

Клинические рекомендации

Женское бесплодие

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: N97, N97.0, N97.1, N97.2, N97.3, N97.4, N97.8, N97.9

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: **20..**

Разработчик клинических рекомендаций:

- ООО «Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ)»
- ООО «Российская ассоциация репродукции человека (РАРЧ)»

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний/), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	9
2.1 Жалобы и анамнез	9
2.2 Физикальное обследование	10
2.3 Лабораторные диагностические исследования	11
2.4 Инструментальные диагностические исследования	19
2.5 Иные диагностические исследования.....	22
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	24
3.1 Немедикаментозные методы лечения бесплодия.....	24
3.2 Медикаментозные методы лечения бесплодия	25
3.3 Хирургические методы лечения бесплодия.....	25
3.4 Вспомогательные репродуктивные технологии.....	26
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	35

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	36
5.1 Рекомендации по исключению факторов риска для профилактики осложнений беременности	36
5.2. Рекомендации по профилактике осложнений ВРТ	38
6. Организация оказания медицинской помощи	40
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	40
Критерии оценки качества медицинской помощи	41
Список литературы.....	41
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	68
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	71
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	74
Приложение Б. Алгоритмы действия врача.....	77
Приложение В. Информация для пациента	78

Список сокращений

аГнРГ	агонисты гонадотропин-рилизинг гормона
АМГ	антимюллеров гормон
антГнРГ	антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВМИ	внутриматочная инсеминация
ВРТ	вспомогательные репродуктивные технологии
ГСГ	гистеросальпингография
E ₂	эстрадиол
ИКСИ	инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита
ИМТ	индекс массы тела
КАФ	количество антральных фолликулов
ЛГ	лютеинизирующий гормон
МРТ	магнитно-резонансная томография
ПГТ	преимплантационное генетическое тестирование
ПГТ-А	преимплантационное генетическое тестирование эмбрионов на анеуплоидии
ПГТ-М/СП	преимплантационное генетическое тестирование эмбрионов на моногенные заболевания или структурные хромосомные перестройки
ПНЯ	преждевременная недостаточность яичников
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПЭ	перенос эмбриона(ов) в полость матки
СГЯ	синдром гиперстимуляции яичников
СПКЯ	синдром поликистозных яичников
ТВП	трансвагинальная пункция яичников
ТТГ	тиреотропный гормон
ТЭО	тромбоэмболические осложнения
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	хорионический гонадотропин человека
ЧНБ	частота наступления беременности
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение

Термины и определения

Бесплодие - заболевание, характеризующееся невозможностью достичь клинической беременности после 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции вследствие нарушения способности субъекта к репродукции, либо индивидуальной, либо совместно с его/ее партнером.

Биохимическая беременность - беременность, диагностированная только путем определения бета-ХГЧ в сыворотке крови или в моче.

Внутриматочная инсеминация - процедура, во время которой обработанная в лабораторных условиях сперма вводится в полость матки с целью достижения беременности.

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) - все манипуляции *in vitro* с ооцитами, сперматозоидами или эмбрионами человека с целью репродукции. Эти вмешательства включают в себя: ЭКО, ПЭ, ИКСИ, биопсию эмбриона, ПГТ, вспомогательный хетчинг, криоконсервацию гамет и эмбрионов, донорство спермы, ооцитов и эмбрионов, циклы с ПЭ женщине, вынашивающей беременность.

Вторичное бесплодие – состояние, при котором у женщины в прошлом были беременности, однако в течение года регулярной половой жизни без предохранения зачатие более не происходит.

Женское бесплодие – неспособность женщины к зачатию в течение 1 года регулярной половой жизни без контрацепции.

Индукция овуляции - фармакологическая терапия у женщин с ановуляцией или олигоовуляцией с целью формирования нормальных овуляторных циклов.

Клиническая беременность - беременность, диагностированная путем визуализации при ультразвуковом исследовании одного или более плодных яиц, или наличия достоверных клинических признаков беременности. Кроме маточной беременности, термин включает клинически подтвержденную эктопическую беременность.

Криоконсервация - процесс медленного замораживания или витрификации для сохранения биологического материала (например, гамет, зигот, эмбрионов на стадии дробления, бластоцист или ткани гонад) при экстремально низких температурах.

Мужское бесплодие – неспособность половых клеток зрелого мужского организма к оплодотворению.

Овариальная стимуляция/стимуляция яичников (ОС) - фармакологическая терапия с целью индуцировать развитие фолликулов в яичниках.

Первичное бесплодие – состояние, при котором у женщины не было ни одной беременности, несмотря на регулярную половую жизнь в течение года без применения контрацептивных средств.

Перенос эмбриона(ов) (ПЭ) - введение в полость матки эмбриона на любой стадии его развития с 1 по 7 день после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО/ ИКСИ), или размороженного эмбриона после криоконсервации.

Преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) - тест, выполняемый для анализа ДНК ооцитов (полярных телец) или эмбрионов (на стадии дробления или бластоцисты) для определения генетических аномалий. Он включает: ПГТ на анеуплоидии (ПГТ-А); ПГТ на моногенные заболевания/дефекты одного гена (ПГТ-М); и ПГТ на хромосомные структурные перестройки (ПГТ-СП).

Синдром гиперстимуляции яичников - чрезмерный системный ответ на стимуляцию яичников, характеризующийся широким спектром клинических и лабораторных проявлений. Может быть классифицирован как легкий, умеренный или тяжелый, в соответствии со степенью напряженности асцита, увеличения яичников и дыхательных, гемодинамических и метаболических осложнений.

Частота наступления клинической беременности - количество клинических беременностей на 100 начатых циклов, циклов с пункцией фолликулов или циклов с переносом эмбриона. При предоставлении данных о частоте наступления клинической беременности необходимо указывать, относительно каких циклов она рассчитана (на начатые циклы, на циклы с пункцией фолликулов или на циклы с переносом эмбриона).

Частота родов живым ребенком - количество родов, которые закончились рождением хотя бы одного живого ребенка в расчете на 100 начатых циклов, циклов с пункцией фолликулов или циклов с переносом эмбриона. При представлении частоты родов необходимо указывать, относительно каких циклов она рассчитана (на начатые циклы, на циклы с пункцией фолликулов или на циклы с переносом эмбриона).

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) - последовательность манипуляций, включающая экстракорпоральное оплодотворение ооцитов. Оно включает традиционную инсеминацию *in vitro* и ИКСИ.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Женское бесплодие – неспособность женщины к зачатию в течение 1 года регулярной половой жизни без контрацепции.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Женское бесплодие возникает вследствие различных патологических процессов в репродуктивной системе женщины. Этиологические и патогенетические факторы бесплодия целесообразно рассматривать в контексте его различных форм.

Способность к зачатию снижается почти в 2 раза у женщин в возрасте после 30 лет по сравнению с женщинами 20 лет и значительно уменьшается после 35 лет [1].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В России частота бесплодных браков колеблется от 17,2% до 24% в различных регионах [2], [3], [4], [5].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

№97. Женское бесплодие (включены: неспособность забеременеть, стерильность женская); (исключены: относительное бесплодие).

№97.0. Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции.

№97.1. Женское бесплодие трубного происхождения (связанное с врожденной аномалией маточных труб или трубной непроходимостью).

№97.2. Женское бесплодие маточного происхождения (связанное с врожденной аномалией матки, дефектами имплантации яйцеклетки).

№97.3. Женское бесплодие цервикального происхождения.

№97.4 Женское бесплодие, связанное с мужскими факторами.

№97.8. Другие формы женского бесплодия.

№97.9 Женское бесплодие неуточненное.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация бесплодия соответствует кодам Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.

Также женское бесплодие классифицируется на первичное и вторичное бесплодие.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

См. раздел 2.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики¹

Критерии установления диагноза:

Женское бесплодие диагностируется при жалобе пациентки в возрасте <35 лет на неспособность к зачатию в течение 1 года, пациентки в возрасте ≥35 лет на неспособность к зачатию в течение 6 месяцев, регулярной половой жизни без контрацепции [6], [7], [8], [9].

2.1 Жалобы и анамнез

Сбор анамнеза должен включать следующие данные пациентки:

- наличие жалоб (длительность бесплодия, наличие и характер болей, и др.),
- возраст,
- наличие профессиональных вредностей,
- наличие вредных привычек (курение, алкоголь, наркотические препараты),
- семейный анамнез (указание на наличие у родственников 1-й линии таких заболеваний как, сахарный диабет, тромбоэмболические осложнения (ТЭО), гипертоническая болезнь, психические заболевания, акушерские и перинатальные осложнения),
- характер менструаций (возраст менархе, длительность и регулярность менструального цикла, продолжительность менструального кровотечения, болезненность),
- характер половой жизни: в каком возрасте началась, какой брак по счету, его продолжительность, особенности сексуальной жизни (либидо, оргазм, частота половых контактов, болезненность полового акта – диспареуния), количество половых партнеров;
- предыдущие методы контрацепции;
- акушерский анамнез (число беременностей и родов в анамнезе и их исход, наличие осложнений беременности, родов и/или аборт, весоростовые показатели и состояние здоровья рожденных детей, способ достижения беременности - самопроизвольная беременность или беременность в результате ВРТ),

¹ Рекомендации относятся ко всем пациенткам с бесплодием, если не указано иное.

- перенесенные и имеющиеся гинекологические заболевания, оперативные вмешательства на органах малого таза,
- перенесенные и имеющиеся соматические заболевания (в частности, детские инфекции, заболевания сердечно-сосудистой системы, заболевания почек, эндокринные заболевания, аллергические заболевания, ТЭО и др.),
- наличие травм, оперативных вмешательств и переливаний крови в анамнезе,
- аллергические реакции,
- принимаемые лекарственные препараты,
- возраст и состояние здоровья мужа/партнера, его группа крови и резус-фактор, наличие у него профессиональных вредностей и вредных привычек.

Жалобы пациентки с бесплодием

Пациентка <35 лет предъявляет жалобы на отсутствие беременности в течение 1 года регулярной половой жизни без контрацепции, пациентка ≥35 лет предъявляет жалобы на отсутствие беременности в течение 6 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции.

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендовано провести общий осмотр пациентки [10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: Общий осмотр включает оценку: типа телосложения, типа распределения подкожной жировой клетчатки, состояния кожных покровов и видимых слизистых, степени и типа оволосения.

- Рекомендовано провести пальпацию молочных желез пациентки [10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: Пальпация молочных желез проводится с целью оценки степени развития молочных желез и скрининга рака молочной железы.

- Рекомендовано измерить массу тела, рост и рассчитать ИМТ (масса тела в кг / рост в м²) пациентки [10], [11].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарий: Как избыточная, так и недостаточная масса тела ассоциирована с бесплодием.

- Рекомендовано провести гинекологический осмотр пациентки [10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: Гинекологический осмотр включает визуальный осмотр наружных половых органов, осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануальное влагалищное исследование с определением размеров, консистенции, подвижности и болезненности матки, и придатков матки.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- С целью уточнения причины бесплодия рекомендовано направлять пациентку на микроскопическое исследование влагалищных мазков [12].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарий: Нарушение флоры влагалища ассоциировано с бесплодием и увеличивает риск самопроизвольного выкидыша. При выявлении нарушения флоры влагалища возможно направлять пациентку на определение ДНК *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Lactobacillus spp.* и общего количества бактерий во влагалищном отделяемом методом ПЦР и молекулярно-биологическое исследование отделяемого женских половых органов на условно-патогенные генитальные микоплазмы (*Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*).

- С целью уточнения причины бесплодия рекомендовано направлять пациентку на молекулярно-биологическое исследование отделяемого слизистых оболочек женских половых органов на возбудители инфекций, передаваемых половым путем (*Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*) [13], [14].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарий: Наличие возбудителей инфекций, передаваемых половым путем ассоциировано с бесплодием и увеличивает риск самопроизвольного выкидыша в программах ВРТ.

- С целью уточнения причины бесплодия рекомендовано направлять пациентку с нарушением менструального цикла на исследование уровня ФСГ в сыворотке крови, исследование уровня ЛГ в сыворотке крови и исследование уровня общего Е₂ в крови на 2-5 день менструального цикла [10], [15], [16].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарий: В структуре эндокринного бесплодия частота нормогонадотропной нормоэстрогенной ановуляции составляет примерно 85% (частота в популяции - 8-13%) [15], частота гипергонадотропной гипоэстрогенной ановуляции - 5% (распространенность в популяции - 1-2%) [10], частота гипогонадотропной гипоэстрогенной ановуляции - 10% (распространенность в популяции -3-5%) [16].

- С целью уточнения причины бесплодия рекомендовано направлять пациентку на исследование уровня пролактина в крови на 2-5 день менструального цикла [17], [18], [19].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарий: Распространенность гиперпролактинемии у женщин составляет 90 случаев на 100 000 с пиком распространенности в возрасте 25–34 лет. В структуре эндокринного бесплодия гиперпролактинемия может достигать 20%.

- С целью уточнения причины бесплодия рекомендовано направлять пациентку на исследование уровня ТТГ и определение содержания антител к тиреопероксидазе в крови [17], [22].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарий: Определение уровня ТТГ проводится с целью раннего выявления и терапии гипо- или гипертиреоза. Референсное значение уровня ТТГ у женщины составляет <4,0 мЕд/л [23]. Повышенный уровень аутоантител

ассоциирован с нарушением функции щитовидной железы, бесплодием и осложнениями беременности.

- С целью уточнения причины бесплодия рекомендовано направлять пациентку с нарушением менструального цикла и/или признаками гирсутизма на исследование уровня свободного тестостерона в крови на 2-5 день менструального цикла [24, 25].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 2).

- С целью уточнения причины бесплодия рекомендовано направлять пациентку на установление наличия овуляции путем исследования уровня прогестерона в крови через 5-7 дней после предполагаемой овуляции или за 5-7 дней до предполагаемой менструации, или путем использования мочевого теста на овуляцию, позволяющего исследовать уровень ЛГ в моче [26], [27].
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3).

Комментарии: Уровень прогестерона >10 нмоль/мл может подтверждать факт произошедшей овуляции. Коммерческие тесты идентифицируют пик ЛГ за 1-2 дня до овуляции и помогают определить период времени с максимальной вероятностью зачатия, соответствующий дню положительного теста и последующим двум дням.

- С целью уточнения причины бесплодия рекомендовано направлять партнера пациентки на проведение спермограммы [28], [29].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: В рамках обследования бесплодной пары обследование мужчин проводит врач-уролог, руководствуясь клиническими рекомендациями общества урологов. Обследование мужчин должно предшествовать обследованию женщины, поскольку фертильный статус мужчины может влиять на выбор тактики лечения, включая применение ВРТ или ВМИ, и его результат [30], [31], [32].

- С целью уточнения причины бесплодия не рекомендовано направлять пациентку на проведение посткоитального теста [33].
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности

доказательств - 2).

Комментарий: Данный тест основан на взаимодействии цервикальной слизи и спермы *in vitro*. Убедительные данные о связи его результатов с наступлением беременности отсутствуют.

- С целью подготовки к программе ВРТ рекомендовано направлять пациентку на исследование уровня антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека-1/2 (далее – ВИЧ) и антигена р24 (*Human immunodeficiency virus HIV 1/2 + Agr24*) в крови [34], [35, 36].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарий: Согласно пункту 4.3. санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ инфекции», стандартным методом лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции служит одновременное определение антител к ВИЧ 1,2 и антигена р24/25 ВИЧ с помощью диагностических тестов ИФА и ИХЛА [37]. При выявлении инфекции пациентка должна быть направлена в Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями для подтверждения/исключения диагноза.

- С целью подготовки к программе ВРТ рекомендовано направлять пациентку на определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови или определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови [38, 39].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарий: При выявлении инфекции пациентка должна быть направлена на консультацию к врачу-инфекционисту для подтверждения/исключения диагноза.

- С целью подготовки к программе ВРТ рекомендовано направлять пациентку на определение суммарных антител классов М и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С (*Hepatitis C virus*) в крови [40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: При выявлении инфекции пациентка должна быть направлена на консультацию к врачу-инфекционисту для подтверждения/исключения диагноза.

- С целью подготовки к программе ВРТ рекомендовано направлять пациентку на определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови [41, 42].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: При выявлении инфекции пациентка должна быть направлена на консультацию к врачу-дерматовенерологу для подтверждения/исключения диагноза.

- С целью подготовки к программе ВРТ рекомендовано направлять пациентку на определение антител класса G (IgG) и класса M (IgM) к вирусу краснухи (*Rubella virus*) в крови [43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: При отсутствии или недостаточном уровне иммуноглобулинов класса G показана вакцинация с планированием беременности не ранее, чем через 3 месяца после вакцинации согласно инструкции к применению вакцины.

- С целью подготовки к программе ВРТ не рекомендовано направлять пациентку на определение антител классов M, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (*Cytomegalovirus*) в крови [44, 45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: Данное исследование имеет низкую специфичность, большую долю ложноположительных результатов и, как следствие, приводит к необоснованной терапии ЦМВ-инфекции. Этиотропная терапия и профилактика внутриутробной передачи ЦМВ-инфекции отсутствует.

- С целью подготовки к программе ВРТ не рекомендовано направлять пациентку на определение антител к вирусу простого герпеса (*Herpes simplex virus*) в крови вне зависимости от наличия или отсутствия симптомов рецидивирующей ВПГ-инфекции в анамнезе [46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: Данное исследование имеет низкую специфичность, большую долю ложноположительных результатов и, как следствие, приводит к необоснованной терапии ВПГ-инфекции.

- С целью подготовки к программе ВРТ рекомендовано направлять пациентку на микроскопическое исследование влагалищных мазков [12].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарий: Нарушение флоры влагалища ассоциировано с бесплодием и увеличивает риск самопроизвольного выкидыша в программах ВРТ. При выявлении нарушения флоры влагалища возможно направлять пациентку на определение ДНК *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Lactobacillus spp.* и общего количества бактерий во влагалищном отделяемом методом ПЦР и молекулярно-биологическое исследование отделяемого женских половых органов на условно-патогенные генитальные микоплазмы (*Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*).

- С целью подготовки к программе ВРТ рекомендовано направлять пациентку на молекулярно-биологическое исследование отделяемого слизистых оболочек женских половых органов на возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (*Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*) [13], [14].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарий: Наличие возбудителей инфекций, передаваемых половым путем ассоциировано с бесплодием и увеличивает риск самопроизвольного выкидыша в программах ВРТ.

- С целью подготовки к программе ВРТ рекомендовано направлять пациентку на определение основных групп по системе АВ0 и антигена D системы Резус (резус-фактор) [47, 48].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1).

- С целью подготовки к программе ВРТ рекомендовано направлять пациентку на проведение общего (клинического) анализа крови [49, 50], [51, 52].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарии: Раннее обследование и выявление анемии способствует своевременной терапии и снижению риска негативных перинатальных исходов. Для подтверждения латентного дефицита железа может быть рекомендовано определение сывороточного ферритина, как наиболее точного показателя определения уровня железа [53].

- С целью подготовки к программе ВРТ рекомендовано направлять пациентку на проведение биохимического общетерапевтического анализа крови [54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).

Комментарии: Надежная доказательная база необходимости данного исследования отсутствует, но оно принято в отечественной практике. Биохимический общетерапевтический анализ крови включает определение общего белка, мочевины, креатинина, общего билирубина, прямого билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и глюкозы.

- С целью подготовки к программе ВРТ рекомендовано направлять пациентку на проведение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) [55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).

Комментарий: Надежная доказательная база необходимости данного исследования отсутствует, но оно принято в отечественной практике. Исследование коагулограммы включает: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, протромбиновое (тромбопластиновое) время (ПВ) и количество тромбоцитов.

- С целью подготовки к программе ВРТ рекомендовано направлять пациентку на проведение общего (клинического) анализа мочи [56], [57, 58].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1).

- С целью подготовки к программе ВРТ рекомендовано направлять пациентку на проведение цитологического исследования микропрепарата шейки матки (мазка с поверхности шейки матки и цервикального канала) [59], [60].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарий: Данное исследование проводится с целью скрининга рака шейки матки. Цитологическое исследование мазка с поверхности шейки матки и из цервикального канала следует рекомендовать, если с момента последнего исследования прошло более 3-х лет при отрицательном анализе на вирус папилломы человека (ВПЧ) и нормальных данных предыдущих цитологических исследований (NILM), или если с момента последнего исследования прошло более 1 года при положительном или неизвестном ВПЧ-статусе, или хотя бы одном патологическом предыдущем цитологическом исследовании (ASCUS, LSIL, HSIL) вне зависимости от проведения терапии в анамнезе.

- С целью подготовки к программе ВРТ рекомендовано направлять пациентку на исследование уровня ФСГ в сыворотке крови на 2-5 день менструального цикла [61].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарий: Уровень ФСГ ≥ 12 МЕ/л ассоциирован с плохим ответом на стимуляцию яичников и низкими шансами наступления беременности [62]; целесообразно одновременно исследовать уровень ФСГ и АМГ; у женщин до 38 лет при оценке гормональных параметров овариального резерва внимание следует обращать как на уровень АМГ, так и на уровень ФСГ, у пациенток старше 38 лет более значимым показателем является базальная концентрация ФСГ [63].

- С целью подготовки к программе ВРТ рекомендовано направлять пациентку на исследование уровня АМГ в крови [64].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарии: Уровень АМГ $< 1,2$ нг/мл ассоциирован с высокой вероятностью «бедного» ответа яичников на стимуляцию, низким качеством эмбрионов и низкими шансами наступления беременности в программах ВРТ;

уровень АМГ > 3,6нг/мл связан с чрезмерным ответом яичников и риском развития СГЯ в программах ВРТ [65].

- С целью подготовки к программе ВРТ рекомендовано направлять партнера пациентки на проведение спермограммы [28], [29], [31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: В рамках обследования бесплодной пары обследование мужчин проводит врач-уролог, руководствуясь клиническими рекомендациями общества урологов. Обследование мужчин должно предшествовать обследованию женщины, поскольку фертильный статус мужчины может влиять на выбор тактики лечения, включая применение ВРТ или искусственной инсеминации, и его результат [30], [31], [32].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- С целью уточнения причины бесплодия рекомендовано направлять пациентку на УЗИ органов малого таза в раннюю фолликулярную фазу цикла с определением КАФ [66].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: УЗИ малого таза рекомендовано для определения размеров матки и яичников, диагностики новообразований матки и ее придатков, аномалий развития внутренних половых органов, патологических процессов в эндометрии (полипы, гиперплазия, хронический эндометрит), толщины эндометрия, а также определения КАФ. КАФ представляет собой сумму антральных фолликулов в яичниках в ранней фолликулярной фазе цикла. Антральные фолликулы определяют, как фолликулы со средним диаметром 3-10 мм в наибольшей двумерной плоскости.

- С целью уточнения причины бесплодия рекомендовано направлять пациентку на проведение ГСГ или контрастной эхогистеросальпингоскопии [67], [68],

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3).

Комментарий: И ГСГ, и контрастная эхогистеросальпингоскопия имеют равноценную клиничко-экономическую эффективность (94%) для оценки состояния маточных труб на амбулаторном этапе обследования. При наличии показаний (подозрение на наличие пороков развития внутренних половых органов, новообразований, **распространенных форм эндометриоза**, для оценки состоятельности рубца на матке) пациентке может быть показано проведение МРТ органов малого таза.

- С целью уточнения причины бесплодия не рекомендовано рутинно направлять пациентку на проведение биопсии эндометрия [69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).

Комментарий: Данное исследование не показало свою эффективность в плане рутинной оценки овуляции и секреторной трансформации эндометрия.

- С целью уточнения причины бесплодия и одновременного хирургического лечения при подозрении на наличие внутриматочной патологии по данным УЗИ органов малого таза рекомендовано направлять пациентку на проведение гистероскопии [70].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарий: У пациенток с бесплодием при наличии эндометриоза и повторными неудачными попытками переноса нативных или размороженных эмбрионов (3-мя попытками - у женщин моложе 35 лет, 2-мя попытками - у женщин 35 лет и старше [71]), гистероскопия является методом исключения внутриматочных синехий, эндометрита, пороков развития гениталий с одновременным лечением этих заболеваний или коррекции порока развития матки, а также оценки проходимости маточных труб [72].

- С целью уточнения причины бесплодия и одновременного хирургического лечения при подозрении на наличие гинекологических заболеваний, требующих хирургического лечения, рекомендовано направлять пациентку на проведение диагностической лапароскопии [73], [74], [75], [76], [77].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарий: При отсутствии эффекта лечения бесплодия консервативными методами и при неуточненном женском бесплодии лапароскопия часто способствует выявлению и устранению причины бесплодия. При отсутствии эффекта лечения бесплодия консервативными методами и мужском факторе бесплодия, и/или позднем репродуктивном возрасте пациентки, и/или сниженном овариальном резерве, целесообразно предлагать программы ВРТ, как наиболее эффективный метод достижения беременности.

- С целью подготовки к программе ВРТ рекомендовано направлять пациентку на УЗИ органов малого таза в раннюю фолликулярную фазу цикла с определением КАФ [66].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарий: Низкий овариальный резерв соответствует диапазону от 3 до 5 антральных фолликулов и связан с плохим ответом на овариальную стимуляцию, и низкими шансами наступления беременности [66].

- С целью подготовки к программе ВРТ рекомендовано направлять пациентку на флюорографию легких [78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

- С целью подготовки к программе ВРТ рекомендовано направлять пациентку на регистрацию электрокардиограммы [79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

- С целью подготовки к программе ВРТ рекомендовано направлять пациентку на УЗИ молочных желез в 1-й фазе менструального цикла, с возраста 40 лет и старше – на маммографию [80], [81].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарий: Данное исследование проводится с целью скрининга рака молочной железы. При обнаружении узловых образований молочных желез рекомендовано направить пациентку на консультацию к врачу-онкологу.

- С целью мониторинга овариальной стимуляции в программе ВРТ пациентке рекомендовано проведение УЗИ фолликулогенеза [10], [82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: Задачами мониторинга являются: определение условий для начала стимуляции; оценка ответа яичников (количество растущих фолликулов, их диаметр); оценка критериев назначения триггера финального созревания ооцитов; оценка толщины и структуры эндометрия.

- Перед ПЭ и во время ПЭ в программе ВРТ пациентке рекомендовано проведение УЗИ органов малого таза [83],[84].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарий: При УЗИ измеряется длина цервикального канала и полости матки, толщина эндометрия, оценивается состояние яичников и наличие свободной жидкости в малом тазу.

2.5 Иные диагностические исследования

- С целью уточнения причины бесплодия и подготовки к программе ВРТ при выявлении у пациентки и/или ее партнера факторов риска рождения ребенка с хромосомной или генной патологией рекомендовано направлять пациентку на консультацию врача-генетика [85].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: Надежная доказательная база необходимости данных рекомендаций отсутствует, но они приняты в отечественной практике. Факторами риска рождения ребенка с хромосомной или генной патологией являются: наличие у хотя бы одного из партнеров хромосомных или генных нарушений; наличие у хотя бы одного из партнеров детей с хромосомными или генными нарушениями, врожденными пороками развития, умственной отсталостью; кровнородственный брак. Также медико-генетическое консультирование может быть показано при бесплодии неясного генеза, привычном выкидыше, повторных неудачных попытках переноса нативных или размороженных эмбрионов (3-х попытках - у

женщин моложе 35 лет, 2-х попытках - у женщин 35 лет и старше), тяжелых нарушениях сперматогенеза у мужчин, донорам ооцитов, спермы и эмбрионов.

- С целью подготовки к программе ВРТ рекомендовано направлять пациентку на консультацию к врачу-терапевту и по показаниям к другим врачам-специалистам [86].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: Надежная доказательная база необходимости данных рекомендаций отсутствует, но они приняты в отечественной практике. Консультации специалистов проводятся для своевременной диагностики экстрагенитальной патологии и назначения терапии (принято в отечественной практике, не имеет доказательной базы).

- С целью подготовки к программе ВРТ рекомендовано направлять пациентку с ВИЧ-инфекцией у нее и/или ее партнера на консультацию к врачу-инфекционисту [10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

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

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения²

3.1 Немедикаментозные методы лечения бесплодия

- Пациентке с избыточной или недостаточной массой тела должны быть даны рекомендации по ее нормализации [16], [87], [88].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарии: Оптимальный ИМТ женщины составляет 19-25 кг/м². Как избыточная, так и недостаточная масса тела ассоциирована с бесплодием, снижением ЧНБ и родов живым плодом в программах ВРТ, акушерскими и перинатальными осложнениями. Индукцию овуляции у женщин с гипогонадотропной гипоэстрогенной ановуляцией целесообразно проводить только после достижения ИМТ>18,5 кг/м² ввиду повышенного риска акушерских осложнений в случае наступления беременности.

- При установлении причины женского бесплодия рекомендовано осуществлять лечение согласно клиническим рекомендациям по соответствующим нозологиям [89].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

- При установлении причины бесплодия, связанного с мужским фактором, рекомендовано направить партнера пациентки к врачу-урологу [89].

² Рекомендации относятся ко всем пациенткам с бесплодием, если не указано иное.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

3.2 Медикаментозные методы лечения бесплодия

- Пациентке с эндометриозом 1-2 стадии при сохраненной проходимости маточных труб и фертильной сперме партнера **не рекомендовано предлагать медикаментозные методы лечения** бесплодия (гестагены, аГнРГ) [72, 90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: У пациенток данной группы при отсутствии беременности в течение 6 месяцев целесообразно предлагать лечение бесплодия с помощью ВРТ.

- Пациентке с распространенным инфильтративным эндометриозом рекомендовано назначать терапию **аГнРГ в течение 3-6 месяцев** перед проведением программы ВРТ [72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: При **аденомиозе 3-4 стадии** распространения назначение аГнРГ в течение 3-4 месяцев увеличивает ЧНБ в программах ВРТ [72].

- Пациентке с неуточненной формой бесплодия не рекомендовано назначать индукцию овуляции с использованием кломифена [86].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: При наличии овуляции дополнительная индукция овуляции не увеличивает ЧНБ. При неуточненной причине бесплодия пациентке может быть предложена ВМИ, хотя эффективность данной методики при неуточненной форме бесплодия не доказана [91], или лечение бесплодия с помощью ВРТ.

3.3 Хирургические методы лечения бесплодия

- При наличии внутриматочной патологии рекомендовано направлять пациентку на проведение гистероскопии и/или гистерорезектоскопии [70], [67] .

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарий: Гистероскопия - ведущий метод лечения при наличии такой внутриматочной патологии, как полип эндометрия, гиперплазия эндометрия, внутриматочные синехии, пороки развития матки, миома матки.

- При подозрении на наличие гинекологических заболеваний, требующих хирургического лечения, рекомендовано направлять пациентку на проведение лапароскопии [73], [74], [75], [76], [77].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарий: Лапароскопия - заключительный метод комплексной оценки состояния органов малого таза и хирургический этап лечения, при подозрении на трубный фактор бесплодия, спайках в малом тазу, подозрении на **эндометриоз**, пороках развития внутренних половых органов.

- С целью подготовки к программе ВРТ при наличии у пациентки гидросальпинкса рекомендовано проведение сальпингэктомии [92, 93].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).

- С целью подготовки к программе ВРТ у пациентки с СПКЯ не рекомендовано проведение любого вида резекции яичников [94].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.4 Вспомогательные репродуктивные технологии

- Не рекомендовано проведение овариальной стимуляции пациенткам с опухолями и опухолевидными образованиями **яичников за исключением эндометриоидных кист и функциональных кист малых размеров (менее 3-4 см в диаметре)** [95, 96], [97].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Размеры нормального фолликула и желтого тела могут достигать 3 см в диаметре. Удаление небольших эндометриом (менее 3-4 см в диаметре) перед овариальной стимуляцией не рекомендуется, особенно в случае повторных операций при подтвержденном диагнозе эндометриоза. Тем не менее, операция остается обязательной при наличии подозрительных результатов УЗИ и у женщин с синдромом тазовых болей. Как выжидательная, так и хирургическая тактика при эндометриомах перед ВРТ имеет потенциальные преимущества и риски, которые должны быть тщательно оценены перед принятием решения. Требуется оценка овариального резерва (контроль АМГ и подсчет КАФ) перед планированием оперативного лечения у пациенток с эндометриомами яичников [72], [98].

- Не рекомендовано проведение ВМИ или ПЭ при наличии следующей маточной патологии: полипа эндометрия, миомы матки при наличии показаний к хирургическому лечению [99], [100], [101], [102], [103], внутриматочных синехиях [70], [104].

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

Комментарий: Выше указанные гинекологические заболевания являются показанием для хирургического лечения перед проведением ВМИ или ПЭ, или для проведения программы суррогатного материнства. Показаниями для оперативного вмешательства являются: 1) маточные кровотечения, приводящие к анемии; 2) хроническая тазовая боль, снижающая качество жизни; 3) симптомы сдавления смежных органов (прямая кишка, мочевого пузыря, мочеточники); 4) большой размер опухоли (более 12 недель беременности или одиночный узел более 4 см); 5) быстрый рост опухоли (увеличение матки более чем на 4 недели беременности в течение 1 года); 6) подслизистое расположение узла миомы или наличие узла миомы с центрипетальным ростом; 7) межсвязочное и низкое (шеечное и перешеечное) расположение узлов миомы; 8) признаки нарушения кровообращения в узлах миомы матки (некроз, отек, гиалиноз).

- Пациентке с эндометриозом 3-4 стадии и нарушением проходимости маточных труб после проведенного хирургического лечения рекомендовано назначать лечение бесплодия с помощью ВРТ независимо от возраста пациентки и фертильности мужа [105].

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

- В программах ВРТ пациентке рекомендовано индивидуально назначать протокол овариальной стимуляции с использованием аГнРГ или антГнРГ с учетом возраста и овариального резерва пациентки, риска развития СГЯ и особенностей предыдущих циклов овариальной стимуляции [106], [107], [108].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Протоколы с аГнРГ в большей степени показаны пациенткам с низким риском СГЯ, и/или асинхронным ростом фолликулов или преждевременной овуляцией при применении антГнРГ в прошлых циклах овариальной стимуляции. Протоколы с антГнРГ в большей степени показаны пациенткам с высоким риском СГЯ дефицитом массы тела, с нормальным овариальным резервом и первым предстоящим протоколом овариальной стимуляции. Не выявлено различий по количеству полученных ооцитов и по ЧНБ при сравнении протоколов с аГнРГ и антГнРГ у пациенток с «бедным» ответом [109]. У пациенток с эндометриозом протоколом выбора является длинный протокол с аГнРГ [110–118].

- В программах ВРТ пациентке рекомендовано индивидуально назначать или не назначать гормональные препараты (эстрогены, гестагены, комбинированные гормональные контрацептивы) перед началом овариальной стимуляции с целью синхронизации роста фолликулов [119].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарии: Комбинированные гормональные контрацептивы, препараты эстрогенов и гестагенов перед овариальной стимуляцией могут быть назначены пациенткам с рецидивирующими функциональными кистами яичников для профилактики их образования, с СПКЯ, с целью планировании дня начала овариальной стимуляции (например, для синхронизации циклов донора ооцитов и реципиента или потенциальной и суррогатной матерей). Для уменьшения возможного негативного влияния предварительной гормональной терапии на овариальную стимуляцию следует начинать стимуляцию не ранее, чем через 5-6 дней после ее окончания [120].

- С целью овариальной стимуляции в программах ВРТ пациентке рекомендовано назначать как рекомбинантные, так и менопаузальные гонадотропины [121].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарии: Не выявлено различий в ЧНБ, осложнений и исходов беременности при использовании рекомбинантных и менопаузальных гонадотропинов для стимуляции яичников в программах ВРТ. Возможно ограниченное применение кломифена для овариальной стимуляции в программах ВРТ для пациенток, входящих в группу риска по «бедному» ответу яичников, и для пациенток с риском СГЯ [122–125]. Возможно ограниченное применение #летрозола или #тамоксифена для овариальной стимуляции в программах ВРТ у пациенток с онкологическими заболеваниями [126].

- У пациентки с избыточным овариальным резервом при риске СГЯ при овариальной стимуляции в программах ВРТ рекомендовано назначать низкие стартовые дозы гонадотропинов [127], [127].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).

- У пациентки со сниженным овариальным резервом при овариальной стимуляции в программах ВРТ не рекомендовано увеличивать дозу гонадотропинов более 300 МЕ [10], [128, 129].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарии: Стартовая доза гонадотропинов определяется индивидуально на основе возраста, ИМТ и показателей овариального резерва пациентки [10]. У пациенток с низким овариальным резервом увеличение стандартной дозы ФСГ не повышает ЧНБ и частоту родов живым плодом.

- Повторную овариальную стимуляцию у пациентки рекомендовано проводить не ранее, чем через 1 месяц после предыдущей [130], [131], [132].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).

Комментарий: Интервал между стимуляциями не оказывает влияния на исход программ ВРТ.

- В качестве триггера финального созревания ооцитов при овариальной стимуляции в программах ВРТ пациентке рекомендовано назначать препараты ХГЧ или аГнРГ [133, 134], [135–137], [138, 139].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарий: Критерием назначения триггера является наличие ≥ 3 фолликулов ≥ 17 мм в диаметре или 1 фолликула диаметром ≥ 17 мм при росте менее 3 фолликулов.

- У пациентки с избыточным овариальным резервом при риске СГЯ при овариальной стимуляции в программах ВРТ, а также в случае отсутствия ПЭ в данном цикле, в качестве триггера финального созревания ооцитов рекомендовано назначать препараты аГнРГ [133], [134].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2).

- После овариальной стимуляции в программе ВРТ пациентке рекомендовано проводить ТВП фолликулов (аспирацию ооцитов) через 34-38 часов после введения триггера финального созревания ооцитов [140], [141], [142], [143].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарии: Целесообразно назначение триггера за 35-36 часов до планируемой пункции, что позволяет свести к минимуму риски получения незрелых ооцитов и спонтанных овуляций. Данная манипуляция выполняется в условиях дневного стационара, в асептических условиях, может проводиться без обезболивания, под местной (парацервикальная блокада) или общей анестезией с помощью трансвагинального ультразвукового датчика со специальной насадкой и пункционных игл диаметром 17-20G. Для снижения риска влагалищного кровотечения и выраженности болевых ощущений, связанных с пункцией, лучше использовать тонкие аспирационные иглы [144]. В редких случаях при невозможности выполнения ТВП (атипичное расположение яичников, выраженный спаечный процесс) ооциты могут быть получены лапароскопическим доступом.

- При проведении ТВП пациентке с нормальным ответом яичников не рекомендовано промывание фолликулов [145].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарий: У пациенток с нормальным ответом яичников промывание фолликулов не повышает число полученных ооцитов.

- В случае возникновения наружного кровотечения из стенки влагалища в месте прокола при ТВП пациентке рекомендовано провести локальное давление в области раны длительностью не менее 1 минуты, или тампонаду влагалища длительностью не менее 2-х часов, или наложение швов [146, 147].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3).

- Пациентке и/или ее партнеру, имеющим заболевания или состояния, ассоциированные с высоким риском передачи наследственной патологии потомству (носители генных мутаций, сцепленных с X-хромосомой и/или с Y-хромосомой; носители генных мутаций, вызывающие моногенные заболевания; носители хромосомных аномалий) рекомендовано назначить проведение ПГТ-М и/или ПГТ-СП [148].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

- При проведении ПЭ пациентке, его рекомендовано проводить через 48-144 часа после получения и оплодотворения ооцитов, т.е. на 2-6 сутки развития эмбрионов [149].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарии: Эмбрионы можно переносить в полость матки на 2-й или 3-й день после ТВП на 4-8 клеточной стадии развития. Выбор дня ПЭ определяется в зависимости от числа, качества и характера дробления эмбрионов [150]. Перед ПЭ проводится аккуратное удаление слизи из области цервикального канала стерильным тампоном, смоченным физиологическим раствором или с помощью аспирации шприцем, соединённым с катетером [151], [152], [84]. Оптимальным

местом помещения эмбрионов в полости матки считается верхняя или средняя треть полости матки на расстоянии не ближе 1 см от дна матки (15-20 мм от дна матки) [84]. Менее чем в 3% случаев эмбрионы остаются в катетере, поэтому после завершения процедуры необходимо проверить оставшееся в катетере содержимое на наличие эмбрионов; если эмбрионы не были перенесены, их следует поместить в новый катетер и сделать повторный перенос.

- При проведении ПЭ пациентке, его рекомендовано проводить с использованием мягкого катетера [10, 84, 153].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: Использование мягкого катетера позволяет избежать травмы эндометрия и повышает вероятность наступления беременности. Извлечение катетера из полости матки рекомендуется производить медленно сразу после завершения манипуляции [84], [154], [155].

- При проведении ПЭ не рекомендовано рутинно назначать пациентке антибиотикопрофилактику [84], [156].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).

- При проведении ПЭ не рекомендовано рутинно назначать пациентке анестезию [157].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).

- При проведении ПЭ пациентке рекомендовано переносить не более 2-х эмбрионов [158], [159].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).

Комментарии: Селективный перенос одного эмбриона рекомендуется с целью снижения риска наступления многоплодной беременности. Кумулятивная частота родов при переносе одного эмбриона сопоставима с таковой при переносе 2-х эмбрионов в одном лечебном цикле [160], [161]. Перенос >2-х эмбрионов ассоциирован с высоким риском многоплодной беременности. Пациенткам с

отягощенным акушерским анамнезом (невынашивание беременности, истмико-цервикальная недостаточность) и патологией матки (однорогая матка, рубец на матке, миома матки и др.) целесообразно переносить 1 эмбрион [10, 162]. Для женщин старше 43 лет отсутствуют убедительные данные в пользу ограничения числа переносимых эмбрионов в программах с использованием собственных ооцитов [161].

- После ПЭ пациентке рекомендовано назначить препараты прогестерона или дидрогестерон в день ТВП яичников или первые 3 суток после нее для поддержания посттрансферного периода [163], [164], [165], [166], [167], [168].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарии: Назначение гестагенов обусловлено функциональной недостаточностью желтых тел при одномоментной аспирации фолликулов в ходе ТВП. При отсутствии беременности препараты гестагенов отменяются с началом менструально-подобного кровотечения. Длительность назначения препаратов гестагенов в случае наступления беременности определяется врачом-акушером-гинекологом в соответствии с инструкцией к назначению лекарственных препаратов, особенностями течения беременности и анамнезом пациентки, но обычно продолжается до 12 недель беременности [169]. После ПЭ, если в качестве триггера финального созревания ооцитов использовался аГнРГ, пациентке возможно назначать препараты прогестерона или дидрогестерон совместно с препаратами эстрадиола для поддержания посттрансферного периода [133], [170]. Также в случаях применения аГнРГ в качестве триггера финального созревания ооцитов для поддержания посттрансферного периода возможно введение ХГЧ в день ТВП [171].

- После ПЭ пациентке не рекомендовано назначать препараты ХГЧ для поддержания посттрансферного периода, если в качестве триггера финального созревания ооцитов использовался ХГЧ [165].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарии: Назначение препаратов ХГЧ после ПЭ ассоциировано с повышением риска развития СГЯ.

- После ПЭ пациентке при толщине эндометрия 8 мм и более не рекомендовано назначать препараты эстрадиола [172], [173], [174].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3).

Комментарии: Применение препаратов эстрадиола после ПЭ возможно у пациенток с толщиной эндометрия на момент ПЭ <8 мм, а также у пациенток с ПНЯ или с отсутствием яичников [169].

- Рекомендовано назначать препараты эстрадиола пациентке до и после ПЭ при наличии ПНЯ или при отсутствии яичников, а также до и после переноса эмбрионов, полученных из донорских ооцитов и переносе донорских эмбрионов [169].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

- С целью подготовки к переносу размороженных эмбрионов после их криоконсервации пациентке с нормальным менструальным циклом при отсутствии дефицита половых гормонов и нормальной толщине эндометрия не рекомендовано назначение препаратов эстрадиола [173, 174].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).

- С целью подготовки к переносу размороженных эмбрионов после их криоконсервации пациентке с ПНЯ или нерегулярным менструальным циклом рекомендовано назначать циклическую гормональную терапию препаратами эстрадиола в фолликулярную фазу и препаратов прогестерона или дидрогестерона перед переносом размороженных эмбрионов, с продолжением сочетанной гормональной поддержки в посттрансферном периоде [169], [175], [176].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).

- Не рекомендовано назначать ВМИ пациентке при росте более 3-х доминантных фолликулов по данным УЗИ фолликулогенеза [177], [86].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).

- При проведении ВМИ пациентке ее рекомендовано проводить в перiovуляторный период через 32-36 часов после пика ЛГ или введения триггера финального созревания ооцитов [178].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: При наличии овуляторных циклов и нормальной проходимости маточных труб у пациентки, нормальных показателях спермограммы у ее партнера решение о продолжительности курсов ВМИ следует принимать с учетом возраста пациентки и продолжительности бесплодия. Известно, что эффективность ВМИ существенно ниже эффективности ЭКО, и составляет 10-20%, что соответствует ЧНБ в циклах с естественным зачатием [158, 179–182].

- После ВМИ пациентке рекомендовано назначить препараты прогестерона или дидрогестерон [183].

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Не применимо

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1 Рекомендации по исключению факторов риска для профилактики осложнений беременности

- Пациентке, получающей лечение бесплодия, аналогично беременной пациентке, должны быть даны рекомендации по образу жизни, направленному на снижение воздействия на организм вредных факторов окружающей среды (поллютантов) [184, 185], [186–188].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарий: Выявлен повышенный риск гинекологических заболеваний и акушерских осложнений вследствие воздействия поллютантов, содержащихся в атмосферном воздухе, воде и продуктах питания (например, тяжелых металлов – мышьяка, свинца, и др. органических соединений – бисфенола А, и др.).

- Пациентке, получающей лечение бесплодия, аналогично беременной пациентке, должны быть даны рекомендации по отказу от курения [189, 190], [191].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарий: Курение ассоциировано с различными акушерскими осложнениями [189, 190], [191], [192] и более низкой ЧНБ в программах ВРТ.

- Пациентке, получающей лечение бесплодия, аналогично беременной пациентке, должны быть даны рекомендации по отказу от приема алкоголя [193], [194].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: Несмотря на отсутствие высоко доказательных данных негативного влияния малых доз алкоголя на акушерские и перинатальные осложнения, накоплено достаточное количество наблюдений о негативном влиянии алкоголя на течение беременности вне зависимости от принимаемой дозы алкоголя [193],[195–197], например алкогольный синдром плода и задержка психомоторного развития [194].

- Пациентке, получающей лечение бесплодия, аналогично беременной пациентке, должны быть даны рекомендации по правильному питанию, такие как отказ от вегетарианства [198] и снижение потребления кофеина [199–202].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: Вегетарианство во время беременности увеличивает риск ЗРП [198]. Большое количество кофеина (более 300 мг/сут) увеличивает риск прерывания беременности и рождения маловесных детей [199–202].

- Пациентке, получающей лечение бесплодия, аналогично беременной пациентке, должны быть даны рекомендации по правильному питанию, такие как отказ от потребления рыбы, богатой метилртутью [203, 204], снижение потребления пищи, богатой витамином А (например, говяжьей, куриной утиной печени и продуктов из нее) [205] и потребление пищи с достаточной калорийностью и содержанием белка, витаминов и минеральных веществ [206].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: Большое потребление рыбы, богатой метилртутью (например, тунец, акула, рыба-меч, макрель) может вызвать нарушение развития плода [203, 204]. Здоровое питание во время беременности характеризуется достаточной калорийностью и содержанием белка, витаминов и минеральных веществ, получаемых в результате употребления в пищу разнообразных продуктов, включая зеленые и оранжевые овощи, мясо, рыбу, бобовые, орехи, фрукты и продукты из цельного зерна [206].

- Пациентке, получающей лечение бесплодия, аналогично беременной пациентке, должны быть даны рекомендации избегать потребления непастеризованного молока, созревших мягких сыров, паштета и плохо термически обработанных мяса

и яиц, так как эти продукты являются источниками листериоза и сальмонеллеза [207], [208].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: Самыми частыми инфекциями, передающимися с пищей, являются листериоз и сальмонеллез. Заболеваемость листериозом беременных женщин выше (12/100 000), чем в целом по популяции (0,7/100 000) [207].

5.2. Рекомендации по профилактике осложнений ВРТ

- С целью профилактики многоплодной беременности при проведении ПЭ пациентке рекомендовано переносить не более 2-х эмбрионов [158], [159].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).

Комментарии: Перенос >2-х эмбрионов ассоциирован с высоким риском многоплодной беременности. Пациенткам с отягощенным акушерским анамнезом (невынашивание беременности, истмико-цервикальная недостаточность) и патологией матки (однорогая матка, рубец на матке, миома матки и др.) целесообразно переносить 1 эмбрион [10, 162].

- С целью профилактики СГЯ у пациентки с избыточным овариальным резервом рекомендовано назначать протокол овариальной стимуляции с антГнРГ [106], [107], [136], [137], [209].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).

- С целью профилактики СГЯ у пациентки с избыточным овариальным резервом при овариальной стимуляции в программах ВРТ рекомендовано назначать низкие стартовые дозы гонадотропинов [127], [127].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).

- С целью профилактики СГЯ у пациентки с чрезмерным ответом яичников на

овариальную стимуляцию в качестве триггера финального созревания ооцитов рекомендовано назначать препараты аГнРГ [133], [134].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2).

- С целью профилактики СГЯ у пациентки с чрезмерным ответом яичников на овариальную стимуляцию рекомендовано отменить ПЭ и провести криоконсервацию эмбрионов при их наличии в данном цикле овариальной стимуляции (провести сегментацию цикла) [136, 137].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

- С целью профилактики кровотечений у пациентки, связанных с ТВП, рекомендовано проводить минимальное количество проколов стенки влагалища и яичников [210, 211].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

- С целью профилактики гнойно-воспалительных осложнений у пациентки при возникновении инфекционных заболеваний рекомендовано отменить ПЭ и провести криоконсервацию эмбрионов при их наличии в данном цикле овариальной стимуляции (провести сегментацию цикла) [86].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

6. Организация оказания медицинской помощи

Показаниями для госпитализации в стационар при проведении программ овариальной стимуляции и ПЭ являются следующие осложнения:

- СГЯ средней или тяжелой степени;
- Влагалищное кровотечение;
- Острые аллергические реакции на прием лекарственных препаратов;
- Гнойно-воспалительные осложнения после ТВП яичников;
- Тромбоэмболические осложнения;
- Перекрут яичника;
- Внематочная беременность.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

К факторам, влияющим на исход заболевания или состояния, относится мужское бесплодие.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества диагностики и лечения бесплодия	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Измерен индекс массы тела пациентки	А	1
2.	Проведен гинекологический осмотр пациентки	С	5
3.	Выполнено направление пациентки на микроскопическое исследование влагалищных мазков	В	3
4.	Выполнено направление пациентки на молекулярно-биологическое исследование отделяемого слизистых оболочек женских половых органов на возбудители инфекций, передаваемых половым путем (<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i>)	В	2
5.	Выполнено направление пациентки на исследование уровня пролактина в крови на 2-5 день менструального цикла	В	2
6.	Выполнено направление пациентки на исследование уровня тиреотропного гормона в крови	А	1
7.	Выполнено направление партнера пациентки на проведение спермограммы	С	2
8.	Выполнено направление пациентки на ультразвуковое исследование органов малого таза в раннюю фолликулярную фазу цикла	А	2
9.	Проведена оценка овуляторной функции пациентки путем исследования уровня прогестерона в крови через 5-7 дней после предполагаемой овуляции или за 5-7 дней до предполагаемой менструации, или путем использования мочевого теста на овуляцию за 1-2 дня до предполагаемой овуляции	В	3
10.	Пациентке с избыточной или недостаточной массой тела даны рекомендации по ее нормализации	А	1
11.	При наличии внутриматочной патологии выполнено направление пациентки на проведение гистероскопии и/или гистерорезектоскопии	В	1
12.	При подозрении на наличие гинекологических заболеваний, требующих хирургического лечения, выполнено направление пациентки на проведение	А	2

№	Критерии качества диагностики и лечения бесплодия	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
	лапароскопии		
13.	При установлении причины бесплодия, связанного с мужским фактором, выполнено направление партнера пациентки к врачу-урологу	C	5
14.	При установлении причины женского бесплодия выполнено лечение согласно клиническим рекомендациям по соответствующим нозологиям	C	5

№	Критерии качества проведения программ вспомогательных репродуктивных технологий	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Измерен индекс массы тела пациентки	A	1
2.	Проведен гинекологический осмотр пациентки	C	5
3.	Выполнено направление пациентки на исследование уровня антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека-1/2 и антигена p24 в крови	A	1
4.	Выполнено направление пациентки на определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В в крови или определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В в крови	B	1
5.	Выполнено направление пациентки на определение антител к бледной трепонеме в крови	B	2
6.	Выполнено направление пациентки на микроскопическое исследование влагалищных мазков	B	3
7.	Выполнено направление пациентки на молекулярно-биологическое исследование отделяемого слизистых оболочек женских половых органов на возбудители инфекций, передаваемых половым путем (<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i>)	B	2
8.	Выполнено направление пациентки на проведение цитологического исследования микропрепарата шейки матки (мазка с поверхности шейки матки и цервикального канала)	A	2
9.	Выполнено направление пациентки на исследование уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови на 2-5 день менструального цикла	A	1
10.	Выполнено направление пациентки на исследование уровня пролактина в крови на 2-5 день менструального цикла	B	2

№	Критерии качества проведения программ вспомогательных репродуктивных технологий	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
11.	Выполнено направление пациентки на исследование уровня тиреотропного гормона в крови	A	1
12.	Выполнено направление пациентки на исследование уровня антимюллерова гормона в крови	A	1
13.	Выполнено направление партнера пациентки на проведение спермограммы	C	2
14.	Выполнено направление пациентки на ультразвуковое исследование органов малого таза в раннюю фолликулярную фазу цикла с определением количества антральных фолликулов	A	2
15.	Выполнено направление пациентки на ультразвуковое исследование молочных желез на 7-11 день менструального цикла, с возраста 40 лет и старше – на маммографию	B	1
16.	Пациентке выполнено ультразвуковое исследование фолликулогенеза во время овариальной стимуляции	C	5
17.	Пациентке проведена индивидуальная подборка протокола овариальной стимуляции с учетом возраста и овариального резерва, риска развития СГЯ и особенностей предыдущих циклов овариальной стимуляции	A	1
18.	В качестве триггера финального созревания ооцитов пациентке назначены препараты хорионического гонадотропина человека или агонисты гонадотропин-рилизинг гормона	B	2
19.	Пациентке выполнена трансвагинальная пункция фолликулов через 34-38 часов после введения триггера финального созревания в случае их созревания	A	1
20.	Пациентке выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза перед переносом эмбрионов и во время переноса эмбрионов в случае его проведения	A	1
21.	В случае проведения переноса эмбрионов пациентке он выполнен через 48-144 часа после получения и оплодотворения ооцитов	A	1
22.	В случае проведения переноса эмбрионов пациентке произведен перенос не более 2-х эмбрионов	C	3
23.	После переноса эмбрионов в случае его проведения пациентке назначена гормональная терапия, направленная на поддержание посттрансферного периода	A	1

Список литературы

1. Centers for Disease Control and Prevention. Reproductive health. Infertility.
2. Филлипов О.С. Причины и факторы развития бесплодия среди населения Сибири. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2002; (3):47.
3. Устинова Т.А., Артымук Н.В., Власова В.В., Пыжов А.Я. Бесплодие в Кемеровской области. Мать и дитя в Кузбассе. 2010; 1(40):37–9.
4. Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Анохова Л.И. Распространенность и характеристика бесплодия у женщин молодого фертильного возраста, проживающих в Забайкальском крае. Acta Biomed Sci (Бюллетень ВСНЦ СО РАМН). 2014; 4(98):54–8.
5. Даржаев З.Ю. Частота бесплодия в браке среди городского и сельского населения Республики Бурятия: результаты популяционного исследования. Фундаментальная и клиническая медицина. 2017; 2(4):14–21.
6. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility and Sterility Vol. 103, No. 6, June 2015.
7. ASRM. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. Fertility and Sterility® Vol. 101, No. 3, March 2014.

8. RCOG. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. NICE Clinical Guideline. February 2013.
9. Aging and infertility in women The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine American Society for Reproductive Medicine Volume 86, Issue 5, Supplement, Pages S248–S252 2006.
10. O’Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline. *Br J Gen Pract.* 2014; 64(618):50–1.
11. Best D., Avenell A., Bhattacharya S. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Hum Reprod Update.* 2017; 23(6):681–705.
12. Haahr T., Zacho J., Bräuner M., Shathmigha K., Skov Jensen J., Humaidan P. Reproductive outcome of patients undergoing in vitro fertilisation treatment and diagnosed with bacterial vaginosis or abnormal vaginal microbiota: a systematic PRISMA review and meta-analysis. *BJOG.* 2019; 126(2):200–7.
13. Ahmadi M.H., Mirsalehian A., Bahador A. Association of Chlamydia trachomatis with infertility and clinical manifestations: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Infect Dis (London, England).* 2016; 48(7):517–23.
14. Lis R., Rowhani-Rahbar A., Manhart L.E. Mycoplasma genitalium infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2015; 61(3):418–26.
15. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., Dokras A., Laven J., Moran L., et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018; 33(9):1602–18.
16. Gordon C.M., Ackerman K.E., Berga S.L., Kaplan J.R., Mastorakos G., Misra M., et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;

- 102(5):1413–39.
17. Zhang C.-H., Ma K., Yuan B.-C., Yuan Y., Chen Y.-X. [Bushen Huoxue herbal medicine for treating hyperprolactinemia in women: a Meta-analysis]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2019; 44(6):1087–93.
 18. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R., Kleinberg D.L., Montori V.M., Schlechte J.A., et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(2):273–88.
 19. Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Воротникова С.Ю., Рожинская Л.Я., Дедов И.И. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2013; (6):19–26.
 20. Sun X., Hou N., Wang H., Ma L., Sun J., Liu Y. A Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes with Levothyroxine Treatment in Euthyroid Women with Thyroid Autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; .
 21. Consortium on Thyroid and Pregnancy—Study Group on Preterm Birth, Korevaar T.I.M., Derakhshan A., Taylor P.N., Meima M., Chen L., et al. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2019; 322(7):632–41.
 22. Busnelli A., Paffoni A., Fedele L., Somigliana E. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2016; 22(6):775–90.
 23. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., Brown R.S., Chen H., Dosiou C., et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017; 27(3):315–89.
 24. Amiri M., Tehrani F.R., Bidhendi-Yarandi R., Behboudi-Gandevani S., Azizi F., Carmina E. Relationships Between Biochemical Markers of

- Hyperandrogenism and Metabolic Parameters in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res.* 2019; 51(1):22–34.
25. Dulohery K., Trottmann M., Bour S., Liedl B., Alba-Alejandre I., Reese S., et al. How do elevated levels of testosterone affect the function of the human fallopian tube and fertility?-New insights. *Mol Reprod Dev.* 2019; .
 26. Wathen N.C., Perry L., Lilford R.J., Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984; 288(6410):7–9.
 27. Jordan J., Craig K., Clifton D.K., Soules M.R. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril.* 1994; 62(1):54–62.
 28. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen - 5th ed. 2010. 287 p.
 29. Долгушина Н.В., Ратушняк С.С., Сокур С.А., Глинкина Ж.И., Калинина Е.А. Риск анеуплоидии эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий у мужчин с патозооспермией (мета-анализ). *Акушерство и гинекология.* 2012; 7:4–13.
 30. Jungwirth A., Diemer T., Kopa Z. Male Infertility. EAU guidelines. 2016.
 31. Чалый М.Е., Ахвледиани Н.Д., Харчилава Р.Р. Мужское бесплодие. Российские клинические рекомендации. *Урология.* 2016; (1):2–16.
 32. Rowe P.J., Comhaire F.H., Hargreave T.B., Mellows H.J. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. 2000. 102 p.
 33. Oei S.G., Helmerhorst F.M., Bloemenkamp K.W., Hollants F.A., Meerpoel D.E., Keirse M.J. Effectiveness of the postcoital test: randomised controlled trial. *BMJ.* 1998; 317(7157):502–5.
 34. Volmink J., Siegfried N.L., van der Merwe L., Brocklehurst P. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV

- infection. Cochrane database Syst Rev. 2007; (1):CD003510.
35. Sexually Transmitted Diseases: Summary of 2015 CDC Treatment Guidelines. J Miss State Med Assoc. 2015; 56(12):372–5.
 36. Workowski K.A., Berman S.M. CDC sexually transmitted diseases treatment guidelines. Clin Infect Dis. 2002; 35(Suppl 2):S135-7.
 37. Санитарно-эпидемиологические правила «Профилактика ВИЧ-инфекции» (постановление Главного государственного врача РФ от 11 января 2011 г. №1, ред. от 21.07.2016 г.).
 38. Wong V.C., Ip H.M., Reesink H.W., Lelie P.N., Reerink-Brongers E.E., Yeung C.Y., et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. Lancet (London, England). 1984; 1(8383):921–6.
 39. Xu Z.Y., Liu C.B., Francis D.P., Purcell R.H., Gun Z.L., Duan S.C., et al. Prevention of perinatal acquisition of hepatitis B virus carriage using vaccine: preliminary report of a randomized, double-blind placebo-controlled and comparative trial. Pediatrics. 1985; 76(5):713–8.
 40. Шапошникова Е.В., Сапругько О.О. Хронические вирусные гепатиты В и С и беременность: особенности течения и перинатальные исходы. Медицинский альманах. 2014; 4(34):4С.
 41. Walker G.J. Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy. Cochrane database Syst Rev. 2001; (3):CD001143.
 42. Watson-Jones D., Gumodoka B., Weiss H., Chungalucha J., Todd J., Mugeye K., et al. Syphilis in pregnancy in Tanzania. II. The effectiveness of antenatal syphilis screening and single-dose benzathine penicillin treatment for the prevention of adverse pregnancy outcomes. J Infect Dis. 2002; 186(7):948–57.
 43. Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella

- syndrome. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports*. 2001; 50(RR-12):1–23.
44. Bolyard E., Tablan O., Williams W., Pearson M., Shapiro C., Deitchmann S. Guideline for infection control in health care personnel. Centers for Disease Control and Prevention. *Infection Control and Hosp Epidemiol*. 1998; 19:408–63.
 45. Stagno S., Whitley R. Herpesvirus infections of pregnancy. Part 1: Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med*. 1985; 313:1270–4.
 46. American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for perinatal care. 8th ed. Elk Grove Village, IL; Washington, DC; 2017.
 47. Judd W.J., Luban N.L., Ness P.M., Silberstein L.E., Stroup M., Widmann F.K. Prenatal and perinatal immunohematology: recommendations for serologic management of the fetus, newborn infant, and obstetric patient. *Transfusion*. 1990; 30(2):175–83.
 48. McBain R.D., Crowther C.A., Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane database Syst Rev*. 2015; (9):CD000020.
 49. Steer P., Alam M.A., Wadsworth J., Welch A. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *BMJ*. 1995; 310(6978):489–91.
 50. Zhou L.M., Yang W.W., Hua J.Z., Deng C.Q., Tao X., Stoltzfus R.J. Relation of hemoglobin measured at different times in pregnancy to preterm birth and low birth weight in Shanghai, China. *Am J Epidemiol*. 1998; 148(10):998–1006.
 51. Nair M., Churchill D., Robinson S., Nelson-Piercy C., Stanworth S.J., Knight M. Association between maternal haemoglobin and stillbirth: a cohort study among a multi-ethnic population in England. *Br J Haematol*. 2017; 179(5):829–37.

52. Young M.F., Oaks B.M., Tandon S., Martorell R., Dewey K.G., Wendt A.S. Maternal hemoglobin concentrations across pregnancy and maternal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2019; 1450(1):47–68.
53. Breymann C. Iron supplementation during pregnancy. *Fetal Matern Med Rev.* 2002; 13(1):1–29.
54. Рослый И.М., Абрамов С.В. Биохимические показатели крови при физиологической беременности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2005; 4(2):71–13.
55. Муратова А.Ю. Изменение показателей тромбоэластометрии и плазменного гемостаза у женщин в акушерской практике. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017; 24(5):54–8.
56. Stettler R.W., Cunningham F.G. Natural history of chronic proteinuria complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167(5):1219–24.
57. Morris R.K., Riley R.D., Doug M., Deeks J.J., Kilby M.D. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012; 345:e4342.
58. Sanchez-Ramos L., Gillen G., Zamora J., Stenyakina A., Kaunitz A.M. The protein-to-creatinine ratio for the prediction of significant proteinuria in patients at risk for preeclampsia: a meta-analysis. *Ann Clin Lab Sci.* 2013; 43(2):211–20.
59. Meggiolaro A., Unim B., Semyonov L., Miccoli S., Maffongelli E., La Torre G. The role of Pap test screening against cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ter.* 167(4):124–39.
60. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2017 г. (<https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71716538/>).
61. Broer S.L., Dólleman M., van Disseldorp J., Broeze K.A., Opmeer B.C.,

- Bossuyt P.M.M., et al. Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013; 100(2):420-9.e7.
62. Broekmans F.J., Kwee J., Hendriks D.J., Mol B.W., Lambalk C.B. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 12(6):685–718.
 63. Evers J.L., Slaats P., Land J.A., Dumoulin J.C., Dunselman G.A. Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1998; 69(6):1010–4.
 64. Iliodromiti S., Kelsey T.W., Anderson R.A., Nelson S.M. Can anti-Mullerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(8):3332–40.
 65. Muttukrishna S., McGarrigle H., Wakim R., Khadum I., Ranieri D.M., Serhal P. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG*. 2005; 112(10):1384–90.
 66. Hendriks D.J., Mol B.-W.J., Bancsi L.F.J.M.M., Te Velde E.R., Broekmans F.J.M. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril*. 2005; 83(2):291–301.
 67. Soares S.R., Barbosa dos Reis M.M., Camargos A.F. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril*. 2000; 73(2):406–11.
 68. Hamilton J.A., Larson A.J., Lower A.M., Hasnain S., Grudzinskas J.G. Routine use of saline hysterosonography in 500 consecutive, unselected, infertile women. *Hum Reprod*. 1998; 13(9):2463–73.
 69. Murray M.J., Meyer W.R., Zaino R.J., Lessey B.A., Novotny D.B., Ireland

- K., et al. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil Steril*. 2004; 81(5):1333–43.
70. Pabuccu R., Onalan G., Kaya C., Selam B., Ceyhan T., Ornek T., et al. Efficiency and pregnancy outcome of serial intrauterine device-guided hysteroscopic adhesiolysis of intrauterine synechiae. *Fertil Steril*. 2008; 90(5):1973–7.
71. Simon A., Laufer N. Repeated implantation failure: clinical approach. *Fertil Steril*. 2012; 97(5):1039–43.
72. NICE guideline. Endometriosis: diagnosis and management. 6 September 2017.
73. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Committee opinion: role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2012; 97(3):539–45.
74. Smith S., Pfeifer S.M., Collins J.A. Diagnosis and management of female infertility. *JAMA*. 2003; 290(13):1767–70.
75. Balasch J. Investigation of the infertile couple: investigation of the infertile couple in the era of assisted reproductive technology: a time for reappraisal. *Hum Reprod*. 2000; 15(11):2251–7.
76. Luttjeboer F.Y., Verhoeve H.R., van Dessel H.J., van der Veen F., Mol B.W.J., Coppus S.F.P.J. The value of medical history taking as risk indicator for tuboperitoneal pathology: a systematic review. *BJOG*. 2009; 116(5):612–25.
77. Perquin D.A.M., Dörr P.J., de Craen A.J.M., Helmerhorst F.M. Routine use of hysterosalpingography prior to laparoscopy in the fertility workup: a multicentre randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2006; 21(5):1227–31.
78. Stender H.S., Saure D. [Are conventional roentgen technics for tbc diagnosis still acceptable?]. *Offentl Gesundheitswes*. 1991; 53(11):753–6.
79. Reichlin T., Abächerli R., Twerenbold R., Kühne M., Schaer B., Müller C., et al. Advanced ECG in 2016: is there more than just a tracing? *Swiss Med*

- Wkly. 2016; 146:w14303.
80. Nelson H.D., Fu R., Cantor A., Pappas M., Daeges M., Humphrey L. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med.* 2016; 164(4):244–55.
 81. Sood R., Rositch A.F., Shakoor D., Ambinder E., Pool K.-L., Pollack E., et al. Ultrasound for Breast Cancer Detection Globally: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Glob Oncol.* 2019; 5:1–17.
 82. de Crespigny L.C., O’Herlihy C., Robinson H.P. Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 139(6):636–9.
 83. Brown J., Buckingham K., Buckett W., Abou-Setta A.M. Ultrasound versus “clinical touch” for catheter guidance during embryo transfer in women. *Cochrane database Syst Rev.* 2016; 3:CD006107.
 84. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Performing the embryo transfer: a guideline. *Fertil Steril.* 2017; 107(4):882–96.
 85. Кречмар М.В. Особенности пренатального медико-генетического консультирования. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2007; 56(1).
 86. Краснопольская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 376 p.
 87. Einarsson S., Bergh C., Friberg B., Pinborg A., Klajnbard A., Karlström P.-O., et al. Weight reduction intervention for obese infertile women prior to IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2017; 32(8):1621–30.
 88. Mushtaq R., Pundir J., Achilli C., Naji O., Khalaf Y., El-Toukhy T. Effect of male body mass index on assisted reproduction treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2018; 36(4):459–71.

89. Корнеев И.А., Зассеев Р.Д., Исакова Э.В., Кинунен А.А., Бичева Н.К. Оказание медицинской помощи с применением вспомогательных репродуктивных технологий у мужчин: обзор клинических рекомендаций и алгоритм маршрутизации пациентов. Проблемы репродукции. 2018; 24(4):59–65.
90. Polat M., Yaralı İ., Boynukalın K., Yaralı H. In vitro fertilization for endometriosis-associated infertility. *Womens Health (Lond Engl)*. 2015; 11(5):633–41.
91. Farquhar C.M., Liu E., Armstrong S., Arroll N., Lensen S., Brown J. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet (London, England)*. 2018; 391(10119):441–50.
92. Strandell A., Lindhard A., Eckerlund I. Cost--effectiveness analysis of salpingectomy prior to IVF, based on a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2005; 20(12):3284–92.
93. Noventa M., Gizzo S., Saccardi C., Borgato S., Vitagliano A., Quaranta M., et al. Salpingectomy before assisted reproductive technologies: a systematic literature review. *J Ovarian Res*. 2016; 9(1):74.
94. Fauser B.C.J.M., Tarlatzis B.C., Rebar R.W., Legro R.S., Balen A.H., Lobo R., et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012; 97(1):28-38.e25.
95. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., Беженарь В.Ф., Геворкян М.А., Гус А.И., et al. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации МЗ РФ. Москва; 2013. 89 р.
96. Dunselman G.A.J., Vermeulen N., Becker C., Calhaz-Jorge C., D'Hooghe T., De Bie B., et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014; 29(3):400–12.
97. Levine D., Brown D.L., Andreotti R.F., Benacerraf B., Benson C.B.,

- Brewster W.R., et al. Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology*. 2010; 256(3):943–54.
98. RCOG. Endometriosis. Information for you. July 2016.
99. Kroon B., Johnson N., Chapman M., Yazdani A., Hart R., Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence (ACCEPT) group. Fibroids in infertility--consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence). *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2011; 51(4):289–95.
100. Pérez-López F.R., Ornat L., Ceausu I., Depypere H., Erel C.T., Lambrinoudaki I., et al. EMAS position statement: management of uterine fibroids. *Maturitas*. 2014; 79(1):106–16.
101. Серов В. Н., Сухих Г. Т. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология //М: ГЭОТАР-Медиа.-4-е изд.-2014.-1024С. – 2014. Москва: Проблемы репродукции;
102. Vilos G.A., Allaire C., Laberge P.-Y., Leyland N., SPECIAL CONTRIBUTORS. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015; 37(2):157–78.
103. Mas A., Tarazona M., Dasí Carrasco J., Estaca G., Cristóbal I., Monleón J. Updated approaches for management of uterine fibroids. *Int J Womens Health*. 2017; 9:607–17.
104. Kodaman P.H., Arici A. Intra-uterine adhesions and fertility outcome: how to optimize success? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007; 19(3):207–14.
105. Somigliana E., Garcia-Velasco J.A. Treatment of infertility associated with deep endometriosis: definition of therapeutic balances. *Fertil Steril*. 2015; 104(4):764–70.
106. Al-Inany H.G., Youssef M.A., Ayeleke R.O., Brown J., Lam W.S., Broekmans F.J. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane database Syst Rev*. 2016; 4:CD001750.
107. Lambalk C.B., Banga F.R., Huirne J.A., Toftager M., Pinborg A., Homburg

- R., et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum Reprod Update*. 2017; 23(5):560–79.
108. Wang R., Lin S., Wang Y., Qian W., Zhou L. Comparisons of GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with normal ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12(4):e0175985.
109. Jevic Y.B., Bhandari H.M. Effective treatment protocol for poor ovarian response: A systematic review and meta-analysis. *J Hum Reprod Sci*. 2016; 9(2):70–81.
110. Zikopoulos K., Kolibianakis E.M., Devroey P. Ovarian stimulation for in vitro fertilization in patients with endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004; 83(7):651–5.
111. Rickes D., Nickel I., Kropf S., Kleinstein J. Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs in patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 2002; 78(4):757–62.
112. Sallam H.N., Garcia-Velasco J.A., Dias S., Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2006; (1):CD004635.
113. Gong F., Tang Y., Zhang H., Lu G. Modified super-long down-regulation protocol improved the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in infertile patients. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2009; 34(3):185–9.
114. van der Houwen L.E.E., Mijatovic V., Leemhuis E., Schats R., Heymans M.W., Lambalk C.B., et al. Efficacy and safety of IVF/ICSI in patients with severe endometriosis after long-term pituitary down-regulation. *Reprod Biomed Online*. 2014; 28(1):39–46.
115. Giudice L., Evers L., Healy D., editors. *Endometriosis: science and practice*. London: Wiley-Blackwell; 2012. 600 p.
116. Смольникова В.Ю. Изучение особенностей действия агонистов

- гонадотропин-рилизинг гормона - депо-декапептила и нафарелина в программе экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки. Москва; 1995. 24 p.
117. Surrey E.S., Silverberg K.M., Surrey M.W., Schoolcraft W.B. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 2002; 78(4):699–704.
 118. Kennedy S., Bergqvist A., Chapron C., D’Hooghe T., Dunselman G., Greb R., et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005; 20(10):2698–704.
 119. Farquhar C., Rombauts L., Kremer J.A., Lethaby A., Ayeleke R.O. Oral contraceptive pill, progestogen or oestrogen pretreatment for ovarian stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane database Syst Rev.* 2017; 5:CD006109.
 120. Garcia-Velasco J.A., Fatemi H.M. To pill or not to pill in GnRH antagonist cycles: that is the question! *Reprod Biomed Online.* 2015; 30(1):39–42.
 121. van Wely M., Kwan I., Burt A.L., Thomas J., Vail A., Van der Veen F., et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. A Cochrane review. *Hum Reprod Update.* 18(2):111.
 122. Weigert M., Krischker U., Pöhl M., Poschalko G., Kindermann C., Feichtinger W. Comparison of stimulation with clomiphene citrate in combination with recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone to stimulation with a gonadotropin-releasing hormone agonist protocol: a prospective, randomized study. *Fertil Steril.* 2002; 78(1):34–9.
 123. Kuang Y., Chen Q., Hong Q., Lyu Q., Ai A., Fu Y., et al. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reprod Biomed Online.* 2014; 29(6):684–91.

124. Gupta S., Satwik R., Majumdar A., Mittal S., Tiwari N. Clomiphene based ovarian stimulation in a commercial donor program. *J Hum Reprod Sci.* 8(3):142–5.
125. Gibreel A., Maheshwari A., Bhattacharya S. Clomiphene citrate in combination with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilization. *Cochrane database Syst Rev.* 2012; 11:CD008528.
126. Vermeulen N., Le Clef N., D'Angelo A., Tilleman K., Veleva Z., Nelen W. Manual for ESHRE guideline development. Ovarian stimulation for IVF/ICSI. European Society of Human Reproduction and Embryology; 2019. 135 p.
127. Lensen S.F., Wilkinson J., Leijdekkers J.A., La Marca A., Mol B.W.J., Marjoribanks J., et al. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). *Cochrane database Syst Rev.* 2018; 2:CD012693.
128. Youssef M.A.-F., van Wely M., Mochtar M., Fouda U.M., Eldaly A., El Abidin E.Z., et al. Low dosing of gonadotropins in in vitro fertilization cycles for women with poor ovarian reserve: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018; 109(2):289–301.
129. Baker V.L., Brown M.B., Luke B., Smith G.W., Ireland J.J. Gonadotropin dose is negatively correlated with live birth rate: analysis of more than 650,000 assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril.* 2015; 104(5):1145-52.e1-5.
130. Reichman D.E., Chung P., Meyer L., Greenwood E., Davis O., Rosenwaks Z. Consecutive gonadotropin-releasing hormone-antagonist in vitro fertilization cycles: does the elapsed time interval between successive treatments affect outcomes? *Fertil Steril.* 2013; 99(5):1277–82.
131. Caligara C., Navarro J., Vargas G., Simón C., Pellicer A., Remohí J. The effect of repeated controlled ovarian stimulation in donors. *Hum Reprod.*

- 2001; 16(11):2320–3.
132. Higgins C., Healey M., Jatkar S., Vollenhoven B. Interval between IVF stimulation cycle and frozen embryo transfer: Is there a benefit to a delay between cycles? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2018; 58(2):217–21.
 133. Engmann L., DiLuigi A., Schmidt D., Nulsen J., Maier D., Benadiva C. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective random. *Fertil Steril.* 2008; 89(1):84–91.
 134. Melo M., Busso C.E., Bellver J., Alama P., Garrido N., Meseguer M., et al. GnRH agonist versus recombinant HCG in an oocyte donation programme: a randomized, prospective, controlled, assessor-blind study. *Reprod Biomed Online.* 2009; 19(4):486–92.
 135. Casper R.F. Reducing the Risk of OHSS by GnRH Agonist Triggering. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(12):4396–8.
 136. Корнеева Е.И. Федеральные клинические рекомендации. Синдром гиперстимуляции яичников: диагностика, лечение, профилактика, интенсивная терапия. Москва; 2019. 56 p.
 137. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril.* 2016; 106(7):1634–47.
 138. Chian R.C., Buckett W.M., Tulandi T., Tan S.L. Prospective randomized study of human chorionic gonadotrophin priming before immature oocyte retrieval from unstimulated women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2000; 15(1):165–70.
 139. Son W.-Y., Chung J.-T., Herrero B., Dean N., Demirtas E., Holzer H., et al. Selection of the optimal day for oocyte retrieval based on the diameter of the dominant follicle in hCG-primed in vitro maturation cycles. *Hum Reprod.*

- 2008; 23(12):2680–5.
140. Weiss A., Neril R., Geslevich J., Lavee M., Beck-Fruchter R., Golan J., et al. Lag time from ovulation trigger to oocyte aspiration and oocyte maturity in assisted reproductive technology cycles: a retrospective study. *Fertil Steril.* 2014; 102(2):419–23.
 141. Nargund G., Reid F., Parsons J. Human chorionic gonadotropin-to-oocyte collection interval in a superovulation IVF program. A prospective study. *J Assist Reprod Genet.* 2001; 18(2):87–90.
 142. Bjercke S., Tanbo T., Dale P.O., Abyholm T. Comparison between two hCG-to-oocyte aspiration intervals on the outcome of in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet.* 2000; 17(6):319–22.
 143. Wang W., Zhang X.-H., Wang W.-H., Liu Y.-L., Zhao L.-H., Xue S.-L., et al. The time interval between hCG priming and oocyte retrieval in ART program: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2011; 28(10):901–10.
 144. Wikland M., Blad S., Bungum L., Hillensjö T., Karlström P.O., Nilsson S. A randomized controlled study comparing pain experience between a newly designed needle with a thin tip and a standard needle for oocyte aspiration. *Hum Reprod.* 2011; 26(6):1377–83.
 145. Levy G., Hill M.J., Ramirez C.I., Correa L., Ryan M.E., DeCherney A.H., et al. The use of follicle flushing during oocyte retrieval in assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2012; 27(8):2373–9.
 146. Ludwig A.K., Glawatz M., Griesinger G., Diedrich K., Ludwig M. Perioperative and post-operative complications of transvaginal ultrasound-guided oocyte retrieval: prospective study of >1000 oocyte retrievals. *Hum Reprod.* 2006; 21(12):3235–40.
 147. Özaltın S., Kumbasar S., Savan K. Evaluation of complications developing during and after transvaginal ultrasound - guided oocyte retrieval. *Ginekol Pol.* 2018; 89(1):1–6.
 148. Гинтер Е.К., Пузырев В.П. Наследственные болезни. Национальное

- руководство. Краткое издание. ГЭОТАР-Мед. Москва; 2017. 464 p.
149. Glujovsky D., Farquhar C., Quinteiro Retamar A.M., Alvarez Sedo C.R., Blake D. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane database Syst Rev.* 2016; (6):CD002118.
 150. Phillips S.J., Dean N.L., Buckett W.M., Tan S.L. Consecutive transfer of day 3 embryos and of day 5-6 blastocysts increases overall pregnancy rates associated with blastocyst culture. *J Assist Reprod Genet.* 2003; 20(11):461–4.
 151. Eskandar M.A., Abou-Setta A.M., El-Amin M., Almushait M.A., Sobande A.A. Removal of cervical mucus prior to embryo transfer improves pregnancy rates in women undergoing assisted reproduction. *Reprod Biomed Online.* 2007; 14(3):308–13.
 152. Craciunas L., Tsampras N., Fitzgerald C. Cervical mucus removal before embryo transfer in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2014; 101(5):1302–7.
 153. Buckett W.M. A review and meta-analysis of prospective trials comparing different catheters used for embryo transfer. *Fertil Steril.* 2006; 85(3):728–34.
 154. Sroga J.M., Montville C.P., Aubuchon M., Williams D.B., Thomas M.A. Effect of delayed versus immediate embryo transfer catheter removal on pregnancy outcomes during fresh cycles. *Fertil Steril.* 2010; 93(6):2088–90.
 155. Tiras B., Polat M., Korucuoglu U., Zeyneloglu H.B., Yarali H. Impact of embryo replacement depth on in vitro fertilization and embryo transfer outcomes. *Fertil Steril.* 2010; 94(4):1341–5.
 156. Kroon B., Hart R.J., Wong B.M.S., Ford E., Yazdani A. Antibiotics prior to embryo transfer in ART. *Cochrane database Syst Rev.* 2012; (3):CD008995.
 157. van der Ven H., Diedrich K., Al-Hasani S., Pless V., Krebs D. The effect of general anaesthesia on the success of embryo transfer following human in vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1988; 3 Suppl 2:81–3.

158. European IVF-monitoring Consortium (EIM), 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, 2013: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2017; 32(10):1957–73.
159. Prevention of twin pregnancies after IVF/ICSI by single embryo transfer. ESHRE Campus Course Report. *Hum Reprod.* 2001; 16(4):790–800.
160. Mancuso A.C., Boulet S.L., Duran E., Munch E., Kissin D.M., Van Voorhis B.J. Elective single embryo transfer in women less than age 38 years reduces multiple birth rates, but not live birth rates, in United States fertility clinics. *Fertil Steril.* 2016; 106(5):1107–14.
161. Kissin D.M., Kulkarni A.D., Mneimneh A., Warner L., Boulet S.L., Crawford S., et al. Embryo transfer practices and multiple births resulting from assisted reproductive technology: an opportunity for prevention. *Fertil Steril.* 2015; 103(4):954–61.
162. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org, Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2017; 107(4):901–3.
163. Soliman S., Daya S., Collins J., Hughes E.G. The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril.* 1994; 61(6):1068–76.
164. Connell M.T., Szatkowski J.M., Terry N., DeCherney A.H., Propst A.M., Hill M.J. Timing luteal support in assisted reproductive technology: a systematic review. *Fertil Steril.* 2015; 103(4):939-946.e3.
165. van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C., Kremer J.A.M., Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane database Syst Rev.* 2015; (7):CD009154.
166. 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; 32(10):2152.
167. Child T., Leonard S.A., Evans J.S., Lass A. Systematic review of the clinical efficacy of vaginal progesterone for luteal phase support in assisted reproductive technology cycles. *Reprod Biomed Online.* 2018; 36(6):630–45.
 168. Shapiro D.B., Pappadakis J.A., Ellsworth N.M., Hait H.I., Nagy Z.P. Progesterone replacement with vaginal gel versus i.m. injection: cycle and pregnancy outcomes in IVF patients receiving vitrified blastocysts. *Hum Reprod.* 2014; 29(8):1706–11.
 169. Применение эстрогенов в программах ВРТ. Научно-практические рекомендации. РАРЧ. 2015.
 170. Kol S. Luteolysis induced by a gonadotropin-releasing hormone agonist is the key to prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 81(1):1–5.
 171. Humaidan P., Papanikolaou E.G., Kyrou D., Alsbjerg B., Polyzos N.P., Devroey P., et al. The luteal phase after GnRH-agonist triggering of ovulation: present and future perspectives. *Reprod Biomed Online.* 2012; 24(2):134–41.
 172. Al-Ghamdi A., Coskun S., Al-Hassan S., Al-Rejjal R., Awartani K. The correlation between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome. *Reprod Biol Endocrinol.* 2008; 6:37.
 173. Xiao Z., Zhou X., Xu W., Yang J., Xie Q. Natural cycle is superior to hormone replacement therapy cycle for vitrified-preserved frozen-thawed embryo transfer. *Syst Biol Reprod Med.* 2012; 58(2):107–12.
 174. Groenewoud E.R., Macklon N.S., Cohlen B.J., ANTARCTICA trial study group. Cryo-thawed embryo transfer: natural versus artificial cycle. A non-inferiority trial. (ANTARCTICA trial). *BMC Womens Health.* 2012; 12:27.
 175. Liao X., Li Z., Dong X., Zhang H. Comparison between oral and vaginal estrogen usage in inadequate endometrial patients for frozen-thawed

- blastocysts transfer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7(10):6992–7.
176. Jung H., Roh H.K. The effects of E2 supplementation from the early proliferative phase to the late secretory phase of the endometrium in hMG-stimulated IVF-ET. *J Assist Reprod Genet*. 2000; 17(1):28–33.
177. Goverde A.J., Lambalk C.B., McDonnell J., Schats R., Homburg R., Vermeiden J.P.W. Further considerations on natural or mild hyperstimulation cycles for intrauterine insemination treatment: effects on pregnancy and multiple pregnancy rates. *Hum Reprod*. 2005; 20(11):3141–6.
178. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update*. 15(3):265–77.
179. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2013г. Проблемы репродукции. 2015; 21(6):16–32.
180. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2014г. Проблемы репродукции. 2016; 22(5):8–21.
181. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2015г. Проблемы репродукции. 2017; 23(5):8–22.
182. 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., Erb K., et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2016; 31(8):1638–52.
183. Green K.A., Zolton J.R., Schermerhorn S.M. V, Lewis T.D., Healy M.W., Terry N., et al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: an updated systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017; 107(4):924-933.e5.
184. Arroyo V., Linares C., Díaz J. Premature births in Spain: Measuring the impact of air pollution using time series analyses. *Sci Total Environ*. 2019; 660:105–14.
185. Pedersen M., Stayner L., Slama R., Sørensen M., Figueras F., Nieuwenhuijsen M.J., et al. Ambient air pollution and pregnancy-induced

- hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2014; 64(3):494–500.
186. Quansah R., Armah F.A., Essumang D.K., Luginaah I., Clarke E., Marfoh K., et al. Association of arsenic with adverse pregnancy outcomes/infant mortality: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2015; 123(5):412–21.
 187. Pergialiotis V., Kotrogianni P., Christopoulos-Timogiannakis E., Koutaki D., Daskalakis G., Papantoniou N. Bisphenol A and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31(24):3320–7.
 188. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion No. 533: lead screening during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol*. 2012; 120(2 Pt 1):416–20.
 189. Office of the Surgeon General (US), Office on Smoking and Health (US). The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004. 2004; .
 190. Salmasi G., Grady R., Jones J., McDonald S.D., Knowledge Synthesis Group. Environmental tobacco smoke exposure and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010; 89(4):423–41.
 191. Castles A., Adams E.K., Melvin C.L., Kelsch C., Boulton M.L. Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. *Am J Prev Med*. 1999; 16(3):208–15.
 192. Dietz P.M., England L.J., Shapiro-Mendoza C.K., Tong V.T., Farr S.L., Callaghan W.M. Infant morbidity and mortality attributable to prenatal smoking in the U.S. *Am J Prev Med*. 2010; 39(1):45–52.
 193. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Health Care for Underserved Women. Committee opinion no. 496: At-risk drinking and alcohol dependence: obstetric and gynecologic implications. *Obstet Gynecol*. 2011; 118(2 Pt 1):383–8.

194. Williams J.F., Smith V.C., Committee on substance abuse. Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 2015; 136(5):e1395-406.
195. Tobiasz AM, Duncan JR, Bursac Z et al. The Effect of Prenatal Alcohol Exposure on Fetal Growth and Cardiovascular Parameters in a Baboon Model of Pregnancy. *Reprod Sci*. 2018; 25(7):1116–23.
196. Seleverstov O, Tobiasz A, Jackson JS et al. Maternal alcohol exposure during mid-pregnancy dilates fetal cerebral arteries via endocannabinoid receptors. *Alcohol*. 2017; (61):51–61.
197. Lo JO, Schabel MC, Roberts VH et al. First trimester alcohol exposure alters placental perfusion and fetal oxygen availability affecting fetal growth and development in a non-human primate model. *Am J Obs Gynecol*. 2017; 216(3):302.e1-302.e8.
198. Tan C., Zhao Y., Wang S. Is a vegetarian diet safe to follow during pregnancy? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018; :1–40.
199. Chen L.-W., Wu Y., Neelakantan N., Chong M.F.-F., Pan A., van Dam R.M. Maternal caffeine intake during pregnancy is associated with risk of low birth weight: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMC Med*. 2014; 12(1):174.
200. Rhee J., Kim R., Kim Y., Tam M., Lai Y., Keum N., et al. Maternal Caffeine Consumption during Pregnancy and Risk of Low Birth Weight: A Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies. Zhang B, editor. *PLoS One*. 2015; 10(7):e0132334.
201. Chen L.-W., Wu Y., Neelakantan N., Chong M.F.-F., Pan A., van Dam R.M. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of pregnancy loss: a categorical and dose–response meta-analysis of prospective studies. *Public Health Nutr*. 2016; 19(07):1233–44.
202. Li J., Zhao H., Song J.-M., Zhang J., Tang Y.-L., Xin C.-M. A meta-analysis of risk of pregnancy loss and caffeine and coffee consumption during pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. 2015; 130(2):116–22.

203. Ramón R., Ballester F., Aguinagalde X., Amurrio A., Vioque J., Lacasaña M., et al. Fish consumption during pregnancy, prenatal mercury exposure, and anthropometric measures at birth in a prospective mother-infant cohort study in Spain. *Am J Clin Nutr.* 2009; 90(4):1047–55.
204. ACOG Practice Advisory: Update on Seafood Consumption During Pregnancy. 2017.
205. Rothman K.J., Moore L.L., Singer M.R., Nguyen U.S., Mannino S., Milunsky A. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med.* 1995; 333(21):1369–73.
206. Здоровое питание. Информационный бюллетень. Женева: Всемирная организация здравоохранения. 31 августа 2018 г. [<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>].
207. Southwick F.S., Purich D.L. Intracellular pathogenesis of listeriosis. *N Engl J Med.* 1996; 334(12):770–6.
208. British Nutrition Foundation. Healthy Living: Nutrition for pregnancy. [<https://www.nutrition.org.uk/healthyliving/nutritionforpregnancy.html>].
209. Xing W., Lin H., Li Y., Yang D., Wang W., Zhang Q. Is the GnRH Antagonist Protocol Effective at Preventing OHSS for Potentially High Responders Undergoing IVF/ICSI? *PLoS One.* 2015; 10(10):e0140286.
210. Sarhan A., Muasher S.J. Surgical complications of in vitro fertilization. Review. *Middle East Fert Soc J.* 2007; 12(1):N1.
211. Serour G.I., Aboulghar M., Mansour R., Sattar M.A., Amin Y., Aboulghar H. Complications of medically assisted conception in 3,500 cycles. *Fertil Steril.* 1998; 70(4):638–42.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Авторы

- 1) **Корсак Владислав Станиславович** - д.м.н., профессор, генеральный директор АО «Международный центр репродуктивной медицины», президент ООО «Российская ассоциация репродукции человека» (РАРЧ) (г. Санкт-Петербург)
Конфликт интересов отсутствует
- 2) **Долгушина Наталия Витальевна** – д.м.н., профессор, заместитель директора – руководитель департамента организации научной деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и

перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

- 3) **Корнеева Ирина Евгеньевна** - д.м.н., доцент, руководитель НОЦ ВРТ им. Паулсена института репродуктивной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

- 4) **Смирнова Анна Анатольевна** - к.м.н., доцент кафедры женских болезней и репродуктивного здоровья Института усовершенствования врачей НМХЦ им. Н.И. Пирогова (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

- 5) **Колода Юлия Алексеевна** – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии РМАНПО (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

- 6) **Савина Валентина Андреевна** – к.м.н., врач акушер-гинеколог АО «Международный центр репродуктивной медицины» (г. Санкт-Петербург)

Конфликт интересов отсутствует

- 7) **Аншина Маргарита Бениаминовна** – к.м.н., генеральный директор ООО Центр репродукции и генетики «ФертиМед» (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

- 8) **Гзгзян Александр Мкртичевич** – д.м.н., профессор, руководитель отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» (г. Санкт-Петербург).

Конфликт интересов отсутствует

- 9) **Исакова Эльвира Валентиновна** – к.м.н., заведующий отделением ВРТ АО «Международный центр репродуктивной медицины» (г. Санкт-Петербург)

Конфликт интересов отсутствует

- 10) **Рудакова Елена Борисовна** - д.м.н., профессор, зав. отделением ВРТ ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр» (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

- 11) **Назаренко Татьяна Алексеевна** - д.м.н., профессор, директор института репродуктивной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

- 12) **Калинина Елена Анатольевна** - д.м.н., профессор, заведующий отделением вспомогательных технологий в лечении бесплодия института репродуктивной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

- 13) **Коган Игорь Юрьевич** - д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» (г. Санкт-Петербург).

Конфликт интересов отсутствует

- 14) **Перминова Светлана Григорьевна** - д.м.н., в.н.с. 1-го гинекологического отделения института репродуктивной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

- 15) **Тапильская Наталья Игоревна** – д.м.н., профессор, в.н.с. отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» (г. Санкт-Петербург).

Конфликт интересов отсутствует

- 16) **Ярмолинская Мария Игоревна** - д.м.н., профессор, руководитель отдела эндокринологии репродукции ФГБНУ «Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» (г. Санкт-Петербург).

Конфликт интересов отсутствует

- 17) **Филиппов Олег Семенович** – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПШОВ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России (г. Москва)

Конфликт интересов отсутствует

- 18) **Адамян Лейла Вагоевна** - д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и

гинекологии (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врачи акушеры-гинекологи
2. ординаторы акушеры-гинекологи

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры

	исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

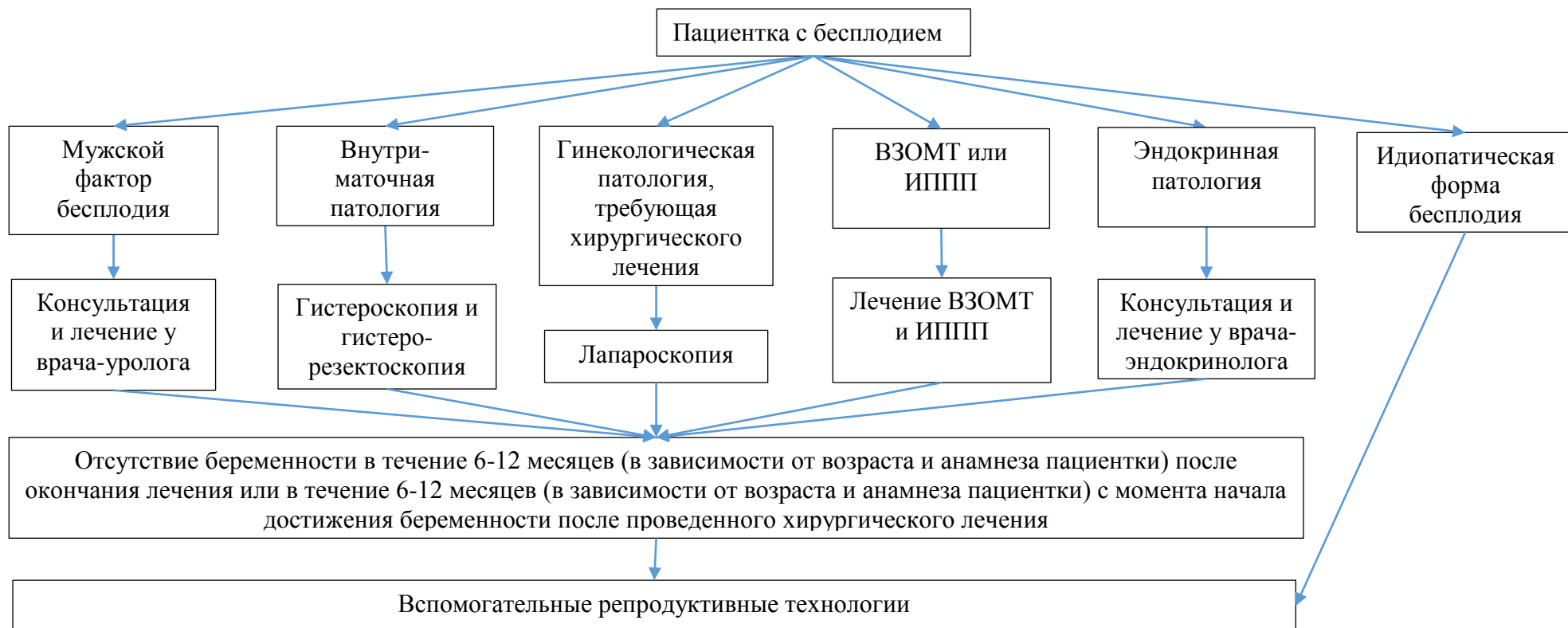
Связанные документы.

1. Синдром гиперстимуляции яичников: диагностика, лечение, профилактика, интенсивная терапия. Клинические рекомендации МЗ РФ. Москва; 2019 (http://www.rahr.ru/d_pec_h_mat_metod/sgfinal.pdf).
2. Гиперпролактинемия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения. Клинические рекомендации МЗ РФ. Проблемы эндокринологии. 2013;(6):19–26.
3. Мужское бесплодие. Клинические рекомендации МЗ РФ. Урология. 2016;(1):2–16.
4. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2017 г. (<https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71716538/>).
5. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации МЗ РФ. Москва; 2013 (<https://base.garant.ru/71210142/>).
6. Применение эстрогенов в программах ВРТ. Научно-практические рекомендации. РАРЧ. 2015 (http://www.rahr.ru/d_pec_h_mat_metod/estrogen.pdf).
7. Санитарно-эпидемиологические правила «Профилактика ВИЧ-инфекции» (постановление Главного государственного врача РФ от 11 января 2011 г. №1, ред. от 21.07.2016 г.) (http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_112384/).
8. NICE guideline. Assessment and treatment for people with fertility problems. Br J Gen Pract. 2014;64(618):50–1.
9. NICE Guideline. Endometriosis: diagnosis and management. September 2017 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng73/resources/endometriosis-diagnosis-and-management-pdf-1837632548293>).

10. ESHRE Guideline. Ovarian stimulation for IVF/ICSI. European Society of Human Reproduction and Embryology 2019, 135 p. (<https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Ovarian-Stimulation-in-IVF-ICSI>).
11. ESHRE guideline. Management of women with endometriosis. Hum Reprod. 2014;29(3):400–12.
12. EAU guidelines. Male Infertility. 2016 (<https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Male-Infertility-2016.pdf>).
13. ESHRE guideline. The diagnosis and treatment of endometriosis. Hum Reprod. 2005;20(10):2698–704.
14. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Performing the embryo transfer: a guideline. Fertil Steril. 2017;107(4):882–96.
15. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. Fertil Steril. 2016;106(7):1634–47.
16. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion. Fertil Steril. 2012;97(3):539–45.
17. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. Fertil Steril. 2017;107(4):901–3.
18. ACOG Committee on Health Care for Underserved Women. Committee opinion no. 496: At-risk drinking and alcohol dependence: obstetric and gynecologic implications. Obstet Gynecol. 2011;118(2 Pt 1):383–8.
19. ACOG Practice Advisory: Update on Seafood Consumption During Pregnancy. 2017 (<https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Practice-Advisories/ACOG-Practice-Advisory-Seafood-Consumption-During-Pregnancy>).
20. ACOG&AAP Guidelines for Perinatal Care. 8th Edition, 2017.

21. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen - 5th ed. 2010. - 287 p. (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44261/9789241547789_eng.pdf;jsessionid=5715651DC2E3D087CF2F4E45CB75AE78?sequence=1).
22. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. 2000. - 102 p. (<https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/0521774748/en/>).
23. Здоровое питание. Информационный бюллетень. Женева: Всемирная организация здравоохранения. 31 августа 2018 г.
24. CDC. Guideline for infection control in health care personnel. Infect Control Hosp Epidemiol 1998;19(6):407-63.
25. CDC. Sexually transmitted diseases guidelines. Clin Infect Dis. 2002 Oct 15; 35(Suppl 2):S135-7.
26. CDC. Sexually transmitted diseases guidelines. J Miss State Med Assoc. 2015 Dec; 56(12):372-5.
27. UK Blood Transfusion Services. Guidelines for the Blood Transfusion Service. 7th ed. London; TSO; 2005 (<https://www.gov.uk/government/publications/guidelines-for-the-blood-transfusion-services>).
28. British Nutrition Foundation. Nutritional requirements in pregnancy and use of dietary supplements. Community Pract. 2013 Aug;86(8):44-7.

Приложение Б. Алгоритмы действия врача



Приложение В. Информация для пациента

Вероятность зачатия самая высокая в первые месяцы незащищенного полового акта и постепенно снижается. Примерно у 80% супружеских пар беременность наступает в течение первых 6 месяцев.

Время зачатия увеличивается с возрастом. Способность к зачатию у женщин значительно снижается после 35 лет. У мужчины параметры спермы также снижаются после 35 лет, но способность к оплодотворению яйцеклетки может не изменяться до 50 лет.

Вероятность зачатия возрастает с частотой полового акта каждые 2 дня. У мужчин с нормальным качеством спермы, ее концентрация и подвижность остаются нормальными даже при ежедневной эякуляции.

Вероятный интервал зачатия определяют, как 6-дневный интервал, заканчивающийся в день овуляции. Но, наиболее оптимальное время для зачатия, это последние 2-3 дня перед овуляцией, определяемой по мочевому тесту. Определение оптимального интервала зачатия наиболее актуально у супружеских пар с редкими половыми актами.

Использование вагинальных смазок на водной и силиконовой основе, а также оливковое масло, могут ухудшать выживаемость сперматозоидов и снижать вероятность зачатия.

Нет никаких доказательств, что положение тела во время полового акта и после него может влиять на вероятность зачатия.

Здоровый образ жизни, правильное питание, нормальная масса тела могут увеличить вероятность зачатия у женщин с овуляторной дисфункцией. Время зачатия увеличивается в 2 раза при ожирении.

Женщина, планирующая беременность, должна до зачатия и до 12 недель беременности принимать фолиевую кислоту в дозе 400 мкг/сутки для снижения риска аномалий нервной трубки у плода.

Потребление алкоголя и кофеина (более 5 чашек в день) может отрицательно влиять на возможность наступления беременности.

Во время беременности потребление кофеина более 200-300мг (2-3 чашки) увеличивает риск самопроизвольных выкидышей, но не влияет на риск врожденных аномалий плода.

Курение ускоряет возрастное снижение запаса фолликулов в яичниках. У курящих женщин менопауза наступает на 1-4 года раньше, чем у некурящих.

Посещение сауны не снижает шансы на зачатие у женщины и безопасно при неосложненной беременности. У мужчин образ жизни целесообразно направить на уменьшение тепловых воздействий на яички.

Мужчина или женщина, планирующие беременность и имеющие хронические вирусные инфекции, такие как гепатит В, гепатит С или ВИЧ, должны быть направлены в специализированные центры, имеющие соответствующий опыт и возможности для обеспечения адекватного наблюдения с оценкой всех рисков в отношении рождения здорового потомства.

Для женщин моложе 35 лет консультации акушера-гинеколога для обследования и лечения следует начинать после 12 месяцев безуспешных попыток естественного зачатия. Для женщин старше 35 лет - через 6 месяцев.

Для обследования в связи с отсутствием беременности супружеской паре необходимо обратиться к врачу-акушеру-гинекологу и врачу-урологу для первичной консультации.

Обследование супружеской пары начинают одновременно: женщина - у гинеколога, мужчина - у уролога. Обследование проводят в поликлинике.

Обследование для выявления причины бесплодия у женщины включает:

- беседу с врачом для оценки жалоб и данных о характере менструаций, ранее перенесенных заболеваниях, предшествующем лечении;
- исследование на наличие инфекций;
- оценку овуляции (по данным мочевого теста на овуляцию и уровню прогестерона в крови, определяемому за 6-7 дней до предполагаемой менструации);
- оценку проходимости маточных труб по данным рентгенологического исследования (гистеросальпингографии или эхогистеросальпингоскопии);
- оценку матки и ее придатков по данным ультразвукового обследования (размеры матки, яичников, количество фолликулов в яичниках);
- оценку уровня половых гормонов, гормонов щитовидной железы.

По уровню антимюллера гормона (АМГ) врач оценивает запас фолликулов в яичниках. Это важно для определения дальнейшего лечения.

Обследование мужчины начинают с анализа спермы. Это самый важный показатель. Дальнейший перечень обследования определяет врач-уролог.

Обследование занимает 1-2 месяца. По результатам обследования врач назначает лечение. В 10-15% случаев у супружеской пары не удается установить причину бесплодия. У таких пар самым эффективным методом лечения является ЭКО.

В настоящее время ЭКО - самый эффективный метод достижения беременности не только у супружеских пар с неустановленной причиной бесплодия, но и при всех остальных причинах отсутствия беременности как у женщин, так и у мужчин.

Программа ЭКО включает:

- стимуляцию яичников, для того чтобы вызвать рост не одного, а нескольких фолликулов и получить несколько яйцеклеток для оплодотворения;
- пункцию фолликулов и забор яйцеклеток,
- оплодотворение яйцеклеток спермой;
- культивирование эмбрионов;
- перенос эмбрионов в полость матки.

Результат программы ЭКО оценивают через 14 дней по мочевому тесту на беременность или по уровню ХГЧ в крови.

Ожидаемая частота наступления беременности у женщин до 35 лет составляет около 30%. После 35 лет этот показатель снижается в 2 раза, а после 40 лет достигает минимальных значений. С возрастом организм женщины стареет, и, хотя запас фолликулов в яичниках еще есть, начинают созревать яйцеклетки, неспособные дать нормальный генетический потенциал эмбриону. При переносе таких эмбрионов в полость матки беременность не наступает или прерывается на раннем сроке.

Необходимость подготовки к программе ЭКО и перечень лечебных мероприятий определяет врач по результатам амбулаторного обследования.

Женщинам с ожирением ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$) рекомендовано снижение массы тела и коррекция метаболических нарушений. Нормальный вес - залог большего успеха ЭКО.

При выявлении патологии в полости матки (полипы, подслизистые миомы, синехии) необходимо проведение хирургической гистероскопии, при подозрении на эндометриоз, опухоли яичников - хирургической лапароскопии.