

**Общероссийская общественная организация
«Российская Ассоциация Репродукции Человека»**

**Вспомогательные репродуктивные технологии
(ВРТ)**

(рекомендации для врачей)

Санкт-Петербург

2007

Второе издание, исправленное и дополненное, подготовлено рабочей группой Российской Ассоциации Репродукции Человека в составе:

Академик РАМН профессор В.И. Кулаков,

профессора: В.М.Здановский (Москва), В.С.Корсак (Санкт-Петербург), Л.Н.Кузьмичев (Москва), Т.А.Назаренко (Москва), А.И.Никитин (Санкт-Петербург),

кандидаты медицинских наук: М.Б.Аншина (Москва), Э.В.Исакова (Санкт-Петербург), В.И.Карнаух (Самара), В.А.Пекарев (Самара), А.В.Светлаков (Красноярск),

врачи: О.А.Серебрянникова (Красноярск), М.А.Тяпкина (Саратов).

Утверждено Советом РАРЧ 6 сентября 2006 года.

Материалы издания являются собственностью РАРЧ. При использовании материалов ссылка на РАРЧ обязательна.

1.	ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ	6 стр.
2.	ОПИСАНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ	8 стр.
2.1.	Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО)	8 стр.
2.1.1.	Показания к ЭКО	
2.1.2.	Противопоказания к ЭКО	
2.1.3.	Объем обследования супружеской пары перед проведением ЭКО	
2.1.4.	Индукция суперовуляции	
2.1.5.	Мониторинг развития фолликулов и эндометрия	
2.1.6.	Критерии завершения индукции суперовуляции и назначения ХГ	
2.1.7.	Пункция фолликулов и забор ооцитов	
2.1.8.	Инсеминация ооцитов и культивирование эмбрионов	
2.1.9.	Перенос эмбрионов в полость матки	
2.1.10.	Гормональная поддержка лютеиновой фазы стимулированного менструального цикла	
2.1.11.	Диагностика беременности ранних сроков	
2.1.12.	Возможные осложнения при проведении ЭКО	
2.1.13.	Получение и регистрация спермы для проведения ЭКО	
2.2.	Микроманипуляционные методы	21 стр.
2.2.1.	Инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ)	
2.2.1.1.	Показания к ИКСИ	
2.2.1.2.	Методика проведения ИКСИ	
2.2.1.3.	Получение сперматозоидов для ИКСИ	
2.2.1.3.1.	Инвазивные методы получения сперматозоидов	
2.2.1.3.2.	Объем обследования перед проведением инвазивных вмешательств для получения сперматозоидов	
2.2.1.3.3.	Показания к инвазивным вмешательствам для получения сперматозоидов	

- 2.2.1.3.4. Противопоказания к инвазивным вмешательствам для получения сперматозоидов
- 2.2.1.3.5. Осложнения при инвазивных вмешательствах для получения сперматозоидов
- 2.2.2. Рассечение блестящей оболочки эмбриона (хетчинг)
- 2.3. Донорство гамет и эмбрионов 26 стр.**
 - 2.3.1. Донорство спермы
 - 2.3.1.1. Объем обследования доноров спермы
 - 2.3.1.2. Документация, необходимая для работы банка донорской спермы
 - 2.3.1.3. Получение и регистрация донорской спермы.
 - 2.3.2. Донорство ооцитов
 - 2.3.2.1. Показания для проведения ЭКО с использованием донорских ооцитов
 - 2.3.2.2. Противопоказания для проведения ЭКО с использованием донорских ооцитов
 - 2.3.2.3. Объем обследования доноров ооцитов
 - 2.3.2.4. Объем обследования супружеской пары (реципиентов)
 - 2.3.2.5. Документация, необходимая для работы по программе «Донорство ооцитов»
 - 2.3.3. Донорство эмбрионов
- 2.4. Криоконсервация гамет и эмбрионов 36 стр.**
 - 2.4.1. Криоконсервация спермы
 - 2.4.2. Криоконсервация ооцитов и ткани яичника
 - 2.4.3. Криоконсервация эмбрионов
 - 2.4.4. Криоконсервация биологического материала, полученного из яичка или его придатка
- 2.5. Перенос гамет и эмбрионов в фаллопиеву трубу 38 стр.**
- 2.6. Суррогатное материнство 39 стр.**
 - 2.6.1. Показания к «суррогатному» материнству
 - 2.6.2. Объем обследования «суррогатных» матерей

2.7.	Искусственная инсеминация спермой мужа/донора	41 стр.
2.7.1.	Показания для проведения искусственной инсеминации спермой донора	
2.7.2.	Показания для проведения искусственной инсеминации спермой мужа	
2.7.3.	Противопоказания для проведения искусственной инсеминации	
2.7.4.	Объем обследования супружеской пары перед проведением искусственной инсеминации	
2.7.5.	Методика проведения искусственной инсеминации	
2.7.6.	Возможные осложнения при проведении искусственной инсеминации	
3.	ПРЕИМПЛАНТАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	46 стр.
4.	РЕДУКЦИЯ ПЛОДОВ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ	48 стр.
5.	СИНДРОМ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ	50 стр.
6.	ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ВРТ	53 стр.
7.	ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ	55 стр.

1. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) – это методы преодоления бесплодия, при которых отдельные или все этапы зачатия и раннего развития эмбрионов осуществляются вне организма женщины.

Вспомогательные репродуктивные технологии включают:

- экстракорпоральное оплодотворение
- инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита, рассечение оболочки эмбриона (хетчинг)
- донорство спермы
- донорство ооцитов
- донорство эмбрионов
- перенос гамет и эмбрионов в маточную трубу
- суррогатное материнство
- криоконсервация гамет, эмбрионов, ткани яичника
- преимплантационная диагностика
- получение сперматозоидов для ИКСИ
- искусственная инсеминация

Список сокращений, принятых в репродуктивной медицине:

ВМИ	– внутриматочная инсеминация
ВРТ	– вспомогательные репродуктивные технологии
ГИФТ	– перенос гамет в фаллопиеву трубу
ЗИФТ	– перенос зигот в фаллопиеву трубу
ИИ	– искусственная инсеминация
ИИСД	– искусственная инсеминация спермой донора
ИИСМ	– искусственная инсеминация спермой мужа
ИКСИ	– инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита
ИО	– индукция овуляции
ИСО	– индукция суперовуляции
КИСО	– контролируемая индукция суперовуляции
МЕСА	– аспирация сперматозоидов из придатка яичка
ТЕСА	– аспирация сперматозоидов из ткани яичка
ПГД	– преимплантационная генетическая диагностика
ПЕСА	– чрескожная аспирация сперматозоидов из придатка яичка
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ПЭ	– перенос эмбриона(ов) в полость матки
СГЯ	– синдром гиперстимуляции яичников
ТЕСЕ	– экстракция сперматозоидов из ткани яичка
ФИШ	– флюоресцентная гибридизация <i>in situ</i>
ЭИФТ	– перенос эмбрионов в фаллопиеву трубу
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение

2. ОПИСАНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Проведение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) как медицинских услуг возможно только по медицинским показаниям, при отсутствии противопоказаний и при наличии письменного информированного согласия пациентов. Обследование пациентов с целью определения показаний, противопоказаний и выявления состояний, снижающих эффективность лечения, т.е. отбор пациентов, является предварительным этапом и не входит в процедуру ВРТ.

2.1. Экстракорпоральное оплодотворение

- индукция суперовуляции
- пункция фолликулов и получение ооцитов
- инсеминация ооцитов и культивирование эмбрионов
- перенос эмбрионов в полость матки
- поддержка лютеиновой фазы после переноса эмбрионов в полость матки
- диагностика беременности ранних сроков.

Проведение ЭКО возможно с использованием индукции суперовуляции и в естественном менструальном цикле.

2.1.1. Показания для проведения ЭКО:

- бесплодие, не поддающееся терапии или вероятность преодоления которого с помощью ЭКО выше, чем другими методами.

2.1.2. Противопоказания для проведения ЭКО:

- соматические и психические заболевания, при которых существуют противопоказания для вынашивания беременности
- врожденные пороки развития или приобретенные деформации полости матки, при которых невозможна имплантация эмбрионов или вынашивание беременности
- опухоли яичников
- доброкачественные опухоли матки, требующие оперативного лечения
- острые воспалительные заболевания любой локализации
- злокачественные новообразования любой локализации

2.1.3. Объем обследования супружеской пары перед проведением ЭКО:

Для женщины:

обязательное:

- анамнез
- общее физикальное обследование
- гинекологическое обследование

- ультразвуковое исследование органов малого таза
- определение группы крови и резус-фактора
- клинический анализ крови
- коагулограмма (протромбиновый индекс, время свертывания и кровотечения, тромбоциты)
- биохимический анализ крови
- исследование крови на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С
- исследование крови на IgG к токсоплазме, вирусу краснухи (в случае, если пациентка не болела и не обследовалась ранее)
- бактериоскопическое исследование мазков из влагалища, цервикального канала и уретры
- цитологическое исследование мазков с шейки матки (действительно 3 года)
- общий анализ мочи
- заключение от терапевта о состоянии здоровья и возможности вынашивания беременности

по показаниям:

- бактериологическое исследование материала из уретры и цервикального канала на хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, гонококки
- исследование состояния матки и маточных труб
- биопсия эндометрия
- анализы крови на ФСГ, ЛГ, E₂, Прл, Тестостерон, Прг, T₃, T₄, ТТГ

- обследование на наличие антиспермальных и антифосфолипидных антител,
- заключения узких специалистов

Для мужчины:

обязательное:

- исследование крови на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С
- спермограмма

по показаниям:

- определение группы крови и резус-фактора
- консультация медицинского генетика

2.1.4. Индукция суперовуляции

Собственно процедура ЭКО начинается с индукции суперовуляции. Для этой цели могут применяться только препараты, разрешенные для использования на территории Российской Федерации. Выбор протокола индукции суперовуляции осуществляется лечащим врачом индивидуально. Коррекция доз, вводимых препаратов и внесение изменений в протокол индукции суперовуляции осуществляется на основании данных ультразвукового мониторинга развития фолликулов и эндометрия.

Группы препаратов, используемые для индукции суперовуляции:

- гонадотропины (человеческий менопаузальный гонадотропин - чМГ, фолликулостимулирующий гормон - ФСГ, рекомбинантный ФСГ - рФСГ, рекомбинантный ЛГ - рЛГ, хорионический гонадотропин - ХГ)
- агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ)
- антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ант-ГнРГ)
- селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР) - кломифен

Примеры некоторых протоколов индукции суперовуляции (протоколы на фоне десенситизации гипофиза с помощью агонистов или антагонистов ГнРГ называют «контролируемая индукция суперовуляции»):

Длинный протокол

С середины лютеиновой фазы (обычно с 21-го дня) менструального цикла вводится а-ГнРГ в виде депо-препарата или ежедневных инъекций. Гонадотропная стимуляция начинается при достижении десенситизации гипофиза, которая обычно наступает через 10 -14 дней от начала введения а-ГнРГ, проявляется снижением уровня эстрадиола в крови <50 пг/мл и совпадает с началом менструального кровотечения. Суточная доза гонадотропинов зависит от многих факторов, определяется врачом индивидуально.

Длинный протокол с предварительным использованием оральных контрацептивов

В предшествующем индукции суперовуляции менструальном цикле назначаются оральные контрацептивы (однофазные). Введение а-ГнРГ начинается в половинной ежедневной дозе на следующий день после отмены контрацептивов и продолжается до дня назначения ХГ. Гонадотропная стимуляция начинается с 1–3 дня кровотечения. Этот протокол может использоваться у женщин с нерегулярным менструальным циклом и позволяет предупредить формирование ретенционных образований при индукции суперовуляции.

Супердлинный протокол

Супердлинный протокол обычно используется у больных, страдающих эндометриозом. Препараты а-ГнРГ назначаются в течение 3–6 месяцев, предшествующих индукции суперовуляции. Гонадотропная стимуляция проводится на фоне последнего месяца введения а-ГнРГ.

Короткий протокол

Короткий протокол обычно применяется с целью получения максимально возможного числа фолликулов у женщин с риском недостаточного ответа яичников или при позднем обращении пациентов (1-2 день менструального цикла).

Агонисты ГнРГ вводятся ежедневно с 1-2-го дня менструального цикла в обычной суточной дозе. Гонадотропная стимуляция начинается с 1-3-го дня цикла.

Короткий протокол с предварительным использованием оральных контрацептивов

В предшествующем индукции суперовуляции менструальном цикле назначаются оральные контрацептивы (однофазные) в течение 21 дня. Введение а-ГнРГ начинается после прекращения приема контрацептивов с первого дня кровотечения до дня назначения ХГ. Гонадотропная стимуляция начинается на 1-3-й день введения а-ГнРГ.

Короткий протокол с использованием антагонистов ГнРГ (ант-ГнГР) и рекомбинантного ФСГ (р-ФСГ)

Для индукции суперовуляции применяются препараты рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (р-ФСГ), которые назначаются со 2-3 дня естественного менструального цикла по одной инъекции в день. Выбор стартовой суточной дозы р-ФСГ (100 - 300 МЕ) определяется лечащим врачом с учетом возраста пациентки, ответа яичников в предыдущих циклах ИСО, базального уровня ФСГ, овариального резерва по данным УЗИ и других исследований. В зависимости от ответа яичников суточная доза р-ФСГ может быть скорректирована.

Введение препаратов ант-ГнРГ может начинаться или фиксировано с 6-го дня ИСО, или при достижении хотя бы одним фолликулом диаметра 14 мм (подкожно, 0,25 мг). Время между двумя инъекциями ант-ГнРГ не должно превышать 30 часов. Желательно, чтобы инъекции препаратов р-ФСГ и ант-ГнРГ совпадали по времени и делались в утренние часы.

Промежуток между последней инъекцией ант-ГнРГ и введением ХГ не должен быть более 30 часов. Если ант-ГнРГ вводится в утреннее время, то в день введения ХГ нужно ввести последнюю дозу ант-ГнРГ. Если ант-ГнРГ применяется в вечернее время, то последняя инъекция ант-ГнРГ делается вечером, накануне дня введения ХГ.

Комбинация СМЭР и гонадотропинов

Антиэстрогены назначаются со 2-3-го дня менструального цикла в течение 5 дней. Препараты гонадотропинов вводятся на 3-й, 5-й, 7-й день цикла. Суточная и курсовая доза, продолжительность введения гонадотропинов зависят от темпа роста лидирующего фолликула. Ввиду низкой результативности используется мало.

2.1.5. Мониторинг развития фолликулов и эндометрия

Ультразвуковой мониторинг является основным методом динамического контроля за развитием фолликулов и эндометрия во время индукции суперовуляции. В процессе ультразвукового мониторинга констатируется количество фолликулов, проводится

измерение их среднего диаметра (по сумме двух измерений) и толщины эндометрия.

Для ультразвукового мониторинга возможно применение любых ультразвуковых аппаратов, работающих в диапазоне частот 7,5 МГц с обязательным наличием вагинального датчика.

Гормональный мониторинг заключается в динамическом определении концентрации эстрадиола (E_2) и прогестерона в крови и дополняет данные ультразвукового исследования в оценке функциональной зрелости фолликулов.

2.1.6. Критерии завершения индукции суперовуляции и назначения ХГ

Показателями завершенности индукции суперовуляции на фоне десенситизации гипофиза являются: диаметр группы лидирующих фолликулов более 17 мм и толщина эндометрия – 8 мм и более. При индукции суперовуляции без десенситизации гипофиза ультразвуковыми критериями назначения ХГ является диаметр лидирующего фолликула – 18 мм.

Для завершения созревания ооцитов вводится ХГ (рекомендуемая доза 5000-10000 МЕ однократно, внутримышечно).

2.1.7. Пункция фолликулов и получение ооцитов

Пункция фолликулов и аспирация ооцитов может производиться через 35-36 часов от момента введения ХГ. Процедура выполняется

амбулаторно, в асептических условиях, предпочтительно под обезболиванием.

Пункция фолликулов обычно осуществляется трансвагинально под ультразвуковым контролем с помощью специальных пункционных игл. При невозможности выполнения трансвагинальной пункции (атипичное расположение яичников и др.) ооциты могут быть получены лапароскопическим доступом.

2.1.8. Инсеминация ооцитов и культивирование эмбрионов

Фолликулярную жидкость, полученную в результате пункции фолликулов, помещают в чашку Петри. Аспират исследуют под стереомикроскопом с 10-50 кратным увеличением. Полученные ооциты переносят в среду для культивирования. Чашку с ооцитами помещают в CO₂-термостат, поддерживающий необходимые параметры для культивирования. Обычно ооциты оставляют в термостате на 4 – 6 часов до инсеминации.

Как нативная, так и криоконсервированная сперма перед использованием должна быть обработана для того, чтобы отмыть сперматозоиды от плазмы (и/или криопротектора) и выделить фракцию морфологически-нормальных и высокоподвижных сперматозоидов. В настоящее время существует несколько способов обработки спермы, из которых наибольшее распространение получили: центрифугирование – флотация и центрифугирование в градиенте плотности. До инсеминации суспензия сперматозоидов находится в инкубаторе не менее одного часа. Концентрация

сперматозоидов в инсеминационной среде зависит от качества спермы и должна быть не менее 10 тысяч в миллилитре.

Контроль оплодотворения обычно проводится через 16 – 18 часов. В это время обычно пронуклеусы четко визуализируются. Зиготы переносят в свежую культуральную среду, где происходит начальное развитие эмбрионов. Культивирование эмбрионов *in vitro* может продолжаться до стадии бластоцисты, которая формируется у человека на 5-е – 6-е сутки развития.

2.1.9. Перенос эмбрионов в полость матки

Перенос эмбрионов в полость матки обычно может быть осуществлен на разных стадиях вплоть до стадии формирования бластоцисты.

В полость матки рекомендуется переносить не более 2-х эмбрионов (перенос 3-х эмбрионов возможен только у женщин старшего репродуктивного возраста при низком качестве эмбрионов). Перенос целесообразно проводить после предварительного ультразвукового исследования, во время которого измеряется длина цервикального канала и полости матки, толщина эндометрия и оценивается состояние яичников. Для переноса эмбрионов используются специальные катетеры, которые вводятся в полость матки через цервикальный канал.

В случаях непреодолимого нарушения проходимости цервикального канала перенос эмбрионов может быть выполнен через стенку матки (трансмиометрально). Игла с мандреном может

быть введена в полость матки трансвагинально или трансабдоминально. После извлечения мандрена через иглу в полость матки вводится катетер с эмбрионами и выполняется их перенос. Перенос эмбрионов также может быть осуществлен в маточную трубу лапароскопическим доступом.

2.1.10. Поддержка лютеиновой фазы стимулированного менструального цикла

Поддержка лютеиновой фазы стимулированного менструального цикла обычно начинается через 24 часа после пункции фолликулов и проводится препаратами прогестерона или его аналогов.

При отсутствии риска СГЯ и у женщин старше 39 лет поддержка лютеиновой фазы цикла может включать также введение препаратов хорионического гонадотропина, который назначается в день переноса эмбрионов, а затем дважды с интервалом в 2-3 дня.

2.1.11. Диагностика беременности ранних сроков

Диагностика беременности по содержанию ХГ в крови или в моче может осуществляться через 12 – 14 дней от момента переноса эмбрионов. Ультразвуковая диагностика беременности может проводиться, начиная с четвертой недели после переноса эмбрионов. Проведение ранней ультразвуковой диагностики беременности после ЭКО имеет важное значение, так как позволяет своевременно

диагностировать такие возможные осложнения ЭКО, как внематочная, гетеротопическая и многоплодная беременность.

2.1.12. Возможные осложнения при проведении ЭКО

- синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ)
- аллергические реакции, связанные с введением препаратов для индукции суперовуляции и поддержки лютеиновой фазы стимулированного менструального цикла
- наружное и внутреннее кровотечение
- острое воспаление или обострение хронического воспаления органов женской половой сферы
- внематочная беременность
- многоплодная маточная и гетеротопическая беременность.

2.1.13. Получение и регистрация спермы для проведения ЭКО

Для ЭКО применяется специально подготовленная сперма мужа или донора. Возможность использования спермы мужчины в программах ЭКО или ИКСИ определяется количественными и качественными характеристиками эякулята. В случае невозможности использования спермы мужа решение об оплодотворении донорской спермой принимается пациентами и должно быть подтверждено оформлением соответствующего заявления.

Перед сдачей спермы мужчине рекомендуется половое воздержание в течение 3 – 5 дней. Получение спермы осуществляется путем

мастурбации. Специальная стерильная емкость для сбора эякулята должна быть промаркирована. Сдача спермы проводится в специальном помещении, имеющем отдельный вход. Сперма может быть заморожена для отсроченного использования (см. раздел Криоконсервация спермы и эмбрионов). Регистрация полученной спермы осуществляется в специальном журнале. При использовании нативного эякулята его поступление регистрируется в журнале.

Выбор донора осуществляется пациентами добровольно и самостоятельно на основании фенотипического описания. Пациенты должны быть информированы о важности совместимости донора и реципиентки по резус-фактору крови.

2.2. Микроманипуляционные методы

2.2.1. Инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ)

Манипуляция ИКСИ выполняется на лабораторном этапе ЭКО и производится с использованием инвертированного микроскопа и микроманипуляторов.

2.2.1.1. Показания к ИКСИ

- патозооспермия
- отсутствие оплодотворения *in vitro* в предшествующих процедурах ЭКО

- неудовлетворительное оплодотворение в предыдущих попытках ЭКО (частота оплодотворения менее 50%)
- возраст пациентки старше 40 лет
- количество ооцитов 4 и меньше
- 2 и более неудачные предыдущие попытки,
- иммунологическое бесплодие (МАР тест более 50%).

2.2.1.2. Методика проведения ИКСИ

Перед проведением микроинъекции удаляются клетки лучистого венца ооцита. Микроманипуляцию производят только на зрелых ооцитах при наличии первого полярного тельца. Методика обработки эякулята или аспирата (в случаях ТЕСА, МЕСА) выбирается эмбриологом индивидуально в зависимости от количества и качества сперматозоидов.

Основные этапы проведения ИКСИ:

- обездвиживание сперматозоида
- нарушение целостности мембраны ооцита
- введение сперматозоида в цитоплазму ооцита

2.2.1.3. Получение и регистрация сперматозоидов для проведения ИКСИ

Получение сперматозоидов для ИКСИ может осуществляться из эякулята по методике, описанной в разделе «Получение и

регистрация спермы для проведения ЭКО», или с помощью инвазивных вмешательств. Операция для получения сперматозоидов обычно выполняется в день получения ооцитов у женщины. Однако в связи с тем, что сперматозоиды, полученные из придатка яичка, сохраняют способность к оплодотворению в течение 12 – 24 часов, а тестикулярные сперматозоиды в течение 48 – 72 часов, возможно варьирование временем проведения процедуры. Биопсийный материал (сперматозоиды или ткань яичка) можно криоконсервировать и в дальнейшем использовать для ИКСИ. Эту возможность необходимо учитывать и обсуждать с пациентом при планировании диагностических хирургических вмешательств на органах мошонки, так как полученные в результате операции сперматозоиды могут быть единственно доступными, и при последующих вмешательствах получить их вновь не удастся.

При выполнении криоконсервации регистрация полученного материала осуществляется в специальном журнале.

2.2.1.3.1. Инвазивные методы получения сперматозоидов

Инвазивному вмешательству должна предшествовать консультация врача-уролога. При этом может возникнуть необходимость выполнения дополнительного обследования, направленного на уточнение диагноза и выбора оптимального способа получения сперматозоидов.

Сперматозоиды для инъекции в яйцеклетку при азооспермии могут быть получены при помощи открытой биопсии яичка с

последующей экстракцией сперматозоидов (ТЕСЕ) или аспирации содержимого придатка яичка (МЕСА), а также при помощи чрескожных аспирационных оперативных вмешательств на придатке яичка (ПЕСА) или яичке (ТЕСА).

2.2.1.3.2. Объем обследования перед проведением вмешательства для получения сперматозоидов

Объем исследований включает:

- определение группы крови и резус-фактора
- клинический анализ крови, включая время свертываемости
- исследование крови на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С
- УЗИ органов мошонки

2.2.1.3.3. Показания к инвазивным вмешательствам для получения сперматозоидов

- азооспермия, аспермия

2.2.1.3.4. Противопоказания к инвазивным вмешательствам для получения сперматозоидов

Противопоказания к применению ПЕСА при азооспермии:

- острые инфекционные заболевания любой локализации
- анатомическая недоступность придатков яичек
- обструкция rete testis

- необструктивная азооспермия
- нарушения свертывающей системы крови

Противопоказаниями к применению ТЕСА при азооспермии:

- анатомическая недоступность яичек
- острые инфекционные заболевания любой локализации
- нарушения свертывающей системы крови.

2.2.1.3.5. Осложнения при инвазивных вмешательствах для получения сперматозоидов

- гематомы мошонки
- интратестикулярные гематомы
- инфицирование операционной раны

2.2.2. Рассечение блестящей оболочки эмбриона (хетчинг)

Рассечение блестящей оболочки производится перед переносом эмбрионов в полость матки. Эта микроманипуляция была предложена с целью повышения частоты имплантации за счет облегчения вылупления бластоцисты. Мнения об эффективности хетчинга противоречивы.

2.3. Донорство гамет и эмбрионов

Доноры гамет – это лица, которые предоставляют свои гаметы (сперму, ооциты) другим лицам для преодоления бесплодия и не берут на себя родительские обязанности по отношению к будущему ребенку. Рождение 20 детей от одного донора на 800 тысяч населения региона является основанием для прекращения использования этого донора для реципиентов этого региона.

На современном этапе, когда возможна криоконсервация, при любом количестве ооцитов и эмбрионов нельзя выделять ненужные, так называемые «лишние» для пациентки ооциты и эмбрионы. Морфологически нормальные ооциты и эмбрионы не имеют признаков, позволяющих точно оценить прогноз в отношении их оплодотворения (для первых), развития эмбрионов и наступления беременности (для первых и вторых). Отделение из когорты полученных у пациентки ооцитов и эмбрионов какого угодно их числа для донорства всегда сопровождается риском того, что при использовании оставшихся ооцитов или эмбрионов не будет получена беременность, а у реципиентки наступит беременность, и наоборот. Кроме того, пациенты ЭКО являются больными людьми, не проходят требуемого для доноров обследования, в частности медико-генетического консультирования, что представляет дополнительные риски для реципиентов в отношении здоровья будущего ребенка.

В этой связи предложение о донорстве «лишних» ооцитов и эмбрионов не может исходить от врача. В случае, если пациенты

сами изъявляют желание донировать ооциты и эмбрионы, они должны быть информированы об описанных выше обстоятельствах и пройти соответствующее обследование, в том числе медико-генетическое консультирование. *Донорами-супругами и реципиентами-супругами* должно быть подписано соответствующее информированное согласие.

В случаях неанонимного донорства по желанию пациентов-реципиентов возможно проведение программы без медико-генетического обследования при условии получения от них информированного согласия, включающего сведения о возможных рисках отказа от указанного обследования.

2.3.1. Донорство спермы

Донорская сперма может быть использована при экстракорпоральном оплодотворении и искусственной инсеминации. Показания к использованию донорской спермы в этих программах описаны в соответствующих разделах.

Допустимо использование донорской спермы, полученной из других учреждений, имеющих банк донорской спермы.

Разрешается применение только замороженной/размороженной донорской спермы, после получения повторных (через 6 месяцев после сдачи спермы) отрицательных результатов анализов на ВИЧ, сифилис и гепатит. Применение замороженной/размороженной спермы позволяет обеспечить:

- проведение мероприятий по профилактике передачи ВИЧа, сифилиса, гепатита и др. инфекций
- возможность разделения во времени и пространстве донора и реципиента.

Требования, предъявляемые к донорам спермы:

- возраст от 20 до 40 лет
- отсутствие ярких фенотипических признаков
- практически здоров.

Требования, предъявляемые к донорской сперме:

- объем эякулята более 1 мл
- концентрация сперматозоидов в 1 мл эякулята более 80 млн
- доля прогрессивно-подвижных форм (А+В) более 60%
- доля морфологически-нормальных форм более 60%
- криотолерантность.

2.3.1.1. Объем обследования доноров спермы:

- определение группы крови и резус-фактора
- осмотр и заключение терапевта
- осмотр и заключение уролога
- осмотр и заключение психиатра (однократно)
- медико-генетическое обследование (клинико-генеалогическое исследование, кариотипирование и др. по показаниям)
- исследования материала из уретры на хламидии и гонококки

- исследование крови на сифилис, ВИЧ, гепатит В и С
- флюорография

2.3.1.2. Документация, необходимая для работы банка донорской спермы:

- заявление-обязательство донора спермы
- анкета донора спермы
- личная карта донора спермы
- карта прихода-расхода спермы
- каталог доноров спермы с описанием антропометрических данных и фенотипического портрета.

Анкета донора заполняется и кодируется врачом. Схема кодирования – свободная. Заявление-обязательство донора и его анкета хранятся в сейфе как документы для служебного пользования.

Работу с донорами ведут врач и эмбриолог.

Врач проводит медицинский осмотр донора, осуществляет контроль за своевременностью проведения и результатами лабораторных исследований в соответствии с календарным планом обследования.

Эмбриолог производит замораживание и размораживание спермы, оценивает качество спермы до и после криоконсервации, обеспечивает необходимый режим хранения спермы, ведет учет материала.

2.3.1.3. Получение и регистрация донорской спермы

Перед сдачей спермы рекомендуется половое воздержание в течение 3 – 5 дней. Получение спермы осуществляется путем мастурбации. Эякулят собирают в специальную стерильную, предварительно промаркированную емкость. Данная процедура проводится в специальном помещении, имеющем отдельный вход, умывальник.

Регистрация поступления донорской спермы осуществляется в журнале поступлений донорской спермы и в карте прихода-расхода спермы донора.

2.3.2. Донорство ооцитов

Донорами могут быть:

- неанонимные доноры – родственницы и знакомые реципиентов
- анонимные доноры.

При анонимном донорстве между медицинским центром ВРТ и донором должен быть заключен договор, который представляет собой информированное согласие на проведение индукции суперовуляции, пункции яичников. В договоре должны быть определены обязательства сторон.

Требования, предъявляемые к анонимным донорам ооцитов:

- возраст от 20 до 34 лет
- наличие собственного здорового ребенка
- отсутствие ярких фенотипических особенностей
- отсутствие противопоказаний к индукции суперовуляции и пункции фолликулов.

2.3.2.1. Показания для проведения ЭКО с использованием донорских ооцитов:

- отсутствие ооцитов, обусловленное естественной менопаузой, синдромом преждевременного истощения яичников, состоянием после овариоэктомии, радио- или химиотерапии, а также аномалиями развития (дисгенезия гонад, синдром Шершевского-Тернера и др.)
- функциональная неполноценность ооцитов у женщин с наследственными заболеваниями, сцепленными с полом (гемофилия, миодистрофия Дюшена, X-сцепленный ихтиоз, перонеальная миотрофия Шарко-Мари-Труссо и др.)
- неудачные повторные попытки ЭКО при недостаточном ответе яичников на индукцию суперовуляции, неоднократном получении эмбрионов низкого качества, перенос которых не приводит к наступлению беременности.

2.3.2.2. Противопоказания для проведения ЭКО с использованием донорских ооцитов:

- такие же, как и при проведении процедуры ЭКО.

2.3.2.3. Объем обследования анонимных доноров ооцитов

- анамнез
- определение группы крови и резус-фактора
- осмотр терапевта и заключение о состоянии здоровья и отсутствии противопоказаний к оперативному вмешательству
- осмотр и заключение психиатра (однократно)
- медико-генетическое обследование – клинико-генеалогическое исследование, кариотипирование и др. по показаниям (однократно)
- общее физикальное обследование
- гинекологическое обследование
- общий анализ мочи
- ЭКГ
- флюорография
- клинический и биохимический анализы крови, гемостазиграмма
- исследование крови на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С
- бактериоскопическое исследование материала из уретры, цервикального канала и влагалища
- исследование материала цервикального канала на гонококки
- цитологическое исследование мазков с шейки матки (действительно 3 года).

2.3.2.4. Объем обследования супружеской пары (реципиентов)

- такой же, как и при проведении процедуры ЭКО.

2.3.2.5. Документация, необходимая для работы по программе «Донорство ооцитов»:

- договор донора ооцитов с медицинским центром ВРТ (в случае анонимного донорства) или заявление донора (в случае участия родственников или знакомых)
- анкета донора ооцитов
- личная карта донора ооцитов
- каталог доноров ооцитов с описанием антропометрических данных и фенотипического портрета.

Анкета донора заполняется и кодируется врачом. Схема кодирования – свободная. Все документы по донорству ооцитов хранятся как документы для служебного пользования.

Работу с донорами ведет врач. Врач проводит медицинский осмотр донора перед каждой попыткой ЭКО, осуществляет контроль за своевременностью проведения и результатами лабораторных исследований в соответствии с календарным планом обследования.

Программа «Донорство ооцитов» проводится по следующему алгоритму:

- выбор донора ооцитов
- синхронизация менструальных циклов
- экстракорпоральное оплодотворение

2.3.3. Донорство эмбрионов

Донорами эмбрионов могут быть пациенты ЭКО, 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/одинокой женщины (реципиентам). В этом случае необходимо проанализировать результаты обследования супругов на момент получения эмбрионов, оценить катамнез. Супруги-доноры должны пройти медико-генетическое обследование. Вся информация о состоянии здоровья супругов-доноров должна быть предоставлена реципиентам. Реципиентам, по их требованию, должен быть предоставлен фенотипический портрет доноров.

Эмбрионы для донорства могут быть получены также в результате оплодотворения донорских ооцитов спермой донора. Пациенты должны быть информированы о том, что результативность программы с использованием оставшихся криоконсервированных эмбрионов пациентов ЭКО ниже, чем при использовании эмбрионов, полученных от донорских гамет.

Показания для проведения ЭКО с использованием донорских эмбрионов:

- со стороны женщины/одинокой женщины:
 - отсутствие ооцитов

- неблагоприятный медико-генетический прогноз
 - неоднократное получение эмбрионов низкого качества, перенос которых не приводит к наступлению беременности
- со стороны мужчины:
- экскреторное бесплодие
 - патоспермия
 - неблагоприятный медико-генетический прогноз

Противопоказания для проведения ЭКО с использованием донорских эмбрионов:

- такие же, как и при проведении процедуры ЭКО.

Обследование реципиентов:

- такое же, как и при проведении процедуры ЭКО.

Критерии отбора доноров эмбрионов:

- такие же, как для доноров гамет.

Обследование доноров эмбрионов:

Супружеская пара, решившая донировать свои эмбрионы, должна пройти обследование в соответствии с требованиями к донорам гамет.

2.4. Криоконсервация гамет и эмбрионов

Криоконсервация спермы и эмбрионов пациентов проводится только при наличии их письменного заявления – информированного согласия.

2.4.1. Криоконсервация спермы

Выбор оптимального метода замораживания и размораживания спермы зависит от применяемых криопротекторов, имеющегося оборудования и определяется каждой лабораторией самостоятельно.

Если криоконсервация проводится впервые, необходимо провести контрольное замораживание/размораживание спермы. Результаты контрольного исследования должны быть доведены до сведения пациента/донора.

2.4.2. Криоконсервация ооцитов и ткани яичника

Криоконсервация ооцитов в настоящее время вошла в клиническую практику, несмотря на невысокую по сравнению с криоконсервацией эмбрионов результативность. Криоконсервация ооцитов позволяет упростить процедуру донорства ооцитов в программах ЭКО, поскольку устраняет пространственную и временную зависимость реципиента ооцитов от донора; позволяет сохранить генофонд женщинам, которым предстоит овариоэктомия

или радиотерапия; обеспечивает сохранение ооцитов в случае невозможности получения спермы в день пункции.

Зрелые человеческие ооциты достаточно чувствительны к воздействию криопротекторов и к самому процессу замораживания/оттаивания. На сегодня в криоконсервации ооцитов чаще используется «медленное замораживание – быстрое оттаивание»; в качестве криопротекторов лучшие результаты были получены при использовании пропандиола и сахарозы. Существуют коммерческие наборы сред для замораживания и оттаивания ооцитов. Замораживание осуществляется с помощью программируемых замораживателей.

В мире уже родились дети после оплодотворения ооцитов, полученных из криоконсервированной ткани яичника. Криоконсервации подвергался корковый слой яичника. После выздоровления женщине производилась аутотрансплантация размороженной ткани яичника. Из начавшего функционировать трансплантата были получены ооциты для экстракорпорального оплодотворения.

2.4.3. Криоконсервация эмбрионов

Криоконсервация может быть осуществлена на разных стадиях развития эмбрионов. Процесс криоконсервации может осуществляться с помощью программного замораживателя или витрификации. Программа криоконсервации определяется стадией развития эмбриона и видом криопротектора.

Хранение замороженных эмбрионов осуществляется в специальных маркированных пластиковых соломинках, помещенных в жидкий азот.

2.4.4. Криоконсервация биологического материала, полученного из яичка или его придатка

Биоматериал замораживается при наличии в нем сперматозоидов для последующего их использования в программе ЭКО-ИКСИ. Замораживание производится аналогично замораживанию спермы.

2.5 Перенос гамет и эмбрионов в фаллопиеву трубу

В настоящее время эти методы используются редко. Обязательным условием для применения этих методов является наличие хотя бы одной функционально полноценной маточной трубы.

Перенос гамет, зигот или эмбрионов в фаллопиеву трубу (ГИФТ, ЗИФТ или ЭИФТ) может быть выполнен трансабдоминально при лапароскопии или трансцервикально под ультразвуковым контролем.

Показания для ГИФТ, ЗИФТ и ЭИФТ:

- олигоастенозооспермия
- необъяснимое бесплодие
- цервикальный фактор
- наружный генитальный эндометриоз
- неэффективные искусственные инсеминации.

Противопоказания для ГИФТ, ЗИФТ и ЭИФТ:

- такие же, как и при проведении процедуры искусственной инсеминации.

Объем обследования супружеской пары:

- такой же, как и при проведении процедуры ЭКО, с обязательной оценкой состояния маточных труб.

2.6. Суррогатное материнство

Суррогатная мать – это женщина, у которой беременность наступила после переноса эмбриона, полученного в результате оплодотворения ооцитов третьей стороны спермой третьей стороны. Супружеская пара, которым принадлежит эмбрион, и «суррогатная» мать дают информированное согласие на участие в программе и заключают договор с медицинским центром ВРТ о проведении медицинской услуги.

2.6.1. Показания к «суррогатному» материнству:

- отсутствие матки (врожденное или приобретенное)
- деформация полости или шейки матки при врожденных пороках развития или в результате заболеваний
- синехии полости матки, не поддающиеся терапии
- экстрагенитальная и генитальная патология, при которых вынашивание беременности противопоказано или невозможно

- неудачные повторные попытки ЭКО при неоднократном получении эмбрионов высокого качества, перенос которых не приводит к наступлению беременности.

«Суррогатными» матерями могут быть:

- женщины, добровольно согласившиеся на участие в данной программе, не имеющие противопоказаний к вынашиванию беременности и родам.

Требования, предъявляемые к «суррогатным» матерям:

- возраст от 20 до 35 лет (условие обязательное для суррогатных матерей, не являющихся родственниками или знакомыми супружеской пары)
- наличие собственного ребенка.

2.6.2. Объем обследования «суррогатных» матерей:

- определение группы крови и резус-фактора
- осмотр терапевта и заключение о состоянии здоровья и отсутствии противопоказаний к вынашиванию беременности
- осмотр и заключение психиатра (однократно)
- общее физикальное обследование
- обследование (перед каждой попыткой индукции суперовуляции)
- общий анализ мочи
- флюорография
- клинический и биохимический анализы крови

- исследование крови на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С
- определение Ig G и М к токсоплазме, краснухе, цитомегаловирусу и вирусу герпеса
- мазки на флору из уретры и цервикального канала и степень чистоты влагалища
- бактериологическое исследование материала цервикального канала на хламидии, микоплазму, уреоплазму
- цитологическое исследование мазков с шейки матки (действительно 3 года).

Противопоказания для проведения ЭКО в программе «Суррогатное материнство» и объем обследования супружеской пары такие же, как и при проведении ЭКО.

Программа «Суррогатное материнство» проводится по следующему алгоритму:

- выбор суррогатной матери
- синхронизация менструальных циклов
- процедура экстракорпорального оплодотворения с переносом эмбрионов в матку суррогатной матери

2.7. Искусственная инсеминация спермой мужа/донора

Искусственная инсеминация (ИИ) может быть проведена путем введения спермы во влагалище, в цервикальный канал, в полость матки. Процедура может выполняться как в естественном

менструальном цикле, так и с применением индукторов овуляции. Обязательным условием для применения ИИ является наличие хотя бы одной функционально полноценной маточной трубы.

Запрещается применение нативной донорской спермы для искусственной инсеминации. Допускается использование нативной спермы мужа.

2.7.1. Показания для проведения ИИ спермой донора

– *со стороны мужчины:*

- мужское бесплодие
- эякуляторно-сексуальные расстройства
- неблагоприятный медико-генетический прогноз

– *со стороны женщины:*

- отсутствие полового партнера.

2.7.2. Показания для проведения ИИ спермой мужа

– *со стороны мужчины:*

- эякуляторно-сексуальные расстройства

– *со стороны женщины:*

- цервикальный фактор бесплодия.

2.7.3. Противопоказания для проведения ИИ

– *со стороны женщины*

- соматические и психические заболевания, при которых противопоказана беременность
- пороки развития и патология матки, при которых невозможно вынашивание беременности
- опухоли и опухолевидные образования яичника
- злокачественные новообразования любой локализации
- острые воспалительные заболевания любой локализации.

2.7.4. Объем обследования супружеской пары перед проведением ИИ

Для женщины

– обязательное:

- общее физикальное обследование
- гинекологическое обследование
- ультразвуковое исследование органов малого таза
- определение группы крови и резус-фактора
- клинический анализ крови, включая время свертываемости
- исследование крови на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С
- анализ на флору из уретры, цервикального канала и влагалища
- цитологическое исследование мазков с шейки матки
- исследование состояния матки и проходимости маточных труб (гистеросальпингография или гистероскопия и/или

лапароскопия) – при первичном обследовании, в дальнейшем по показаниям

- заключение от терапевта о состоянии здоровья и возможности вынашивания беременности
- по показаниям:
- биопсия эндометрия
 - исследование материала из уретры и цервикального канала для исключения хламидиоза и гонореи
 - анализы крови на ФСГ, ЛГ, E₂, Прл, Тестостерон, Прг, T₃, T₄, ТТГ
 - обследование на наличие антиспермальных и антифосфолипидных антител, антител ХГ
 - заключения других специалистов.

Для мужчины:

- обязательное:
- исследование крови на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С
 - спермограмма (при первичном обращении, в дальнейшем по показаниям)
- по показаниям:
- определение группы крови и резус-фактора.

2.7.5. Методика проведения ИИ

Решение о применении спермы мужа или донора принимается пациентами по совету врача, рекомендации которого зависят от количественных и качественных характеристик эякулята.

ИИ может применяться как в естественном цикле, так и с использованием стимуляции овуляции.

Выбор протокола стимуляции овуляции осуществляется врачом. Коррекция доз, вводимых препаратов и внесение изменений в протокол стимуляции овуляции осуществляется на основании данных ультразвукового мониторинга за развитием фолликулов и эндометрия. Введение спермы осуществляется в перiovуляторный период. Для ИИ применяется нативная/предварительно подготовленная/криоконсервированная сперма мужа или криоконсервированная сперма донора. Количество попыток ИИ определяется пациентами по рекомендации врача.

2.7.6. Возможные осложнения при проведении ИИ:

- шокоподобная реакция при введении спермы в полость матки
- синдром гиперстимуляции яичников
- аллергические реакции, связанные с введением препаратов для стимуляции овуляции
- острое воспаление или обострение хронического воспаления органов женской половой сферы
- внематочная беременность
- многоплодная маточная и гетеротопическая беременность.

3. ПРЕИМПЛАНТАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Преимплантационная диагностика – это метод диагностики изолированных генных и хромосомных дефектов у ооцитов и эмбриона, а также определение пола эмбриона для предупреждения сцепленных с полом наследственных заболеваний. Преимплантационная диагностика разработана для женщин, имеющих высокий риск рождения детей с наследственной патологией, как альтернативный метод пренатальной диагностики. Главным преимуществом преимплантационной диагностики является возможность отказа от инвазивных вмешательств на плодном яйце и прерывания беременности в случае выявления патологии. Исследования могут быть проведены на полярных тельцах ооцитов и/или биоптате бластомера эмбриона.

Показания к преимплантационной диагностике:

Риск рождения детей с мутацией любого изолированного гена или хромосомных аномалий, выявленный в результате медико-генетического обследования (клинико-генеалогического исследования, кариотипирования и др.), т.е. в связи с высоким априорным риском генетических болезней.

Выделяют ПГД-скрининг анеуплоидий, который может быть рекомендован в случаях:

- неоднократные неудачные попытки ЭКО/ИКСИ в анамнезе при наличии на момент переноса более 2-х эмбрионов высокого качества
- более 2 выкидышей ранних сроков, в том числе после программ ЭКО/ИКСИ
- нарушения сперматогенеза, требующие ИКСИ
- возраст женщины старше 35 лет
- числовые и структурные аномалии кариотипа.

Материалы и методы исследования:

Диагностика проводится с использованием методов флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH - ФИШ) или полимеразной цепной реакции (PCR - ПЦР).

4. РЕДУКЦИЯ ПЛОДОВ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Редукция плодов при многоплодной беременности – это операция по уменьшению числа развивающихся плодов, которая проводится с целью профилактики акушерских и перинатальных осложнений, связанных с многоплодием.

Процедура может быть выполнена только при письменном информированном согласии беременной. Число плодов, подлежащих редукции, определяется женщиной по рекомендации врача.

Показания:

- многоплодие

Противопоказания:

- острые воспалительные заболевания любой локализации (на момент проведения процедуры)

Объем обследования:

- клинический анализ крови, включая время свертываемости
- исследование крови на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С
- анализ на флору из уретры, цервикального канала и влагалища
- УЗИ органов малого таза.

Выбор оставляемых и подлежащих редукции плодов должен проводиться с учетом данных, характеризующих их состояние.

Наиболее распространенным методом прекращения развития плода является введение ему в грудную клетку раствора хлорида калия, которое выполняется трансабдоминально при сроке беременности 10-13 недель.

5. СИНДРОМ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) в легкой степени практически всегда сопутствует индукции суперовуляции. СГЯ проявляется увеличением яичников, за счет многочисленных кист, кровоизлияний и отека стромы; выпотом в серозные полости, развитием электролитного дисбаланса, гиповолемии, гемоконцентрации, снижением почечной перфузии, а в тяжелых случаях может осложниться острой почечной недостаточностью, тромбозом, респираторным дистресс-синдромом взрослых. Описаны необычные случаи тяжелого проявления синдрома гиперстимуляции яичников без увеличения последних, а также летальные исходы.

Диурез, контроль веса тела, измерение окружности живота являются важными параметрами в процессе динамического наблюдения. Величина гематокрита рассматривается как один из основных критериев степени тяжести СГЯ.

Лечение

Легкая степень СГЯ обычно не требует медикаментозного лечения. Считается достаточным назначение постельного режима, обильного питья минеральной воды и наблюдение.

Лечение средней и тяжелых стадий СГЯ должно проводиться в условиях стационара с тщательным контролем за функцией сердечно-сосудистой и дыхательной систем, печени, почек, электролитным и водным балансом.

В терапии СГЯ рекомендуется использовать ступенчатый подход. Инфузионную терапию начинают с переливания кристаллоидных растворов, а в случаях сохранения повышенной гемоконцентрации и стойкой олигурии переходят на введение коллоидных растворов (гидроксиэтилированный крахмал – ГЭК, альбумин, декстран, плазма). Объем инфузионной терапии варьирует от 1,5 до 3,0 л в сутки. Гемодилюция, развивающаяся на фоне терапии, нередко сопровождается нарастанием асцита. При этом на фоне увеличения ОЦК и улучшения почечной перфузии может наблюдаться парадоксальное снижение диуреза, увеличение содержания креатинина в плазме. В этом случае оправдано назначение лазикса. Применение лазикса не рекомендуется при сохраняющейся гипотензии и высокой гемоконцентрации. При развитии почечной недостаточности показан гемодиализ. Применение антикоагулянтов обосновано при появлении угрозы развития тромбоза. В случаях, когда попытки восстановления почечной перфузии с помощью обычных средств не дают эффекта, положительный результат может быть получен при в/в капельном введении допамина.

Хорошо зарекомендовал себя плазмаферез: 3 – 4 процедуры через 3 – 4 дня под контролем коагулограммы и концентрации белков в крови.

Для выведения асцитической жидкости могут быть использованы парацентез и трансвагинальная пункция брюшной полости. Ультразвуковой контроль при проведении этих вмешательств позволяет избежать пункции увеличенных яичников. Заметное улучшение состояния и уменьшение выраженности симптомов СГЯ

может быть получено в ответ на выведение 1 литра жидкости. Однако при необходимости возможно медленное удаление и значительно большего объема асцитической жидкости.

Следует подчеркнуть, что эвакуация асцита является паллиативным вмешательством, которое не устраняет нарушенную проницаемость сосудов. У 30% пациенток через 3-5 дней возникает необходимость повторной эвакуации асцита. Необходимо помнить, что асцитическая жидкость содержит большое количество белка, потери которого должны быть восполнены.

Показанием для чревосечения является кровотечение, разрыв и перекрут яичника. Хирургическое вмешательство должно быть минимальным и бережным в отношении яичников, ограничено объемом, необходимым для остановки кровотечения.

Большие размеры кист и яичника не являются показанием для их резекции или удаления.

Профилактика

Идентификация групп риска и активный контроль ответа яичников рассматривается как одно из важных направлений в профилактике СГЯ.

С целью профилактики СГЯ всем пациентам, получавшим ИСО, может быть рекомендован прием минеральных вод в объеме до 2-х литров в сутки, начиная со дня пункции яичников, в группе риска – внутривенное введение (ГЭК, декстран) в день переноса эмбрионов, прием белковых пищевых добавок (протеин) в посттрансферном периоде.

В случае риска нарастания тяжести СГЯ рекомендуется отмена переноса в этом лечебном цикле и криоконсервация эмбрионов.

6. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ВРТ

Многоплодие рассматривается как осложнение ВРТ. В программах ВРТ вероятность беременности двойней и тройней гораздо выше, чем при спонтанной беременности.

Эктопические беременности также являются осложнениями, их особенностью являются такие редкие при спонтанных беременностях формы, как гетеротопическая беременность (сочетание двух и более разных локализаций плодных яиц) и беременности в культиях маточных труб. Частота эктопической беременности в программе ЭКО в последние годы снизилась и, по данным отчетов российского регистра центров ВРТ, в среднем не превышает 1 – 2.5% среди всех наступивших беременностей.

Невынашивание представляет серьезную проблему беременностей, наступивших в результате преодоления бесплодия методами ВРТ. Общая частота потерь из-за выкидышей различных сроков и замерших беременностей достигает 25 – 30%. Неблагоприятному исходу беременности в этой группе женщин способствует целый ряд отягощающих факторов:

- высокая частота многоплодия
- поздний репродуктивный возраст женщин
- длительное бесплодие
- отягощенный гинекологический анамнез

- сопутствующие соматические заболевания и ИППП
- сопутствующая аутоиммунная патология
- индукция суперовуляции.

Объем и продолжительность поддерживающей гормонотерапии, которая начинается обычно после аспирации ооцитов, варьирует в зависимости от формы бесплодия, характера сопутствующей гинекологической и эндокринной патологии, возраста беременной. Для гормональной поддержки беременности по показаниям используются препараты эстрогенов и прогестерона. При наличии кровянистых выделений из половых путей и УЗ-признаков частичной отслойки хориона назначаются препараты эстрадиола в дозе 50-150 мкг/сутки с постепенным снижением дозы препарата и его отменой к концу I триместра.

Компании-производители эстрогенных препаратов нередко указывают беременность как противопоказание для их использования. Клинический опыт применения эстрогенов при беременности насчитывает несколько десятилетий, имеются сотни отечественных и зарубежных публикаций, свидетельствующих о необходимости и безопасности применения эстрогенов для сохранения беременности, в программах донорства ооцитов и суррогатного материнства с эстрогенами связывают успех лечения. Эксперты РАРЧ, опираясь на свой и мировой опыт, считают, что при наличии показаний ожидаемая польза выше возможных рисков применения эстрогенов при беременности.

При отсутствии признаков синдрома гиперстимуляции яичников в терапии угрожающего прерывания беременности могут использоваться препараты ХГ 1 – 2 раза в неделю до срока 12 недель.

7. ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВРТ

Правовые аспекты ВРТ определены в двух федеральных законах. В Основах законодательства РФ «Об охране здоровья граждан РФ» (редакция от 20 декабря 1999 года, статья 35) указано:

«Каждая совершеннолетняя женщина детородного возраста имеет право на искусственное оплодотворение и имплантацию эмбриона. Искусственное оплодотворение женщины и имплантация эмбрионов осуществляется в учреждениях, получивших лицензию на указанный вид деятельности, при наличии письменного согласия супругов (одинокой женщины). Сведения о проведении искусственного оплодотворения и имплантации эмбриона, а также о личности донора составляют врачебную тайну. Женщина имеет право на информацию о процедуре искусственного оплодотворения и имплантации эмбриона, о медицинских и правовых аспектах ее последствий, о данных медико-генетического обследования, внешних данных и национальности донора, предоставляемую врачом, осуществляющим медицинское вмешательство. Незаконное применение искусственного оплодотворения и имплантации эмбриона влечет за собой уголовную ответственность, установленную законодательством Российской Федерации».

В Семейном Кодексе Российской Федерации, в разделе IV главы 10 от 8.12.1995 имеются две статьи, регламентирующие реализацию суррогатного материнства. Статья 51, пункт 4, часть вторая отмечает:

«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)».

Статья 52, пункт 3, часть вторая Семейного кодекса гласит:

«Супруги, давшие согласие на имплантацию эмбриона другой женщине, а также суррогатная мать (часть вторая пункта 4 статьи 51 настоящего Кодекса) не вправе при оспаривании материнства и отцовства после совершения записи родителей в книге записей рождений ссылаться на эти обстоятельства».

В Семейном Кодексе Российской Федерации, в разделе IV, главы 10 статья 48 п.3 отмечено:

«Отцовство лица, не состоящего в браке с матерью ребенка, устанавливается путем подачи в орган записи актов гражданского состояния совместного заявления отцом и матерью ребенка. При наличии обстоятельств, дающих основания предполагать, что подача совместного заявления об установлении отцовства может оказаться после рождения ребенка невозможной или затруднительной, родители будущего ребенка, не состоящие между собой в браке, вправе подать такое заявление в орган записи актов гражданского состояния во время беременности матери. Запись о родителях ребенка производится после рождения ребенка».

В приведенных выше статьях основ законодательства РФ «Об охране здоровья граждан РФ» и Семейного кодекса Российской Федерации использованы формулировки «искусственное оплодотворение и имплантация эмбриона». Однако в отечественной и зарубежной медицинской литературе приняты другие термины. Так,

оплодотворение яйцеклеток вне организма называется «экстракорпоральным оплодотворением» (ЭКО) или *in vitro fertilization (IVF)*.

Поскольку юридические документы не уточняют понятие «искусственное оплодотворение», на практике возможно отождествление его с «искусственной инсеминацией», которая означает введение спермы в половые пути женщины. Медицинский термин «имплантация эмбриона» означает внедрение эмбриона в слизистую оболочку матки. Это физиологический процесс, который невозможно воспроизвести в клинических условиях. Полученные *in vitro* эмбрионы возвращаются матери путем переноса, и эта процедура называется «перенос эмбрионов в полость матки».

Поэтому Совет Российской Ассоциации Репродукции Человека 5 сентября 2000 года, до унификации юридической и медицинской терминологии, уточнил, что термином «искусственное оплодотворение» могут обозначаться две разные медицинские процедуры: искусственная инсеминация и экстракорпоральное оплодотворение. Юридическая формулировка «имплантация эмбриона» означает медицинскую процедуру – перенос эмбриона в полость матки.

Осуществление программ ВРТ, как любых медицинских услуг, возможно только на основе информированного согласия пациентов, в случае платных услуг – только при условии заключения договора. На сегодняшний день не существует единой формы информированного согласия и договора. Однако необходимо помнить, что чем подробнее

текст этих документов, тем успешнее выяснение истинных обстоятельств в спорных случаях. В договор рекомендуется включать следующие блоки: обязательственный, условный, информационный, ценовой.

Обязательственный блок должен содержать определение предмета договора, права, обязанности и ответственность сторон, обстоятельства прекращения договора и порядок рассмотрения споров, условия и сроки ее получения, особенности оказания услуги и порядок расчетов. Целесообразно указать, что результат, даже при надлежащем исполнении услуги, зависит от условий благоприятствования, недоступных точному прогнозированию.

Условный блок – это часть документа, двусторонне фиксирующая информированное волеизъявление пациентов и их письменное согласие на проведение конкретной процедуры. Он может быть оформлен как заявление на конкретный вид процедуры. В текст каждого заявления целесообразно ввести наиболее важные фрагменты информационного блока: о возможных осложнениях, о вариантах исхода процедуры и возможности отрицательного результата, об ответственности перед будущим ребенком.

Информационный блок предназначен для обеспечения пациентам возможности совершить свободное и информированное волеизъявление, создает основу для достижения с ними общего взгляда на услугу и ожидаемый результат. В информационном блоке в доступной и приемлемой для пациента форме должна быть предоставлена достоверная и достаточно полная информация о методах вспомогательной репродукции. Блок должен содержать

информацию о сущности каждой из предлагаемых услуг, чем она начинается и чем завершается, какие возможны осложнения, как часто по существующей статистике они наступают и чем грозят, от каких факторов зависит результат и пр. В информационный блок должны быть включены также сведения об учреждении, о специалистах, работающих в нем, их квалификации. Данный блок может представлять собой отдельный документ, на который в договоре обязательно делается ссылка.

В ценовом блоке стоимость процедуры ВРТ рационально разбить на стоимость отдельных этапов (например: мониторинга суперовуляции, пункции фолликулов, культивирование гамет и эмбрионов, перенос эмбрионов в полость матки, в который включены поддержка лютеиновой фазы и диагностика беременности). Пациенты имеют право проводить поэтапную оплату. Консультации врача и обследование до начала цикла лечения, ведение беременных представляют собой отдельные медицинские услуги.

По существующим положениям договор должен иметь единую нумерацию страниц с указанием на каждой странице ее текущего номера и общего их числа (например: 1 из 5; 2 из 5 и т.д.).

Пациенты должны лично подписать и датировать документы. Необходима регистрация выдачи и подписания информированного согласия и договора в специальном журнале с подписью лиц, выдавших и получивших документы, или пациент, подписывающий их, должен сделать отметку о том, что она/он получил указанные материалы в остающемся у исполнителя экземпляре.

Договор создает правовую основу для оказания услуги. Медицинская документация является единственным источником доказательств надлежащего или ненадлежащего ее выполнения, и поэтому должна оформляться в строгом соответствии с существующими требованиями.

Каждый цикл ЭКО (или другого лечения) – это новая услуга, которая должна оформляться новым договором.

Необходимость заключения договора с пациентом регламентирована Правилами предоставления платных медицинских услуг¹. У пациента (потребителя) заключение договора – это право, а у медицинского учреждения (исполнителя) – это обязанность со всеми вытекающими отсюда последствиями. Непредставление надлежащей информации по существу оказываемой услуги обременяет ответственность исполнителя.

¹ Правила предоставления платных медицинских услуг населению медицинскими учреждениями (утв. Постановлением Правительства РФ от 13 января 1996 г. № 27)