
Вспомогательные Репродуктивные Технологии (ВРТ)

(ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА)

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) –

*это методики лечения бесплодия,
при которых:*

- манипуляции с репродуктивными клетками;
- отдельные или все этапы подготовки репродуктивных клеток;
- процессы оплодотворения и развитие эмбрионов до переноса их в матку реципиентки, осуществляются

в условиях in vitro

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ)

ART - Assisted reproductive technology

- **IVF - In vitro fertilization**
- **ICSI - Intracytoplasmic single sperm injection**
- **GIFT - Gamete intrafallopian transfer**
- **PROST - Pronuclear stage tubal transfer**
- **TET - Tubal embryo transfer**
- **ZIFT - Zygote intrafallopian transfer**
- **GUT - Gamete uterine transfer**
- **POST - Peritoneal ovum and sperm transfer**
- **THI - Therapeutic husband insemination,**
- **TDI - Therapeutic donor insemination**
- **IUI - Intrauterine insemination**
- **SUZI - Subzonal insemination**

В программах ВРТ

- не добиваться беременности любой ценой;**
- переносить в матку не более 2-3 эмбрионов;**

Многоплодная беременность для некоторых пар большая беда, чем ее отсутствие .

Многоплодная беременность - трагедия для неонатологов!

Шанс на беременность выше в первых попытках ВРТ!

Принципы обследования бесплодной супружеской пары

- выяснить причину бесплодия;**
 - определить тактику лечения;**
 - ничего не упустить с поля зрения;**
 - не сделать ничего лишнего;**
 - выяснить, нужны ли донорские гаметы, эмбрионы или СМ.**
-

ВРТ

... В ч е р а

В 1950 – е ...

Проводить обследования в 4 направлениях :

- **Анатомия матки и маточных труб;**
- **Сперматогенез - критерии нормозооспермии;**
- **Эндокринология репродуктивных гормонов;**
- **Наличие овуляции;**

Кроме того предложены:

- **ГСГ и пневмотубация; - биопсия эндометрия; БТТ; ПКТ;**
- **- “гормональное зеркало”; показания для ИСМ и ИСД;**
- роль АСАТ при бесплодии; - стандарты гистологии эндометрия; клиновидная резекция яичников при СПКЯ; методы определения гормонов;**
- **Началась эра уринарных гонадотропинов;**

1960 – е ...

- Разработаны питательные среды;
- **Кломифена цитрат** – для ановуляторных женщин:
 - восстановление менструаций - 73 %;
 - ЧНБ - 68 %;
- Комбинация **чМГ и ХГ** для индукции овуляции;
- Микрохирургические методы;
- Лапароскопия;
- Гистероскопия.

1970 – е ...

- **32 года назад - 25 июля 1978 г.родилась
первая в мире девочка после IVF**
- **Появились препараты для контролируемой стимуляции яичников (КСЯ);**
- **Разработаны и внедрены методики ВРТ.**

1980 – е ...

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

1990 – е ...

- **19 марта 1991 – рождение первого ребенка после IVF в Украине (Ф.В.Дахно)**
- **ICSI – первый ребенок в мире – 1992 год;**
- **ДИПИ – первый ребенок в Украине – 1994 год;**
- **ICSI – первый ребенок в Украине – 1997 год;**
- **Рекомбинантные ФСГ, 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

...С е г о д н я

Бесплодие в браке

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

Критерии “идеальной пары” для программ ВРТ

- Жена до 35 лет с регулярным МЦ;
 - Нормальные уровни ФСГ, ЛГ, пролактин;
 - Нормальная анатомия половых органов;
 - Нормальная спермограмма у партнера;
 - Показания для ВРТ – трубный фактор;
 - Согласие на три попытки получить ооциты;
 - Использование крио – эмбрионов.
-

Решить проблему бесплодия позволили:

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

Внедрение препаратов для КСЯ

- Кломифен;
- Уринарные чМГ, ХГ, высокоочищенный чМГ;
- Агонисты ГнРГ;
- Антагонисты ГнРГ;
- Рекомбинантный ФСГ, ЛГ;
- Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (тамоксифен);
- Ингибиторы ароматазы (летрозол);
- 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;**
 - Неравномерная glandулярная и стромальная дифференциация в середине лютеиновой фазы;**
 - Изменения параметров гемодинамики в артериях матки и яичников;**
 - Изменения экспрессии интегринов в эндометрии;**
 - Влияние КСЯ на развитие беременности ранних сроков.**
-

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

Врачебная тактика при ВРТ

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 (анастразол) - ингибитор ароматазы.

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).

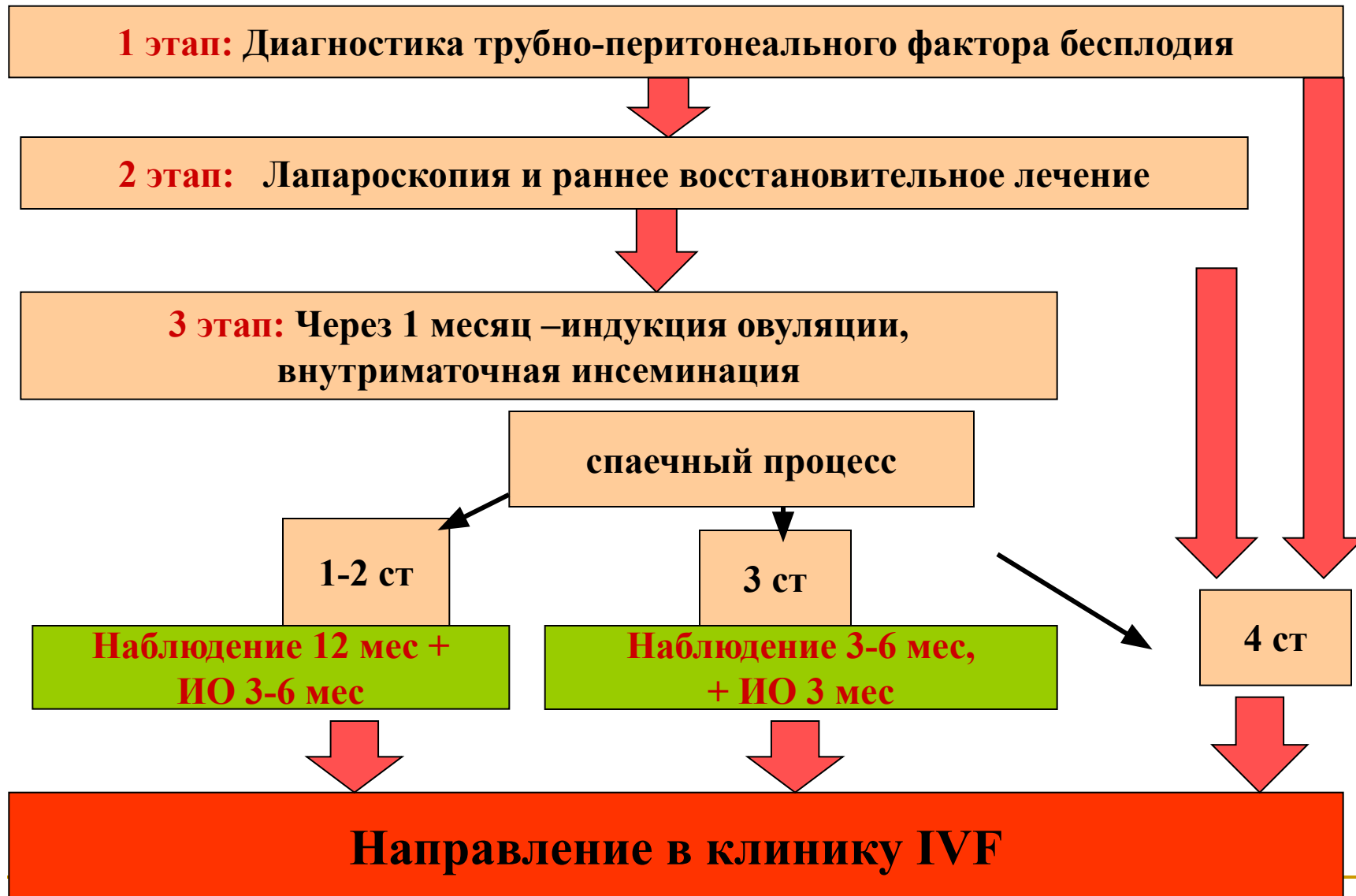
Исход беременностей: без операции после

Спонтанные аборты - 88 % - 14 %

Преждевременные роды - 9 % - 6 %

Роды в строк - 3 % - 80 %

Тактика при трубно – перитонеальном факторе

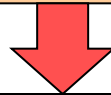


Тактика при наружном эндометриозе

Лапароскопия с необходимым объемом оперативного вмешательства



Лекарственная терапия 3-4 мес (предпочтительно депо-аналоги ГнРГ)



Наблюдение в течение 12 мес (индукция овуляции 3-4 мес)



При отсутствии беременности – направление в клинику IVF

Тактика при маточном факторе

Лапароскопия

Гистероскопия



Восстановительное леч. 3-4 мес. (противовоспалительное, гормонотерапия)

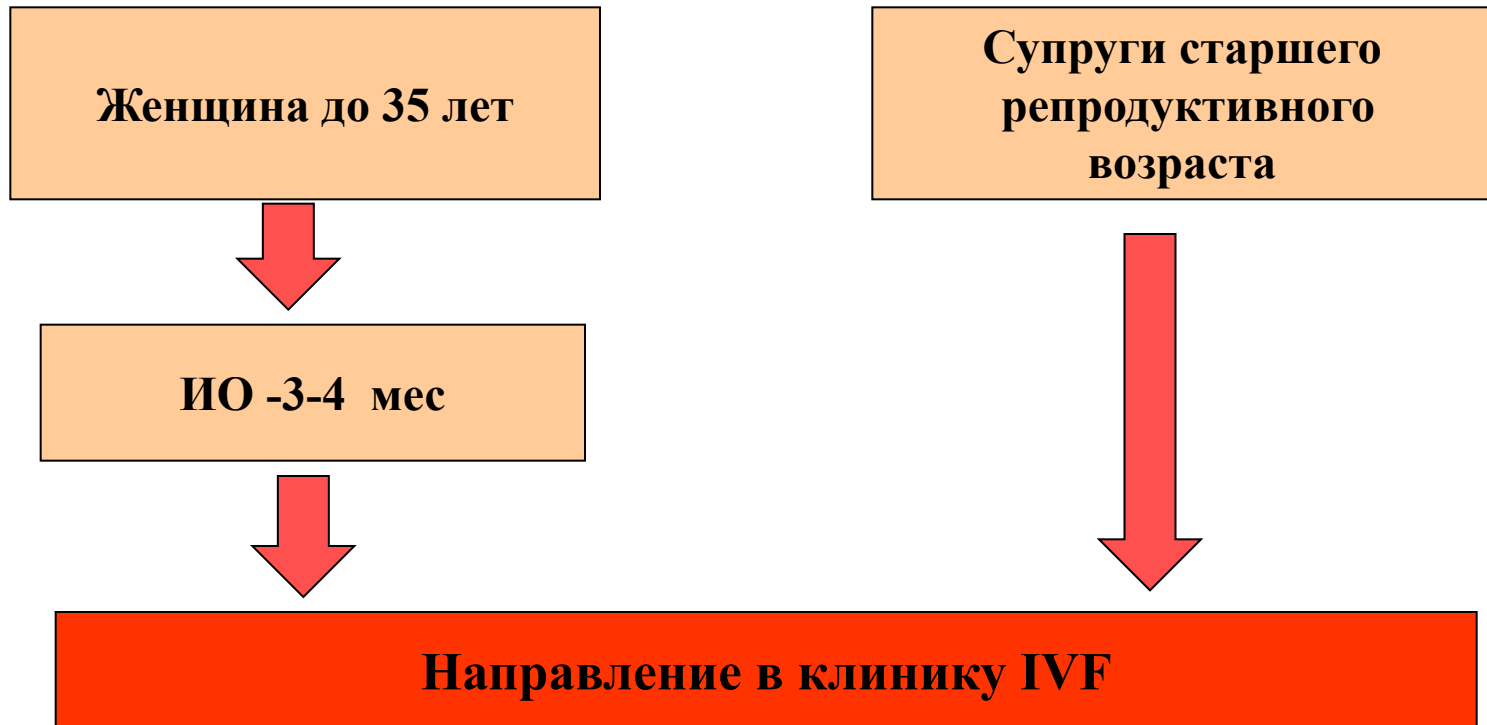


Наблюдение в течение 6-12 мес (индукция овуляции 3-4 мес)



При отсутствии беременности – направление в клинику IVF

Тактика при бесплодии невыясненного генеза

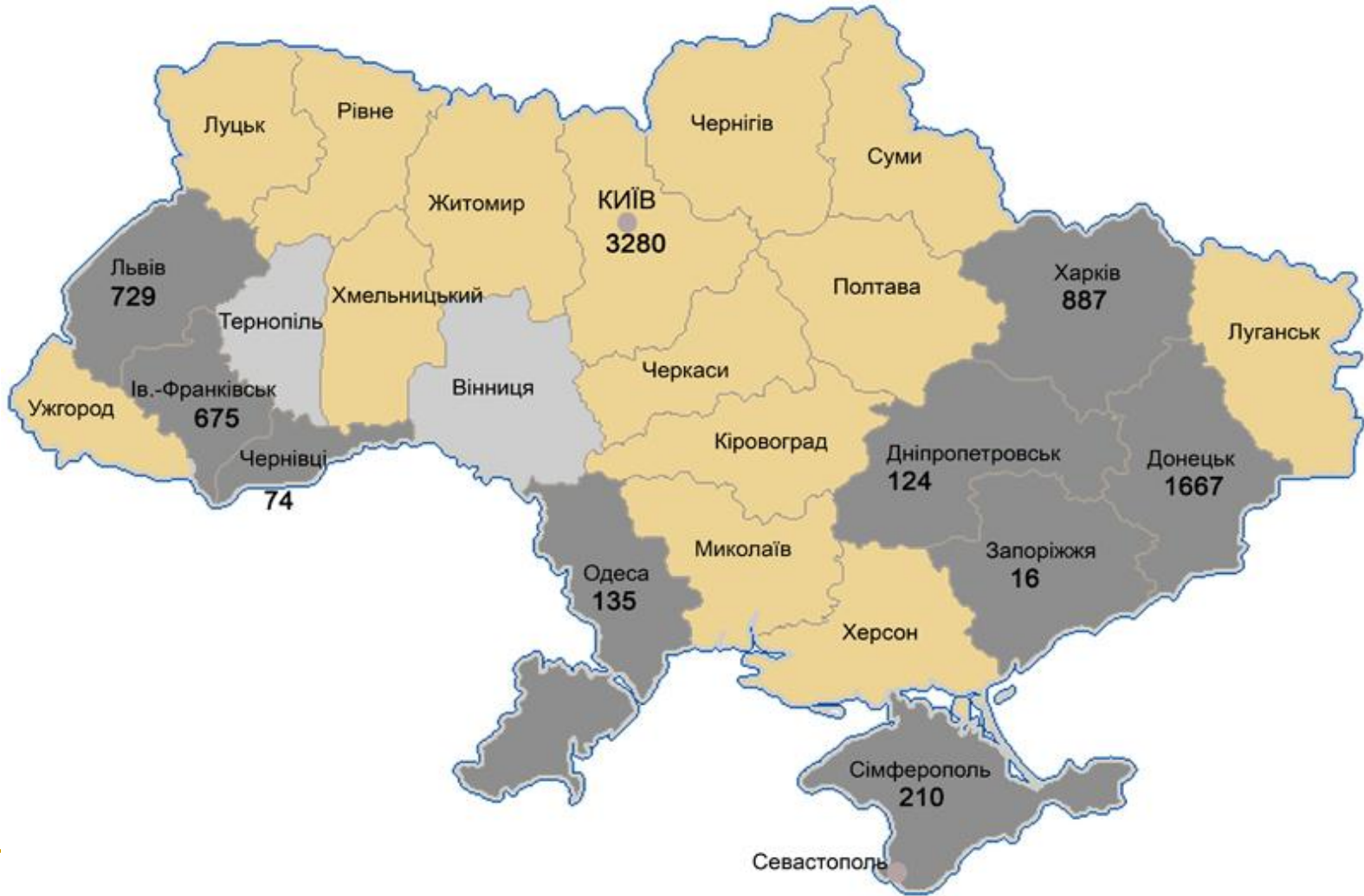


Типичные ошибки в диагностике и лечении бесплодия

- **Затягивание сроков обследования по поводу бесплодия**
- **Игнорирование возраста пациентки при выборе тактики лечения**
- **Назначение неэффективных методов лечения**
- **Необоснованное вовлечение большого количества медицинских учреждений и специалистов в лечебно-диагностический процесс**
- **Позднее направление пар в клиники ВРТ (IVF)**



Территориальное распределение Центров Репродукции человека и количество циклов ВРТ



(данные 2007 г.)

В Р Т

Криоконсервация

Преимущества криоконсервации эмбрионов

- Увеличивает кумулятивный % беременности;
 - Снижается риск многоплодия и СГСЯ;
 - Проведение ЭТ в естественных циклах без КСЯ и пункции фолликулов;
 - Внедрение тактики “три ЭТ в одном цикле КСЯ”:
 - один ЭТ нативных эмбрионов;
 - два ЭТ крио-оттаянных эмбрионов.
-

Судьба крио - эмбрионов

- для пациентки в последующих циклах;**
- для других бесплодных пар (эмбриодонация).**

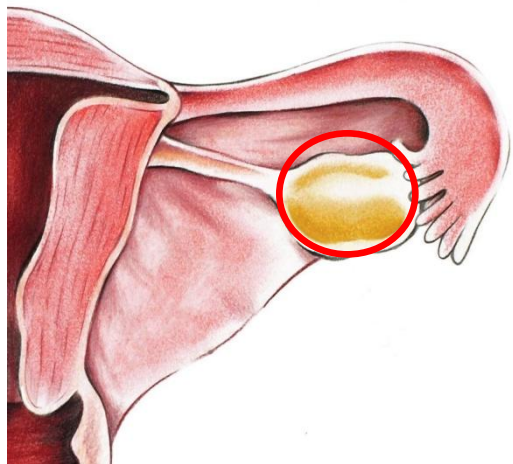
**Первая девочка в ИРМ (Киев),
после ЭТ оттаянного эмбриона, который
сохранялся в Криобанке ИРМ
при температуре – 196оС-6 месяцев,
родилась 27 октября 2003 года**

Гетеротопная трансплантация овариальной ткани

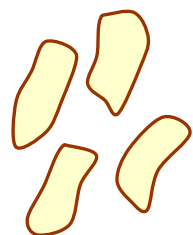
- Крио- яичников при раке молочных желез, перед лучевой и химиотерапией;
- Трансплантация (через 1-2 года после операции) под кожу предплечья, или живота;
- КСЯ-УЗИ-мониторинг-УЗИ-IVM-ОИВ-ЭТ
- Карнельский Университет (проф. Kutluk Oktay, Нью-Йорк):
 - имеют крио-яичники 700 женщин;
 - ГТ сделали 31 женщине;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

В мире родилось 7 детей!!!

Метод криоконсервации овариальной ткани



забор материала



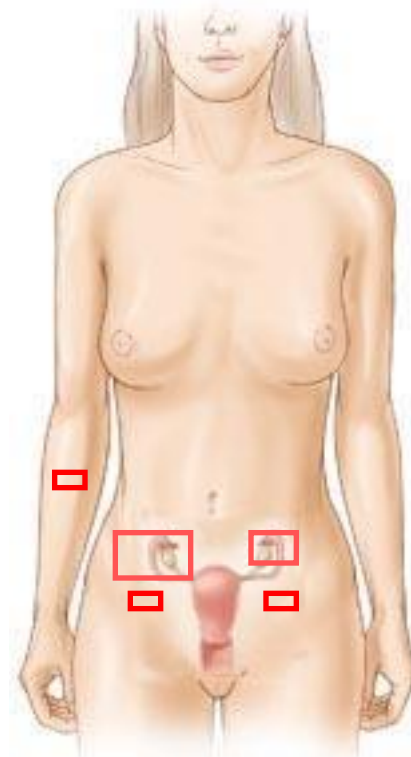
заморозка



Химиотерапия
Радиотерапия

Хранение -196°C

трансплантация



разморозка

Гистологическое
исследование

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 blastоцист ЧНБ была одинаковой.
- **Доказана принципиальная возможность донашивания беременности в трансплантированной матке.**

R. El-Akouri, 2003 Швеция

ВРТ в истории и религии

Инсеминация спермой мужа
Суррогатное материнство

Являются ли новыми

“новые репродуктивные технологии” ?

- Инсеминацию спермой мужа (ИСМ) впервые сделал аббат христианского монастыря Спаланцани в 1780 году;
- Основоположник генетики - австрийский монах Грегор Мендель;
- Первыми трансплантологами были Косма и Дамиан, которые изображены на фресках XV столетия во время приживления диакону Юстиниану ноги недавно умершего эфиопа.

Показания к СМ

- **Отсутствие матки** (врожденное или приобретенное);
- **Деформация** полости или шейки матки, когда невозможно вынашивание беременности;
- **Синехии** полости матки, не подлежащие терапии;
- **Тяжелые соматические заболевания**, когда вынашивание беременности угрожает здоровью или жизни реципиентки;
- **Неудачные повторные попытки ВРТ** (4 и больше) при неоднократном получении эмбрионов высокого качества, перенос которых не приводил к наступлению беременности.

СМ – мораль – этика - закон

- **СМ должна выполнять супружеские обязанности – возможна угроза самоаборта;**
 - **Забота о своих детях – психологический кризис;**
 - **Возможно родоразрешение кесарским сечением;**
 - **Сумма компенсации и порядок оплаты;**
 - **Оплата питания, проезда, развлечений;**
 - **Проблема проживания (лучше - аренда квартиры).**
-

Риски для СМ

- Спонтанный (самопроизвольный) аборт;
- Ектопическая беременность;
- Многоплодная беременность;
- Медицинские осложнения беременности;
- Отклонения в развитии новорожденного.

По законодательству Украины:

Как и доноры гамет, **СМ не имеет родительских прав на ребенка**. Все права и обязанности приобретают родители - заказчики и ни при каких обстоятельствах не могут отказаться от ребенка.

ВРТ

...Завтра

Факторы, влияющие на успех ВРТ

- **Возраст пациентки;**
- **Этиология бесплодия;**
- **Длительность бесплодия;**
- **Показатели спермограммы;**
- **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 .

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.**

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.

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.

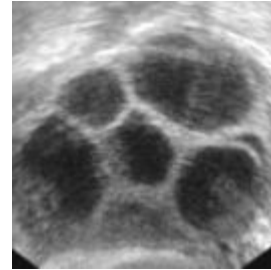
■ ПГД – преимплантационная генетическая диагностика

■ ПГС - преимплантационный генетический скрининг

Стратегия репродукции человека в XXI веке

- **Секс для репродукции** - рождение детей в семье (продолжение рода);
 - **Секс без репродукции** -использование разных методов контрацепции;
 - **Репродукция без секса** – вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ);
 - **Репродукция в менопаузе** – использование донорских ооцитов и эмбрионов;
 - **Отсроченная репродукция** – криобанк спермиев, ооцитов, эмбрионов и частей гонад для использования в будущем.
-

Спасибо



за

внимание!!!

