

ИСТОРИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

**Ф.В.Дахно, профессор,
Заслуженный деятель науки и техники Украины,
Директор Института Репродуктивной медицины,
Национальный представитель Украины в ESHRE,
Вице-президент УАРМ**

Киев, 2011

ВРТ

... В ч е р а

17 век и ближе

- 1677 - А. Leeuwenhoek – микроскоп, описал сперматозоиды
- 1795 г. - Ж. Hunter – ИСМ – инсеминация спермой мужа.
- 1827 г. - К.Е. von Baer - описал яйцеклетки млекопитающих.
- 1880 г. - S.L. Schenk - оплодотворение in vitro у крольчих .
- 1891 г. - W. Heape – ЭТ от одной самки крольчихи другой .
- 1897 г.- В.С. Груздев – статья по ОИВ яйцеклеток крольчих.
- 1926-1929 гг. В. Zondek - гонадотропная функция гипофиза.
- 1920—40 гг. активное применение ВМИ нативной спермой мужа и донора.
- 1930 г. — G. Pincus – ГИФТ-получил потомство у крольчихи.

Еще ближе к нам

- 1932 г.- фантастический роман А. Нухлеу «Прекрасный новый мир», в котором был описан метод ОИВ.
- 1934 г.- О.В. Красовская- ОИВ яйцеклеток крольчих.
- 1936 г.- MacCorquidall – молекула эстрадиола.
- 1951 г. - М.С. Chang – **среды и условия** для культивирования гамет и эмбрионов in vitro.
- 1952 г. - обследовано 49 000 фертильных мужчин - критерии оценки фертильности спермы.
- 1959 г. - R. Yalloy-измерение концентрации гормонов.
- 1960 г. - оперативная лапароскопия,
- 1963 г. - начало применения кломифенцитрата

Уже наше время

- **1978 г. - рождение первого в мире "ребенка из пробирки" Луизы Браун**

- После 600 неудач перенос 10 ноября 1977 г. 8-клеточного эмбриона привел к наступлению маточной беременности

- 1982 г. - получение препаратов **XГ** из мочи беременных и **чМГ** из мочи женщин в менопаузе

- 1981 г. - рождение первого в США «ребенка из пробирки»

- 1983 г. - роды после переноса размороженных эмбрионов

- 1984 г. - **впервые УЗ пункция** и получение ооцитов

- **1986 г. - группа Б.В. Леонова сообщила о рождении первого ребенка в СССР, зачатого ОИВ**

Наши современники

- 1988 г. — использование агонистов ГнРГ в схемах КСЯ.
- 1989 г. - впервые беременность после ЭТ суррогатной матери.
- 1989 г. - первая успешная ПГД - Yu. Verlinsky.
- 1990 г. - в мире уже насчитывается более 1000 центров ВРТ.
- **1991 г. - группа Ф.В.Дахно получила рождение первого в Украине ребенка, зачатого в результате применения ОИВ.**
- 1993 г. - Palermo и Van Steirteghem и соавт.- предложили ИКСИ.
- 1994 г. - ИКСИ с использованием сперматозоидов, полученных в результате пункции яичка (ТЕЗА) или его придатка (ПЕЗА).
- **1997 г. - группа Ф.В.Дахно - рождение первого ребенка в Украине, зачатого с применением методики ИКСИ.**
- 1998 г. — первый случай рождения клонированного животного — овечки Долли, осуществленный I. Wilmut и коллегами.

I.C. Rubin предложил в 1950 – е ...

Проводить обследования в 4 направлениях :

- Диагностика **состояния матки** и маточных труб
- Изучение **сперматогенеза**
- Эндокринология репродуктивных **гормонов**
- Определение времени **овуляции**

Кроме того были предложены:

- ГСГ и пневмотубация
- биопсия эндометрия
- измерение базальной температуры
- мазки на “гормональное зеркало”
- посткоитальный тест (ПКТ)

1950 – е ...

- **J. MacLeod** – предложил критерии нормозооспермии
- **Определены показания для ИСМ:**
 - гипоспадия, эректильная дисфункция
 - умеренная олигозооспермия
 - вагинальный, цервикальный факторы
- **Определены показания для ИСД:**
 - патоспермия
 - тяжелая форма олигозооспермии
 - генетические заболевания у мужа
 - резус-сенсibilизация жены (у мужа Rh +)

1950 – е ...

- Определена роль АСАТ при бесплодии
- Клиновидная резекция яичников при СПКЯ
- Началась эра уринарных гонадотропинов
- Стандарты гистологической оценки эндометрия
- Впервые ОИВ ооцитов кролика (Chang, 1951)
- Радиоиммунологический, иммуноферментный и иммуно-флюоресцентный методы определения гормонов
- До 1956 г. считали, что у человека 48 хромосом
- Эра цитогенетики – установлено - 46 хромосом

1960 – е ...

- Разработаны питательные среды
- **Кломифена цитрат** –при ановуляции:
 - восстановление менструаций - 73 %
 - ЧНБ - 68 %
- Комбинация **чМГ** и **ХГ** для индукции овуляции и КСЯ
- Микрохирургические методы
- Лапароскопия
- Гистероскопия

1970 – е ...

- 25 июля 1978 г. родилась первая в мире девочка после IVF (33 года)
- Появились препараты для контролируемой стимуляции яичников (КСЯ)

1980 - е ...

- Гонадотропины для КСЯ
- Криоконсервация спермы и эмбрионов
- УЗД, УЗП, Од, ЭД, СМ, ПГД, ПГС
- В Украине – **первое ОИВ женской яйцеклетки**
(30 ноября 1984 – Ф.В.Дахно)

1990 – е ...

- 19 марта 1991 – рождение в Украине первого ребенка после IVF
- ICSI – первый ребенок в мире – 1992 год
- ICSI – первый ребенок в Украине – 1997 год
- ДИПИ – первый ребенок в Украине – 1994 год
- Ребенок у женщины с билатеральной аднексэктомией – 1995 год
- Рекомбинантные ФСТ, ЛГ
- IVM, ЭСК, терапевтическое клонирование
(репрограммирование ядра соматической клетки)

2000 – е ...

- Гаплоидизация ядра соматической клетки
- Найден ген старения клетки -
(омоложение ???)
- ЭСК для терапевтических целей
- ЭСК для получения гамет
- ПГД и скрининг генетических заболеваний
- Великобритания и Австралия выдали лицензии на терапевтическое клонирование

ВРТ

... Сегодня

Бесплодие в браке

- Отсутствие беременности после 12 месяцев половой жизни без контрацепции
- Определяют **2 типа бесплодия** в браке:
 - беременность без применения методик ВРТ **возможна** (СПКЯ, эндометриоз, ОЗС)
 - беременность **не может наступить** без применения методик ВРТ (тубэктомия, азооспермия)

Бесплодная супружеская пара

- При обследовании бесплодной супружеской пары - есть четкие цели:
 - выяснить причину бесплодия
 - определить тактику лечения
 - ничего не упустить з поля зрения
 - не сделать ничего лишнего
 - выяснить надобность в донорских гаметах.

Решить проблему бесплодия позволили:

- Расшифровка механизмов
эндокринного контроля
репродуктивной функции
- Использование эндоскопических
методов диагностики и лечения
- Внедрение высокотехнологичных
методик ВРТ

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) –

это методики лечения бесплодия, при КОТОРЫХ манипуляции с репродуктивными клетками, отдельные или все этапы подготовки репродуктивных клеток, процессы оплодотворения и развития эмбрионов до переноса их в матку реципиентки осуществляются

в условиях *in vitro*

Являются ли ВРТ альтернативой другим методам лечения бесплодия?

- Естественная фертильность в норме = 25-30% на 1 цикл
- Кумулятивная эффективность ВРТ = 25-35% на 1 цикл
- Методики ВРТ – вспомогательные:
 - не заменяют естественную фертильность
 - не отменяют традиционные методы
 - гормональные препараты, эндоскопия и ВРТ – единая цепь в лечении бесплодия
- Если лечение бесплодия за 2 года не дает результата – показаны методики ВРТ.

ВРТ – не являются альтернативой традиционным методам лечения бесплодия.

Врачебная тактика при ВРТ

Внедрение препаратов для КСЯ

- Уринарные чМГ, ХГ, высокоочищенный чМГ
- Рекомбинантные ФСГ, ЛГ
- Агонисты ГнРГ
- Антагонисты ГнРГ
- Кломифен – непрямо́й антиэстроген
- Тамоксифен - селективный модулятор эстрогеновых рецепторов;
- Летрозол - ингибитор ароматазы;
- В перспективе – без-инъекционные препараты.

Протоколы ВРТ

- ЕЦ – естественный цикл
- МП – модифицированный протокол
- Протоколы с агонистами:
 - ультрадлинный
 - длинный
 - короткий
- Протокол с антагонистами

Преимущества естественных циклов

- Полное отсутствие риска СГСЯ
- Нет многоплодных беременностей
- Нет проблемы “избытка эмбрионов”
- Минимальная КСЯ – “дружественная процедура” для пациентов
- Выше качество эмбрионов
- Возможность повтора нескольких циклов подряд

Многоплановые недостатки стимулированных циклов

- Асинхронность окна имплантации и времени ЭТ
- Преждевременное созревание эндометрия в циклах КСЯ
- Неравномерная glandулярная и стромальная дифференциация в середине лютеиновой фазы
- Изменения параметров гемодинамики в артериях матки-яичников
- Изменения экспрессии интегринов в эндометрии;
- Влияние КСЯ на развитие беременности ранних сроков

Вопросы для дискуссии

Кломифенцитрат (СС):

препарат I линии, или анахронизм?

- действующая доза - 100 мг 5 дней:

5-9 дни + контролируемое зачатие;

2-7 дни + КСЯ для IVF;

-около 40% женщин – кломифенрезистентные.

Механизм действия:

СС -непрямой антиэстроген;

Тамоксифен - блокатор эстрогенных рецепторов;

Летрозол (анаэстразол) - ингибитор ароматазы.

Лечебный подход при кломифенрезистентности

- Снижение массы тела
- Увеличение стартовой дозы кломифена
- Кортикостероиды (при гиперандрогении) и гормоны щитовидной железы (по показаниям)
- Метформин – 500 мг 2-3 раза в сутки: увеличивает частоту овуляции и ЧНБ
- Гонадотропины с кломифеном; - монотерапия
- Хирургические методы лечения

Фиброиды

- Фиброиды негативно влияют на успех ВРТ
- При субмукозных, интрамуральных и субсерозных узлах, **если они не деформируют полость матки** - можно проводить циклы ВРТ
- **После удаления фиброидов** при лапароскопии, гистероскопии или лапаротомии шанс получить беременность имеют **около 50 %** пациенток

Состояние матки

- **Эндометриальные полипы** - удалять, независимо от размеров (до 1,5 см - не влияют на ЧНБ и имплантацию)
- **Перегородка в матке** - оперативное лечение - (гистероскопическая метропластика)

<u>Исход беременностей:</u>	<u>без операции</u>	<u>после</u>
Спонтанные аборты	- 88 %	- 14 %
Преждевременные роды	- 9 %	- 6 %
Роды в строк	- 3 %	- 80 %

Маточный фактор

- **Врожденные аномалии матки** ассоциируются с акушерской патологией (викидыш, преждеврем. роды)
- **Внутриматочные адгезии** - после гистероскопического розделения ЧНБ в пределах 32-87 %

В Р Т

Овариальный резерв

Оценка овариального резерва по концентрации ФСГ

- Возраст пациентки – маркер качества ооцитов
- Уровень ФСГ – маркер резерва фолликулов

Клиническая оценка ФСГ на 2-3 д.м.ц.:

- 3-8 МЕ/л – нормальный отклик на КСЯ
- 9-10 МЕ/л- отклик до умеренно сниженного
- 11-12 МЕ/л- низкий овариальный резерв
- 13-17 МЕ/л- плохой отклик и низкая ЧНБ
- 18 и больше МЕ/л- КСЯ не целесообразна

Оценка овариального резерва по числу антральных фолликулов

- До 4 фол.-бедный отклик на КСЯ
- 5-7 фол.- увеличить дозу чМГ
- 8-12 фол.- умеренные отклик и ЧНБ
- 13-20 фол.-хорошие отклик и ЧНБ
- 21 и больше – чрезмерный отклик

NB! - высокий риск СГСЯ

Влияние возраста на репродуктивный потенциал женщины

- Снижение репродуктивного потенциала после 35 лет (существенно – после 40 лет)
- Снижение фертильности проявляется за 10 лет до наступления менопаузы
- Уменьшается количество и качество ооцитов
- У женщин старше 40 лет в циклах ВРТ больше 80 % ооцитов имеют генетические дефекты

Лечебная тактика при снижении овариального резерва и ПВФЯ

- Отказ от длительных курсов лечения и хирургических методов
- Назначение ГЗТ
- Обсуждение программы донации ооцитов
- Отдать предпочтение ВРТ
- Увеличение стартовой дозы ФСГ
- Схемы КСЯ с антагонистами
- ОИВ в естественном цикле

ФСГ - маркер количества ооцитов

Возраст – маркер качества ооцитов

В Р Т

Криоконсервация

Преимущества криоконсервации эмбрионов

- Увеличивает кумулятивный % беременности при уменьшении риска многоплодия и СГСЯ
- Позволяет проводить ЭТ в естественных циклах без КСЯ и пункции фолликулов
- Позволяет внедрить тактику “три ЭТ в одном цикле КСЯ”:
 - один ЭТ нативных эмбрионов
 - два ЭТ крио- оттаянных эмбрионов

Судьба крио - эмбрионов

- для индукции беременности у пациентки в последующих циклах
- для других бесплодных пар (эмбриодонация)

Первая девочка в ИРМ (Киев), родилась после ЭТ оттаянного эмбриона, который сохранялся в Криобанке ИРМ при температуре – 196оС - 6 месяцев

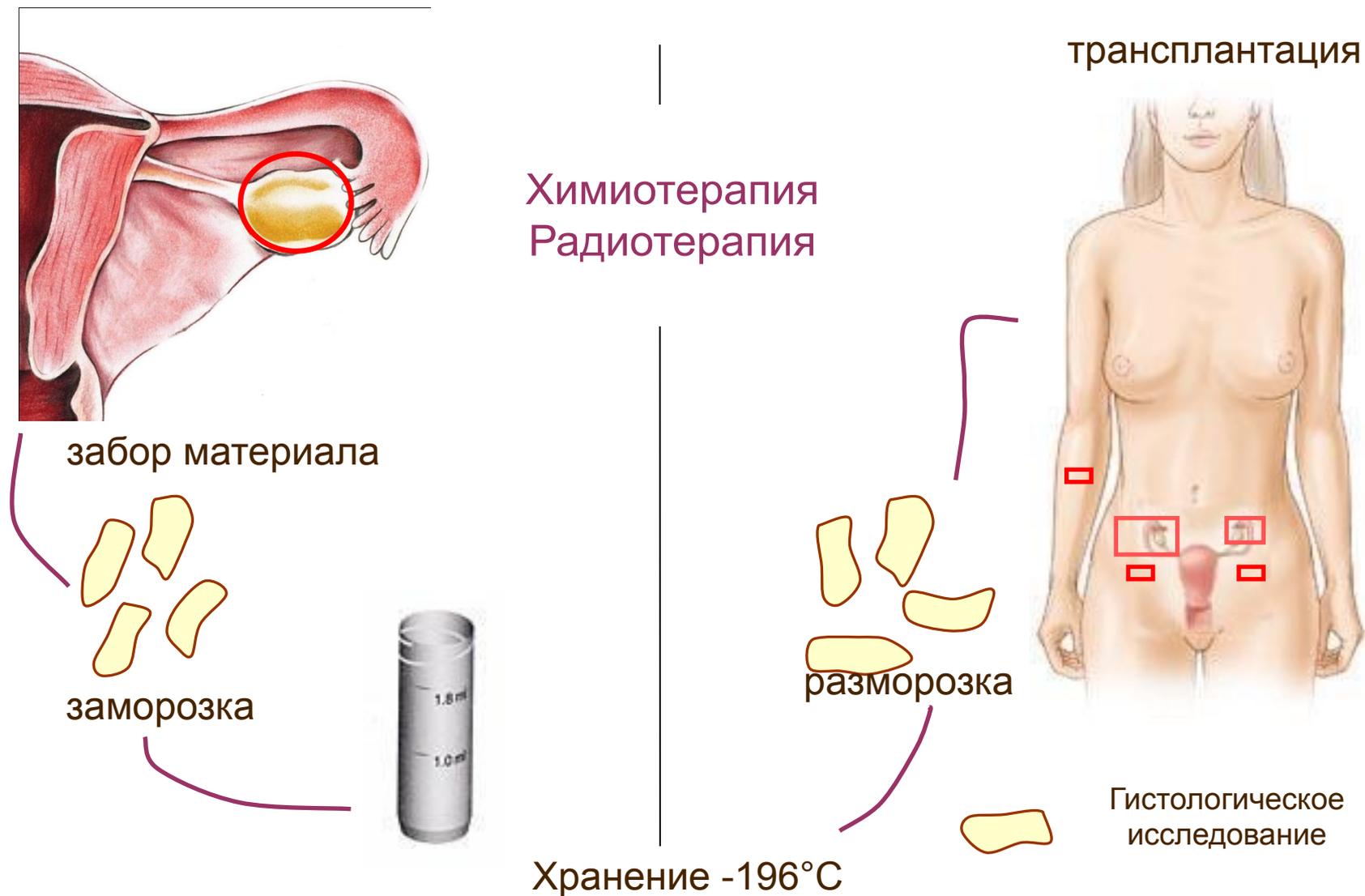


Гетеротопная трансплантация овариальной ткани

- Крио- яичников при раке молочных желез, перед лучевой и химиотерапией
- Трансплантация (через 1-2 года после операции) под кожу предплечья, или живота
- КСЯ-УЗИ-мониторинг-УЗП-IVM-ОИВ-ЭТ
- Карнельский Университет (проф. Kutluk Oktay, Нью-Йорк):
 - имеют крио-яичники 700 женщин
 - ГТ сделали 31 женщине
 - В 24 случаях получили ооциты
 - получили 2 беременности после IVM-ЭТ

В мире родилось 5 детей!!!

Метод криоконсервации овариальной ткани



Трансплантация матки

- Успешно проведена на мышах в Швеции
- Удаленную матку сохраняли 24 часа при гипотермии в специальной среде
- В трансплантированной и собственной матках мышей после ЭТ бластоцист ЧНБ была одинаковой
- Доказана принципиальная возможность донашивания беременности в трансплантированной матке

R. El-Akouri, 2003
Швеция

Общие проблемы ВРТ

Факторы, влияющие на успех ВРТ

- Возраст пациентки
- Этиология бесплодия
- Длительность бесплодия
- Нормальная спермограмма
- Протокол стимуляции яичников
- Число перенесенных в матку эмбрионов
- Крио- ооцитов и эмбрионов
- Поддержка лютеиновой фазы

Как оценивают успех ВРТ

Суррогатные показатели:

- ЭТ на число начатых циклов
- ЭТ на число впервые взятых в программу
- ЭТ на число женщин, у которых получили ооциты
- ЧНБ на число ЭТ (эмбриотрансферов)
- Число (+) тестов ХГ (14 день после ЭТ)
- Клинические беременности (серцебиение на УЗИ)

Современные показатели успеха ВРТ:

- УЖБ – уровень жизнеспособных беременностей - на 20 неделе после ЭТ
- “take home baby” rate – взятых домой живых здоровых детей на число ЭТ в одноплодной беременности

Как понимают успех ВРТ

- Пациенты и их родственники – здоровое дитя в коляске
- Клиницисты -хороший отклик яичников, высокая ЧНБ
- Эмбриологи-достаточно эмбрионов высокого качества
- Медсестры - послушные пациенты и довольные доктора
- Научные работники - есть материалы для публикаций
- Менеджеры - полное обеспечение програм ВРТ
- Администрация - высокий имидж лечебного учреждения
- Юристы - четкое соблюдение законодательства
- Консультанты - комфортный психологический климат
- Начальство – все довольны и нет жалоб

ВРТ

... З а в т р а

Приоритетные пути повышения позитивных результатов ВРТ

1. Улучшение лабораторных методов
2. Оптимизация клинических протоколов
3. Определение **прогностических критериев:**
 - Репродуктивного потенциала женщины
 - Качества ооцитов и эмбрионов
 - Рецептивности эндометрия
 - Способности эмбрионов к имплантации

2010 – е ...

- Лечение генетических заболеваний
- Нормализация фенотипа при генетических мутациях, внутриутробная коррекция
- Получение гамет при гаплоидизации ядра соматической клетки

2020 – е ...

- Выращивание клонированных органов и тканей для аутотрансплантации
- Репрограммирование ядер соматических клеток для репродукции
- Генная инженерия и генная терапия

Перспективы ВРТ в XXI веке

- **Внедрение рекомбинантных гонадотропинов:**
 - меньше побочных эффектов
 - хорошо стандартизуются дозы
 - агонисты и антагонисты
- **Изучение молекулярных механизмов:**
 - фолликулогенеза
 - овогенеза
 - сперматогенеза
 - криоконсервация в программах ВРТ
- **ПГД** – преимплантационная генетическая диагностика

- Разработка технологий:
 - терапевтического клонирования
 - «биологического омоложения» соматических клеток
 - использование эмбриональных стволовых клеток
 - репаративная клеточная терапия
 - гаплоидизация ядер соматических клеток
 - создание гамет из стволовых клеток
 - созревание ооцитов *in vitro*
- Компьютерная диагностика и контроль программ ВРТ
- Стандартизация этических и юридических норм научных и практических аспектов ВРТ

Значимость ВРТ

- Настоящее и будущее акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины непосредственно связано с **Вспомогательными Репродуктивными Технологиями (ВРТ)**
- Пришло время ставить вопрос о введении в рубрикатор новых профессий по направлению *репродуктивная медицина*
- Необходимо ввести новые специальности для Клиник ВРТ:
 - репродуктолог
 - гинеколог-эндокринолог
 - эмбриолог
 - андролог
 - криобиолог
 - медсестра ВРТ

Спасибо

за

ВНИМАНИЕ

