

Об утверждении клинического протокола

Изменения и дополнения:

Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 5 марта 2025 г. № 28 (зарегистрировано в Национальном реестре - № 8/43016 от 10.03.2025 г.) <W22543016p>

На основании абзаца девятого части первой статьи 1 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-ХП «О здравоохранении», подпункта 8.3 пункта 8, подпункта 9.1 пункта 9 Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446, Министерство здравоохранения Республики Беларусь ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. Утвердить клинический протокол «Лечение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения» (прилагается).

2. Настоящее постановление вступает в силу после его официального опубликования.

Министр

Д.Л.Пиневич

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
24.12.2020 № 115

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

«Лечение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения»

ГЛАВА 1

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к выбору и осуществлению методов экстракорпорального оплодотворения (далее – ЭКО) для лечения бесплодия.

2. Требования настоящего клинического протокола являются обязательными для юридических лиц и индивидуальных предпринимателей, осуществляющих медицинскую деятельность в порядке, установленном законодательством о здравоохранении.

3. Для целей настоящего клинического протокола используются термины и их определения в значениях, установленных Законом Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-ХП «О здравоохранении», Законом Республики Беларусь от 7 января 2012 г. № 341-З «О вспомогательных репродуктивных технологиях».

ГЛАВА 2

МЕТОДЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ ЯЙЦЕКЛЕТОК СПЕРМАТОЗОИДАМИ СУПРУГА ИЛИ ДОНОРА

4. ЭКО со сперматозоидами супруга или донора включает следующие этапы:

4.1. индивидуальная контролируемая овариальная стимуляция (далее – КОС) с применением различных лекарственных средств: агонистов и антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона, рекомбинантных и мочевых гонадотропинов, хорионического гонадотропина, антиэстрогенов, зарегистрированных в Республике Беларусь, в соответствии с их инструкцией по медицинскому применению и (или) листком-

вкладышем, а также с рекомендациями международных ассоциаций по вспомогательным репродуктивным технологиям (далее – ВРТ):

основными протоколами КОС являются длинный протокол (с агонистом гонадотропин-рилизинг гормона (далее – а-ГнРГ) и протокол с антагонистом гонадотропин-рилизинг гормона (далее – ант-ГнРГ). В зависимости от клинической ситуации возможно применение иных схем стимуляции;

в протоколе ЭКО с а-ГнРГ используются:

трипторелин¹ в форме порошок/раствор в дозе 0,05–0,1 мг подкожно ежедневно со 2-го дня цикла КОС или с лютеиновой фазы менструального цикла женщины, предшествующей стимуляции, с уменьшением дозы на фоне стимуляции до дня назначения триггера (средняя доза трипторелина 0,1 мг – 21 ампула);

трипторелин¹, лейпрорелин¹ в пролонгированной форме (порошок/раствор) в дозе 3,75 мг, внутримышечно или подкожно, со 2-го дня цикла КОС или с лютеиновой фазы менструального цикла женщины, предшествующей стимуляции; возможно индивидуальное сочетание пролонгированной формы с ежедневной в ультратонких протоколах;

в протоколе ЭКО с ант-ГнРГ используются цетрореликс¹ или ганиреликс¹ (порошок/раствор) в дозе 0,25 мг для подкожного введения по гибкому или фиксированному протоколу ежедневно до назначения триггера, количество инъекций определяется продолжительностью стимуляции (в среднем от 3 до 5 инъекций);

для стимуляции яичников с целью роста когорты фолликулов используются рекомбинантные и мочевые гонадотропины (фолликулостимулирующий гормон (далее – ФСГ), лютеинизирующий гормон (далее – ЛГ) и комбинированные рекомбинантные и мочевые гонадотропины (ФСГ + ЛГ), антиэстрогены:

фоллитропин альфа, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 5,5 мкг (75 международных единиц (далее – МЕ)), раствор для подкожного введения 22 мкг (300 МЕ) в шприц-ручке 0,5 мл в комплекте с иглами, раствор для подкожного введения 33 мкг (450 МЕ) в шприц-ручке 0,75 мл в комплекте с иглами, раствор для подкожного введения 66 мкг (900 МЕ) в шприц-ручке 1,5 мл в комплекте с иглами;

фоллитропин бета, раствор для подкожного введения (картриджи 300 МЕ и 600 МЕ) для шприц-ручки;

менотропин (гонадотропин менопаузный), лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения 75 МЕ ФСГ + 75 МЕ ЛГ;

рекомбинантный комбинированный фоллитропин альфа 150 МЕ + лутропин альфа¹ 75 МЕ;

кломифена цитрат¹ (таблетки 50 мг), ингибиторы ароматазы (таблетки 2,5 мг).

Дозы лекарственных средств зависят от возраста и овариального резерва яичников и подбираются для каждой пациентки индивидуально. Суммарная доза гонадотропинов для стимуляции составляет 700–3600 МЕ рекомбинантного или мочевого гонадотропина (средняя доза гонадотропинов в одном КОС – 2000–2200 МЕ);

в протоколах стимуляции возможна комбинация рекомбинантного и мочевого гонадотропинов.

Подбор и коррекция доз лекарственных средств в протоколе КОС осуществляется с учетом результатов мониторинга индивидуального ответа яичников на КОС.

При отсутствии ответа на стимуляцию овуляции в течение 7 дней (исключение – женщины с гипогонадизмом, которым допустимо продолжить стимуляцию овуляции до 14 дней), а также в случае отсутствия ооцитов или эмбрионов пациентка снимается с протокола ЭКО. Программа ЭКО считается завершенной после переноса эмбриона или самостоятельного выхода пациентки из цикла ЭКО;

¹ Назначается на основании заключения врачебного консилиума.

4.2. введение триггера с целью финального дозревания яйцеклеток:

рекомбинантный хориогонадотропин альфа, раствор для подкожного введения 250 мкг / 0,5 мл, в дозе 250 мкг;

гонадотропин хорионический, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного (и подкожного) введения (для инъекций) в дозах от 1 500 МЕ до 10 000 МЕ включительно.

Возможна замена триггера на а-ГнРГ или применение двойного триггера;

4.3. мониторинг стимуляции цикла, трансвагинальная пункция под ультразвуковым контролем и хирургическая трансплантация эмбрионов осуществляются врачом-акушером-гинекологом (специалистом по вспомогательным репродуктивным технологиям (далее – ВРТ));

4.4. пункция фолликулов проводится через 34–38 часов после введения триггера.

Пункция фолликулов яичников для получения яйцеклеток осуществляется трансвагинальным доступом под ультразвуковым контролем с анестезиологическим пособием (обезболиванием). Вид анестезиологического пособия определяется врачом-анестезиологом-реаниматологом. При невозможности выполнения трансвагинального доступа яйцеклетки могут быть получены трансабдоминальным или лапароскопическим доступом;

4.5. оплодотворение яйцеклеток специально подготовленными сперматозоидами супруга (донора) (метод специальной обработки эякулята зависит от его параметров и определяется специалистом (градиент центрифугирования или флотация));

методы оплодотворения:

оплодотворение яйцеклеток сперматозоидами в культуральной среде (*m vitro fertilization*);

интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку (*IntraCytoplasmic Sperm Injection* (далее – ИКСИ));

4.6. культивирование эмбрионов от 48 до 144 часов. В особых случаях, при предварительном информированном добровольном согласии пациентов с предыдущими неудовлетворительными эмбриологическими исходами, возможно культивирование эмбрионов до 168 часов;

4.7. перенос эмбрионов в полость матки пациентки. Эмбрионы переносятся от стадии дробления до стадии бластоцисты. Выбор времени переноса эмбрионов осуществляется совместно специалистом-эмбриологом (врачом лабораторной диагностики, биологом) и врачом-акушером-гинекологом.

5. При наличии предварительного информированного добровольного письменного согласия пациента программа ЭКО дополняется следующими этапами:

криоконсервация эмбрионов;

криоконсервация половых клеток (яйцеклеток, сперматозоидов);

перенос в матку размороженных после криоконсервации эмбрионов.

6. Перед переносом эмбрионов в полость матки возможно в отдельных случаях проведение рассечения оболочки эмбриона (механический, химический или лазерный хэтчинг) с целью облегчения имплантации бластоцисты в слизистую матки у пациентов любого возраста, имеющих в анамнезе неудачные попытки ЭКО с переносом эмбрионов хорошего качества, при диагностике изменения морфологии блестящей оболочки яйцеклетки, при использовании криоконсервированных эмбрионов.

Программа ЭКО считается завершенной после переноса эмбрионов или самостоятельного выхода пациентки из цикла ЭКО.

7. При высоком риске рождения детей с врожденными и наследственными заболеваниями рекомендуется проведение преимплантационного генетического тестирования (далее – ПГТ) для диагностики хромосомных и генетических аномалий:

7.1. решение о применении ПГТ принимается консилиумом с участием: врача-генетика, врача-акушера-гинеколога, специалиста-эмбриолога (врача лабораторной диагностики, биолога);

7.2. ПГТ проводится путем биопсии трофэктодермы с последующим генетическим исследованием биопсийного материала;

7.3. ПГТ не является альтернативой инвазивной пренатальной диагностике и не исключает ее проведения для внутриутробного уточнения диагноза плода.

8. Поддержка лютеиновой фазы после переноса эмбрионов стимулированного цикла ЭКО проводится лекарственными средствами, преимущественно группы прогестерона,

в соответствии с их инструкцией по медицинскому применению и (или) листком-вкладышем.

Женщинам с недостаточностью яичников или нерегулярными менструальными циклами, «тонким» эндометрием в программах донации ооцитов, переноса размороженных эмбрионов рекомендуется циклическая гормонотерапия с назначением эстрогенов в фолликулиновую фазу и гестагенов с продолжением сочетанной гормональной поддержки в посттрансферном периоде.

9. Диагностика беременности проводится путем исследования количественного уровня хорионического гонадотропина в крови через 12–14 дней со дня переноса эмбрионов и (или) ультразвукового исследования матки через 21–23 дня со дня переноса эмбрионов.

ГЛАВА 3

МЕТОДЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ С ИНЪЕКЦИЕЙ СПЕРМАТОЗОИДА В ЦИТОПЛАЗМУ ООЦИТА, ПРЕДИМПЛАНТАЦИОННОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКОЙ И ХЭТЧИНГОМ

10. Программа ЭКО с ИКСИ применяется после принятия совместного решения специалиста-эмбриолога (врача лабораторной диагностики, биолога) и врача-акушера-гинеколога в зависимости от клинической ситуации. Метод выполняется с использованием инвертированного микроскопа, оснащенного микроманипуляторами.

11. Этапы проведения ИКСИ:

обездвиживание сперматозоидов путем нарушения целостности мембраны хвоста;

нарушение целостности наружной цитоплазматической мембраны ооцита;

введение сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки с помощью микроиглы.

12. Для ИКСИ могут быть использованы сперматозоиды, полученные из эякулята хирургическим путем из яичка, придатка яичка.

13. Хирургическое получение сперматозоидов рекомендуется при:

азооспермии;

эякуляторной дисфункции, в том числе ретроградной эякуляции, выраженной олигоастенотератозооспермии.

14. Противопоказаниями для хирургического получения сперматозоидов являются острые инфекционные заболевания любой локализации.

15. Перед проведением микроинъекции сперматозоида в яйцеклетку осуществляют удаление клеток лучистого венца. Микроманипуляцию производят только на зрелых яйцеклетках при наличии первого полярного тельца. Методика обработки эякулята или аспирата, полученного из яичка или его придатка, выбирается специалистом-эмбриологом (врачом лабораторной диагностики, биологом) индивидуально в зависимости от количества и качества сперматозоидов.

16. При ПГТ проводится биопсия трофобластической оболочки с последующим генетическим исследованием биопсийного материала. Проведение ПГТ рекомендуется совместно врачом-генетиком, врачом-акушером-гинекологом, специалистом-эмбриологом (врачом лабораторной диагностики, биологом) при высоком риске рождения детей с врожденными и наследственными заболеваниями. ПГТ не является альтернативой инвазивной пренатальной диагностике и не исключает ее применение для внутриутробного уточнения диагноза плода.

17. Перед переносом эмбрионов в полость матки по показаниям (возраст пациентки старше 35 лет; три и более неудачные попытки ЭКО с переносом эмбрионов хорошего качества в анамнезе; изменение морфологии блестящей оболочки; использование криоконсервированных эмбрионов) возможно проведение рассечения блестящей оболочки (механический или лазерный хэтчинг).

ГЛАВА 4

МЕТОД ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДОНОРСКИХ ЯЙЦЕКЛЕТОК

18. ЭКО с использованием донорских яйцеклеток проводится при наличии медицинских показаний, установленных пунктами 19–21 приложения 1 к постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24 декабря 2019 г. № 124 «О вопросах применения вспомогательных репродуктивных технологий».

19. Недостаточным ответом яичников на стимуляцию суперовуляции считается получение 3 и менее яйцеклеток в предыдущих стимуляциях в программах ЭКО.

20. Критерием, указывающим на снижение овариального резерва, который с высокой вероятностью не позволит получить собственные яйцеклетки, является уровень антимюллера гормона в сыворотке крови менее 0,5 нг/мл и (или) менее 5 антральных фолликулов в обоих яичниках, когда показана донация ооцитов.

21. К эмбрионам низкого качества относятся эмбрионы качества Grade 3 и 4 на 3-и сутки, либо любые эмбрионы, не достигшие стадии бластоцисты на 5-е – 6-е сутки, либо бластоцисты ВС, СВ, СС (по международной классификации Гарднера).

22. При наличии у супруги нарушения формирования пола, аутосомно-доминантного заболевания, наличии у обоих супругов высокого риска рождения ребенка с аутосомно-рецессивным заболеванием с установленным гетерозиготным носительством при отсутствии эффективных методов лечения, носительства X-сцепленного заболевания, носительства хромосомной перестройки показано использование донорских яйцеклеток.

23. Пациентке, в отношении которой применяются вспомогательные репродуктивные технологии, могут быть использованы, в целях оказания медицинской помощи, донорские половые клетки. Донорские половые клетки, полученные от анонимного донора, могут быть использованы только после их криоконсервации и прохождения карантинного периода, длительность которого составляет шесть месяцев. Донорские половые клетки, полученные от неанонимного донора, могут быть использованы без их криоконсервации и прохождения карантинного периода. Неанонимным донором может быть только родственник пациентки женского пола. Пациент должен быть ознакомлен с возможными рисками, связанными с использованием донорских половых клеток без их криоконсервации и прохождения карантинного периода. Соответствующая информация вносится в медицинские документы и подписывается пациентом и лечащим врачом.

24. ЭКО с использованием донорских яйцеклеток включает следующие этапы:

24.1. подготовка эндометрия пациентки лекарственными средствами преимущественно группы эстрогенов и прогестерона в соответствии с их инструкцией по медицинскому применению и (или) листком-вкладышем;

24.2. получение свежих яйцеклеток у неанонимного донора или размораживание криоконсервированных яйцеклеток у анонимного или неанонимного донора и оплодотворение специально подготовленными сперматозоидами супруга (донора), как при проведении ЭКО с применением ИКСИ;

24.3. культивирование эмбрионов (48–168 часов);

24.4. перенос эмбрионов в полость матки пациента.

25. Поддержка лютеиновой фазы после переноса эмбрионов проводится лекарственными средствами преимущественно групп эстрогенов и прогестерона в соответствии с их инструкцией по медицинскому применению и (или) листком-вкладышем.

26. Диагностика беременности проводится путем исследования количественного уровня хорионического гонадотропина в сыворотке крови через 12–14 дней со дня переноса эмбрионов и (или) ультразвукового исследования матки через 21–23 дня со дня переноса эмбрионов.