

БЕСПЛОДНЫЙ БРАК

ВЕРСИИ И КОНТРАВЕРСИИ

Под редакцией члена-корреспондента РАН,
профессора В.Е. РАДЗИНСКОГО



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2018

Глава 9

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Искусственное оплодотворение — юридическое понятие, ему соответствует медицинский термин ВРТ. По определению ВОЗ (2002), ВРТ — это методы преодоления бесплодия, при которых этапы зачатия и раннего развития эмбрионов (все или некоторые) осуществляются вне организма человека. ВРТ включают:

- ▶ ЭКО (оплодотворение *in vitro*) с переносом эмбрионов в полость матки;
- ▶ ИКСИ;
- ▶ перенос гамет в маточную трубу (Gamete IntraFallopian Transfer, GIFT);
- ▶ перенос зигот в маточную трубу (Zigote IntraFallopian Transfer, ZIFT);
- ▶ перенос эмбрионов в маточную трубу (Embryo IntraFallopian Transfer, EIFT);
- ▶ криоконсервацию гамет и эмбрионов;
- ▶ донорство ооцитов и эмбрионов;
- ▶ суррогатное материнство.

9.1. ИНСЕМИНАЦИЯ СПЕРМОЙ ДОНОРА

Искусственная инсеминация (ИИ) — метод вспомогательной репродукции, заключающийся во внутриматочном введении обогащенной порции подвижных сперматозоидов для повышения вероятности оплодотворения *in vivo*.

Показаниями для ИИ спермой партнера являются:

- ▶ со стороны партнера: субфертильная сперма и эякуляторно-сексуальные расстройства;
- ▶ со стороны женщины: бесплодие цервикального происхождения и вагинизм.

Метод ИИ спермой партнера используют и по другим показаниям (табл. 9.1).

Таблица 9.1. Показания к искусственной инсеминации спермой партнера

Показания со стороны мужчины	Показания со стороны женщины
Субфертильная сперма	Бесплодие, связанное с отсутствием овуляции
Расстройства эякуляторной функции	Цервикальный фактор бесплодия
Иммунологическое бесплодие	БНГ
Анатомические факторы (гипоспадия и др.)	Эндометриоз легкой степени
	Вагинизм

При ИИ спермой партнера допустимо использовать нативную, предварительно подготовленную или криоконсервированную сперму.

Показаниями для донорской программы ИИ (согласно Приказу Минздрава РФ № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» от 30.08.2012) являются:

- ▶ со стороны партнера: тяжелые нарушения сперматогенеза, эякуляторно-сексуальные расстройства, высокий риск развития наследственных заболеваний;
- ▶ со стороны женщины: отсутствие полового партнера.

Существуют и другие показания к донорской программе ИИ (табл. 9.2). Тяжелая патоспермия, не поддающаяся коррекции, — абсолютное противопоказание к ИИ спермой партнера.

Таблица 9.2. Показания к искусственной инсеминации спермой донора

Показания со стороны мужчины	Показания со стороны женщины
Патоспермия, не поддающаяся коррекции	Отсутствие полового партнера
Азооспермия	
Генетическое заболевание партнера	
Носительство ВИЧ	
Стойкое нарушение эякуляторной функции	
Несовместимость с партнером по резус-фактору	

В этих случаях следует прибегнуть к донорской программе ИИ или же выполнять ЭКО или ЭКО/ИКСИ со спермой партнера/донора (по показаниям) в зависимости от степени выраженности изменений в спермограмме партнера женщины.

Частота наступления беременности после ИИ относительно невысока: по данным зарубежной литературы, колеблется от 10,0 до 16,5%. По данным Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), частота наступления беременности составляет 15,1–19,1% при ИИ спермой партнера и 20,7–24,7% при ИИ спермой донора.

Основные преимущества ИИ — экономическая эффективность и малая инвазивность в сравнении с программами ЭКО. Относительно небольшие экономические затраты выгодно отличают ИИ от других методов вспомогательной репродукции. Стоимость программы ИИ с применением индукторов овуляции, мониторинга роста фолликулов и донорской спермы в совокупности не превышает половины стоимости цикла ЭКО.

ИИ спермой партнера имеет явные преимущества перед естественным зачатием в случаях, когда в силу различных причин (со стороны как мужчины, так и женщины) проникновение сперматозоидов в полость матки затруднено, и вероятность естественного оплодотворения невелика. ИИ спермой партнера существенно повышает шанс на зачатие при наличии ряда причин, лежащих в основе мужской субфертильности: подтвержденная патоспермия умеренной степени (снижение подвижности сперматозоидов на 20–30%), расстройства

эректильной (импотенция различного происхождения, например, развившаяся после травмы спинного мозга) и эякуляторной функции (ретроградная эякуляция), гипоспадия.

К противопоказаниям для ИИ относят поздний репродуктивный возраст женщины, трубный фактор бесплодия, многократные оперативные вмешательства на органах малого таза и/или брюшной полости в анамнезе, образования яичников, острые воспалительные заболевания любой локализации, сочетание факторов бесплодия, врожденные аномалии развития матки и другие тяжелые заболевания матки, при которых вероятность вынашивания беременности мала, тяжелую экстрагенитальную патологию, психические заболевания, злокачественные новообразования любой локализации, состояние после химио- и радиотерапии.

После >3 неудачных попыток ИИ следует рассматривать возможность применения донорской программы ИИ или предлагать пациентам ЭКО или ЭКО/ИКСИ со спермой партнера/донора (по показаниям) в зависимости от степени выраженности изменений в спермограмме партнера женщины.

Учитывая относительно невысокую частоту наступления беременности, широко обсуждается вопрос о кратности ИИ в течение одного менструального цикла. Так, по данным исследований, эффективность двукратной ИИ сравнима с однократной (11,7 против 13,4%; ОШ = 1,17, 95% ДИ 0,72–1,91; $p = 0,617$; 580 циклов ИИ).

Вероятность успеха ИИ в немалой степени может определяться наличием отягощенного гинекологического (аденомиоз) и акушерского (медицинские аборт, невынашивание беременности) анамнеза — значимого фактора риска ХЭ, который в функциональном отношении характеризуется развитием синдрома регенераторно-пластической недостаточности эндометрия. Данный факт косвенно подтверждается увеличением частоты наступления беременности в цикле ИИ после повреждения эндометрия (scratch) в предшествующем ИИ цикле у пациенток с БНГ (39,0 против 18,2%; $p < 0,05$; 154 цикла ИИ).

Оценка структуры хроматина сперматозоидов дает объективное представление о степени фрагментации ДНК сперматозоидов, следовательно, данный метод может помочь при прогнозировании эффективности ИИ. Индекс фрагментации ДНК (>27%) сперматозоидов обратно пропорционален вероятности зачатия.

Влияние факторов образа жизни (табакокурение, метаболический синдром, употребление больших доз кофеина) на успех ИИ достоверно не установлено, но, по всей видимости, эти факторы имеют определенное негативное влияние на снижение репродуктивного здоровья супружеской пары в целом.

ИИ может быть относительно эффективной и в некоторых случаях субфертильности со стороны женщины: при цервикальном факторе бесплодия (например, стеноз цервикального канала травматического происхождения, синехии цервикального канала, изменение свойств цервикального секрета вследствие хронического воспалительного процесса); расстройствах овуляции, поддающихся коррекции; при наличии вагинизма и других психосексуальных поведенческих расстройствах различного происхождения (например, глубокая психологическая травма в результате насильственного *coitus* в анамнезе).

При эндометриозе легкой степени и БНГ ИИ может стать одним из способов преодоления бесплодия. Вероятность успеха ИИ зависит от ряда факторов. Шансы на зачатие прямо пропорциональны качеству спермы партнера (количество сперматозоидов с нормальной морфологией >5% по Крюгеру и нормальной подвижностью >30%): чем более выражена патоспермия, тем меньше вероятность зачатия. В парах с умеренно выраженной патоспермией партнера частота наступления беременности составляет около 19%, что выше по сравнению с эффективностью попытки естественного зачатия (около 10%). У женщин снижение вероятности зачатия связано с возрастом (частота наступления беременности в возрасте моложе 35 лет составила 27,6% против 12,8% в возрасте 35–40 лет и против 7,1% старше 40 лет; $p = 0,008$; 466 циклов ИИ) и длительностью бесплодия (ОШ = 0,8; 95% ДИ 0,8–0,9; $p < 0,001$). Это касается и естественного зачатия, и частоты наступления беременности после применения ИИ и ЭКО. В целом данная проблема обусловлена снижением овариального резерва и ухудшением качества ооцитов у женщин старше 35 лет. Кроме того, успех ИИ может зависеть от ряда сопутствующих условий: регулярности менструального цикла (ОШ = 2,3; 95% ДИ 1,6–3,4; $p < 0,001$; 994 цикла ИИ), суммарной дозы гонадотропинов в цикле контролируемой индукции овуляции (ОШ = 1,02; 95% ДИ 1,003–1,04; $p < 0,02$), объема спермы для проведения ИИ (ОШ = 1,1; 95% ДИ 1,008–1,2; $p < 0,03$).

Резюме

Доказано

Доказано, что снижение частоты наступления беременности после ИИ связано с возрастом женщины и длительностью бесплодия (IIA).
Успех ИИ может зависеть от регулярности менструального цикла, суммарной дозы гонадотропинов, объема спермы (IIA).
Эффективность двукратной ИИ сравнима с однократной (IIA).
Увеличение частоты наступления беременности в цикле ИИ после повреждения эндометрия при БНГ однозначно не доказано (IIA).

Перспективы

Необходимо унифицировать подходы к определению показаний со стороны мужчины и женщины для проведения ИИ спермой партнера/донора.

Требуется дальнейшее изучение эффективности ИИ при различных факторах, негативно влияющих на мужскую и женскую фертильность: проведение крупных исследований и обобщение полученных данных по влиянию фрагментации ДНК, АСАТ, ХЭ и факторов образа жизни на результаты ИИ.

9.2. ДОНАЦИЯ ООЦИТОВ И ОСОБЕННОСТИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

В последние 30 лет в современном мире мужчины и женщины стали значительно позже вступать в брак. Причин для этого много: длительная учеба для получения престижной профессии, карьера, требующая полной отдачи,

неуверенность в завтрашнем дне, отсутствие собственного жилья и т.д. С возрастом состояние репродуктивной системы не улучшается. Несмотря на внешние проявления длительной активности и сохранение внешней привлекательности, способность к зачатию у большинства женщин резко снижается к 40 годам и прекращается в среднем в 41–43 года.

Широкое применение ВРТ и достижение беременности у многих женщин с бесплодием, ранее обреченных на бездетность, породило много легенд. Все активнее распространяется мнение, что при помощи ВРТ можно иметь детей в любом возрасте. Этому способствуют и многочисленные сенсационные материалы в общедоступной прессе. Самая старая роженица в мире — Омкари Панвар (Omkaari Panwar) из Индии. В 2008 г. она родила двух близнецов в возрасте 70 лет. Согласно Книге рекордов Гиннеса, самой старой матерью на планете считается испанка Мария дель Кармен Бусадя Лара (*Maria del Carmen Bousada Lara*) 1940 г. рождения, которая в возрасте 66 лет 29 декабря 2006 г. в госпитале Барселоны родила с помощью кесарева сечения двойню — мальчиков Кристиана и Пау. Дети были зачаты с помощью ЭКО в Калифорнийской клинике с использованием донорских ооцитов. Испанка умерла через 2 года от рака, оставив сиротами двух детей.

В мире известны многие факты об известных личностях из разных стран, прибегнувших к помощи ВРТ.

Все это приводит к тому, что пациентками центров ЭКО все чаще становятся женщины старшего репродуктивного возраста. С возрастом растет число женщин с гинекологическими заболеваниями, перенесшими оперативные вмешательства на яичниках и матке, с сопутствующими экстрагенитальными заболеваниями, препятствующими как наступлению беременности, так и ее вынашиванию.

В вопросе донорства половых клеток основные контраргументы связаны с отношением к этой теме правовых и регуляторных аспектов.

Есть много стран, где донорство ооцитов запрещено из-за этических или религиозных причин. В странах, где использование донорских половых клеток допустимо, решается вопрос о возрастных ограничениях. Так, например, в США в большинстве штатов возраст включения в программу ЭКО ограничен 39–55 годами, в Исландии — 42, в Великобритании — 50, в Нидерландах — 40, в Швеции — 35, в Дании — 45. В Израиле, России, Казахстане нет ограничений для ЭКО. По внутренним правилам некоторых клиник в протокол с донорскими ооцитами не принимаются пациентки старше 53 лет.

Вероятность наступления беременности на один цикл у женщины, живущей регулярной половой жизнью, начинает снижаться с 27–29 лет. К 35–39 годам вероятность зачатия уменьшается в 2 раза по сравнению с 19–26 годами. Более того, примерно к 42-му году жизни происходит практически полная потеря способности женщины к зачатию — в среднем за 3 года до начала нарушений менструального цикла и за 8 лет до менопаузы. В то же время установлено, что женщины, рожавшие в течение жизни от 5 до 10 раз, чаще сохраняют способность к зачатию к 45 годам по сравнению с нерожавшими или теми, у кого было малое количество родов. Эти наблюдения вписываются в общую теорию

старения, так называемый принцип «use function or lose it» (т.е. та функция, которая перестает использоваться, теряется). Из 100 тыс. спонтанных беременностей, закончившихся родами, только 0,2% пришлось на женщин старше 45 лет. Также было показано, что >80% этих женщин имеют более 6 родов в анамнезе и у них меньше, чем в популяции, частота спонтанных выкидышей.

Пациентки клиник по лечению бесплодия имеют более низкий потенциал наступления беременности по сравнению с общей популяцией женщин того же возраста, и это следует иметь в виду при их консультировании. Эффективность программ ЭКО/ИКСИ у пациенток старше 40 лет не превышает 10–13%. При трех последовательных циклах стимуляции удавалось получить кумулятивную частоту наступления беременности 30% и кумулятивную частоту рождения живых детей 21%.

В рекомендациях ВОЗ даны руководства к действию при различных формах бесплодия. Обращает на себя внимание, что серьезными факторами, снижающими вероятность наступления беременности, в этих рекомендациях признают возраст женщины, тяжелый эндометриоз, бесплодие более 3 лет.

Тактика ведения пациенток старшей возрастной группы напрямую зависит от их возраста и продолжительности бесплодия. Если в классическом определении бесплодие — это отсутствие беременности при наличии регулярной половой жизни в течение года, то у пациенток после 38 лет выжидательная тактика не оправдана. У женщин старшей возрастной группы к обследованию и лечению приступают практически сразу после обращения. После мониторинга овуляции при проходимых маточных трубах можно прибегнуть к инсеминации спермой мужа, но не более 2–3 раз. При безуспешности лечения рекомендовано безотлагательно использовать одну из программ ВРТ. Современное развитие репродуктивных технологий и информированность населения о фертильности позволяет создавать банки спермы, яйцеклеток и ткани яичника. Поводом для заморозки клеток и тканей могут быть предстоящее лечение при ряде онкологических заболеваний, других оперативных вмешательствах, а также такие социальные факторы, как желание женщины отложить рождение ребенка ввиду личных причин, возможность отодвинуть период естественной менопаузы и климактерических проявлений.

9.2.1. Функция яичников у женщин старше 40 лет

Старение яичников проявляется высокой частотой атрезии фолликулов и недостаточным ростом фолликулов, что в целом характеризует бедный ответ яичников: возрастное уменьшение числа примордиальных фолликулов, более быстрый выбор доминантного фолликула и укорочение фолликулярной фазы цикла в старшем репродуктивном возрасте. Ни один диагностический метод (гормональные исследования, УЗ-оценка объема яичников, определение ЧАФ) не является достаточно достоверным и надежным. АМГ имеет более выраженную корреляцию с ЧАФ, чем остальные гормональные тесты, определяющие овариальный резерв (базальные уровни ФСГ, ЛГ, ингибина В и эстрадиола). По сравнению с другими маркерами яичникового резерва только сывороточный уровень АМГ снижается параллельно с течением времени,

а повышение ФСГ наблюдается уже при стойкой утрате работы яичников. Методика омоложения ооцитов пока не разработана.

Число клеток, выданных природой женщине при рождении, стремительно снижается с возрастом. Уже до наступления первой менструации это количество сокращается с миллионов, имевшихся перед самым рождением, до сотен тысяч, и общий запас из месяца в месяц продолжает уменьшаться.

При анализе более 1000 циклов ЭКО у женщин старше 40 лет частота наступления беременности была выше у пациенток с нормальным ответом яичников (≥ 4 ооцитов), при показателях ФСГ < 10 мЕД/л (табл. 9.3).

Таблица 9.3. Роль числа антральных фолликулов, базального ФСГ и возраста пациенток 41–46 лет в программе ЭКО-ПЭ

Фактор	ЧАФ <5	ЧАФ >5	41–42 года	43–46 лет
Нормальный ответ (≥ 4 ооцитов)	11/35 (31%)	38/49* (78%)	30/48 (62%)	19/36 (53%)
Частота прогрессирующих беременностей/цикл	1/35 (3%)	8/49* (16%)	8/48 (17%)	1/36 (3%)*
Частота прогрессирующих беременностей/цикл (ФСГ < 10 мЕД/л)	1/18 (5%)	2/11* (18%)	2/13 (15%)	1/16 (6%)
Частота прогрессирующих беременностей/цикл (ФСГ > 10 мЕД/л)	0/17 (0%)	6/38* (16%)	6/35 (17%)	0/20 (0%)
Частота прогрессирующих беременностей/цикл (ЧАФ < 5)			0/14 (0%)	1/21 (5%)
Частота прогрессирующих беременностей/цикл (ЧАФ > 5)			8/34 (23%)*	0/15 (0%)*

* $p < 0,05$ 41–42 года vs 43–46 лет, ЧАФ < 5 vs ЧАФ > 5 , ЧАФ < 5 vs ЧАФ > 5 в группе 41–42 года.

Основная проблема — увеличение анеуплоидии с возрастом пациенток, что приводит к низкой частоте родов при увеличении числа прерываний беременности. Эффективность программ ЭКО и частота родов стремительно снижаются у женщин старше 40 лет, а случаи рождения ребенка после 44 лет единичные (табл. 9.4).

Таблица 9.4. Частота наступления клинических беременностей и родов у пациенток старше 40 лет и более (анализ 10 исследований с количеством циклов > 100)

Возраст, годы	40	41	42	43	44	45	46 и более
Общее число циклов	2343	1947	1612	1107	723	1418	491
Частота клинической беременности, %	27,2–13,9	20,0–6,1	14,8–7,3	19,0–6,6	12,0–3,0	12,9–0	10,5–0
Частота родов, %	17,0–9,1	10,0–4,3	9,2–2,0	7,6–2,0	4,0–0	4,5–0	1,2–0

* $p < 0,05$ 41–42 года vs 43–46 лет, ЧАФ < 5 vs ЧАФ ≥ 5 , ЧАФ < 5 vs ЧАФ ≥ 5 в группе 41–42 года.

Следует отметить, что в отсутствие доступных и точных маркеров овариального резерва женщинам в зрелом возрасте проводят стандартную терапию, которая заключается в контролируемой суперовуляции, ВМИ, ЭКО и, при необходимости, донорстве яйцеклетки. У таких женщин ЭКО является не только

основным способом терапии, но и надежным методом диагностики. Часто понимая низкую вероятность наступления беременности с собственными клетками, мы предлагаем пациентке программу с донорскими ооцитами. Однако на первое предложение, особенно в возрасте 40–43 лет, соглашаются не более 15–20% нуждающихся. Из собственного опыта мы видим, что у 12–15% пациенток этой группы удается вызвать беременность. А для большинства пациенток с отрицательным результатом эта, а иногда и еще одна безуспешная попытка убеждают женщину и ее мужа принять решение об использовании донорских ооцитов, что разрешено законодательством Российской Федерации и Республики Казахстан. Мы предложили назвать эти заведомо неуспешные программы термином «**программы убеждения**». Для пациенток с низким овulatoryным резервом это становится хорошей возможностью психологического убеждения и более объективного подхода к выбору методов лечения на ближайшую перспективу. В случаях отказа от программ с донорскими ооцитами пациентка имеет право на протокол с собственными ооцитами, чаще всего это модифицированный естественный цикл (МЕЦ). Пройдя 2–3 неудачные попытки «программ убеждения» с собственными ооцитами, пациентки психологически готовы к донорству яйцеклеток.

Уровень эффективности программ с донорскими ооцитами — один из наиболее объективных индикаторов оценки работы отделения ЭКО. Как правило, это самые результативные программы. Эффективность МЕЦ, по данным анализа литературы, в среднем составляет 7,2% на начатый цикл и 15,8% на перенос. Данный аспект также может послужить мотивацией использования донорских ооцитов. В нашей клинике эффективность программ с донорскими ооцитами в среднем превышает 50% (рис. 9.1). Немаловажно, что в програм-

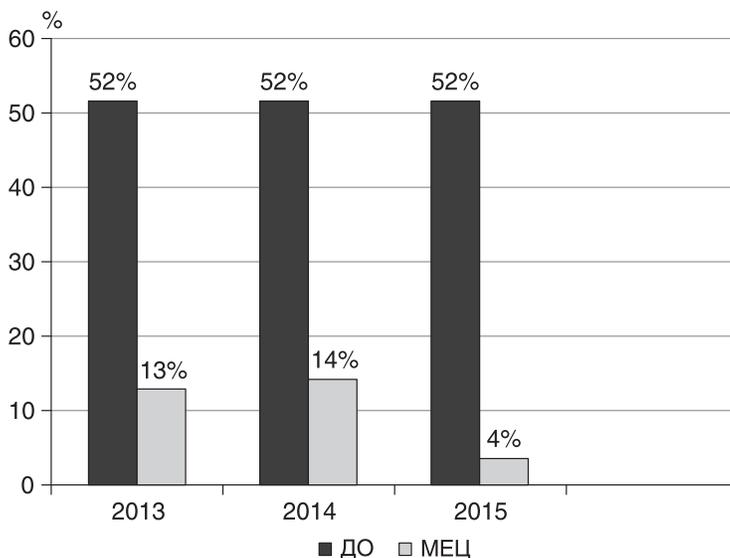


Рис. 9.1. Эффективность программ с донорскими ооцитами (ДО) и модифицированного естественного цикла (МЕЦ) за 2013–2015 гг.

мах с донорскими ооцитами в подавляющем большинстве случаев сохраняются эмбрионы для последующих криопереносов, при этом коммулятивный успех приближается к 80%.

В 2010 г. нами была проведена сравнительная характеристика программ ЭКО в зависимости от возраста пациенток. На основе анализа большого клинического материала было установлено, что у пациенток старшей возрастной группы (до 43 лет) при сохраненном овуляторном резерве и получении >3 ооцитов эффективность программ достоверно не отличалась от средней эффективности всех программ ЭКО, проведенных в центре.

Проведенное исследование продемонстрировало снижение результативности программ ВРТ у пациенток старше 44 лет при использовании их собственных ооцитов, а также у пациенток более молодого возраста при бедном ответе яичников, что является основанием для проведения у них программы с донорскими ооцитами.

Тактика ведения пациентов старшего репродуктивного возраста индивидуальна. Приводим несколько собственных клинических примеров ведения пациенток старших возрастных групп в программах ВРТ.

Пример 1. *Пациентка К., 43 года (1971 г.р.). Обратилась с жалобами на отсутствие беременности в течение 4 лет. У супруга есть дети от первого брака. Половая жизнь с 24 лет. Контрацепция до 39 лет — использовала КОК или барьерный метод. Менструальный цикл регулярный. Гормональный статус без особенностей (АМГ — 4,0 нг/мл). По данным УЗИ, в структуре яичников по 4–5 антральных фолликулов. Учитывая сохраненный овуляторный резерв, подготовлена в программу ЭКО. С целью подготовки к ЭКО проведена гистероскопия. Удалено 2 обнаруженных полипа диаметрами 5 и 8 мм. Гистология: железисто-фиброзные полипы. В первом протоколе получено 7 ооцитов, оплодотворилось 3 ооцита, на 3-и сутки перенесено 2 эмбриона на 3 и 3,5 балла. Беременность не наступила. Через 3 мес проведен повторный протокол ЭКО. Получено 16 ооцитов, оплодотворилось 8. Принято решение культивировать в условиях эмбриоскопа до 5-х суток. В полость матки перенесен 1 эмбрион 4АВ. ХГЧ на 14-й день после эмбриотрансфера — 326 МЕ/л. Через 1 нед по УЗИ визуализировано плодное яйцо. Родоразрешена в сроке 38 нед путем кесарева сечения живой доношенной девочкой массой 2500 г.*

Пример 2. *Пациентка, 43 года (1967 г.р.). Обратилась с жалобами на отсутствие беременности в течение 6 лет. В браке с 20 лет. Менструальная функция не нарушена. В анамнезе 4 беременности. В 1993 г. срочные роды плодом мужского пола, 1998 г. срочные роды плодом женского пола, 2002 г. срочные роды плодом женского пола, в 2006 г. антенатальная гибель плода в сроке 20 нед, индуцированные роды. Между родами контрацепция ВМС. После индуцированных родов не предохранялась, на метросальпингографии (МСГ) маточные трубы не контрастированы с истмических отделов. На УЗИ интрамуральный фиброматозный узел диаметром 14 мм, в структуре яичников — единичные антральные фолликулы. При УЗ-мониторинге сохранен овуляторный цикл. Гормональный статус: пролактин — 456 мЕд/л, ТТГ — 2,1 мМЕ/л, ЛГ — 4,6 мМЕ/мл, ФСГ — 10,5 мМЕ/мл, АМГ — 0,99 нг/мл. Учитывая наличие трех здоровых*

детей, с пациенткой проведена беседа о генетическом риске планирования беременности после 35 лет, низкой эффективности наступления беременности и высоком риске невынашивания. Учитывая настойчивое желание иметь собственного ребенка, решено провести протокол ЭКО в МЕЦ. 1 ооцит получен на 11-й день цикла через 36 ч после разрешающей дозы гонадотропина хорионического (Прегнила[®]) 5000 ед. Эмбриотрансфер через 48 ч. Через 3 нед по УЗИ диагностирована маточная беременность. В сроке 10 нед биопсия хориона; без генетических отклонений. Беременность завершилась срочными родами плодом женского пола. Данный пример подтверждает теорию более длительного сохранения фертильности у женщин с большим паритетом беременностей, закончившихся родами.

Пример 3. Пациентка Ж., 43 года (1970 г.р.), обратилась с жалобами на отсутствие беременности в браке в течение 3 лет. В анамнезе 5 беременностей. 1998 и 2000 г. медицинские аборт без осложнений. В 2002 г. срочные роды мальчиком массой 3300 г. У плода врожденный порок сердца, умер в раннем неонатальном периоде. В 2004 г. срочные роды девочкой 3100 г. Ребенок жив. В 2011 г. неразвивающаяся беременность в сроке 4–5 нед, высокотехнологичная медицинская помощь. На МСГ от 2012 г. маточные трубы проходимы. Гистероскопия от 03.2013 — фаза пролиферации. Гормональный статус от марта 2013 г.: ЛГ — 4,6 мМЕ/мл, ФСГ — 17,3 мМЕ/мл, пролактин — 23 нг/мл, тестостерон — 0,03 нг/мл. В 2013 г. проведен протокол стимуляции суперовуляции с ант-ГнРГ; получено 3 ооцита. ET на 3-и сутки 2 эмбрионов с предварительным хетчингом. Результат отрицательный. В январе 2014 г. проведено повторное исследование гормонального статуса: ЛГ — 21 мМЕ/мл, ФСГ — 6,4 мМЕ/мл, пролактин — 21 нг/мл, тестостерон — 0,12 нг/мл, АМГ — 0,2 нг/мл. Пациентка была настроена на проведение повторной попытки ЭКО. В протоколе с а-ГнРГ отмечен рост фолликула только в левом яичнике. Полученный ооцит не оплодотворился. Пациентка была подготовлена в протокол с донором ооцитов. Было получено 8 ооцитов, оплодотворилось 6. На 5-е сутки 3 эмбриона (3 АВ и 3 ВВ) были перенесены, еще 1 эмбрион подвергнут криоконсервации. Наступила одноплодная беременность, которая завершилась срочными родами плодом мужского пола. Пациентке потребовалось пройти через «программы убеждения», чтобы психологически быть готовой к донации ооцитов.

Заключение

Обобщая данные литературы, можно сделать следующие выводы.

- ▶ Угасание репродуктивной функции женщины при лечении бесплодия у пациенток старше 40 лет приводит к значительному снижению вероятности наступления беременности у таких пациенток.
- ▶ Программы по планированию беременности среди населения, поддержка материнства помогла бы женщинам своевременно выполнить репродуктивную функцию либо прибегнуть к социальной криоконсервации собственных половых клеток.
- ▶ Своевременное направление субфертильных пар в специализированные центры по лечению бесплодия увеличивает эффективность их лечения.

Чем старше женщина и чем более продолжительно бесплодие, тем меньше остается времени на обследование и выбор существующих методов терапии, соответственно ухудшается и прогноз лечения.

- ▶ У пациенток старшей возрастной группы (преимущественно до 43 лет) при сохраненном овуляторном резерве возможно проведение программ ЭКО.
- ▶ Увеличение частоты анеуплоидии с возрастом пациенток приводит к росту вероятности прерывания беременности.
- ▶ В некоторых ситуациях не исключены «программы убеждения», позволяющие пациентке понять бесперспективность проведения программ с собственными клетками.
- ▶ Эффективность программ ЭКО и частота родов стремительно снижаются у женщин старше 40 лет, а случаи рождения ребенка после 44 лет единичны.
- ▶ Высокая эффективность программ с донорскими ооцитами может послужить мотивацией к использованию донорских гамет.

Помимо возраста к использованию донорских яйцеклеток прибегают в ряде других случаев.

Показания к ВРТ с донорскими ооцитами

- ▶ Сниженный овариальный резерв.
- ▶ Преждевременное истощение яичников.
- ▶ Плохое качество ооцитов.
- ▶ Наличие хромосомных транслокаций или генетических заболеваний (дисгенезия гонад, синдром Шерешевского–Тернера, гемофилия, миодистрофия Дюшена и пр.).
- ▶ Отсутствие результата при предыдущих попытках ЭКО и ПЭ при неоднократном получении эмбрионов плохого качества.
- ▶ Отсутствие собственных ооцитов, вызванное естественной менопаузой, химио- или радиотерапией, а также после хирургического удаления яичников.

Первый положительный результат трансплантации яйцеклетки был получен в 1984 г.

Подготовка и обследование в программу донорства ооцитов в Республике Казахстан проводится согласно приказу, утвержденному МЗ РК от 30.10.2009 № 624 «Правила проведения донорства и хранения половых клеток» (*см. приложения*).

Донорами ооцитов могут быть:

- 1) неанонимные родственницы или знакомые женщины;
- 2) анонимные доноры.

Донорство ооцитов осуществляется при наличии письменного информированного согласия донора на проведение индукции суперовуляции и пункции яичников.

Требования, предъявляемые к донорам ооцитов:

- 1) возраст от 18 до 35 лет;
- 2) наличие собственного здорового ребенка;
- 3) отсутствие выраженных фенотипических проявлений;
- 4) соматическое здоровье.

После полного клинического исследования донора приступают к синхронизации менструального цикла реципиента и донора при помощи оральных контрацептивов или а-ГнРГ (трипторелин, лейпролерин). В последующем проводят стимуляцию овуляции у женщины-донора при помощи гонадотропинов, пункцию яичников, ЭКО и/или ИКСИ. Процесс подготовки эндометрия реципиентки осуществляют препаратами эстрадиола и прогестерона. И наконец завершающим этапом программы является культивация эмбрионов с их последующим переносом в полость матки реципиентки.

В настоящее время в клиниках ВРТ создаются банки криоконсервированных донорских ооцитов.

Программа может проводиться и без синхронизации циклов. При этом проводят процедуру ЭКО-ИКСИ у донора ооцитов с последующей криоконсервацией эмбрионов. Перенос эмбриона в полость матки реципиентке проводится в цикле с естественной овуляцией, при сохраненном овуляторном цикле или в цикле, когда подготовка эндометрия осуществляется искусственно. Ввиду высокой эффективности криоконсервации такие программы становятся все более популярными.

9.3. ИНТРАЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ ИНЪЕКЦИЯ СПЕРМАТОЗОИДА

Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ) — один из вариантов оплодотворения *in vitro*. Этот новаторский метод был внедрен около 25 лет назад и произвел революцию в лечении бесплодных пар. В клинической практике метод ИКСИ впервые применен в 1992 г. в Бельгии, в Центре репродуктивной медицины Брюссельского свободного университета под руководством профессора van Steirteghem.

Рождение первого ребенка, зачатого с помощью ИКСИ, ознаменовало новую эпоху ВРТ. Хотя успешные клинические протоколы и протоколы лаборатории эмбриологии для ЭКО были созданы до начала ИКСИ, почти 40% всех циклов ЭКО были отрицательными из-за плохого оплодотворения или отсутствия оплодотворения даже при достаточном количестве ооцитов. Особенно значимо это было для пар, проходящих процедуру ЭКО по причине мужского фактора бесплодия.

Методы микроманипуляции, такие как частичное иссечение зоны пеллюцида (Partial Zona Dissection, PZD) и введение сперматозоидов под зону пеллюцида (Sub-Zonal Insemination, SUZI), использовались для повышения частоты оплодотворения в циклах ЭКО.

Тем не менее каждый из этих методов имел свои недостатки, что в свою очередь послужило основанием для развития ИКСИ. ИКСИ не только обошла PZD и SUZI по широте применения, но и увеличила частоту оплодотворения за счет инъекции сперматозоида непосредственно в цитоплазму ооцита.

Этот метод был принят несколькими клиниками по всему миру, и вскоре стало очевидно, что ИКСИ способно оплодотворить почти каждый зрелый ооцит, в который был введен сперматозоид, независимо от характеристик спермы. Таким образом, ИКСИ стала квинтэссенцией современного искусства в мире ЭКО.

Данные Международного комитета по мониторингу ВРТ (ICMART) свидетельствуют, что почти в 66% циклов ЭКО между 2008 и 2010 гг. было использовано оплодотворение методом ИКСИ. В Соединенных Штатах Америки использование ИКСИ возросло с 76,3% в 1996 г. до 93,3% в 2012 г. (только 15,4% в 1996 г.) по прямому показанию — при мужском факторе бесплодия.

Несмотря на то что изначально показанием для применения ИКСИ было только мужское бесплодие, в настоящее время показания для его использования значительно расширились. Относительными показаниями для использования этого метода являются возраст пациентки, средние показатели спермограммы, использование донорских ооцитов или донорской спермы, малое число ооцитов, полученных при трансвагинальной пункции яичников (ТВП). Некоторые клиники используют ИКСИ во всех программах. Учитывая широкое применение данного метода, ниже перечислены **основные показания** к его применению (см. главу «Мужское бесплодие»).

При азооспермии и анэякуляции возможно получение сперматозоидов, необходимых для процедуры ИКСИ, непосредственно из яичек при помощи их пункции (TESE, TESA, micro-TESE).

1. **Иммунологические причины:** наличие высокого количества антител к антигенам мембраны сперматозоидов (АСАТ).
2. **Так называемые ценные образцы спермы:** пациенты, которые замораживают свои образцы спермы перед прохождением химио- или радиотерапии, а также те образцы, которые требуют специальной промывки от пациентов с инфекционными заболеваниями (СПИД, гепатит) или при использовании спермы донора.
3. При получении небольшого количества яйцеклеток во время пункции яичников в циклах ВРТ; при низком качестве яйцеклеток.
4. **Другие причины:**
 - прежние безуспешные циклы запрограммированного полового контакта или ВМИ;
 - отрицательный результат классического ЭКО в предыдущей программе;
 - вынужденная микроинъекция яйцеклеток по причине неоплодотворения с помощью классического ЭКО (резервное ИКСИ);
 - использование преимплантационной генетической диагностики (ПГД) и/или преимплантационный генетический скрининг (ПГС);
 - микроинъекция витрифицированных яйцеклеток;
 - идиопатическое бесплодие.

Европейская ассоциация по репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) опубликовала резюме, в котором утверждается, что применение метода ИКСИ следует использовать при тяжелой аномалии сперматозоидов или неудачном оплодотворении в обычной программе ЭКО в анамнезе. Следует отметить, что ИКСИ не представляет метода оптимального выбора для лечения болезней и нарушений женской репродуктивной системы, таких как низкий резерв яичников или неудачные имплантации в анамнезе (маточный фактор).

Развитие методики ИКСИ позволило бесплодным парам, особенно вследствие мужского бесплодия, а также при предшествующих неудачных попытках классического ЭКО, стать родителями.

et Contra

До настоящего времени среди специалистов существуют разногласия по поводу безопасности процедуры ИКСИ для будущих детей. Проведенные исследования в основном свидетельствовали о повышенном риске развития врожденных пороков развития: 7,1% в ИКСИ и 4,0% в общей популяции.

ВРТ, такие как ЭКО и ИКСИ, приводят к более высокой частоте преждевременных родов, рождению маловесных детей, особенно при многоплодной беременности. ИКСИ успешно применяется не только при мужском бесплодии, но и при БНГ. Однако использование ИКСИ в силу своего инвазивного характера вызывает настороженность исследователей по поводу повышенного риска врожденных пороков развития. Существуют 3 фактора, связанных с ИКСИ, которые могут влиять на риск развития пороков развития: хромосомные аномалии в используемых гаметах; препараты, используемые при гиперстимуляции яичников, и прямая инъекция сперматозоида в ооцит. Последний минует естественный отбор мембраны материнской гаметы и может повредить яйцеклетку, а также ввести в клетку посторонние материалы (например, культуральную среду).

Vonduelle и соавт. (2005) опубликовали результаты ретроспективного когортного исследования с участием 5 европейских стран, в котором 540 5-летних детей, родившихся при помощи ИКСИ, были сопоставлены с 538 естественно зачатыми детьми того же возраста. В группе ИКСИ у 63 (4,2%) детей были установлены серьезные врожденные пороки развития. Высокий уровень возникновения пороков развития был частично обусловлен избытком урогенитальных пороков развития у мужчин.

9.3.1. Контроль качества процедуры интрацитоплазматической инъекции сперматозоида

Таблица 9.5

Показатели	Критерии нормы
1-й день после ИКСИ	
Частота оплодотворения, %	>85
% дегенерированных ооцитов после инъекции	<10
% ооцитов с 1PN	<10
% ооцитов с 3PN	<6–7
2-й день после ИКСИ	
% эмбрионов хорошего качества	Как при ЭКО
% замороженных эмбрионов	
5–6-е дни после ИКСИ	

9.3.2. Оценка оплодотворения

Оценку оплодотворения осуществляют через 16–18 ч после инъекции. Нормально оплодотворенный ооцит состоит из двух полярных тел в перивителлиновом пространстве и содержит в себе 2 пронуклеуса.

Нормальное оплодотворение — 2 полярных тела, 2 пронуклеуса.

Оценку оплодотворения проводят под инвертируемым микроскопом; все записи вносят в эмбриологический протокол: все морфологические отклонения (аномалии) ооцита, такие как агрегация эндоцитоплазматического ретикулула, наличие вакуолей, некротических участков и т.д. (рис. 9.2–9.5).

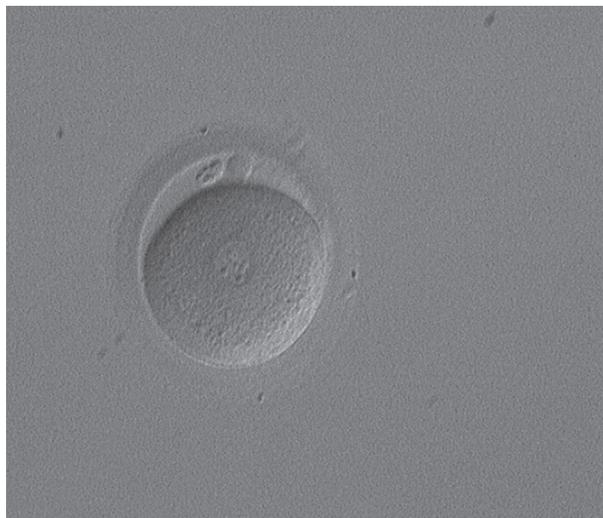


Рис. 9.2. 1 пронуклеус и 2 полярных тела

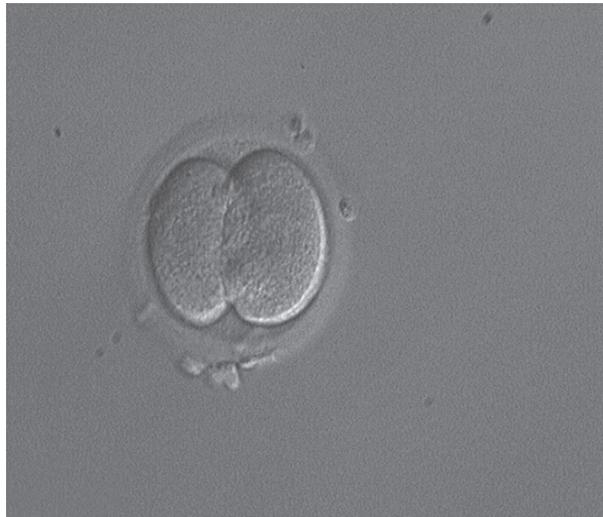


Рис. 9.3. Раннее дробление (2 бластомера)

9.3.3. Аномалии оплодотворения ооцитов при интрацитоплазматической инъекции сперматозоида

Дальнейшее культивирование нормально оплодотворенных ооцитов проводится как при стандартных методах ЭКО.



Vitrolife с момента появления методики ЭКО и вот уже более 30 лет разрабатывает инновационные высококачественные продукты, оптимальные для каждого этапа лечения. Vitrolife гарантирует качество каждого звена. С Vitrolife вы на пути к успеху.



ООО «БМТ» – эксклюзивный дистрибьютор Vitrolife
+7 (495) 504-15-52, info@bmttd.ru, www.bmttd.ru



Лаборатория ЭКО «ПОД КЛЮЧ»



Оснащаем
новые
центры ВРТ



Дооснащаем отделения
гинекологии,
ЭКО, андрологии,
криоконсервации



Поставляем
оборудование, среды,
расходные материалы



Вводим в эксплуатацию
и проводим тренинги



Проводим
сервисное
обслуживание
и ремонт

60

центров ВРТ
оснастили
«под ключ»
за 2014/17 гг

158

клиник ВРТ наши
постоянные клиенты

45

поставщиков
специализированной
продукции для ВРТ

2244

наименования
в ассортименте
продукции

3

офиса: в Москве,
Санкт-Петербурге
и Екатеринбурге

ООО «БМТ» является эксклюзивным дистрибьютором Vitrolife, LamSystems, OCTAX, Microptic, TMC, Minitube, GoldCyto, Zandair, SG Cryo; официальным дистрибьютором Hitachi, Nikon, Narishige, Panasonic, Liebherr, NUNC, Nalgene, Labotect, Taylor-Wharton, Cell-VU, Sefi Medical. Тел. +7 (495) 504-15-52, info@bmtltd.ru, www.bmtltd.ru



Рис. 9.4. Моноспермическая дигиния (1 полярное тело и 3 пронуклеуса)



Рис. 9.5. Неоплодотворенный ооцит

9.3.4. Возможные проблемы при выполнении интрацитоплазматической инъекции сперматозоида

Таблица 9.6

Проблема	Причина
Передвижение поливинилпирролидона (PVP) в пипетке рывками	Попадание воздуха и образование пузырей в сперме
Отсутствие оплодотворения	Сперматозоид не введен в цитоплазму яйцеклетки, а остается в PV-пространстве ооцита
	Недостаточная иммобилизация — яйцеклетка не активируется

Окончание табл. 9.6

Проблема	Причина
Дегенерирование ооцита	Касание противоположной стенки ооцита или явная перфорация ооцита
	Инжектирован дважды
	Аспирация большого количества цитоплазмы
Высокий процент 1PN-яйцеклеток	Недостаток техники: активация ооцита, но сперматозоид остался
Появление 3PN-яйцеклеток	Невыход второго полярного тела
	Фрагментация ДНК
	Инжектировано 2 или 1 дигенный сперматозоид
Длительное инжектирование (более 3 мин)	Плохое препарирование сперматозоидов
	Недостаточная тренировка техники ИКСИ
Медленное деление эмбрионов	Неоптимальные условия культивирования (<i>t</i> , pH)
	Токсичное масло!
Плохое качество эмбрионов	Длительная экспозиция в гиалуронидазе
	Аспирируется большой объем цитоплазмы
	Малый объем масла в чашке
Отсутствие беременности	Субоптимальная техника инжектирования
	Длительная экспозиция ооцитов вне инкубатора
	Высокая концентрация CO ₂

9.3.5. Отсутствие оплодотворения

По данным литературы, отсутствие оплодотворения в программах ИКСИ объясняется:

- ▶ *качеством ооцитов (незрелость);*
- ▶ *качеством сперматозоидов (нарушение морфологии);*
- ▶ *сочетанием некачественных ооцита и сперматозоида;*
- ▶ *отсутствием активации ооцитов;*
- ▶ *техникой проведения процедуры ИКСИ (недостаточный опыт эмбриолога, нарушение порядка выполнения процедуры).*

Существуют методики ИМСИ и ПИКСИ для селекции морфологически нормального сперматозоида для интрацитоплазматической инъекции.

9.3.6. Метод ИМСИ

ИМСИ (Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection, IMSI) — инъекция морфологически отобранного сперматозоида непосредственно в цитоплазму ооцита.

Стандартная инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ) включает отбор сперматозоида при оптическом увеличении приблизительно 400 раз. Микроинъекция ооцитов сперматозоидами, отобранными для ИКСИ

визуально, могут выглядеть морфологически нормальными, но могут иметь различные структурные аномалии на субклеточном уровне, которые могут остаться незамеченными эмбриологом, проводящим процедуру ИКСИ.

Благодаря использованию более сильного оптического увеличения удалось минимизировать этот недостаток; был разработан новый метод морфологического анализа органелл подвижного сперматозоида согласно строго определенным критериям нормальной морфологии по MSOME (Motile sperm organelle morphology examination).

Эта процедура позволяет подробно анализировать морфологию ядерных структур подвижного сперматозоида в режиме реального времени при помощи инвертированного микроскопа, оснащенного специальным оптико-электронным оборудованием. Данное оборудование позволяет достигать увеличения в 1500 раз с возможностью дальнейшего улучшения качества изображения средствами цифровой визуализации до 6300 раз.

Различные классификации ИМСИ

В дополнение к системе классификации Vanderzwalmen и соавт., которая основывается на количестве и размере вакуолей, недавно была предложена **новая система классификации**. Согласно ей, во внимание принимаются 3 основных параметра нормальной морфологии: **головка, наличие вакуолей и шейка**. Количественную оценку этих основных параметров осуществляют по шкале: норма = 1; аномалия = 0. При использовании формулы расчета количественной оценки, предложенной авторами, возможные значения оценки лежат в диапазоне от 0 до 6 в трех классах качества спермы:

- 1-й класс: высокое качество сперматозоидов (от 4 до 6 баллов);
- 2-й класс: среднее качество сперматозоидов (от 1 до 3 баллов);
- 3-й класс: низкое качество сперматозоидов (0 баллов).

Авторы выявили значимые различия по частоте оплодотворения при использовании сперматозоидов трех различных классов и обнаружили корреляцию с частотой развития бластоцист.

Классификация по P. Vanderzwalmen

- ▶ Класс I — вакуоли отсутствуют.
- ▶ Класс II — максимум 2 маленькие вакуоли (до 4% поверхности головки сперматозоида).
- ▶ Класс III — одна большая вакуоль.
- ▶ Класс IV — большие вакуоли и другие аномалии.

Классификация по G. Cassuto

Головка:	норма	1–3
	патология	0
Акросома:	норма	1
	патология	0
Вакуоль:	отсутствует	2
	одна	1
	патология	0
Основание:	норма	1
	патология	0

Шейка:	норма	1
	патология	0
Остатки цитопл.:	норма	1
	патология	0
Жгутик:	норма	1
	патология	0
Итого		10

Показания для ИМСИ

- ▶ ≥ 2 неудачные попытки ИКСИ.
- ▶ Высокий уровень тератозооспермии (при увеличении количества патологических форм сперматозоидов).
- ▶ Пациенты, у которых происходят выкидыши на ранней стадии беременности.

ПИКСИ — это модификация процедуры ИКСИ (Physiological ICSI), направленная на селекцию сперматозоидов на основании не только морфологических критериев, но и на их способности связываться с гиалуроновой кислотой.

9.4. ПОСТТРАНСФЕРНАЯ ПОДДЕРЖКА ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ

9.4.1. Необходимость поддержки лютеиновой фазы

Доказано

1. Успешная имплантация зависит как от качества эмбриона, так и от состояния эндометрия, которое обеспечивается сочетанным действием эстрадиола и прогестерона. Данные процессы контролируются пульсативной секрецией ГнРг.
2. При использовании любой репродуктивной технологии, предполагающей КСЯ, формируется недостаточность ЛФ. При этом не имеет значения, какой протокол КСЯ применяли.
 - ▶ Мультифолликулярный рост на фоне КСЯ обуславливает сверхфизиологические концентрации эстрадиола в ранней ЛФ, что подавляет секрецию ЛГ и снижает продукцию прогестерона желтым телом.
 - ▶ Механическое повреждение клеток гранулезы при аспирации фолликулов с целью забора ооцитов также приводит к снижению синтеза прогестерона в ЛФ.
 - ▶ Применение аналогов ГнРг (агонистов/антагонистов) нарушает физиологическую пульсативную секрецию ГнРг, необходимую для нормального функционирования желтого тела и образования прогестерона, что в свою очередь приводит к недостаточности ЛФ.
3. Экзогенная поддержка ЛФ в цикле ЭКО при использовании и прогестерона, и ХГЧ ассоциирована с высокими показателями наступления беременности по сравнению с отсутствием поддержки ЛФ.
4. По данным последнего кохрановского обзора, из современных методов лечения недостаточности ЛФ в циклах ВРТ наиболее подходящим являются препараты прогестерона — биоидентичный прогестерон и дидрогестерон.
5. Основным критерий эффективности поддержки ЛФ стимулированного цикла — частота имплантации эмбриона и наступления клинической беременности.

9.4.2. Эффекты прогестерона

Доказано

1. Прогестерон играет важную роль в создании подходящей внутриматочной среды для имплантации эмбриона и сохранения беременности. Он участвует в опосредовании противовоспалительного иммунного ответа на аллогенный плод и индуцировании релаксации гладкой мускулатуры матки.
2. В середине ЛФ прогестерон приводит к децидуальным изменениям эндометрия, что важно для обеспечения имплантации и развития пиноподий на поверхности эпителиальных клеток эндометрия. Пиноподии обеспечивают адгезию бластоцисты в эндометрий матки.
3. Прогестерон регулирует баланс Th1- и Th2-цитокинов. Соотношение цитокинов варьируется: при нормальной беременности превалирует уровень Th2-цитокинов, в то время как при привычном невынашивании повышается уровень Th1-цитокинов.
4. Прогестерон также связан с прогестерон-индуцированным блокирующим фактором (PIBF), который опосредует ответ NK-клеток на трофобласт. Низкий уровень PIBF позволяет прогнозировать угрозу прерывания беременности.
5. Прогестерон ингибирует активность NK-клеток, препятствуя развитию реакции иммунного отторжения плода со стороны материнского организма.
6. Прогестерон увеличивает синтез оксида азота (NO) в эндометрии, что способствует релаксации миометрия.
7. Между миоцитами существуют щелевые контакты, образованные белками-коннексинами при помощи белковых каналов-коннексонов. Щелевые контакты обеспечивают электрическую синхронность в миоцитах и координацию сокращений. Эстрогены активируют образование щелевых контактов, увеличивая синтез коннексинов. Сократительная активность миометрия повышается. Прогестерон предотвращает данные эффекты.
8. В первые 4 дня после забора ооцитов у всех пациенток в циклах ЭКО и ПЭ повышается сократительная активность матки по сравнению с женщинами в естественных циклах (10%). При этом наблюдают обратную корреляцию между частотой маточных сокращений и уровнем прогестерона в сыворотке крови, что подтверждает миорелаксирующий эффект прогестерона.

9.4.3. Методы поддержки лютеиновой фазы

Оптимальный метод поддержки ЛФ должен быть эффективным, вызывать минимальное количество побочных эффектов и быть удобным в применении.

Доказано

1. ХГЧ не имеет никаких преимуществ с точки зрения эффективности, но достоверно увеличивает риск развития СГЯ. Таким образом, применение ХГЧ в поддержке ЛФ нецелесообразно.
2. Прогестерон можно применять перорально, внутримышечно, чрескожно, вагинально, ректально и назально. К часто используемым путям введения относят пероральный, внутримышечный и вагинальный. Все пути введения демонстрируют способность приводить к характерным гистологическим изменениям в эндометрии.

Вагинальный путь введения прогестерона

Доказано

1. Вагинальный путь введения прогестерона — один из наиболее предпочтительных и часто используемых в мире.
2. Различные вагинальные формы прогестерона, включая капсулы, суппозитории, таблетки, вагинальный гель и прочие вагинальные формы, при ВРТ имеют примерно равную эффективность.
3. При сравнении трех вагинальных форм: вагинальный гель прогестерон (Крайнон[▲]) 8% (1–2 раза в день), эндометрин[®] в дозе 100 мг (2–3 раза в день) и прогестерон в капсулах (Утрожестан[▲]) 200 мг (трижды в день) — различий в эффективности поддержки ЛФ в циклах ЭКО не обнаружено.
4. При сравнении эффективности внутримышечного прогестерона в дозе 50 мг/сут, геля прогестерон (Крайнон[▲]) 8% 90 мг ежедневно и геля прогестерон (Крайнон[▲]) 8% 90 мг 2 раза в день пациенткам в циклах ЭКО на следующий день после забора ооцитов статистически значимых различий в показателях наступления беременности, имплантации, случаев прерывания не выявлено. Вагинальный гель может быть альтернативой внутримышечному введению.
5. При сравнении эффективности внутримышечного введения прогестерона на следующий день после забора ооцитов и вагинального геля прогестерон (Крайнон[▲]) 8% через 2 дня после забора ооцитов (более позднее введение объяснялось данными о высокой степени всасывания препарата и хороших результатах исследований, проведенных ранее) результаты были сходными, однако после анкетного опроса большинство пациенток предпочли вагинальный путь введения как наиболее удобный.
6. Некоторые пациентки могут испытывать дискомфорт при вагинальном введении препарата.

НЕ РЕШЕНО

- ▶ Данных об эффективности применения эндометрина[®] в возрастной группе старше 35 лет недостаточно.

Ректальный путь введения

Доказано

1. При ректальном введении пациентки отмечают запоры, метеоризм, вздутие кишечника.
2. Значимых различий в частоте имплантации и наступлении беременности при сравнении вагинальных и ректальных форм не отмечено. В РФ нет зарегистрированных ректальных форм.

Внутримышечный путь введения

Доказано

1. При сравнении эффективности вагинального и внутримышечного пути введения (инъекции прогестерона и ХГЧ) показатели наступления беременности после цикла ЭКО сходные, однако частота осложнений, связанных с СГЯ, в 20 раз выше при использовании ХГЧ.
2. Внутримышечные инъекции прогестерона обеспечивают высокий уровень гормона в крови. Наиболее распространенной формой является

масляный раствор для внутримышечного введения в дозе от 50 до 100 мг ежедневно. Эффективность данной формы подтверждена и сопоставима с вагинальной формой.

3. Внутримышечное введение сопровождается большим числом побочных эффектов: локальная боль, отечность, зуд и другие местные реакции, формирование абсцесса, аллергические реакции, кашель, одышка, ощущение усталости, головокружение, генитальный зуд, повышенный риск гестационного диабета, колебания настроения, головные боли, метеоризм, боль в животе, запор, диарея, тошнота, рвота, боль в суставах, депрессия, снижение либидо, нервозность, сонливость, набухание молочных желез, боль в груди, дизурия, полиурия, инфекция мочевых путей, влагалищные выделения, лихорадка, гриппоподобные симптомы, боль в спине, боль в ногах, нарушения сна, инфекции верхних дыхательных путей, астма, акне.
4. Отмечены случаи эозинофильной пневмонии у здоровых пациентов.
5. Внутримышечные инъекции отличаются неудобством использования, требуют участия второго человека для оказания помощи при введении препарата. Необходимость ежедневных инъекций также неудобна пациентам. По этим причинам внутримышечное введение препарата не рекомендуется в качестве метода первой линии для поддержки ЛФ.

9.4.4. Применение микронизированного прогестерона

Доказано

1. Микронизированный прогестерон — чистый гестаген, близкий по составу к натуральному. Биодоступность при пероральном применении составляет около 10% ввиду первичного метаболизма в печени. Повышение дозы может вызывать ощущение усталости и сонливости у большинства пациенток, при этом не оказывает должного влияния на эндометрий.
2. Вагинальный путь введения предпочтительнее, так как обеспечивает таргетную доставку прогестерона на уровень эндометрия и показал лучшие показатели эффективности в поддержке ЛФ.
3. При сравнении внутримышечного масляного раствора прогестерона в дозе 50 мг/сут и микронизированного прогестерона в вагинальных капсулах 600 мг/сут, разделенных на 3 введения, показатели имплантации и общей частоты рождаемости были выше у пациенток, получавших вагинальный прогестерон, несмотря на значительно более высокие уровни прогестерона в крови у женщин, получавших внутримышечный прогестерон.
4. Безопасная эффективная доза микронизированного прогестерона в вагинальных капсулах составляет 600 мг ежедневно (200 мг 3 раза в день), тогда как 8%-й прогестероновый гель (Крайнон[®]) дает такой же эффект наступления беременности при ежедневном одно- и двукратном введении.

9.4.5. Применение перорального дидрогестерона

Доказано

1. Пероральные формы оптически модифицированного прогестерона (дидрогестерон) применяют в странах Европы и Азии, в отличие от США, где на протяжении десятиков лет в подавляющем большинстве проведенных циклов ЭКО использовался парентеральный путь введения. Пероральная форма по эффективности сходна с вагинальной формой микронизированного прогестерона и внутримышечным введением.

2. Дидрогестерон при пероральном приеме обладает высокой биодоступностью и в процессе метаболизма не приобретает эстрогенные и андрогенные свойства.
3. При сравнении эффективности дидрогестерона с плацебо или постельным режимом частота прерывания беременностей при использовании дидрогестерона ниже.
4. Частота наступления беременности при применении дидрогестерона в дозе 30 мг/сут сопоставима с применением вагинального микронизированного прогестерона в дозе 600 мг/сут.
5. Значительно большее количество пациенток, получавших дидрогестерон, были удовлетворены переносимостью лечения по сравнению с женщинами, получавшими вагинальный прогестерон, у которых наблюдались вагинальные выделения или раздражение перианальной области.
6. При сравнении эффективности, безопасности и переносимости перорального дидрогестерона в суточной дозе 30 мг с эффективностью, безопасностью и переносимостью капсул микронизированного прогестерона в суточной дозе 600 мг для поддержки ЛФ в циклах ЭКО было выявлено, что пероральный прием дидрогестерона сопоставим с интравагинальным применением микронизированного прогестерона в отношении частоты наступления беременностей, определяемых по наличию сердцебиений у плода к 12-й неделе гестации.

Дюфастон® — эффективность и безопасность с позиций доказательной медицины

Дюфастон® (дидрогестерон) в клинической практике используется более 55 лет. Зарегистрирован и применяется более чем в 100 странах мира. Суммарно с апреля 1960 г. более 113 млн женщин принимали дидрогестерон по разным показаниям, из них более 20 млн — во время беременности⁴.

Дидрогестерон — высокоселективный гестаген, активный при пероральном приеме. По своей молекулярной структуре, химическим и фармакологическим свойствам весьма близок к эндогенному прогестерону. Обладает избирательностью действия к прогестероновым рецепторам, что обуславливает метаболическую нейтральность и высокие результаты лечения без подавления овуляции в терапевтических дозах. Применяется при состояниях, обусловленных абсолютной или относительной прогестероновой недостаточностью^{1, 11}.

Дюфастон® на протяжении многих лет успешно применяют при аномальных маточных кровотечениях и дисменорее. По данным крупных международных исследований эффективность в нормализации менструального цикла составляет 97–99%, при этом достигнутые во время терапии улучшения сохраняются у большинства женщин более 6 мес после окончания курса лечения^{2, 3}.

Дидрогестерон широко применяется **для прегравидарной подготовки и лечения бесплодия**, обусловленного недостаточностью лютеиновой фазы при различных заболеваниях^{4, 8}. В дозе 10 мг с 14-го по 25-й день менструального цикла он доказанно способствует подготовке организма к наступлению беременности, в том числе вызывает полноценную секреторную трансформацию эндометрия^{1, 11}. Кроме того, Дюфастон® является гестагеном выбора у пациенток с бесплодием на фоне эндометриоза: при непрерывном приеме с 5-го по 25-й день в дозе 20–30 мг он уменьшает симптомы эндометриоза и не подавляет овуляцию, повышая шансы пациентки забеременеть⁷.

Препараты прогестерона используют **при угрозе прерывания беременности и привычном невынашивании**. Согласно международным рекомендациям ESHRE Дюфастон® — гестаген, который имеет доказательную базу и может быть

назначен для сохранения беременности с самых ранних сроков женщинам с привычным невынашиванием¹². Дюфастон® в 2,1 раза повышает шанс сохранить беременность при угрожающем выкидыше и в 2,4 раза снижает риск невынашивания по сравнению с плацебо или стандартной терапией⁸⁻¹⁰.

В 2017 г. завершилось международное рандомизированное контролируемое исследование LOTUS I, где изучали результаты применения перорального Дюфастона® в дозе 30 мг/сут по сравнению с вагинальным микронизированным прогестероном в дозе 600 мг/сут с целью поддержки лютеиновой фазы в циклах ЭКО. Дюфастон® продемонстрировал высокую эффективность: частота наступления беременности составила 37,6% при использовании Дюфастона® против 33,1% при использовании вагинального прогестерона, а частота живорождений — 34,6% при использовании Дюфастона® против 29,8% при использовании вагинального прогестерона^{5, 6}. Таким образом, дидрогестерон — единственный пероральный гестаген, который продемонстрировал свою **эффективность для поддержки лютеиновой фазы в ЭКО**⁵. Препарат внесен в стандарт специализированной медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (Приказ Минздрава России № 556н) и согласно инструкции назначается по данному показанию в дозе 30 мг/сут, начиная со дня забора яйцеклетки^{11, 13}.

1. Schindler A.E. Progesterational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium // *Maturitas*. 2009 Dec. Vol. 65. Suppl. 1. P. S3–11.
2. Trivedi N., Chauhan N., Vaidya V. // *Gynecol. Endocrinol.* 2016 Mar. Vol. 7. P. 1–5.
3. Podzolkova N., Tatarchuk T., Doshchanova A. et al. Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in routine clinical practice: a multicenter observational study // *Gynecol. Endocrinol.* 2016 Mar. Vol. 32, N3. P. 246–249.
4. Mirza F.G., Patki A., Pexman-Fieth C. Dydrogesterone use in early pregnancy // *Gynecol. Endocrinol.* 2016. Vol. 32, N2. P. 97–106.
5. Tournaye H., Sukhikh G.T., 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.* 2017. Vol. 32, N5. P. 1019–1027.
6. Сухих Г.Т., Баранов И.И., Мельниченко Г.А. и др. Lotus I: Рандомизированное III фазы контролируемое исследование сравнения пероральной формы дидрогестерона и вагинальной формы микронизированного прогестерона для поддержки лютеиновой фазы в циклах экстракорпорального оплодотворения, фокус на субанализ российской популяции // *Акушерство и гинекология*. 2017. № 7. С. 75–95.
7. Шестакова И.Г. Подготовка к беременности пациенток с эндометриозом // *StatusPraesens*. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. №1 [18]. С. 65–72.
8. Carp H.J. Progestogens in the prevention of miscarriage // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2016 Aug 1. Vol. 27, N2. P. 55–62.
9. Kumar A. et al. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial // *Fertility and Sterility*. 2014. Vol. 5. P. 0015–0282.
10. Coomarasamy A. et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages (PROMISE) // *N. Engl. J. Med.* 2015 Nov. 26. Vol. 373, N22. P. 2141–2148.
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон® от 26.07.2017. Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru> доступ 23.11.2017.
12. Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). 154 p. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss.aspx>

13. Стандарт специализированной медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (Приказ Минздрава России № 556н от 30.10.2012 в редакции приказа № 525н от 17.08.2017).

RUDFS180175a от 16.02.2018

На правах рекламы

9.4.6. Этап начала поддержки лютеиновой фазы

Дискуссионно

- ▶ Применение эстрогенов для поддержки ЛФ не улучшает исходы ЭКО/ИКСИ. Добавление перорального эстрогена к прогестерону в качестве поддержки ЛФ в циклах ЭКО не улучшает результаты. Необходимы дальнейшие исследования.

Доказано

1. Введение прогестерона через 3 дня после забора ооцитов приводило к более частому наступлению беременности.
2. При сравнении начала поддержки ЛФ на следующий день после забора ооцитов и через 2 дня после забора ооцитов все исследования имели сходные результаты.

Дискуссионно

Период времени, приемлемый для начала поддержки препаратами прогестерона, включает 24–48 ч с момента забора ооцитов.

9.4.7. Продолжительность поддержки лютеиновой фазы

Дискуссионно

1. Общепринятого консенсуса о продолжительности поддержки ЛФ после КСЯ не существует. Поддержка ЛФ является эффективной вплоть до положительного результата ХГЧ, но последующее продолжение (по результатам ряда последних исследований) не оказывает влияния на число абортов или родов.
2. Данные об эффективности прогестерона на ранних сроках беременности по-прежнему неоднозначны: наряду со сведениями об одинаковой с плацебо частотой прерывания указывается на достоверную отсрочку выкидыша. Практически такое же количество результатов представлено о доказанной пользе прогестерона, применяемого до 12-й нед беременности (H. Carр, 2016).
3. Поддержку ЛФ продолжают вплоть до 12 нед беременности.
4. При сравнении отмены поддержки ЛФ в день положительного результата ХГЧ, через 2 нед после определения ХГЧ и в сроке 10–11 нед различий в частоте прогрессирующих беременностей и частоте самопроизвольных абортов не обнаружено.

5. При сравнении двух групп пациенток в циклах ЭКО после КСЯ, получавших вагинальный микронизированный прогестерон в дозе 600 мг ежедневно, различий по частоте прерывания между пациентками, завершившими прием прогестерона после факта установления беременности и продолжившими прием в течение последующих 3 нед, не выявлено. Из этого следует, что поддержку прогестероном можно безопасно прерывать после положительного результата ХГЧ.

Резюме

Поддержка ЛФ в стимулированном цикле необходима независимо от применяемого протокола КСЯ. Предпочтительнее использовать вагинальный биоидентичный прогестерон или пероральный дидрогестерон. Не следует использовать ХГЧ для поддержки ЛФ в связи с риском СГЯ. Начинать поддержку ЛФ следует не позднее 3-го дня после получения ооцитов и заканчивать ее не ранее положительного теста на ХГЧ.

Литература

1. Боярский К.Ю. Презентация на тему: Особенности лечения бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста. СПб., 2008. URL: www.myshared.ru/slide/191051/
2. Грищенко Н.Г. Поддержка лютеиновой фазы в рамках вспомогательных репродуктивных технологий: теория и практика // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2015. № 2 (38).
3. Клиническая практика в репродуктивной медицине: Руководство для врачей / под ред. В.Н. Локшина, Т.М. Джусубалиевой. Алматы: MedMedia Казахстан, 2015. 416 с.
4. Локшин В.Н., Тайбагарова Ж.Б., Полумисков В.Е., Карибаева Ш.К. Сравнительная характеристика программ ЭКО в зависимости от возраста пациенток // Акушерство, гинекология и перинатология. 2008. № 4 (36). С. 40–44.
5. Руководство по вспомогательным репродуктивным технологиям для врачей и эмбриологов. Сделано в МЦРМ / под ред. В.С. Корсака. М.: СИМК, 2015. 232 с.
6. Тайбагарова Ж.Б. Актуальность проблемы фертильности женщин старше 40 лет: обзор литературы // Вестн. Казахского Нац. мед. ун-та. 2010. № 5. С. 58–62.
7. Фальконе Т., Херд В.В. Репродуктивная медицина и хирургия: пер. с англ. / под ред. Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 948 с.
8. Aboutoraby R., Zamani S., Zarrin Y., Mostafavi F.S. A Survey on main semen parameters in natural pregnancy and intrauterine insemination: are there any significant differences? // Am.J. Mens Health. 2016. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27192715> (date of access January 23, 2017)
9. Alsbjerg B., Polyzos N.P., Elbaek H.O., Povlsen B.B. et al. Increasing vaginal progesterone gel supplementation after frozen-thawed embryo transfer significantly increases the delivery rate // Reprod. Biomed. Online. 2013. Vol. 26, N2. P. 133–137.
10. Anderson K., Niesenblat V., Norman R. Lifestyle factors in people seeking infertility treatment — a review // Aust. N. Z.J. Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 50. P. 8–20.
11. Andronowska A., Chruściel M. Influence of estradiol-17 β and progesterone on nitric oxide (NO) production in the porcine endometrium during first half of pregnancy // Reprod. Biol. 2008. Vol. 8. P. 43–55.
12. Arck P.C., Rucke M., Rose M., Szekeres-Bartho J. et al. Early risk factors for miscarriage: a prospective cohort study in pregnant women // Reprod. Biomed. Online. 2008. Vol. 17. P. 101–113.

13. Arrowsmith S., Kendrick A., Wray S. Drugs acting on the pregnant uterus // *Obstet. Gynecol. Reprod. Med.* 2010. Vol. 20. P. 241–247.
14. Beckers N.G., Macklon N.S., Eijkemans M.J. et al. Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in in vitro fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88, N9. P. 4186–4192.
15. Benward J. Mandatory counseling for gamete donation recipients: ethical dilemmas. Review // *Fertil. Steril.* 2015. Vol. 104, N3. P. 507–512. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.07.1154. Epub 2015 Jul 31.
16. Berkovitz A., Eltes F., Yaari S., Katz N. et al. The morphological normalcy of the sperm nucleus and pregnancy rate of intracytoplasmic injection with morphologically selected sperm // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20, N1. P. 185–190.
17. Bonduelle M., Bergh C., Niklasson A., Palermo G.D. et al. Collaborative Study Group of Brussels, Gothenburg and New York. Medical follow-up study of 5-year-old ICSI children // *Reprod. Biomed. Online.* 2004. Vol. 9. P. 91–101.
18. Bouckaert Y., Robert F., Englert Y. Acute eosinophilic pneumonia associated with intramuscular administration of progesterone as luteal phase support after IVF: case report // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19, N8. P. 1806–1810.
19. Boulet S.L., Mehta A., Kissin D.M., Warner L. et al. Trends in use of and reproductive outcomes associated with intracytoplasmic sperm injection // *JAMA.* 2015. Vol. 313, N3. P. 255–263.
20. Broekmans F.J., Kwee J., Hendriks D.J., Mol B.W. et al. A systematic review of tests predicting ovarianreserve and IVF outcome // *Hum. Reprod. Update.* 2006. Vol. 12. P. 685–718.
21. Broekmans F.J.M., Bancsi L.F.J., Mol B.W.J. et al. The performance of basal FSH in the prediction of poor response and non-pregnancy after IVF: a meta-analysis // *Hum. Reprod.* 2002 (Abstract Book 1: 0–178). P. 63.
22. Broekmans F.J.M., Klinert E. Возраст женщины в ВРТ. Когда остановиться? // *Ginecol. Obstet. Invest.* 2004. Vol. 58. P. 225–234.
23. Bujan L., Le Lannou D., Kunstmann J.M. Anonymity and gamete donation // *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2012. Vol. 40, suppl. 1. P. 8–15. doi: 10.1016/S1297–9589(12)70018–8.
24. Carp H.J. Progestogens in the prevention of miscarriage // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2016. Vol. 27, N2. P. 55–62.
25. Carp H.J. Recurrent miscarriage: genetic factors and assessment of the embryo // *Isr. Med. Assoc. J.* 2008. Vol. 10. P. 229–231.
26. Cassuto N.G., Hazout A., Hammoud I., Balet R. et al. Correlation between DNA defect and sperm-head morphology // *Reprod. Biomed. Online.* 2012. Vol. 24. P. 211–218.
27. Cattapan A.R.J. Good eggs? Evaluating consent forms for egg donation // *Med. Ethics.* 2016. Vol. 42, N7. P. 455–459. doi: 10.1136/medethics-2015–102964. Epub 2016 Mar 7.
28. Chakravarty B.N., Shirazee H.H., Dam P. et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: results of a randomised study // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005. Vol. 97. P. 416–420.
29. Czajkowski K., Sienko J., Mogilinski M., Bros M. et al. Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone // *Fertil. Steril.* 2007. Vol. 87. P. 613–618.
30. Dal Prato L., Bianchi L., Cattoli M., Tarozzi N. et al. Vaginal gel versus intramuscular progesterone for luteal phase supplementation: a prospective randomized trial // *Reprod. Biomed. Online.* 2008. Vol. 16, N3. P. 361–367.

31. Derry S., Loke Y.K. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis // *BMJ*. 2000. Vol. 321. P. 1183–1187.
32. Donation and the Law. [Ngdt.co.uk](http://ngdt.co.uk). Retrieved 5 November 2014.
33. Doody K.J., Schnell V.L., Foulk R.A. et al. Endometrin for luteal phase support in a randomized, controlled, open-label, prospective invitro fertilization trial using a combination of Menopur and Bravelle for controlled ovarian hyperstimulation // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 91, N4. P. 1012–1017.
34. Dyer S., Chambers G.M., de Mouzon J. et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: assisted reproductive technology 2008, 2009 and 2010 // *Hum. Reprod.* 2016. Vol. 31, N7. P. 1588–1609.
35. Egg Donation. Monash IVF. Retrieved 5 November 2014.
36. European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Calhaz-Jorge C., de Geyter C., Kupka M.S., de Mouzon J. et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE.
37. Fanchin R., Ayoubi J.M., Olivennes F., Righini C. et al. Hormonal influence on the uterine contractility during ovarian stimulation // *Hum. Reprod.* 2000. Vol. 15. P. 90–100.
38. Farhi J., Weissman A., Steinfeld Z. Estradiol supplementation during the luteal phase may improve the pregnancy rate in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles // *Fertil. Steril.* 2000. Vol. 73, N4. P. 761–766.
39. Fatemi H.M., Popovic-Todorovic B., Papanikolaou E., Donoso P. et al. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles // *Hum. Reprod. Update.* 2007. Vol. 13, N6. P. 581–590.
40. Fauser B.C., Devroey P. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and luteal phase consequences // *Trends Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 14, N5. P. 236–242.
41. Fertility treatment bans in Europe draw criticism. Fox News. 2012–04–13. Jump up to: Germany's Egg Donation Prohibition Is Outdated, Experts Say — Germany — DW.DE — 12.12.2007. Retrieved 5 November 2014.
42. Financial compensation of oocyte donors (PDF). Asrm.org. Retrieved 5 November 2014.
43. Ganesh A., Chakravorty N., Mukherjee R., Goswami S. et al. Comparison of oral dydrogesterone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical study // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95, N6. P. 1961–1965.
44. Germond M., Capelli P., Bruno G., Vesnaver S. et al. Comparison of the efficacy of two formulations of micronized progesterone (Ellios and Utrogestan) used as luteal phase support fertilization // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 77, N2. P. 313–317.
45. Ghaffari F., Sadatmahalleh S.J., Akhoond M.R., Eftekhari Yazdi P. et al. Evaluating The Effective Factors in Pregnancy after Intrauterine Insemination: a retrospective study // *Int. J. Fertil. Steril.* 2015. Vol. 9, N3. P. 300–308.
46. Gizzo S., Noventa M., Quaranta M., Venturella R. et al. New frontiers in human assisted reproduction from research to clinical practice: several considerations (review) // *Mol. Med. Rep.* 2016. Vol. 14, N5. P. 4037–4041. doi: 10.3892/mmr.2016.5749. Epub 2016 Sep 19.
47. Glicher N., Barad D. Unexplained infertility: dose it really exist? // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. P. 1951–1955.
48. Golombok S., Blake L., Casey P., Roman G., Jadva V.J. Children born through reproductive donation: a longitudinal study of psychological adjustment // *J. Child Psychol. Psychiatry.* 2013. Vol. 54, N6. P. 653–660. doi: 10.1111/jcpp.12015. Epub 2012 Nov 23.
49. Greenwood D.C., Alwan N., Boylan S., Cade J.E. et al. Caffeine intake during pregnancy, late miscarriage and stillbirth // *Eur. J. Epidemiol.* 2010. Vol. 25. P. 275–280.

50. Hansen M., Bower C., Milne E., de Klerk N. et al. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects—a systematic review // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. P. 328–338.
51. Heijnen E.M., Klinkert E.R., Schmoutziguer A.P., Eijkemans M.J. et al. Prevention of multiple pregnancies after IVF in women 38 and older: a randomized study // *Reprod. Biomed. Online.* 2006. Vol. 13, N3. P. 386–393.
52. Hubayter Z.R., Muasher S.J. Luteal supplementation in in vitro fertilization: more questions than answers // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 89, N4. P. 749–758.
53. Indekeu A., Dierickx K., Schotsmans P., Daniels K.R. et al. Factors contributing to parental decision-making in disclosing donor conception: a systematic review // *Hum. Reprod. Update.* 2013. Vol. 19, N6. P. 714–733. PMID23814103. doi: 10.1093/humupd/dmt018.
54. Iwase A., Ando H., Toda S. et al. Oral progestogen versus intramuscular progesterone for luteal support after assisted reproductive technology treatment: a prospective randomized study // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2008. Vol. 277, N4. P. 319–324.
55. Kahraman S., Karagozoglu S.H., Karlikaya G. The efficiency of progesterone vaginal gel versus intramuscular progesterone for luteal phase supplementation in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: a prospective clinical trial // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 94, N2. P. 761–763.
56. Keehn J., Howell E., Sauer M.V., Klitzman R.J. How agencies market egg donation on the Internet: a qualitative study // *Law Med. Ethics.* 2015. Vol. 43, N3. P. 610–618. doi: 10.1111/jlme.12303.
57. Khalaf U., Sheward V., Wheeler M. Correlation between serum levels of LH, oestradiol, and inhibin A and inhibin B and outcome of ovarian stimulation for IVF using pure FSH following pituitary down-regulation with mid-luteal GnRH agonist // *Hum. Reprod* 2001. Vol. 16 (Abstract Book 1: P-123). P. 150.
58. Khrouf M., Slimani S., Razgallah M. et al. Progesterone for luteal phase support in in vitro fertilization: comparison of vaginal and rectal pessaries to vaginal capsules: a randomized controlled study // *Women's Health.* 2016. Vol. 9. P. 43–47 doi:10.4137/CMWH.S32156.
59. Kolibianakis E.M., Venetis C.A., Papanikolaou E.G., Diedrich K. et al. Estrogen addition to progesterone for luteal phase support in cycles stimulated with GnRH analogues and gonadotrophins for IVF: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod.* 2008. Vol. 23, N6. P. 1346–1354.
60. Kozer E., Moldovan Costei A., Boskovic R., Nulman I. et al. Effects of aspirin consumption during pregnancy on pregnancy outcomes: meta-analysis // *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.* 2003. Vol. 68. P. 70–84.
61. Lacamara C., Ortega C., Villa S., Pommer R. et al. Are children born from singleton pregnancies conceived by ICSI at increased risk for congenital malformations when compared to children conceived naturally? A systematic review and meta-analysis // *JBRA Assist. Reprod.* 2017. Vol. 21, N3. P. 251–259. doi: 10.5935/1518–0557.20170047.
62. Lam P.M. et al. Effects of early luteal-phase vaginal progesterone supplementation on the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer // *Gynecol. Endocrinol.* 2008. Vol. 24, N12. P. 674–680.
63. Laufer N., Simon A., Samueloff A., Yaffe H. et al. Successful spontaneous pregnancies in women older than 45 years // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81, N5. P. 1328–1332.
64. Levine H. Luteal support in IVF using the novel vaginal progesterone gel Crinone 8%: results of an open-label trial in 1184 women from 16 US centers // *Fertil. Steril.* 2000. Vol. 74, N4. P. 836–837.
65. Li Y., Lin H., Cao J. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. P. 116–123.
66. Lin H., Li Y., Li L. et al. Oral oestradiol supplementation as luteal support in IVF/ICSI cycles: a prospective, randomized controlled study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013. Vol. 167, N2. P. 171–175.

67. Loverro G., Mei L., Nesca A. et al. FSH as a test of ovarian reserve before ovulation induction in IVF // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17 (Abstract Book 1: P-407). P. 139.
68. Maged A.M., Al-Inany H., Salama K.M., Souidan I.I. et al. Endometrial scratch injury induces higher pregnancy rate for women with unexplained infertility undergoing IUI with ovarian stimulation: a randomized controlled trial // *Reprod. Sci.* 2016. Vol. 23, N2. P. 239–243.
69. Massaro P.A., MacLellan D.L., Anderson P.A., Romao R.L. Does intracytoplasmic sperm injection pose an increased risk of genitourinary congenital malformations in offspring compared to in vitro fertilization? A systematic review and meta-analysis // *J. Urol.* 2015. Vol. 193. P. 1837–1842.
70. Michnova L., Dostal J., Kudela M., Hamal P. et al. Vaginal use of micronized progesterone for luteal support. A randomized study comparing Utrogestan and Crinone 8% // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub.* 2017. Vol. 161, N1. P. 86–91.
71. Mirza F.G., Patki A., Pexman-Fieth C. Dydrogesterone use in early pregnancy // *Gynecol. Endocrinol.* 2016. Vol. 32, N2. P. 97–106.
72. Mitra A., Chakraborty B., Mukhopadhyay D., Pal M. et al. Effect of smoking on semen quality, FSH, testosterone level, and CAG repeat length in androgen receptor gene of infertile men in an Indian city // *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2012. Vol. 58. P. 255–262.
73. Mourad S.M., Hermens R.P.V.G., Nelen W.L.D.M. et al. Guideline-based development of quality indicators of subfertility care // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22, N10. P. 2665–2672.
74. Ng Y., Chan C.C.W., Tang O.S., Ho P.C. A randomized comparison of side effects and convenience between Cyclogest suppositories and Endometrin tablets used for luteal phase support treatment // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2007. Vol. 131, N2. P. 182–188.
75. Niinimäki M., Suikkari A.M., Mäkinen S., Söderström-Anttila V. et al. Elective single-embryo transfer in women aged 40–44 years // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28, N2. P. 331–335. doi: 10.1093/humrep/des399. Epub 2012 Nov 22.
76. Nyboe Andersen A., Popovic-Todorovic B., Schmidt K.T. Progesterone supplementation during early gestations after IVF or ICSI has no effect on the delivery rates: a randomized controlled trial // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17, N2. P. 357–361.
77. Palermo G.D., Neri Q.V., Rosenwaks Z. Safety of intracytoplasmic sperm injection // *Methods Mol. Biol.* 2014. Vol. 1154. P. 549–562.
78. Patki A., Pawar V.C. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone // *Gynecol. Endocrinol.* 2007. Vol. 23, suppl. 1. P. 68–72.
79. Pelinck M.J., Hoek A., Simons A.H.M., Heineman M.J. Efficacy of natural cycle IVF: a review of the literature // *Hum. Reprod. Update.* 2002. Vol. 8, N2. P. 129–139.
80. Pennings G., de Mouzon J., Shenfield F., Ferraretti A.P. et al. Socio-demographic and fertility-related characteristics and motivations of oocyte donors in eleven European countries // *Hum. Reprod.* 2014. Vol. 29, N5. P. 1076–1089. doi: 10.1093/humrep/deu048. Epub 2014 Mar 13.
81. Phy J.L., Weiss W.T., Weiler C.R., Damario M.A. Hypersensitivity to progesterone-in-oil after in vitro fertilization and embryo transfer // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 80, N5. P. 1272–1275.
82. Polyzos N.P., Messini C.I., Papanikolaou E.G. et al. Vaginal progesterone gel for luteal phase support in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 94, N6. P. 2083–2087.
83. Pritts E.A., Atwood A.K. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17, N9. P. 2287–2299.
84. Proctor A., Hurst B.S., Marshburn P.B. Effect of progesterone supplementation in early pregnancy on the pregnancy outcome after in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 85, N5. P. 1550–1552.

85. Propst A.M., Hill J.A., Ginsburg E.S. A randomized study comparing Crinone 8% and intramuscular progesterone supplementation in in vitro fertilization-embryo transfer cycles // *Fertil. Steril.* 2001. Vol. 76, N6. P. 1144–1149.
86. Raghupathy R., Makhseed M., Azizieh F., Omu A. et al. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion // *Hum. Reprod.* 2000. Vol. 15. P. 713–718.
87. Retzlöff M.G., Hornstein M.D. Is intracytoplasmic sperm injection safe? // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 80. P. 851–859.
88. Rooij I.A.J., De Jong E., Broecmans F.J.M. et al. Pregnancies in general infertility population with elevated FSH concentrations // *Hum. Reprod.* 2001. Vol. 16 (Abstract Book 1: P-206). P. 180–181.
89. Rubin L.R., de Melo-Martin I., Rosenwaks Z., Cholst I.N. Once you're choosing, nobody's perfect: is more information necessarily better in oocyte donor selection? // *Reprod. Biomed. Online.* 2015. Vol. 30, N3. P. 311–318. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.11.017. Epub 2014 Dec 16.
90. Salehpour S., Tamimi M., Saharkhiz N. Comparison of oral dydrogesterone with suppository vaginal progesterone for luteal-phase support in in vitro fertilization (IVF): a randomized clinical trial // *Iran J. Reprod. Med.* 2013. Vol. 11, N11. P. 913–918.
91. Schindler A.E. First trimester endocrinology: consequences for diagnosis and treatment of pregnancy failure // *Gynecol. Endocrinol.* 2004. Vol. 18. P. 51–57.
92. Schindler A.E. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium // *Maturitas.* 2009. Vol. 65. P. 3–11.
93. Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R., Huber J. et al. Classification and pharmacology of progestins // *Maturitas.* 2008. Vol. 61. P. 171–180.
94. Serour G.I. Ethical issues in human reproduction: Islamic perspectives. Review // *Gynecol. Endocrinol.* 2013. Vol. 29, N11. P. 949–952. doi: 10.3109/09513590.2013.825714. Epub 2013 Sep 4.
95. Shalev C., Moreno A., Eyal H., Leibel M. et al. Ethics and regulation of inter-country medically assisted reproduction: a call for action // *Isr. J. Health Policy Res.* 2016. Vol. 5. P. 59.
96. Sharma R. et al. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013. Vol. 11. P. 66.
97. Sorouri Z.Z., Shomali R.R., Pourmarzi D. Single versus double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles: a randomized trial // *Arch. Iran Med.* 2016. Vol. 19, N7. P. 465–469.
98. Szekeres-Bartho J., Barakonyi A., Par G. et al. Progesterone as an immunomodulatory molecule // *Int. Immunopharmacol.* 2001. Vol. 1. P. 1037–1048.
99. Tarlatzis B.C., Zepiridis L., Grimbizis G., Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulin for IVF: a systematic review // *Hum. Reprod. Update.* 2003. Vol. 9. P. 61–76.
100. Tavaniotou A., Devroey P. Luteal hormonal profile of oocyte donors stimulated with a GnRH antagonist compared with natural cycles // *Reprod. Biomed. Online.* 2006. Vol. 13, N3. P. 326–330.
101. te Velde S.J., Van der Aa N., Boomsma D.I., Van Someren E.J.W. et al. Genetic and environmental influences on individual differences in sleep duration during adolescence // *Twin Res. Hum. Genet.* 2013. Vol. 16, N6. P. 1015–1025.
102. Tijon-Kon-Fat R.I., Tajik P., Custers I.M., Bossuyt P.M. et al. Can we identify subfertile couples that benefit from immediate in vitro fertilisation over intrauterine insemination? // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016. Vol. 202. P. 36–40.
103. Tincani A., Branch D.W., Levy R.A. et al. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome // *Lupus.* 2003. Vol. 12. P. 524–529.

104. Tomic V., Tomic J., Klaic D.Z. et al. Oral dydrogesterone versus vaginal progesterone gel in the luteal phase support: randomized controlled trial // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015. Vol. 186. P. 49–53.
105. Toner J.P. The luteal phase: luteal support protocols // *Textbook of Assisted Reproductive Techniques*. 2nd ed. /eds D.K. Gardner, A. Weissman, C.M. Howles. London: Taylor and Francis. 2004. P. 639–650.
106. Tournaye H., Sukhikh G.T., 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.* 2017. Vol. 32, N5. P. 1019–1027.
107. Vaisbuch E., de Ziegler D., Leong M., Weissman A. et al. Luteal-phase support in assisted reproduction treatment: real-life practices reported worldwide by an updated website-based survey // *Reprod. Biomed. Online*. 2014. Vol. 28, N3. P. 330–335.
108. Van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C., Kremer J.A. et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Vol. 10. CD009154.
109. Veysman B., Vlahos I., Oshva L. Pneumonitis and eosinophilia after in vitro fertilization treatment // *Ann. Emerg. Med.* 2006. Vol. 47, N5. P. 472–475.
110. Vichinsartvichai P., Siriphadung S., Traipak K., Pronrungrueng P. et al. The influence of women age and successfulness of intrauterine insemination (IUI) cycles // *J. Med. Assoc. Thai.* 2015. Vol. 98, N9. P. 833–838.
111. Wilkinson S. Is the HFEA's policy on compensating egg donors and egg sharers defensible? // *Med. Law Rev.* 2013. Vol. 21, N2. P. 173–212. doi: 10.1093/medlaw/fws027. Epub 2012 Oct 18.
112. Williams S.C., Oehninger S., Gibbons W.E., Van Cleave W.C. et al. Delaying the initiation of progesterone supplementation results in decreased pregnancy rates after in vitro fertilization: a randomized, prospective study // *Fertil. Steril.* 2001. Vol. 76, N6. P. 1140–1143.
113. Yanushpolsky E., Hurwitz S., Greenberg L., Racowsky C. et al. Crinone vaginal gel is equally effective and better tolerated than intramuscular progesterone for luteal phase support in in vitro fertilization-embryo transfer cycles: a prospective randomized study // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 94, N7. P. 596–2599.
114. Yanushpolsky E.H. Luteal phase support in in vitro fertilization // *Semin. Reprod. Med.* 2015. Vol. 33, N2. P. 118–127.
115. Yue C., Yang Y., Song J., Alfranca G. et al. Mitochondria-targeting near-infrared light-triggered thermosensitive liposomes for localized photothermal and photodynamic ablation of tumors combined with chemotherapy // *Nanoscale*. 2017 Jul 25. doi: 10.1039/c7nr02193c.
116. Zarinara A., Zeraati H. Models predicting success of infertility treatment: a systematic review // *J. Reprod. Infertil.* 2016. Vol. 17, N2. P. 68–81.
117. Zarutskie P.W., Phillips J.A. A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 92, N1. P. 163–169.
118. Zhang D., Keilty D., Zhang Z.F., Chian R.C. Mitochondria in oocyte aging: current understanding // *Facts Views Vis. Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 9, N1. P. 29–38.