системная красная волчанка	Острое и хроническое течение с частыми обострениями заболевания	M32.1	Поражение почек (нефрит с нефротическим синдромом), центральной нервной системы (рецидивирующий эписиндром), сердца с формированием

				клапанных пороков, легких и симптомами нарушения функций этих органов
7	Дермато (поли) миозит	Тяжелое течение, требующее длительной терапии высокими дозами глюкокортикоидов	M33.1	Поражение сердца с нарушениями ритма и симптомами недостаточности кровообращения
			M33.2	
8	Прогрессирующий системный склероз (системная склеродермия)	Острое и хроническое течение с высокой активностью процесса	M34.0	Поражение почек, легких, сердца с нарушением их функции
9	Сухой синдром (Шегрена)	Тяжелое течение	M35.0	Поражение легких, почек, с признаками недостаточности их функций
<b>ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ</b>				
1	Врожденные аномалии (пороки) матки, при которых невозможна имплантация эмбрионов или вынашивание беременности		Q51.0	Вопрос о возможности и видах ВРТ после коррекции решается консилиумом врачей
			Q51.5	
			Q51.7	
			Q52.0	
			Q52.2	
2	Врожденные пороки сердца: а) с наличием патологического сброса крови (дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток):			
			Q20	
			Q21.0	
			Q21.1	
	Q25.0			
- сопровождающиеся НК	НК 2Б, 3 степени	I50		
- сопровождающиеся легочной гипертензией	Легочная гипертензия II-IV степени (классификация по Хит-Эдвардсу)	I26 - I27		

	- осложненные бактериальным эндокардитом		I33			
	б) пороки сердца с затрудненным выбросом крови из левого желудочка (стеноз аорты, коарктация аорты) или из правого желудочка (стеноз легочной артерии):	НК 2А степени и более	Q25.3			
			Q25.4			
			Q25.1			
			Q25.6			
	- сопровождающиеся НК					
	- при наличии постстенотического расширения (аневризма аорты или легочной артерии)		I50			
	в) врожденные аномалии атриовентрикулярных клапанов, сопровождающиеся регургитацией 3-4 степени и сложными нарушениями ритма				Q23	
	г) Тетрада Фалло				Q21.3	Некорригированная, после паллиативных операций
	д) Пентада Фалло				Q21.8	Некорригированная, после паллиативных операций
	е) Аномалия Эбштейна				Q22.5	Некорригированная
ж) сложные врожденные пороки сердца (транспозиция магистральных сосудов, полная форма атриовентрикулярной коммуникации, общий артериальный ствол, единственный желудочек сердца, атрезия атриовентрикулярных или полулунных клапанов)		Q20.0				
		Q20.3				
		Q20.8 - Q20.9				
		Q22.0				
		Q22.8				
		Q23.9				
		Q25.0				
		Q25.2				
		Q25.5				
		Q25.8 - Q25.9				
з) синдром Эйзенменгера		Q21.8				
и) синдром Лютембаше		Q21.1				
3	Единственная почка (врожденная или оставшаяся после нефрэктомии), при азотемии, артериальной гипертензии, туберкулезе, пиелонефрите, гидронефрозе		Q60			

4	Экстрофия мочевого пузыря		Q64.1	
5	Врожденный множественный артрогрипоз		Q74.3	
6	Дистрофическая дисплазия костей и позвоночника		Q77.5	
7	Врожденная ломкость костей (незавершенный остеогенез)		Q78.0	
8	Врожденное отсутствие конечностей		Q73.0	
9	Краниосиностоз		Q75.0	
<b>ТРАВМЫ, ОТРАВЛЕНИЯ И НЕКОТОРЫЕ ДРУГИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВНЕШНИХ ПРИЧИН</b>				
1	Травмы матки, при которых невозможна имплантация эмбрионов или вынашивание беременности		S37.6	Вопрос о возможности и видах ВРТ после коррекции решается консилиумом врачей

## Критерии оценки качества медицинской помощи в программах ВРТ

### Критерии оценки качества медицинской помощи, оказанной пациентам в программах ВРТ

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Проведение предусмотренного обследования пациентов к применению программ ВРТ	Да/Нет
2.	Обоснование выбора программ ВРТ	Да/Нет
3.	УЗ мониторинг состояния эндометрия и яичников	Да/Нет
4.	Своевременное проведение пункции фолликулов яичников	Да/Нет
5.	Использование хирургических методов получения сперматозоидов (при наличии показаний)	Да/Нет
6.	Проведение программы ИКСИ (при наличии показаний)	Да/Нет
7.	Проведение биопсии blastomeres и/или трофэктодермы (при наличии показаний)	Да/Нет
8.	Перенос в полость матки не более 2 эмбрионов	Да/Нет
9.	Проведение криоконсервации гамет и эмбрионов (при наличии показаний, соответствующих объектов и информированного согласия пациентов)	Да/Нет
10.	Профилактика развития тяжелых стадий синдрома гиперстимуляции яичников	Да/Нет
11.	Проведение программ «Донорство спермы», «Донорство ооцитов», «Суррогатное материнство», «Донорство эмбрионов» (при наличии показаний)	Да/Нет



### Показатели хорошего качества работы лаборатории ВРТ

Показатель	Достаточный уровень	«Золотой» стандарт
Доля полученных ооцитов (ооциты/фолликулы)	-	80-95%
Доля зрелых ооцитов (ооциты МП/все ооциты)	-	75-90%
Доля прогрессивно подвижных сперматозоидов после обработки эякулята	90%	95%
Доля полиспермии после ЭКО (ЗРН/инсеминированные ОКК)	<6%	<6%
Доля 1РН после ЭКО (1РН/ инсеминированные ОКК)	<5%	<5%
Доля 1РН после ИКСИ (1РН/инжектированные МП)	< 3%	< 3%
Доля blastocyst хорошего качества на 5-й день (blastocysty/2PN)	≥ 30%	≥ 40%
Доля оплодотворения после ЭКО (2PN/полученные ОКК)	≥ 60%	≥ 75%
Доля оплодотворения после ИКСИ (2PN/полученные ОКК)	≥ 60%	≥ 75%
Отсутствие оплодотворения в цикле (циклы с отсутствием оплодотворения/все циклы со стимуляцией)	< 5%	< 5%
Доля дегенерации после ИКСИ (дегенерированные МП/ инжектированные МП)	≤ 10%	≤ 5%
Процент дробления на 2-й день (делящиеся эмбрионы/2PN)	≥ 95%	≥ 99%
Доля развития на 2-й день (эмбрионы с 4 blastomeres/2PN)	≥ 50%	≥ 80%
Доля развития на 3-й день (эмбрионы с 8 blastomeres/2PN)	≥ 45%	≥ 70%
Доля развития на 5-й день (blastocysty/2PN)	≥ 40%	≥ 60%
Доля успешности биопсий (образцы с прошедшей амплификацией/все образцы)	≥ 90%	≥ 95%
Доля выживания оттаянных blastocyst (выжившие blastocysty/все размороженные blastocysty)	≥ 90%	≥ 99%
Доля имплантации дробящихся эмбрионов (число плодных яиц по данным УЗИ/число перенесенных эмбрионов)	≥ 25%	≥ 35%
Доля имплантации blastocyst (число плодных яиц по данным УЗИ/число перенесенных blastocyst)	≥ 35%	≥ 60%

## Список литературы

1. Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z. Male Infertility. EAU guidelines. 2016.
2. Чалый МЕ, Ахвледиани НД, Харчилава РР. Мужское бесплодие. Российские клинические рекомендации. Урология. 2016;(1):2–16.
3. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen - 5th ed. 2010. 287 p.
4. Баранов ВС, Кузнецова ТВ. Цитогенетика эмбрионального развития человека: Научно-практические аспекты. Издательств. СПб; 2006. 640 p.
5. Гинтер ЕК ПВ. Наследственные болезни. Национальное руководство. Краткое издание. ГЭОТАР-Мед. Москва; 2017. 464 p.
6. Strandell A, Lindhard A, Eckerlund I. Cost--effectiveness analysis of salpingectomy prior to IVF, based on a randomized controlled trial. Hum Reprod [Internet]. 2005;20(12):3284–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096324>
7. Noventa M, Gizzo S, Saccardi C, Borgato S, Vitagliano A, Quaranta M, et al. Salpingectomy before assisted reproductive technologies: a systematic literature review. J Ovarian Res [Internet]. 2016;9(1):74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27809927>
8. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertil Steril [Internet]. 2012;97(1):28--38.e25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22153789>
9. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Аполихина ИА, Беженарь ВФ, Геворкян МА, Гус АИ, et al. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации МЗ РФ. Москва; 2013. 89 p.
10. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod. 2014 Mar;29(3):400–12.
11. Levine D, Brown DL, Andreotti RF, Benacerraf B, Benson CB, Brewster WR, et al. Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. Radiology [Internet]. 2010;256(3):943–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20505067>
12. Einarsson S, Bergh C, Friberg B, Pinborg A, Klajnbard A, Karlström P-O, et al. Weight reduction intervention for obese infertile women prior to IVF: a randomized controlled trial. Hum Reprod. 2017;32(8):1621–30.
13. Mushtaq R, Pundir J, Achilli C, Naji O, Khalaf Y, El-Toukhy T. Effect of male body mass index on assisted reproduction treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online [Internet]. 2018;36(4):459–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29452915>
14. O'Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline. Br J Gen Pract [Internet]. 2014;64(618):50–1. Available from: <http://bjgp.org/lookup/doi/10.3399/bjgp14X676609>
15. van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. A Cochrane review. Hum Reprod Update [Internet]. 18(2):111. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22301671>
16. Weigert M, Krischker U, Pöhl M, Poschalko G, Kindermann C, Feichtinger W. Comparison of stimulation with clomiphene citrate in combination with recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone to stimulation with a gonadotropin-releasing

- hormone agonist protocol: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* [Internet]. 2002;78(1):34–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12095487>
17. Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, et al. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2014;29(6):684–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25444501>
  18. Gupta S, Satwik R, Majumdar A, Mittal S, Tiwari N. Clomiphene based ovarian stimulation in a commercial donor program. *J Hum Reprod Sci* [Internet]. 8(3):142–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26538856>
  19. Gibreel A, Maheshwari A, Bhattacharya S. Clomiphene citrate in combination with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilization. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;11:CD008528.
  20. Mochtar MH, Danhof NA, Ayeleke RO, Van der Veen F, van Wely M. Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. *Cochrane database Syst Rev*. 2017;5:CD005070.
  21. Alviggi C, Conforti A, Esteves SC, Andersen CY, Bosch E, Bühler K, et al. Recombinant luteinizing hormone supplementation in assisted reproductive technology: a systematic review. *Fertil Steril* [Internet]. 2018;109(4):644–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29653717>
  22. Lensen SF, Wilkinson J, Leijdekkers JA, La Marca A, Mol BWJ, Marjoribanks J, et al. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). *Cochrane database Syst Rev*. 2018;2:CD012693.
  23. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Рекомендации для врачей. 2007. 60 p.
  24. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane database Syst Rev*. 2016;4:CD001750.
  25. Tang H, Mourad S, Zhai S-D, Hart RJ. Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane database Syst Rev*. 2016;11:CD008605.
  26. Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, Toftager M, Pinborg A, Homburg R, et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum Reprod Update*. 2017;23(5):560–79.
  27. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: [ASRM@asrm.org](mailto:ASRM@asrm.org), Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril* [Internet]. 2016;106(7):1634–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27678032>
  28. Wang R, Lin S, Wang Y, Qian W, Zhou L. Comparisons of GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with normal ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(4):e0175985. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28437434>
  29. Youssef MAFM, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;(10):CD008046.
  30. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. The use of

- gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective random. *Fertil Steril* [Internet]. 2008;89(1):84–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17462639>
31. Melo M, Busso CE, Bellver J, Alama P, Garrido N, Meseguer M, et al. GnRH agonist versus recombinant HCG in an oocyte donation programme: a randomized, prospective, controlled, assessor-blind study. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2009;19(4):486–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19909588>
  32. Улезко-Строгонова КП. Къ вопросу о тончайшемъ строении децидуальной ткани, ее гистогенезъ, значеніи и месте развитія въ половомъ аппарате женщины. *Ж Акушерства и женскихъ болезней*. 1908;(7, 8).
  33. Никитин АИ. Комментарий к статье В.С. Корсака «К вопросу о роли эндометрия в имплантации эмбрионов». *Проблемы репродукции*. 2016;22(3):127–8.
  34. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJC, Mol BW, Opmeer BC, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* [Internet]. 20(4):530–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24664156>
  35. Check JH, Cohen R. Live fetus following embryo transfer in a woman with diminished egg reserve whose maximal endometrial thickness was less than 4 mm. *Clin Exp Obstet Gynecol* [Internet]. 2011;38(4):330–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22268267>
  36. Jimenez PT, Schon SB, Odem RR, Ratts VS, Jungheim ES. A retrospective cross-sectional study: fresh cycle endometrial thickness is a sensitive predictor of inadequate endometrial thickness in frozen embryo transfer cycles. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2013;11:35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23663223>
  37. Simon A, Laufer N. Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF). *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2012;29(11):1227–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22976427>
  38. Chen S-L, Wu F-R, Luo C, Chen X, Shi X-Y, Zheng H-Y, et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2010;8:30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20334664>
  39. Wisner A, Gonen O, Ghetler Y, Shavit T, Berkovitz A, Shulman A. Addition of dehydroepiandrosterone (DHEA) for poor-responder patients before and during IVF treatment improves the pregnancy rate: a randomized prospective study. *Hum Reprod* [Internet]. 2010;25(10):2496–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20729538>
  40. Duffy JM, Ahmad G, Mohiyiddeen L, Nardo LG, Watson A. Growth hormone for in vitro fertilization. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2010;(1):CD000099. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091500>
  41. Farquhar C, Rombauts L, Kremer JA, Lethaby A, Ayeleke RO. Oral contraceptive pill, progestogen or oestrogen pretreatment for ovarian stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane database Syst Rev*. 2017;5:CD006109.
  42. Chang FE, Beall SA, Cox JM, Richter KS, DeCherney AH, Levy MJ. Assessing the adequacy of gonadotropin-releasing hormone agonist leuprolide to trigger oocyte maturation

- and management of inadequate response. *Fertil Steril* [Internet]. 2016;106(5):1093--1100.e3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27341988>
43. Garcia-Velasco JA, Fatemi HM. To pill or not to pill in GnRH antagonist cycles: that is the question! *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2015;30(1):39–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25447926>
  44. Reichman DE, Chung P, Meyer L, Greenwood E, Davis O, Rosenwaks Z. Consecutive gonadotropin-releasing hormone-antagonist in vitro fertilization cycles: does the elapsed time interval between successive treatments affect outcomes? *Fertil Steril* [Internet]. 2013 Apr;99(5):1277–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23290740>
  45. Caligara C, Navarro J, Vargas G, Simón C, Pellicer A, Remohí J. The effect of repeated controlled ovarian stimulation in donors. *Hum Reprod* [Internet]. 2001 Nov;16(11):2320–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11679512>
  46. Higgins C, Healey M, Jatkar S, Vollenhoven B. Interval between IVF stimulation cycle and frozen embryo transfer: Is there a benefit to a delay between cycles? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2018 Apr;58(2):217–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28905357>
  47. Wikland M, Blad S, Bungum L, Hillensjö T, Karlström PO, Nilsson S. A randomized controlled study comparing pain experience between a newly designed needle with a thin tip and a standard needle for oocyte aspiration. *Hum Reprod* [Internet]. 2011;26(6):1377–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21467200>
  48. Weiss A, Neril R, Geslevich J, Lavee M, Beck-Fruchter R, Golan J, et al. Lag time from ovulation trigger to oocyte aspiration and oocyte maturity in assisted reproductive technology cycles: a retrospective study. *Fertil Steril* [Internet]. 2014;102(2):419–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24880653>
  49. Nargund G, Reid F, Parsons J. Human chorionic gonadotropin-to-oocyte collection interval in a superovulation IVF program. A prospective study. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2001;18(2):87–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11285986>
  50. Bjercke S, Tanbo T, Dale PO, Abyholm T. Comparison between two hCG-to-oocyte aspiration intervals on the outcome of in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2000;17(6):319–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11042828>
  51. Mansour RT, Aboulghar MA, Serour GI. Study of the optimum time for human chorionic gonadotropin-ovum pickup interval in in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 1994;11(9):478–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7633170>
  52. Wang W, Zhang X-H, Wang W-H, Liu Y-L, Zhao L-H, Xue S-L, et al. The time interval between hCG priming and oocyte retrieval in ART program: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2011;28(10):901–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21792666>
  53. Levy G, Hill MJ, Ramirez CI, Correa L, Ryan ME, DeCherney AH, et al. The use of follicle flushing during oocyte retrieval in assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* [Internet]. 2012;27(8):2373–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22647450>
  54. Farquhar C, Rishworth JR, Brown J, Nelen WLDM, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2015;(7):CD010537. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26174592>
  55. Glujovsky D, Farquhar C, Quinteiro Retamar AM, Alvarez Sedo CR, Blake D. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane database Syst Rev*. 2016;(6):CD002118.

56. Phillips SJ, Dean NL, Buckett WM, Tan SL. Consecutive transfer of day 3 embryos and of day 5-6 blastocysts increases overall pregnancy rates associated with blastocyst culture. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2003;20(11):461–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14714825>
57. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Performing the embryo transfer: a guideline. *Fertil Steril* [Internet]. 2017;107(4):882–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28366416>
58. Brown J, Buckingham K, Buckett W, Abou-Setta AM. Ultrasound versus “clinical touch” for catheter guidance during embryo transfer in women. *Cochrane database Syst Rev*. 2016;3:CD006107.
59. Buckett WM. A review and meta-analysis of prospective trials comparing different catheters used for embryo transfer. *Fertil Steril* [Internet]. 2006;85(3):728–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16500345>
60. Sroga JM, Montville CP, Aubuchon M, Williams DB, Thomas MA. Effect of delayed versus immediate embryo transfer catheter removal on pregnancy outcomes during fresh cycles. *Fertil Steril* [Internet]. 2010;93(6):2088–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20116786>
61. Tiras B, Polat M, Korucuoglu U, Zeyneloglu HB, Yarali H. Impact of embryo replacement depth on in vitro fertilization and embryo transfer outcomes. *Fertil Steril* [Internet]. 2010;94(4):1341–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20044085>
62. Bontekoe S, Heineman MJ, Johnson N, Blake D. Adherence compounds in embryo transfer media for assisted reproductive technologies. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;(2):CD007421.
63. Craciunas L, Tsampras N, Fitzgerald C. Cervical mucus removal before embryo transfer in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* [Internet]. 2014;101(5):1302–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24602754>
64. Oraif A, Hollet-Caines J, Feyles V, Rebel M, Abduljabar H. Do multiple attempts at embryo transfer affect clinical pregnancy rates? *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(5):406–7.
65. Kroon B, Hart RJ, Wong BMS, Ford E, Yazdani A. Antibiotics prior to embryo transfer in ART. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2012;(3):CD008995. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22419341>
66. van der Ven H, Diedrich K, Al-Hasani S, Pless V, Krebs D. The effect of general anaesthesia on the success of embryo transfer following human in-vitro fertilization. *Hum Reprod* [Internet]. 1988;3 Suppl 2:81–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3068244>
67. European IVF-monitoring Consortium (EIM), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2017;32(10):1957–73.
68. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org, Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril* [Internet]. 2017;107(4):901–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28292618>
69. Mancuso AC, Boulet SL, Duran E, Munch E, Kissin DM, Van Voorhis BJ. Elective single

- embryo transfer in women less than age 38 years reduces multiple birth rates, but not live birth rates, in United States fertility clinics. *Fertil Steril*. 2016 Oct;106(5):1107–14.
70. Kissin DM, Kulkarni AD, Mneimneh A, Warner L, Boulet SL, Crawford S, et al. Embryo transfer practices and multiple births resulting from assisted reproductive technology: an opportunity for prevention. *Fertil Steril* [Internet]. 2015;103(4):954–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25637480>
  71. Richter KS, Ginsburg DK, Shipley SK, Lim J, Tucker MJ, Graham JR, et al. Factors associated with birth outcomes from cryopreserved blastocysts: experience from 4,597 autologous transfers of 7,597 cryopreserved blastocysts. *Fertil Steril* [Internet]. 2016;106(2):354--362.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27172399>
  72. Chen X, Liu P, Sheng Y, Li W, Tang R, Ding L, et al. The impact of unicornuate uterus on perinatal outcomes after IVF/ICSI cycles: a matched retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2018;1–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29649918>
  73. JOINT SOGC-CFAS. Guidelines for the number of embryos to transfer following in vitro fertilization No. 182, September 2006. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;102(2):203–16.
  74. Prevention of twin pregnancies after IVF/ICSI by single embryo transfer. ESHRE Campus Course Report. *Hum Reprod* [Internet]. 2001;16(4):790–800. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11278236>
  75. Soliman S, Daya S, Collins J, Hughes EG. The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril* [Internet]. 1994;61(6):1068–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8194619>
  76. Connell MT, Szatkowski JM, Terry N, DeCherney AH, Propst AM, Hill MJ. Timing luteal support in assisted reproductive technology: a systematic review. *Fertil Steril* [Internet]. 2015;103(4):939--946.e3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25638420>
  77. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JAM, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;(7):CD009154.
  78. Child T, Leonard SA, Evans JS, Lass A. Systematic review of the clinical efficacy of vaginal progesterone for luteal phase support in assisted reproductive technology cycles. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2018;36(6):630–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29550390>
  79. Shapiro DB, Pappadakis JA, Ellsworth NM, Hait HI, Nagy ZP. Progesterone replacement with vaginal gel versus i.m. injection: cycle and pregnancy outcomes in IVF patients receiving vitrified blastocysts. *Hum Reprod* [Internet]. 2014;29(8):1706–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24847018>
  80. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. *Hum Reprod* [Internet]. 2017;32(10):2152. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28938733>
  81. Применение эстрогенов в программах ВРТ. Научно-практические рекомендации. РАРЧ. 2015.
  82. Корсак ВС, Каменецкий БА, Михайлов АВ. Значимость толщины и ультразвуковой структуры эндометрия в программе ЭКО. *Проблемы репродукции*. 2001;7(3):36–9.
  83. Aydin T, Kara M, Nurettin T. Relationship between Endometrial Thickness and In Vitro Fertilization-Intracytoplasmic Sperm Injection Outcome. *Int J Fertil Steril* [Internet]. 2013;7(1):29–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24520460>
  84. Al-Ghamdi A, Coskun S, Al-Hassan S, Al-Rejjal R, Awartani K. The correlation between

- endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2008;6:37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18764940>
85. Xiao Z, Zhou X, Xu W, Yang J, Xie Q. Natural cycle is superior to hormone replacement therapy cycle for vitrified-preserved frozen-thawed embryo transfer. *Syst Biol Reprod Med* [Internet]. 2012;58(2):107–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22206474>
  86. Groenewoud ER, Macklon NS, Cohlen BJ, trial study group A. Cryo-thawed embryo transfer: natural versus artificial cycle. A non-inferiority trial. (ANTARCTICA trial). *BMC Womens Health* [Internet]. 2012;12:27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22950651>
  87. Liao X, Li Z, Dong X, Zhang H. Comparison between oral and vaginal estrogen usage in inadequate endometrial patients for frozen-thawed blastocysts transfer. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2014;7(10):6992–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25400786>
  88. Mao G-H, Feng Z, He Y, Huang Y-R. Comparisons of the effects of long-acting and short-acting GnRH agonists on embryo quality, endometrial thickness and pregnancy rate in human in vitro fertilization. *Arch Med Sci* [Internet]. 2014;10(1):161–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24701229>
  89. Jung H, Roh HK. The effects of E2 supplementation from the early proliferative phase to the late secretory phase of the endometrium in hMG-stimulated IVF-ET. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2000;17(1):28–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10754780>
  90. Kol S. Luteolysis induced by a gonadotropin-releasing hormone agonist is the key to prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2004;81(1):1–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14711532>
  91. Корсак ВС, Смирнова АА, Шурыгина ОВ. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2015г. Проблемы репродукции. 2017;23(5):8–22.
  92. Корнеева ЕИ. Федеральные клинические рекомендации. Диагностика и лечение синдрома гиперстимуляции яичников. Москва; 2013.
  93. Casper RF. Reducing the Risk of OHSS by GnRH Agonist Triggering. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015;100(12):4396–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26513003>
  94. Leitao VMS, Moroni RM, Seko LMD, Nastri CO, Martins WP. Cabergoline for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* [Internet]. 2014;101(3):664–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24360566>
  95. Sousa M, Cunha M, Teixeira da Silva J, Oliveira C, Silva J, Viana P, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: a clinical report on 4894 consecutive ART treatment cycles. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2015;13:66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26100393>
  96. Das M, Son W-Y, Buckett W, Tulandi T, Holzer H. In-vitro maturation versus IVF with GnRH antagonist for women with polycystic ovary syndrome: treatment outcome and rates of ovarian hyperstimulation syndrome. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2014;29(5):545–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25262236>
  97. Refaat B, Dalton E, Ledger WL. Ectopic pregnancy secondary to in vitro fertilisation-embryo transfer: pathogenic mechanisms and management strategies. *Reprod Biol Endocrinol*



- [Internet]. 2015;13:30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25884617>
98. Shaw JL V, Dey SK, Critchley HOD, Horne AW. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Hum Reprod Update* [Internet]. 16(4):432–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071358>
  99. Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet]. 1996;65(6):1093–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8641479>
  100. Audebert A, Pouly JL, Bonifacie B, Yazbeck C. Laparoscopic surgery for distal tubal occlusions: lessons learned from a historical series of 434 cases. *Fertil Steril* [Internet]. 2014;102(4):1203–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25150389>
  101. Hjardt Hansen M V, Dalsgaard T, Hartwell D, Skovlund CW, Lidegaard O. Reproductive prognosis in endometriosis. A national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2014;93(5):483–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24617701>
  102. Egbase PE, Al-Sharhan M, Grudzinskas JG. Influence of position and length of uterus on implantation and clinical pregnancy rates in IVF and embryo transfer treatment cycles. *Hum Reprod* [Internet]. 2000;15(9):1943–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10966991>
  103. Nazari A, Askari HA, Check JH, O’Shaughnessy A. Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancy in in vitro fertilization. *Fertil Steril* [Internet]. 1993;60(5):919–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8224280>
  104. Pandian Z, Marjoribanks J, Ozturk O, Serour G, Bhattacharya S. Number of embryos for transfer following in vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;(7):CD003416.
  105. Vloeberghs V, Peeraer K, Pexsters A, D’Hooghe T. Ovarian hyperstimulation syndrome and complications of ART. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2009;23(5):691–709. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632900>
  106. Özaltın S, Kumbasar S, Savan K. Evaluation of complications developing during and after transvaginal ultrasound - guided oocyte retrieval. *Ginekol Pol* [Internet]. 2018;89(1):1–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29411339>
  107. Bodri D, Guillén JJ, Polo A, Trullenque M, Esteve C, Coll O. Complications related to ovarian stimulation and oocyte retrieval in 4052 oocyte donor cycles. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2008;17(2):237–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18681998>
  108. Ludwig AK, Glawatz M, Griesinger G, Diedrich K, Ludwig M. Perioperative and post-operative complications of transvaginal ultrasound-guided oocyte retrieval: prospective study of >1000 oocyte retrievals. *Hum Reprod* [Internet]. 2006;21(12):3235–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16877373>
  109. Sarhan A, Muasher SJ. Surgical complications of in vitro fertilization. Review. *Middle East Fert Soc J*. 2007;12(1):N1.
  110. Serour GI, Aboulghar M, Mansour R, Sattar MA, Amin Y, Aboulghar H. Complications of medically assisted conception in 3,500 cycles. *Fertil Steril* [Internet]. 1998;70(4):638–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9797090>
  111. Roest J, Mous H V, Zeilmaker GH, Verhoeff A. The incidence of major clinical complications in a Dutch transport IVF programme. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2(4):345–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9080231>
  112. Govaerts I, Devreker F, Delbaere A, Revelard P, Englert Y. Short-term medical complications of 1500 oocyte retrievals for in vitro fertilization and embryo transfer. *Eur J*

- Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet]. 1998;77(2):239–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9578285>
113. Кулаков ВИ, Леонов БВ. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия (теоретические и практические подходы): Руководство для врачей. МИА. Москва; 2004. 782 p.
  114. Mashiach S, Bider D, Moran O, Goldenberg M, Ben-Rafael Z. Adnexal torsion of hyperstimulated ovaries in pregnancies after gonadotropin therapy. *Fertil Steril* [Internet]. 1990;53(1):76–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2295348>
  115. Romanski PA, Melamed A, Elias KM, Stanic AK, Anchan RM. Association between peak estradiol levels and ovarian torsion among symptomatic patients receiving gonadotropin treatment. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2017;34(5):627–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28299550>
  116. Kemmann E, Ghazi DM, Corsan GH. Adnexal torsion in menotropin-induced pregnancies. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1990;76(3 Pt 1):403–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2116611>
  117. Bouguizane S, Bibi H, Farhat Y, Dhifallah S, Darraji F, Hidar S, et al. [Adnexal torsion: a report of 135 cases]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* [Internet]. 2003;32(6):535–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14593299>
  118. Chang HC, Bhatt S, Dogra VS. Pearls and pitfalls in diagnosis of ovarian torsion. *Radiographics* [Internet]. 28(5):1355–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794312>
  119. Huchon C, Fauconnier A. Adnexal torsion: a literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2010;150(1):8–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20189289>
  120. Mashiach R, Melamed N, Gilad N, Ben-Shitrit G, Meizner I. Sonographic diagnosis of ovarian torsion: accuracy and predictive factors. *J Ultrasound Med* [Internet]. 2011;30(9):1205–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21876091>
  121. Steyaert SR, Leroux-Roels GG, Dhont M. Infections in IVF: review and guidelines. *Hum Reprod Update* [Internet]. 6(5):432–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11045874>
  122. Assisted reproductive technology in Europe 2013: results generated from European registers by ESHRE., Calhaz-Jorge C, Christian De Geyter, M S Kupka et al. Revised guidelines for good practice in IVF laboratories (2015). *Hum Reprod* [Internet]. 2017;32(10):1957–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26908842>
  123. Pereira N, Hutchinson AP, Lekovich JP, Hobeika E, Elias RT. Antibiotic Prophylaxis for Gynecologic Procedures prior to and during the Utilization of Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review. *J Pathog* [Internet]. 2016;2016:4698314. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27047692>
  124. Arafa M, El Tabie O. Medical treatment of retrograde ejaculation in diabetic patients: a hope for spontaneous pregnancy. *J Sex Med* [Internet]. 2008;5(1):194–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17433085>
  125. Ohl DA, Quallich SA, Sønksen J, Brackett NL, Lynne CM. Anejaculation and retrograde ejaculation. *Urol Clin North Am* [Internet]. 2008;35(2):211–20, viii. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423241>
  126. Brackett NL, Ibrahim E, Iremashvili V, Aballa TC, Lynne CM. Treatment for ejaculatory dysfunction in men with spinal cord injury: an 18-year single center experience. *J Urol* [Internet]. 2010;183(6):2304–8. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400139>
127. Ohl DA, Quallich SA, Sønksen J, Brackett NL, Lynne CM. Anejaculation: an electrifying approach. *Semin Reprod Med* [Internet]. 2009;27(2):179–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19247920>
  128. Brackett NL, Lynne CM, Ibrahim E, Ohl DA, Sønksen J. Treatment of infertility in men with spinal cord injury. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2010;7(3):162–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20157304>
  129. Корнеев ИА, Зассеев РД. Преодоление бесплодия у мужчин с ретроградной эякуляцией и анэякуляцией. *Урологические ведомости*. 2017;7(2):10–5.
  130. Colpi GM, Piediferro G, Nerva F, Giacchetta D, Colpi EM, Piatti E. Sperm retrieval for intra-cytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Minerva Urol Nefrol* [Internet]. 2005;57(2):99–107. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951734>
  131. Deruyver Y, Vanderschueren D, Van der Aa F. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: a systematic review. *Andrology* [Internet]. 2014;2(1):20–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24193894>
  132. Krausz C, Degl'Innocenti S. Y chromosome and male infertility: update, 2006. *Front Biosci* [Internet]. 2006;11:3049–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720375>
  133. Ghanem M, Bakr NI, Elgayaar MA, El Mongy S, Fathy H, Ibrahim A-HA. Comparison of the outcome of intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia in the first cycle: a report of case series and meta-analysis. *Int J Androl* [Internet]. 2005;28(1):16–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15679616>
  134. Vernaev V, Tournaye H, Osmanagaoglu K, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P. Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa is less successful in men with nonobstructive azoospermia than in men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril* [Internet]. 2003;79(3):529–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12620435>
  135. Vloeberghs V, Verheyen G, Haentjens P, Goossens A, Polyzos NP, Tournaye H. How successful is TESE-ICSI in couples with non-obstructive azoospermia? *Hum Reprod* [Internet]. 2015;30(8):1790–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26082482>
  136. Aksglaede L, Juul A. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2013;168(4):R67--76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23504510>
  137. Gies I, De Schepper J, Goossens E, Van Saen D, Pennings G, Tournaye H. Spermatogonial stem cell preservation in boys with Klinefelter syndrome: to bank or not to bank, that's the question. *Fertil Steril* [Internet]. 2012;98(2):284–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22608314>
  138. Kastrop PM, Weima SM, Van Kooij RJ, Te Velde ER. Comparison between intracytoplasmic sperm injection and in-vitro fertilization (IVF) with high insemination concentration after total fertilization failure in a previous IVF attempt. *Hum Reprod* [Internet]. 1999;14(1):65–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10374096>
  139. Verheyen G, Tournaye H, Staessen C, De Vos A, Vandervorst M, Van Steirteghem A. Controlled comparison of conventional in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm

- injection in patients with asthenozoospermia. *Hum Reprod* [Internet]. 1999;14(9):2313–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10469701>
140. Payne D, Flaherty SP, Jeffrey R, Warnes GM, Matthews CD. Successful treatment of severe male factor infertility in 100 consecutive cycles using intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* [Internet]. 1994;9(11):2051–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7868673>
  141. Plachot M, Belaisch-Allart J, Mayenga J-M, Chouraqui A, Tesquier L, Serkine AM. Outcome of conventional IVF and ICSI on sibling oocytes in mild male factor infertility. *Hum Reprod* [Internet]. 2002;17(2):362–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821279>
  142. Henkel RR, Schill W-B. Sperm preparation for ART. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2003;1:108. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14617368>
  143. Beydola T, Sharma RK, Agarwal A. Sperm preparation and selection techniques. *Med Surg Manag male Infertil*. 2014;(29):244–51.
  144. on Good EGG. Revised guidelines for good practice in IVF laboratories (2015): Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology.
  145. Huang Z, Li J, Wang L, Yan J, Shi Y, Li S. Brief co-incubation of sperm and oocytes for in vitro fertilization techniques. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;(4):CD009391.
  146. Kazem R, Thompson LA, Srikantharajah A, Laing MA, Hamilton MP, Templeton A. Cryopreservation of human oocytes and fertilization by two techniques: in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* [Internet]. 1995;10(10):2650–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8567786>
  147. Gook DA, Edgar DH. Human oocyte cryopreservation. *Hum Reprod Update* [Internet]. 13(6):591–605. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17846105>
  148. Harton GL, Magli MC, Lundin K, Montag M, Lemmen J, Harper JC, et al. ESHRE PGD Consortium/Embryology Special Interest Group--best practice guidelines for polar body and embryo biopsy for preimplantation genetic diagnosis/screening (PGD/PGS). *Hum Reprod* [Internet]. 2011;26(1):41–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20966459>
  149. Thornhill AR, DeDie-Smulders CE, Geraedts JP, Harper JC, Harton GL, Lavery SA, et al. ESHRE PGD Consortium “Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS)”. *Hum Reprod* [Internet]. 2005;20(1):35–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15539444>
  150. ESHRE Capri Workshop Group. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in 2006: evidence and evolution. *Hum Reprod Update* [Internet]. 13(6):515–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630396>
  151. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and Society for Assisted Reproductive Technology. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) for non-male factor infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* [Internet]. 2012;98(6):1395–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22981171>
  152. van der Westerlaken L, Helmerhorst F, Dieben S, Naaktgeboren N. Intracytoplasmic sperm injection as a treatment for unexplained total fertilization failure or low fertilization after conventional in vitro fertilization. *Fertil Steril* [Internet]. 2005;83(3):612–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15749489>
  153. Kinzer DR, Barrett CB, Powers RD. Prognosis for clinical pregnancy and delivery after total fertilization failure during conventional in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* [Internet]. 2008;90(2):284–8. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17714711>
154. Johnson LNC, Sasson IE, Sammel MD, Dokras A. Does intracytoplasmic sperm injection improve the fertilization rate and decrease the total fertilization failure rate in couples with well-defined unexplained infertility? A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet]. 2013;100(3):704–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23773312>
  155. Moreno C, Ruiz A, Simón C, Pellicer A, Remohí J. Intracytoplasmic sperm injection as a routine indication in low responder patients. *Hum Reprod* [Internet]. 1998;13(8):2126–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9756282>
  156. Luna M, Bigelow C, Duke M, Ruman J, Sandler B, Grunfeld L, et al. Should ICSI be recommended routinely in patients with four or fewer oocytes retrieved? *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2011;28(10):911–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21792665>
  157. Kim HH, Bundorf MK, Behr B, McCallum SW. Use and outcomes of intracytoplasmic sperm injection for non-male factor infertility. *Fertil Steril* [Internet]. 2007;88(3):622–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445809>
  158. Hwang JL, Lin YH, Tsai YL. In vitro maturation and fertilization of immature oocytes: a comparative study of fertilization techniques. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2000;17(1):39–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10754782>
  159. Nagy ZP, Cecile J, Liu J, Loccufier A, Devroey P, Van Steirteghem A. Pregnancy and birth after intracytoplasmic sperm injection of in vitro matured germinal-vesicle stage oocytes: case report. *Fertil Steril* [Internet]. 1996;65(5):1047–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8612833>
  160. Tucker M, Graham J, Han T, Stillman R, Levy M. Conventional insemination versus intracytoplasmic sperm injection. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2001;358(9293):1645–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11716920>
  161. Teixeira DM, Barbosa MAP, Ferriani RA, Navarro PA, Raine-Fenning N, Nastri CO, et al. Regular (ICSI) versus ultra-high magnification (IMSI) sperm selection for assisted reproduction. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;(7):CD010167.
  162. McDowell S, Kroon B, Ford E, Hook Y, Glujovsky D, Yazdani A. Advanced sperm selection techniques for assisted reproduction. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;(10):CD010461.
  163. Cohen J, Alikani M, Trowbridge J, Rosenwaks Z. Implantation enhancement by selective assisted hatching using zona drilling of human embryos with poor prognosis. *Hum Reprod* [Internet]. 1992;7(5):685–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1639990>
  164. Zeng M, Su S, Li L. The effect of laser-assisted hatching on pregnancy outcomes of cryopreserved-thawed embryo transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lasers Med Sci* [Internet]. 2018;33(3):655–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29116610>
  165. Carney S-K, Das S, Blake D, Farquhar C, Seif MMW, Nelson L. Assisted hatching on assisted conception (in vitro fertilisation (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI)). *Cochrane database Syst Rev*. 2012;12:CD001894.
  166. Capalbo A, Romanelli V, Cimadomo D, Girardi L, Stoppa M, Dovere L, et al. Implementing PGD/PGD-A in IVF clinics: considerations for the best laboratory approach and management. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2016;33(10):1279–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27423665>

167. Martins WP, Rocha IA, Ferriani RA, Nastri CO. Assisted hatching of human embryos: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hum Reprod Update* [Internet]. 17(4):438–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21474527>
168. Li D, Yang D-L, An J, Jiao J, Zhou Y-M, Wu Q-J, et al. Effect of assisted hatching on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6:31228. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27503701>
169. Goossens V, De Rycke M, De Vos A, Staessen C, Michiels A, Verpoest W, et al. Diagnostic efficiency, embryonic development and clinical outcome after the biopsy of one or two blastomeres for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* [Internet]. 2008;23(3):481–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156649>
170. De Vos A, Staessen C, De Rycke M, Verpoest W, Haentjens P, Devroey P, et al. Impact of cleavage-stage embryo biopsy in view of PGD on human blastocyst implantation: a prospective cohort of single embryo transfers. *Hum Reprod* [Internet]. 2009;24(12):2988–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19773223>
171. Dumoulin JC, Bras M, Coonen E, Dreesen J, Geraedts JP, Evers JL. Effect of Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>-free medium on the biopsy procedure for preimplantation genetic diagnosis and further development of human embryos. *Hum Reprod* [Internet]. 1998;13(10):2880–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9804249>
172. Kahraman S, Bahçe M, Samli H, Imirzalioglu N, Yakisn K, Cengiz G, et al. Healthy births and ongoing pregnancies obtained by preimplantation genetic diagnosis in patients with advanced maternal age and recurrent implantation failure. *Hum Reprod* [Internet]. 2000;15(9):2003–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10967004>
173. Munné S, Cohen J. Unsuitability of multinucleated human blastomeres for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* [Internet]. 1993;8(7):1120–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8408497>
174. Geber S, Bossi R, Lisboa CB, Valle M, Sampaio M. Laser confers less embryo exposure than acid tyrode for embryo biopsy in preimplantation genetic diagnosis cycles: a randomized study. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2011;9:58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21527004>
175. Gardner DK, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obs Gynecol*. 1999;13(3):307–11.
176. Wininger JD, Taylor TH, Orris JJ, Glassner M, Anderson SH. Pregnancy after rebiopsy and vitrification of blastocysts following allele dropout after day 3 biopsy. *Fertil Steril* [Internet]. 2011;95(3):1122.e1--2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20951376>
177. Greco E, Biricik A, Cotarelo RP, Iammarone E, Rubino P, Tesarik J, et al. Successful implantation and live birth of a healthy boy after triple biopsy and double vitrification of oocyte-embryo-blastocyst. *Springerplus* [Internet]. 2015;4:22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25625041>
178. Eldar-Geva T, Srebnik N, Altarescu G, Varshaver I, Brooks B, Levy-Lahad E, et al. Neonatal outcome after preimplantation genetic diagnosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2014;102(4):1016–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25064409>
179. De Vos A, Van Steirteghem A. Aspects of biopsy procedures prior to preimplantation genetic diagnosis. *Prenat Diagn* [Internet]. 2001;21(9):767–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11559914>
180. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis

- comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update*. 2017;23(2):139–55.
181. Cobo A, Meseguer M, Remohí J, Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod*. 2010;25(9):2239–46.
  182. Cobo A, Garrido N, Pellicer A, Remohí J. Six years' experience in ovum donation using vitrified oocytes: report of cumulative outcomes, impact of storage time, and development of a predictive model for oocyte survival rate. *Fertil Steril* [Internet]. 2015;104(6):1426–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26353081>
  183. Maheshwari A, Pandey S, Amalraj Raja E, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update*. 2018;24(1):35–58.
  184. Shi Q, Xie Y, Wang Y, Li S. Vitrification versus slow freezing for human ovarian tissue cryopreservation: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):8538. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28819292>
  185. Zhou X-H, Zhang D, Shi J, Wu Y-J. Comparison of vitrification and conventional slow freezing for cryopreservation of ovarian tissue with respect to the number of intact primordial follicles: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016;95(39):e4095. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27684791>
  186. Justice T, Christensen G. Sperm cryopreservation methods. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2013;927:209–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22992915>
  187. Levron J, Madgar I, Shefi S, Meirou D, Wisner A, Bider D, et al. IVF outcome with cryopreserved testicular sperm. *Andrologia* [Internet]. 2011;43(1):48–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21219382>
  188. Hovatta O, Foudila T, Sieberg R, Johansson K, von Smitten K, Reima I. Pregnancy resulting from intracytoplasmic injection of spermatozoa from a frozen-thawed testicular biopsy specimen. *Hum Reprod* [Internet]. 1996;11(11):2472–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8981136>
  189. Vajta G, Rienzi L, Ubaldi FM. Open versus closed systems for vitrification of human oocytes and embryos. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2015;30(4):325–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25639657>
  190. Youm HS, Choi J-R, Oh D, Rho YH. Survival Rates in Closed and Open Vitrification for Human Mature Oocyte Cryopreservation: A Meta-Analysis. *Gynecol Obstet Invest* [Internet]. 2018;83(3):268–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29131105>
  191. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*. 2017;108(3):393–406.
  192. Гинтер ЕК, Пузырев ВП. Наследственные болезни. Национальное руководство. Краткое издание. ГЭОТАР-Мед. Москва; 2017. 464 p.
  193. Daughtry BL, Chavez SL. Chromosomal instability in mammalian pre-implantation embryos: potential causes, detection methods, and clinical consequences. *Cell Tissue Res* [Internet]. 2016;363(1):201–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26590822>
  194. Minasi MG, Colasante A, Riccio T, Ruberti A, Casciani V, Scarselli F, et al. Correlation between aneuploidy, standard morphology evaluation and morphokinetic development in 1730 biopsied blastocysts: a consecutive case series study. *Hum Reprod*. 2016;31(10):2245–

195. De Rycke M, Goossens V, Kokkali G, Meijer-Hoogeveen M, Coonen E, Moutou C. ESHRE PGD Consortium data collection XIV-XV: cycles from January 2011 to December 2012 with pregnancy follow-up to October 2013. *Hum Reprod* [Internet]. 2017;32(10):1974–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29117384>
196. PGDIS position statement on chromosome mosaicism and preimplantation aneuploidy testing at the blastocyst stage. Chicago: PGDIS Newsletter, July 19, 2016.
197. Liss J, Chromik I, Szczyglińska J, Jagiełło M, Łukaszuk A, Łukaszuk K. Current methods for preimplantation genetic diagnosis. *Ginekol Pol* [Internet]. 2016;87(7):522–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27504946>
198. Kane SC, Willats E, Bezerra Maia E, Holanda Moura S, Hyett J, da Silva Costa F. Pre-Implantation Genetic Screening Techniques: Implications for Clinical Prenatal Diagnosis. *Fetal Diagn Ther* [Internet]. 2016;40(4):241–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27682145>
199. Chen H-F, Chen S-U, Ma G-C, Hsieh S-T, Tsai H-D, Yang Y-S, et al. Preimplantation genetic diagnosis and screening: Current status and future challenges. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2018;117(2):94–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28888353>
200. Lu L, Lv B, Huang K, Xue Z, Zhu X, Fan G. Recent advances in preimplantation genetic diagnosis and screening. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2016;33(9):1129–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27272212>
201. Brezina PR, Anchan R, Kearns WG. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: what technology should you use and what are the differences? *J Assist Reprod Genet*. 2016 Jul;33(7):823–32.
202. Рыжкова О, Кардымон О, Прохорчук Е. Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). *Медицинская генетика*. 2017;16(7):4–17.
203. Deglincerti A, Croft GF, Pietila LN, Zernicka-Goetz M, Siggia ED, Brivanlou AH. Self-organization of the in vitro attached human embryo. *Nature* [Internet]. 2016;533(7602):251–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27144363>
204. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. Recommendations for gamete and embryo donation: a committee opinion. *Fertil Steril* [Internet]. 2013;99(1):47–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23095142>
205. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Oocyte or embryo donation to women of advanced age: a committee opinion. *Fertil Steril* [Internet]. 2013;100(2):337–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23472948>
206. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org, Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Oocyte or embryo donation to women of advanced reproductive age: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril* [Internet]. 2016;106(5):e3--e7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27450186>
207. Le Ray C, Scherier S, Anselem O, Marszalek A, Tsatsaris V, Cabrol D, et al. Association between oocyte donation and maternal and perinatal outcomes in women aged 43 years or older. *Hum Reprod* [Internet]. 2012;27(3):896–901. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22252087>
208. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and Practice



- Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Electronic address: ASRM@asrm.org, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Recommendations for practices utilizing gestational carriers: a committee opinion. *Fertil Steril* [Internet]. 2017;107(2):e3--e10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28069181>
209. Сельков СА, Ярмолинская МИ. Эндометриоз как патология регуляторных механизмов. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(2):9–13.
  210. Schifrin BS, Erez S, Moore JG. Teen-age endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1973;116(7):973–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4718224>
  211. Wheeler JM. Epidemiology of endometriosis-associated infertility. *J Reprod Med* [Internet]. 1989;34(1):41–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2704007>
  212. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet (London, England)* [Internet]. 364(9447):1789–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15541453>
  213. Fuentes A, Escalona J, Céspedes P, Espinoza A, Johnson MC. [Prevalence of endometriosis in 287 women undergoing surgical sterilization in Santiago Chile]. *Rev Med Chil* [Internet]. 2014;142(1):16–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24861109>
  214. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2012;39(4):535–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182559>
  215. Bondza PK, Maheux R, Akoum A. Insights into endometriosis-associated endometrial dysfunctions: a review. *Front Biosci (Elite Ed)* [Internet]. 2009;1:415–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19482656>
  216. Saito H, Seino T, Kaneko T, Nakahara K, Toya M, Kurachi H. Endometriosis and oocyte quality. *Gynecol Obstet Invest* [Internet]. 2002;53 Suppl 1:46–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834868>
  217. Mansour G, Aziz N, Sharma R, Falcone T, Goldberg J, Agarwal A. The impact of peritoneal fluid from healthy women and from women with endometriosis on sperm DNA and its relationship to the sperm deformity index. *Fertil Steril* [Internet]. 2009;92(1):61–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409553>
  218. Mansour G, Sharma RK, Agarwal A, Falcone T. Endometriosis-induced alterations in mouse metaphase II oocyte microtubules and chromosomal alignment: a possible cause of infertility. *Fertil Steril* [Internet]. 2010;94(5):1894–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19896655>
  219. Garrido N, Navarro J, García-Velasco J, Remoh J, Pellice A, Simón C. The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility. *Hum Reprod Update* [Internet]. 8(1):95–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11866246>
  220. Kissler S, Zangos S, Wiegatz I, Kohl J, Rody A, Gaetje R, et al. Utero-tubal sperm transport and its impairment in endometriosis and adenomyosis. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2007;1101:38–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17344532>
  221. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* [Internet]. 2002;77(6):1148–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12057720>
  222. Oral E, Olive DL, Arici A. The peritoneal environment in endometriosis. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2(5):385–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15717438>
  223. Defrère S, González-Ramos R, Lousse J-C, Colette S, Donnez O, Donnez J, et al. Insights

- into iron and nuclear factor-kappa B (NF-kappaB) involvement in chronic inflammatory processes in peritoneal endometriosis. *Histol Histopathol* [Internet]. 2011;26(8):1083–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21692040>
224. Lousse J-C, Van Langendonck A, Defrere S, Ramos RG, Colette S, Donnez J. Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease. *Front Biosci (Elite Ed)* [Internet]. 2012;4:23–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22201853>
  225. Duffy JMN, Arambage K, Correa FJS, Olive D, Farquhar C, Garry R, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;(4):CD011031.
  226. Ponce C, Torres M, Galleguillos C, Sovino H, Boric MA, Fuentes A, et al. Nuclear factor kappaB pathway and interleukin-6 are affected in eutopic endometrium of women with endometriosis. *Reproduction* [Internet]. 2009;137(4):727–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19129371>
  227. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane database Syst Rev*. 2004;(3):CD003678.
  228. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril*. 2010 Oct;94(5):1609–15.
  229. Zikopoulos K, Kolibianakis EM, Devroey P. Ovarian stimulation for in vitro fertilization in patients with endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2004;83(7):651–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15225190>
  230. Rickes D, Nickel I, Kropf S, Kleinstein J. Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs in patients with endometriosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2002;78(4):757–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12372452>
  231. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2006;(1):CD004635. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16437491>
  232. Gong F, Tang Y, Zhang H, Lu G. Modified super-long down-regulation protocol improved the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in infertile patients. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* [Internet]. 2009;34(3):185–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19349670>
  233. van der Houwen LEE, Mijatovic V, Leemhuis E, Schats R, Heymans MW, Lambalk CB, et al. Efficacy and safety of IVF/ICSI in patients with severe endometriosis after long-term pituitary down-regulation. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2014;28(1):39–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262434>
  234. Giudice LC, Evers LH, Healy DL, editors. *Endometriosis: science and practice*. London: Wiley-Blackwell; 2012. 600 p.
  235. Смольникова ВЮС. Изучение особенностей действия агонистов гонадотропин-рилизинг гормона - депо-декапептила и нафарелина в программе экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки. Москва; 1995. 24 p.
  236. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2002;78(4):699–704. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12372443>
  237. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* [Internet]. 2005;20(10):2698–704. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15980014>

238. Leung AS, Dahan MH. The benefits of other treatments than in vitro fertilization to aid conception in minimal and mild endometriosis. *Minerva Ginecol* [Internet]. 2016;68(6):675–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27077394>
239. Boujenah J, Santulli P, Mathieu-d'Argent E, Decanter C, Chauffour C, Poncelet P. [First line management without IVF of infertility related to endometriosis: Result of medical therapy? Results of ovarian superovulation? Results of intrauterine insemination? CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* [Internet]. 2018;46(3):331–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29551300>
240. Geisler ME, Ledwidge M, Bermingham M, McAuliffe M, McMEnamin MB, Waterstone JJ. Intrauterine insemination-No more Mr. N.I.C.E. guy? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2017;210:342–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28122315>
241. Siristatidis CS, Gibreel A, Basios G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;(11):CD006919.
242. Bastu E, Yasa C, Dural O, Mutlu MF, Celik C, Ugurlucan FG, et al. Comparison of ovulation induction protocols after endometrioma resection. *JLS J Soc Laparoendosc Surg* [Internet]. 18(3). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25392665>
243. Pabuccu R, Onalan G, Kaya C. GnRH agonist and antagonist protocols for stage I-II endometriosis and endometrioma in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* [Internet]. 2007;88(4):832–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428479>
244. Kitajima M, Khan KN, Harada A, Taniguchi K, Inoue T, Kaneuchi M, et al. Association between ovarian endometrioma and ovarian reserve. *Front Biosci (Elite Ed)* [Internet]. 2018;10:92–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28930606>
245. Yanushpolsky EH, Best CL, Jackson K V, Clarke RN, Barbieri RL, Hornstein MD. Effects of endometriomas on oocyte quality, embryo quality, and pregnancy rates in in vitro fertilization cycles: a prospective, case-controlled study. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 1998;15(4):193–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9565848>
246. Matsuzaki S, Schubert B. Oxidative stress status in normal ovarian cortex surrounding ovarian endometriosis. *Fertil Steril*. 2010 May;93(7):2431–2.
247. Brosens I. Endometriosis and the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril* [Internet]. 2004;81(5):1198–200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15136075>
248. Geber S, Ferreira DP, Spyer Prates LFV, Sales L, Sampaio M. Effects of previous ovarian surgery for endometriosis on the outcome of assisted reproduction treatment. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 5(2):162–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12419041>
249. Muzii L, Di Tucci C, Di Felicianantonio M, Marchetti C, Perniola G, Panici PB. The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antral follicle count: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2014 Oct;29(10):2190–8.
250. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012;97(9):3146–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22723324>
251. Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, Zúñiga V, Gilés J, Arici A, et al. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril* [Internet]. 2004;81(5):1194–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15136074>
252. Somigliana E, Arnoldi M, Benaglia L, Iemmello R, Nicolosi AE, Ragni G. IVF-ICSI

- outcome in women operated on for bilateral endometriomas. *Hum Reprod* [Internet]. 2008;23(7):1526–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18441346>
253. Ruiz Anguas J, Carballo Mondragón E, Anta Jaen E, Durán Monterrosas L, Kably Ambe A. [Clinical implication and frequency of the incidental finding of endometriosis during oocyte retrieval]. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. 2007;75(3):121–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17547085>
  254. Cirpan T, Akercan F, Tavmergen Goker EN, Ozyurek E, Levi R, Tavmergen E. Laparoscopic resection or sonography-guided vaginal aspiration of endometriomas prior to ICSI-ET does not worsen treatment outcomes. *Clin Exp Obstet Gynecol* [Internet]. 2007;34(4):215–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18225681>
  255. Demirol A, Guven S, Baykal C, Gurgan T. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2006;12(5):639–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16790114>
  256. Yu H-T, Huang H-Y, Tseng H-J, Wang C-J, Lee C-L, Soong Y-K. Bilaterality of ovarian endometriomas does not affect the outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection in infertile women after laparoscopic cystectomy. *Biomed J* [Internet]. 2017;40(5):295–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29179885>
  257. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* [Internet]. 21(6):809–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26168799>
  258. Leone Roberti Maggiore U, Gupta JK, Ferrero S. Treatment of endometrioma for improving fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2017;209:81–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26968428>
  259. Jadoul P, Kitajima M, Donnez O, Squifflet J, Donnez J. Surgical treatment of ovarian endometriomas: state of the art? *Fertil Steril* [Internet]. 2012;98(3):556–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22763094>
  260. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet]. 2017;108(3):483–490.e3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28865548>
  261. Mavrelou D, Holland TK, O'Donovan O, Khalil M, Ploumpidis G, Jurkovic D, et al. The impact of adenomyosis on the outcome of IVF-embryo transfer. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2017;35(5):549–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28802706>
  262. Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2017;96(6):715–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28556124>
  263. Vercellini P, Consonni D, Drudi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2014;29(5):964–77.
  264. Soave I, Wenger J-M, Pluchino N, Marci R. Treatment options and reproductive outcome for adenomyosis-associated infertility. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2018;34(5):839–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29046066>
  265. Назаренко ТА. Стимуляция функции яичников. М.: МЕДпресс-информ; 2015. 288 p.
  266. Wang B, Kong N, Liu J-Y, Zhang N-Y, Zhu Y-C, Zhou J-J. [Repeated superovulation induction after failure in previous IVF-ET cycles with the ultra-long protocol: Analysis of outcomes of clinical pregnancy]. *Zhonghua Nan Ke Xue* [Internet]. 2017;23(12):1099–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29738181>

267. Jeve YB, Bhandari HM. Effective treatment protocol for poor ovarian response: A systematic review and meta-analysis. *J Hum Reprod Sci* [Internet]. 9(2):70–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27382230>
268. Youssef MA-F, van Wely M, Mochtar M, Fouda UM, Eldaly A, El Abidin EZ, et al. Low dosing of gonadotropins in in vitro fertilization cycles for women with poor ovarian reserve: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet]. 2018;109(2):289–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29317127>
269. Baker VL, Brown MB, Luke B, Smith GW, Ireland JJ. Gonadotropin dose is negatively correlated with live birth rate: analysis of more than 650,000 assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* [Internet]. 2015;104(5):1145. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26297646>
270. Fan W, Li S, Chen Q, Huang Z, Ma Q, Wang Y. Recombinant Luteinizing Hormone supplementation in poor responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2013;29(4):278–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23347045>
271. Lehert P, Kolibianakis EM, Venetis CA, Schertz J, Saunders H, Arriagada P, et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2014;12:17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24555766>
272. Youssef MA, van Wely M, Al-Inany H, Madani T, Jahangiri N, Khodabakhshi S, et al. A mild ovarian stimulation strategy in women with poor ovarian reserve undergoing IVF: a multicenter randomized non-inferiority trial. *Hum Reprod*. 2017;32(1):112–8.
273. Ragni G, Levi-Setti PE, Fadini R, Brigante C, Scarduelli C, Alagna F, et al. Clomiphene citrate versus high doses of gonadotropins for in vitro fertilisation in women with compromised ovarian reserve: a randomised controlled non-inferiority trial. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2012;10:114. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23249758>
274. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: [ASRM@asrm.org](mailto:ASRM@asrm.org). Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline. *Fertil Steril* [Internet]. 2018;109(6):993–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29935660>
275. Polyzos NP, Blockeel C, Verpoest W, De Vos M, Stoop D, Vloeberghs V, et al. Live birth rates following natural cycle IVF in women with poor ovarian response according to the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2012;27(12):3481–6.
276. Reynolds KA, Omurtag KR, Jimenez PT, Rhee JS, Tuuli MG, Jungheim ES. Cycle cancellation and pregnancy after luteal estradiol priming in women defined as poor responders: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* [Internet]. 2013;28(11):2981–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23887073>
277. Vaiarelli A, Cimadomo D, Trabucco E, Vallefucio R, Buffo L, Dusi L, et al. Double Stimulation in the Same Ovarian Cycle (DuoStim) to Maximize the Number of Oocytes Retrieved From Poor Prognosis Patients: A Multicenter Experience and SWOT Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2018;9:317. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29963011>
278. Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves SC. The novel POSEIDON stratification of “Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology” and its proposed marker of successful outcome. *F1000Research* [Internet]. 2016;5:2911. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28232864>

279. Poseidon Group (Patient-Oriented Strategies Encompassing IndividualizeD Oocyte Number), Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, De Placido G, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril* [Internet]. 2016;105(6):1452–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26921622>
280. Cobo A, Garrido N, Crespo J, José R, Pellicer A. Accumulation of oocytes: a new strategy for managing low-responder patients. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2012;24(4):424–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22386762>
281. Forman EJ, Hong KH, Ferry KM, Tao X, Taylor D, Levy B, et al. In vitro fertilization with single euploid blastocyst transfer: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2013 Jul;100(1):100–7.e1.
282. Galliano D, Bellver J, Díaz-García C, Simón C, Pellicer A. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? *Hum Reprod Update* [Internet]. 21(1):13–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25155826>
283. Kremer C, Duffy S, Moroney M. Patient satisfaction with outpatient hysteroscopy versus day case hysteroscopy: randomised controlled trial. *BMJ* [Internet]. 2000;320(7230):279–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10650023>
284. Guida M, Pellicano M, Zullo F, Acunzo G, Lavitola G, Palomba S, et al. Outpatient operative hysteroscopy with bipolar electrode: a prospective multicentre randomized study between local anaesthesia and conscious sedation. *Hum Reprod* [Internet]. 2003;18(4):840–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12660281>
285. Pellicano M, Guida M, Zullo F, Lavitola G, Cirillo D, Nappi C. Carbon dioxide versus normal saline as a uterine distension medium for diagnostic vaginoscopic hysteroscopy in infertile patients: a prospective, randomized, multicenter study. *Fertil Steril* [Internet]. 2003;79(2):418–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12568856>
286. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Submucous Leiomyomas. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2012;19(2):152–71. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1553465011011897>
287. Marret H, Fritel X, Ouldamer L, Bendifallah S, Brun J-L, De Jesus I, et al. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2012;165(2):156–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22939241>
288. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2008;198(4):357–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18395031>
289. Коган ИЮ, Беженарь ВФ, Долинский АК, Чмаро МГ. Эффективность вспомогательных методов репродукции у больных с миомой матки. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012;(4):113–8.
290. Seki H, Takizawa Y, Sodemoto T. Epidural analgesia for painful myomas refractory to medical therapy during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2003;83(3):303–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14643043>
291. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyn LA, Amortegui AJ, Sweet RL. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2012;120(1):37–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22678036>
292. Тапильская НИ, Карпеев СА, Гайдуков СН. Обоснование эффективности антибактериальной терапии в лечении хронической воспалительной болезни матки.

- Вестник дерматологии и венерологии. 2015;(2):130–8.
293. Шуршалина, А. В. Клинико-морфологические особенности хронического эндометрита у женщин с нарушением репродуктивной функции: дис. ...д-ра мед. наук: 14.01.01 / Шуршалина Анна Владимировна. – М., 2007. – 280 с.
  294. Шуршалина АВ. Роль хронического эндометрита в развитии патологии репродуктивной функции. Российский медицинский журнал. 2007;(4):25–7.
  295. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod* [Internet]. 2015;30(2):323–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25385744>
  296. Romero R, Espinoza J, Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? *Fertil Steril* [Internet]. 2004;82(4):799–804. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15482749>
  297. Сухих Г, Шуршалина А. Хронический эндометрит. ГЭОТАР-Мед. Москва; 2010.
  298. Khastgir G, Abdalla H, Thomas A, Korea L, Latache L, Studd J. Oocyte donation in Turner’s syndrome: an analysis of the factors affecting the outcome. *Hum Reprod* [Internet]. 1997;12(2):279–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9070711>
  299. Abir R, Fisch B, Nahum R, Orvieto R, Nitke S, Ben Rafael Z. Turner’s syndrome and fertility: current status and possible putative prospects. *Hum Reprod Update* [Internet]. 7(6):603–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11727869>
  300. Hovatta O. Ovarian function and in vitro fertilization (IVF) in Turner syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev* [Internet]. 2012;9 Suppl 2:713–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22946282>
  301. SWYER GI. Male pseudohermaphroditism: a hitherto undescribed form. *Br Med J* [Internet]. 1955;2(4941):709–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13250193>
  302. Hagman A, Loft A, Wennerholm U-B, Pinborg A, Bergh C, Aittomäki K, et al. Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: a Nordic cohort study. *Hum Reprod* [Internet]. 2013;28(6):1598–609. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23539610>
  303. Practice Committee of American Society For Reproductive Medicine. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2012;97(2):282–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22192347>
  304. Creatsas G, Deligeoroglou E, Tsimaris P, Pantos K, Kreamsa M. Successful pregnancy in a Swyer syndrome patient with preexisting hypertension. *Fertil Steril* [Internet]. 2011;96(2):e83–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21782051>
  305. Morcel K, Camborieux L, Programme de Recherches sur les Aplasies Müllériennes, Guerrier D. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2007;2:13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17359527>
  306. MORRIS JM. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1953;65(6):1192–211. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13057950>
  307. Committee on Adolescent Health Care. ACOG Committee Opinion No. 728: Müllerian Agenesis: Diagnosis, Management, And Treatment. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;131(1):e35–e42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29266078>
  308. Raziell A, Friedler S, Gidoni Y, Ben Ami I, Strassburger D, Ron-El R. Surrogate in vitro

- fertilization outcome in typical and atypical forms of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Hum Reprod* [Internet]. 2012;27(1):126–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22052385>
309. Wood EG, Batzer FR, Corson SL. Ovarian response to gonadotrophins, optimal method for oocyte retrieval and pregnancy outcome in patients with vaginal agenesis. *Hum Reprod* [Internet]. 1999;14(5):1178–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10325257>
  310. Reichman DE, Laufer MR. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: fertility counseling and treatment. *Fertil Steril* [Internet]. 2010;94(5):1941–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20172513>
  311. Reichman D, Laufer MR, Robinson BK. Pregnancy outcomes in unicornuate uteri: a review. *Fertil Steril* [Internet]. 2009;91(5):1886–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18439594>
  312. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A, Raine-Fenning NJ. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2011;38(4):371–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21830244>
  313. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* [Internet]. 7(2):161–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11284660>
  314. Letterie GS. Management of congenital uterine abnormalities. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2011;23(1):40–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21652266>
  315. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Uterine septum: a guideline. *Fertil Steril* [Internet]. 2016;106(3):530–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27235766>
  316. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2014;29(6):665–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25444500>
  317. Dicker D, Ashkenazi J, Dekel A, Orvieto R, Feldberg D, Yeshaya A, et al. The value of hysteroscopic evaluation in patients with preclinical in-vitro fertilization abortions. *Hum Reprod* [Internet]. 1996;11(4):730–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8671317>
  318. Lavergne N, Aristizabal J, Zarka V, Erny R, Hedon B. Uterine anomalies and in vitro fertilization: what are the results? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 1996;68(1–2):29–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8886677>
  319. Brucker S, Rall K, Campo R, Oppelt P, Isaacson K. Treatment of Congenital Malformations. *Semin Reprod Med*. 2011 Mar;29(02):101–12.
  320. Revel A. Defective endometrial receptivity. *Fertil Steril* [Internet]. 2012;97(5):1028–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542142>
  321. Pasquier C, Daudin M, Righi L, Berges L, Thauvin L, Berrebi A, et al. Sperm washing and virus nucleic acid detection to reduce HIV and hepatitis C virus transmission in serodiscordant couples wishing to have children. *AIDS* [Internet]. 2000;14(14):2093–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11061649>
  322. Semprini AE, Macaluso M, Hollander L, Vucetich A, Duerr A, Mor G, et al. Safe conception



- for HIV-discordant couples: insemination with processed semen from the HIV-infected partner. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2013;208(5):402.e1--9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23395921>
323. Steenvoorden MMC, Cornelissen M, van Leeuwen E, Schuurman NM, Egberink HF, Berkhout B, et al. Integration of immunodeficiency virus in oocytes via intracytoplasmic injection: possible but extremely unlikely. *Fertil Steril* [Internet]. 2012;98(1):173–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22584022>
  324. Morgia F, Sbracia M, Schimberni M, Giallonardo A, Piscitelli C, Giannini P, et al. A controlled trial of natural cycle versus microdose gonadotropin-releasing hormone analog flare cycles in poor responders undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* [Internet]. 2004;81(6):1542–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15193474>
  325. Janssens RM, Lambalk CB, Schats R, Schoemaker J. Successful in-vitro fertilization in a natural cycle after four previously failed attempts in stimulated cycles: case report. *Hum Reprod* [Internet]. 1999;14(10):2497–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10527976>
  326. Pelinck MJ, Hoek A, Simons AHM, Heineman MJ. Efficacy of natural cycle IVF: a review of the literature. *Hum Reprod Update* [Internet]. 8(2):129–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12099628>
  327. Nargund G, Waterstone J, Bland J, Philips Z, Parsons J, Campbell S. Cumulative conception and live birth rates in natural (unstimulated) IVF cycles. *Hum Reprod* [Internet]. 2001;16(2):259–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157816>
  328. Lenton EA. Natural cycle IVF with and without terminal HCG: learning from failed cycles. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2007;15(2):149–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17697489>
  329. Kadoch I-J, Phillips SJ, Bissonnette F. Modified natural-cycle in vitro fertilization should be considered as the first approach in young poor responders. *Fertil Steril* [Internet]. 2011;96(5):1066–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22036050>
  330. Ho JR, Paulson RJ. Modified natural cycle in in vitro fertilization. *Fertil Steril* [Internet]. 2017;108(4):572–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28965551>
  331. Shaulov T, Vélez MP, Buzaglo K, Phillips SJ, Kadoch IJ. Outcomes of 1503 cycles of modified natural cycle in vitro fertilization: a single-institution experience. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2015;32(7):1043–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26041679>
  332. Rongières-Bertrand C, Olivennes F, Righini C, Fanchin R, Taïeb J, Hamamah S, et al. Revival of the natural cycles in in-vitro fertilization with the use of a new gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix): a pilot study with minimal stimulation. *Hum Reprod* [Internet]. 1999;14(3):683–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10221695>
  333. Allersma T, Farquhar C, Cantineau AEP. Natural cycle in vitro fertilisation (IVF) for subfertile couples. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;(8):CD010550.
  334. Kamath MS, Kirubakaran R, Mascarenhas M, Sunkara SK. Perinatal outcomes after stimulated versus natural cycle IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2018;36(1):94–101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29111312>
  335. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. In vitro maturation: a committee opinion. *Fertil Steril* [Internet]. 2013;99(3):663–6. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23391409>

336. Shalom-Paz E, Almog B, Shehata F, Huang J, Holzer H, Chian R-C, et al. Fertility preservation for breast-cancer patients using IVM followed by oocyte or embryo vitrification. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2010;21(4):566–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20822957>
337. Chang EM, Song HS, Lee DR, Lee WS, Yoon TK. In vitro maturation of human oocytes: Its role in infertility treatment and new possibilities. *Clin Exp Reprod Med* [Internet]. 2014;41(2):41–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25045627>
338. Hourvitz A, Maman E, Brengauz M, Machtinger R, Dor J. In vitro maturation for patients with repeated in vitro fertilization failure due to “oocyte maturation abnormalities”. *Fertil Steril* [Internet]. 2010;94(2):496–501. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589517>
339. Tan S-L. [In vitro maturation: clinical and biological aspects]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* [Internet]. 2003;32(3 Pt 2):S52--6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12773921>
340. Fadini R, Dal Canto MB, Mignini Renzini M, Brambillasca F, Comi R, Fumagalli D, et al. Effect of different gonadotrophin priming on IVM of oocytes from women with normal ovaries: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2009;19(3):343–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19778479>
341. Chian RC, Buckett WM, Tulandi T, Tan SL. Prospective randomized study of human chorionic gonadotrophin priming before immature oocyte retrieval from unstimulated women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* [Internet]. 2000;15(1):165–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10611207>
342. Son W-Y, Chung J-T, Herrero B, Dean N, Demirtas E, Holzer H, et al. Selection of the optimal day for oocyte retrieval based on the diameter of the dominant follicle in hCG-primed in vitro maturation cycles. *Hum Reprod* [Internet]. 2008;23(12):2680–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18775885>
343. Elizur SE, Son W-Y, Yap R, Gidoni Y, Levin D, Demirtas E, et al. Comparison of low-dose human menopausal gonadotropin and micronized 17beta-estradiol supplementation in in vitro maturation cycles with thin endometrial lining. *Fertil Steril* [Internet]. 2009;92(3):907–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18976750>
344. Buckett WM, Chian R-C, Holzer H, Dean N, Usher R, Tan SL. Obstetric outcomes and congenital abnormalities after in vitro maturation, in vitro fertilization, and intracytoplasmic sperm injection. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2007;110(4):885–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906024>
345. Fadini R, Mignini Renzini M, Guarnieri T, Dal Canto M, De Ponti E, Sutcliffe A, et al. Comparison of the obstetric and perinatal outcomes of children conceived from in vitro or in vivo matured oocytes in in vitro maturation treatments with births from conventional ICSI cycles. *Hum Reprod*. 2012;27(12):3601–8.
346. Cakmak H, Rosen MP. Ovarian stimulation in cancer patients. *Fertil Steril*. 2013 May;99(6):1476–84.
347. Coyne K, Purdy M, Oâ€™Leary K, Yaklic JL, Lindheim SR, Appiah LA. Challenges and Considerations in Optimizing Ovarian Stimulation Protocols in Oncofertility Patients. *Front Public Heal* [Internet]. 2014;2. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2014.00246/abstract>
348. Reddy J, Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K. Triggering final oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) versus human chorionic gonadotropin

- (hCG) in breast cancer patients undergoing fertility preservation: an extended experience. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2014;31(7):927–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24854484>
349. Simon A, Laufer N. Repeated implantation failure: clinical approach. *Fertil Steril* [Internet]. 2012;97(5):1039–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22464086>
350. Polanski LT, Baumgarten MN, Quenby S, Brosens J, Campbell BK, Raine-Fenning NJ. What exactly do we mean by “recurrent implantation failure”? A systematic review and opinion. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2014;28(4):409–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24581986>
351. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demirel A, Gurgan T, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2014;28(1):14–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24269084>
352. Корсак ВС, Смирнова АА, Шурыгина ОВ. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2013г. Проблемы репродукции. 2015;21(6):16–32.
353. Корсак ВС, Смирнова АА, Шурыгина ОВ. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2014г. Проблемы репродукции. 2016;22(5):8–21.
354. European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Calhaz-Jorge C, de Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, Erb K, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2016;31(8):1638–52.
355. Bradshaw KD, Guzick DS, Grun B, Johnson N, Ackerman G. Cumulative pregnancy rates for donor insemination according to ovulatory function and tubal status. *Fertil Steril* [Internet]. 1987;48(6):1051–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3678505>
356. Hammond MG, Jordan S, Sloan CS. Factors affecting pregnancy rates in a donor insemination program using frozen semen. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1986;155(3):480–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3752170>
357. Chauhan M, Barratt CL, Cooke SM, Cooke ID. Differences in the fertility of donor insemination recipients--a study to provide prognostic guidelines as to its success and outcome. *Fertil Steril* [Internet]. 1989;51(5):815–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2707456>
358. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update* [Internet]. 15(3):265–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19240042>
359. Cantineau AEP, Heineman MJ, Cohlen BJ. Single versus double intrauterine insemination in stimulated cycles for subfertile couples: a systematic review based on a Cochrane review. *Hum Reprod* [Internet]. 2003;18(5):941–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12721166>
360. Green KA, Zolton JR, Schermerhorn SM V, Lewis TD, Healy MW, Terry N, et al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: an updated systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet]. 2017;107(4):924–933.e5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28238492>