

Репродукция и Репродуктивные технологии

ВРАЧ РЕПРОДУКТОЛОГ

ЛЕВИНСОН АЛИСА ЛЬВОВНА

Терминология

Бесплодие – 12 месяцев отсутствие беременности при регулярной половой жизни без контрацепции

Бездетность

- Отсутствие/не регулярная половая жизнь (в том числе эякуляторные расстройства, эректильная дисфункция)
- «Неосознанное» применение контрацепции

ВРТ (ART)– экстракорпоральные манипуляции с гаметам и эмбрионами

ЭКО (IVF)

- экстракорпоральное оплодотворение – синоним ВРТ
- Метод оплодотворения – «классическое ЭКО»

ИКСИ (ICSI) – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида

Нормативные документы

Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011 N 323-ФЗ

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 июля 2020 г. №803н.
О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий,
противопоказаниях и ограничениях к их применению, с 01.01.2021

Клинические рекомендации МЗ и РАРЧ

Клинические рекомендации ESHRE, ASRM

ВРТ выполняется по показаниям

Распространенность бесплодия

Новизна проблемы?

1844г Симпсон Джеймс Янг - ВБ:

- Бесплодие в 1 из 10 браков в сельской местности (10%)
- 1 из 6 браков среди знати (16,6%)

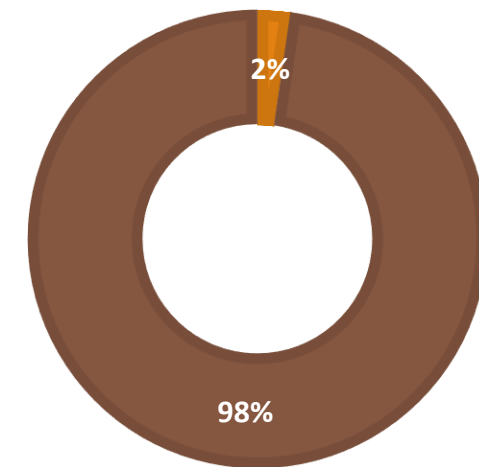
2016 г 10-16% в мире

2018 г РФ 10-20%

Роды после ВРТ в РФ (РАРЧ отчет за 2018г):

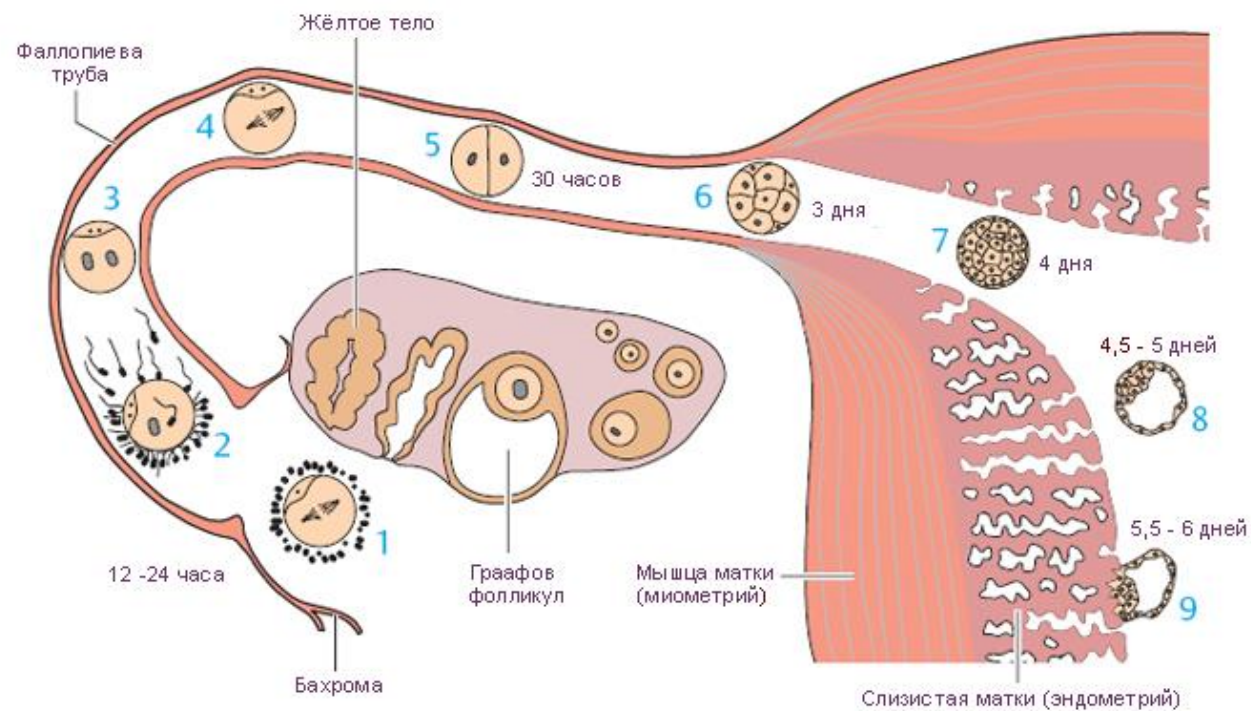
- всего 1995-2018гг 263 341 родов после ВРТ
- 2018 г 2,3%
- 2017г 1,7%

РОДЫ В 2018Г



Причины бесплодия

1. Ановуляция
2. Дисфункция/отсутствие маточных труб
3. Патоспермия/азооспермия
4. Маточный фактор:
 - Патология эндометрия
 - Миома тела матки
 - Аденомиоз
- Эндометриоз
- Неясный генез



Генетические причины бесплодия

Транслокации

Синдром Клайнфельтера, Тернера,
Свайера, Мартина-Белл

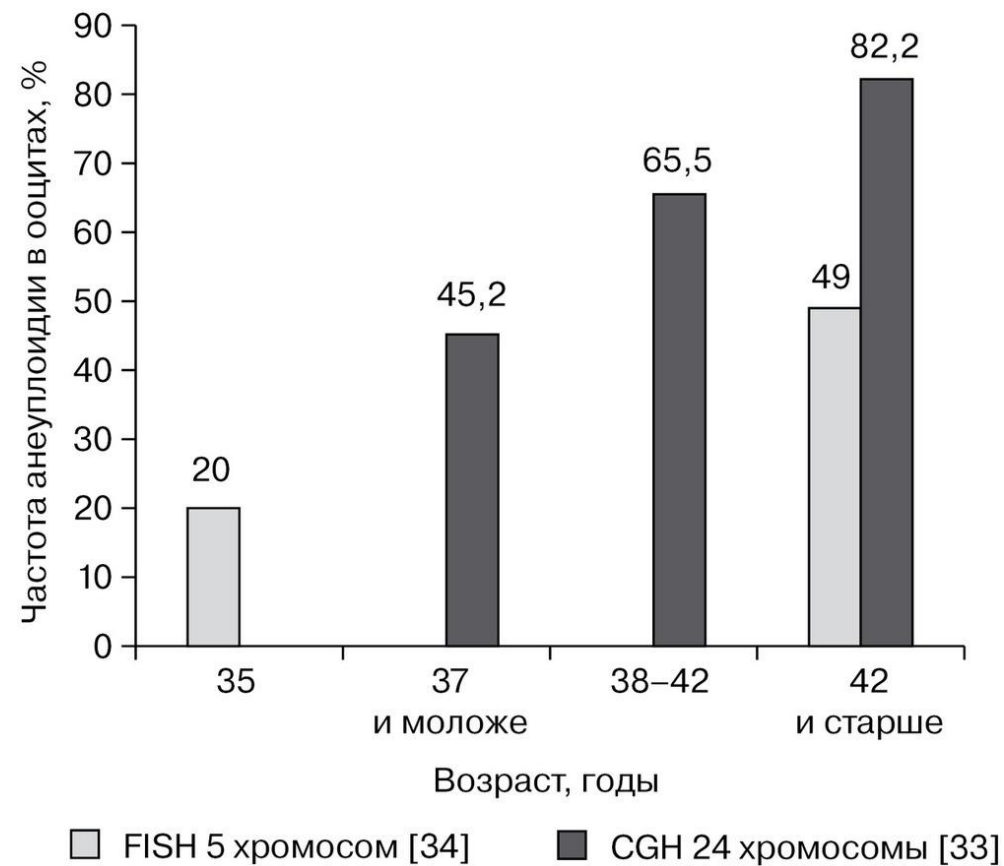
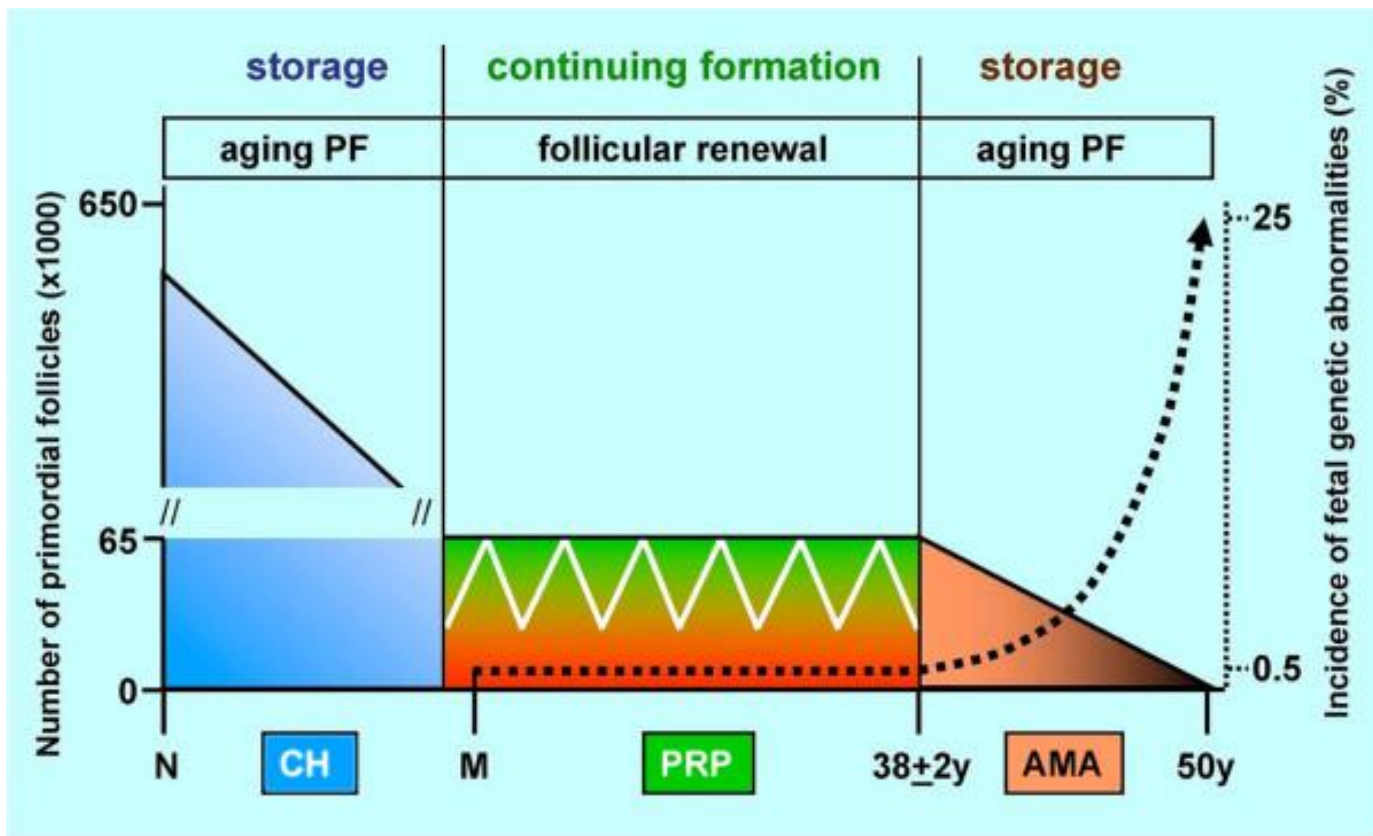
CFTR, AZF

Нарушение гаметогенеза:

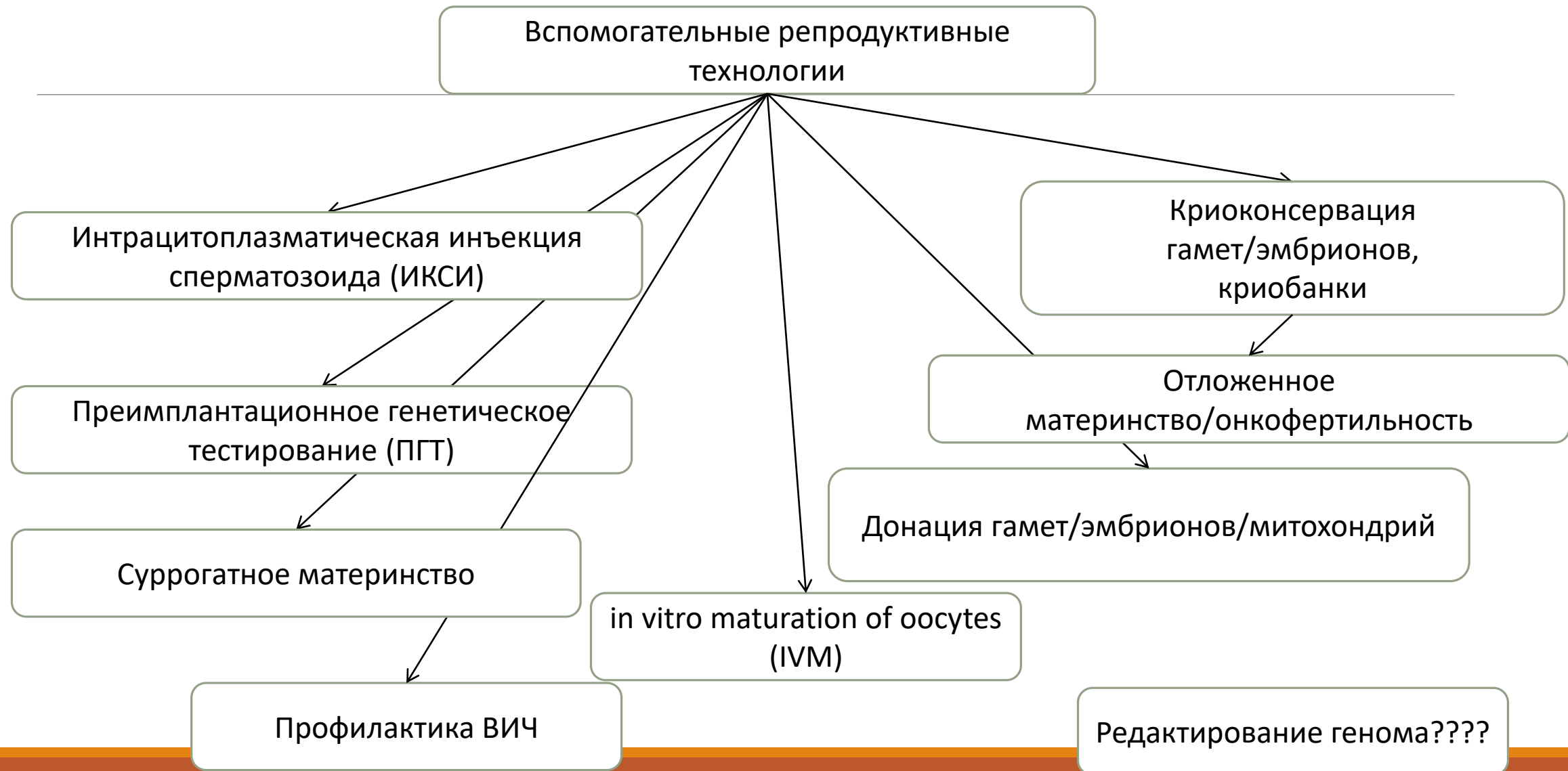
- Множество генов
- Нарушение оплодотворения
- Остановка дробления на 2 бластомерах
- Отсутствие бластуляции

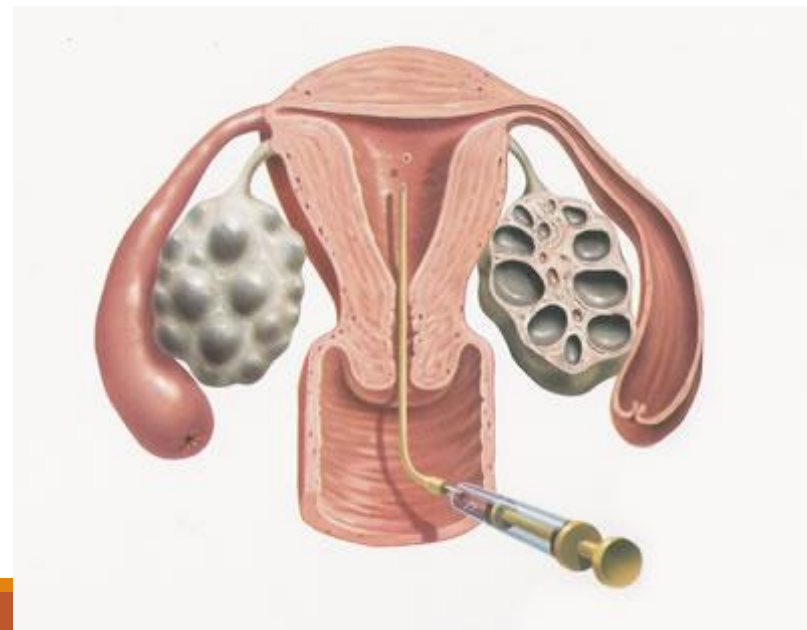
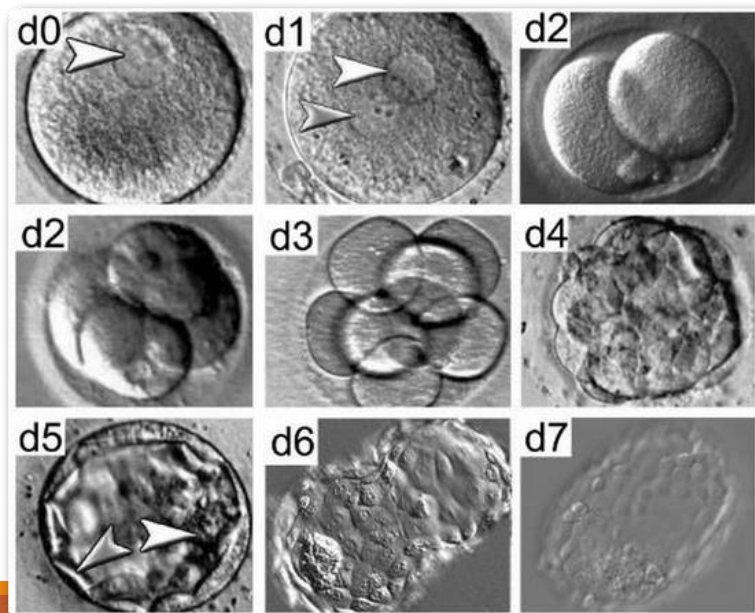
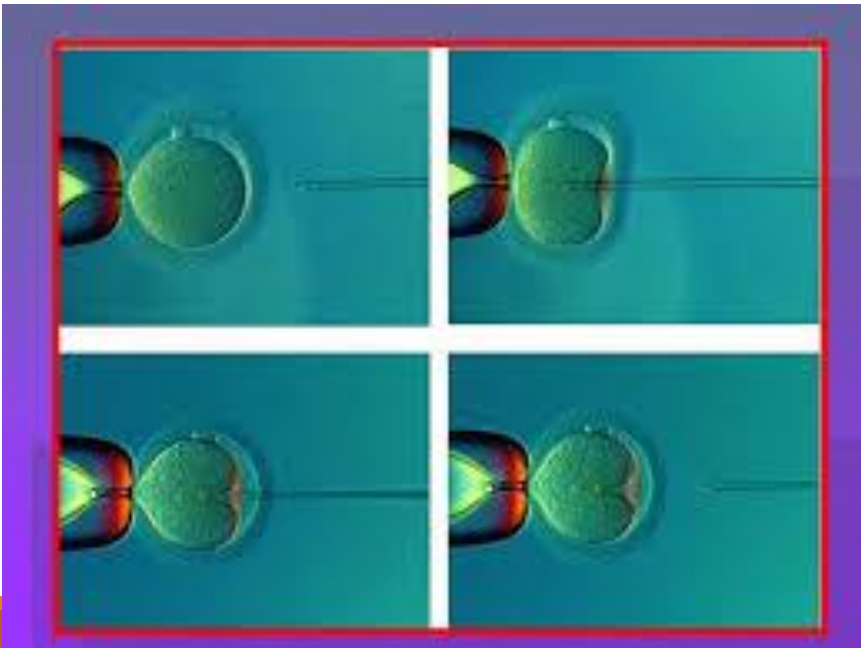
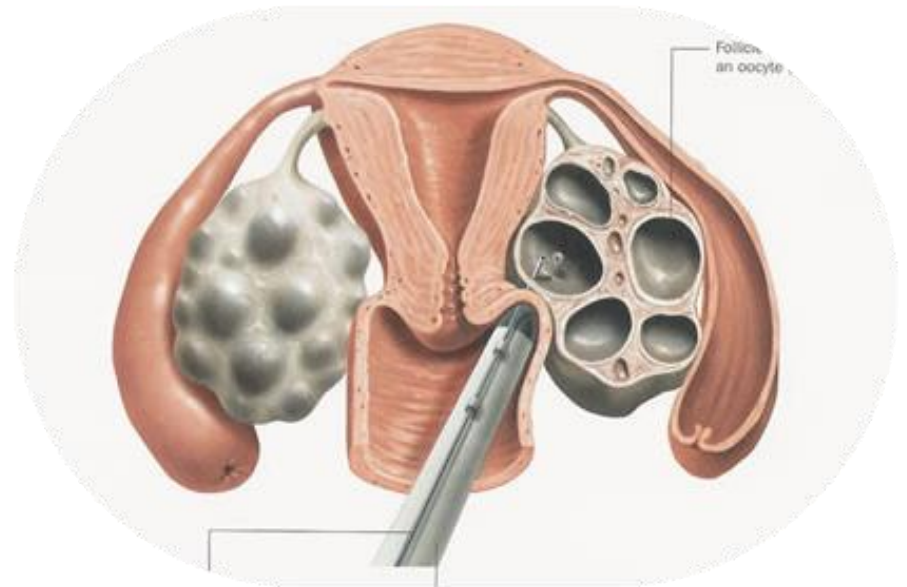
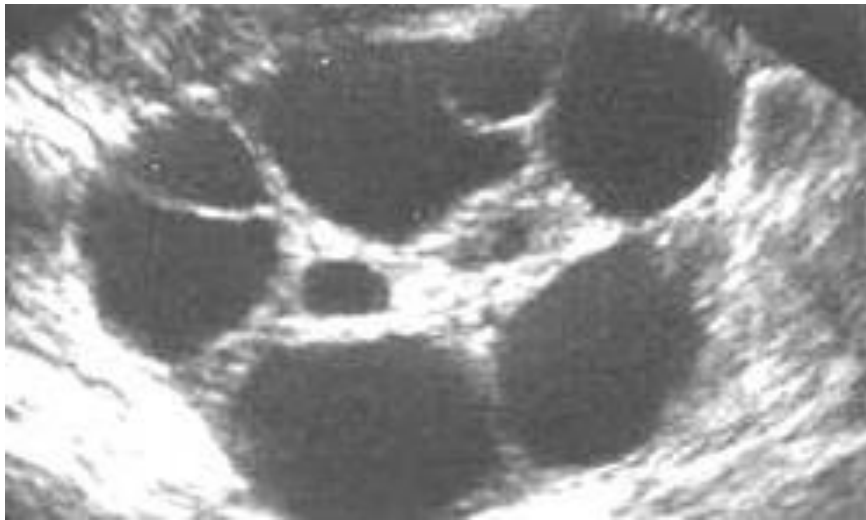


Угасание репродуктивной функции



Области применения ВРТ





Стимуляция суперовуляции 8-14 дней

Цель - получение нескольких ооцитов за 1 менструальный цикл

Препараты – гонадотропины, гонадотропины в комбинации с антиэстрогенами

Не каждый ооцит эуплоиден = эмбрион «плохого» качества

Эуплоидный ооцит+анэуплоидный сперматозоид = эмбрион «плохого» качества

Старше возраст = больше «неправильных» ооцитов

Из 10 - 12 ооцитов - одна беременность - норма (Бесплодие – отсутствие беременности в течение **12 месяцев**)

Гормональная нагрузка?

ФСГ

Стимуляция

- ФСГ 30-80 МЕ/л (препараты)
- 8-14 дней

Постменопауза

- ФСГ 19-100 МЕ/л
- Годы и десятилетия

ЭСТРАДИОЛ

Стимуляция

- Эстрадиол до 1000-5000 пг/мл
- Стимуляция 2 недели

Беременность

- Эстрадиол до 20-30 000 пг/мл
- Беременность 40 недель

INVITRO				
ФИО				
Пол:	Жен			
Возраст:	35 лет			
ИНЗ:	999999999			
Дата взятия образца:	20.07.2019 08:45			
Дата поступления образца:	22.07.2019 17:51			
Врач:	22.07.2019 19:18			
Дата печати результата:	01.08.2019 22:38			
Исследование	Результат	Единицы	Референсные значения	Комментарий
ФСГ	2.86	мМЕд/мл	см.комм.	Регулярный менструальный цикл: Фолликулярная фаза: 1,37 - 9,90 Овуляторная фаза: 6,17 - 17,20 Лютеиновая фаза: 1,09 - 9,20 Постменопауза: 19,30 - 100,60
Внимание! В электронном экземпляре бланка название исследования содержит ссылку на страницу сайта http://www.invitro.ru/ с описанием исследования.				
Результаты исследований не являются диагнозом, необходима консультация специалиста.				



Лабораторная служба Хеликс



+7 (383) 209 91 11

+7 (800) 700 03 11

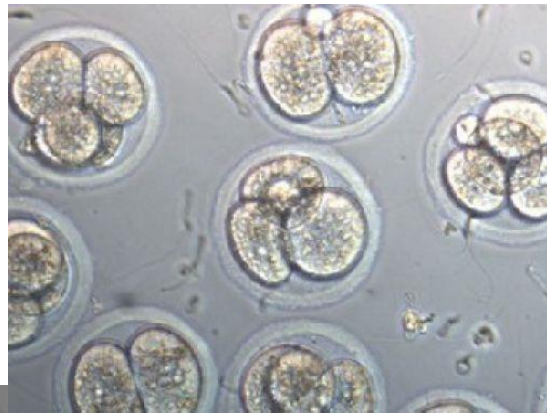
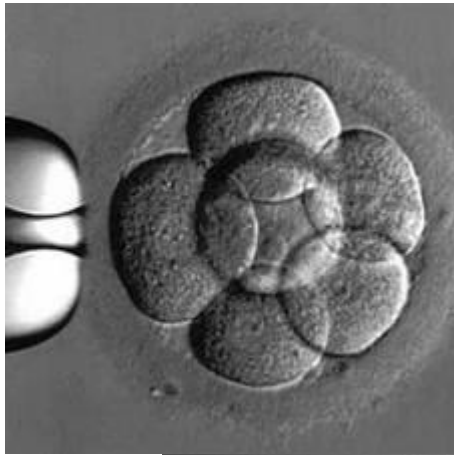
Что означают результаты?

Референсные значения

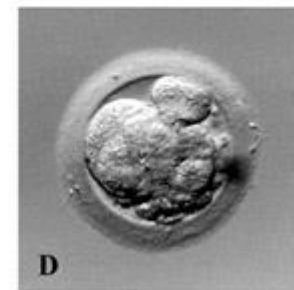
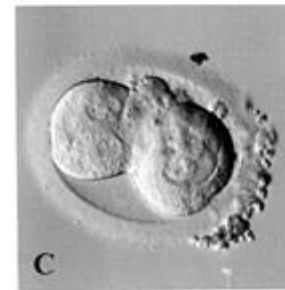
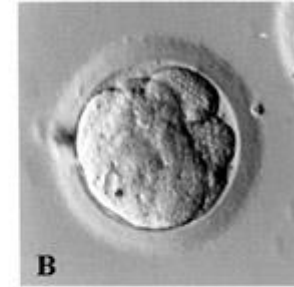
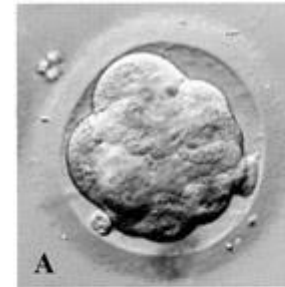
	Фаза цикла, беременность	Эстрадиол, пг/мл
Женщины	Фолликулиновая	12,4 - 233
	Овуляторная	41 - 398
	Лютеиновая	22,3 - 341
	Постменопауза	< 138
	1-й триместр	154 - 3243
	2-й триместр	1561 - 21280
	3-й триместр	8525 - 30000
Мужчины		11,26 - 43,25

Выбор эмбрионов для ПЭ

Продленное культивирование – до стадии бластоцисты 5-6 суток

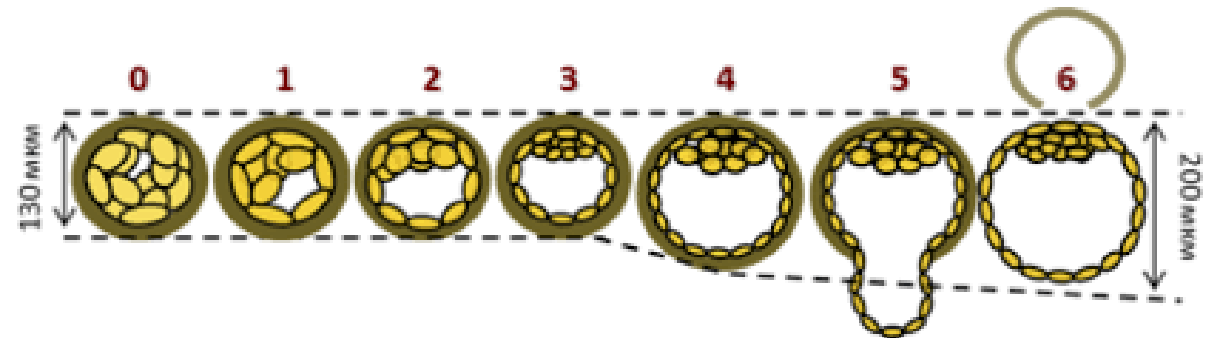
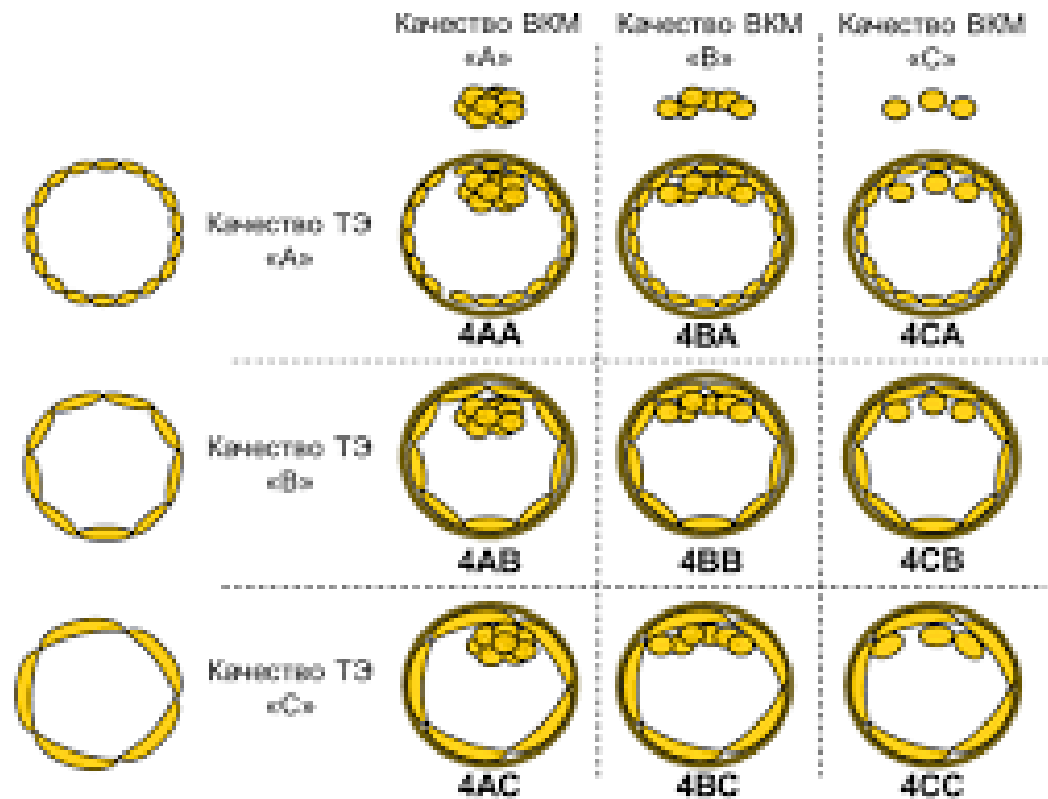


VS



Оценка качества бластоцист

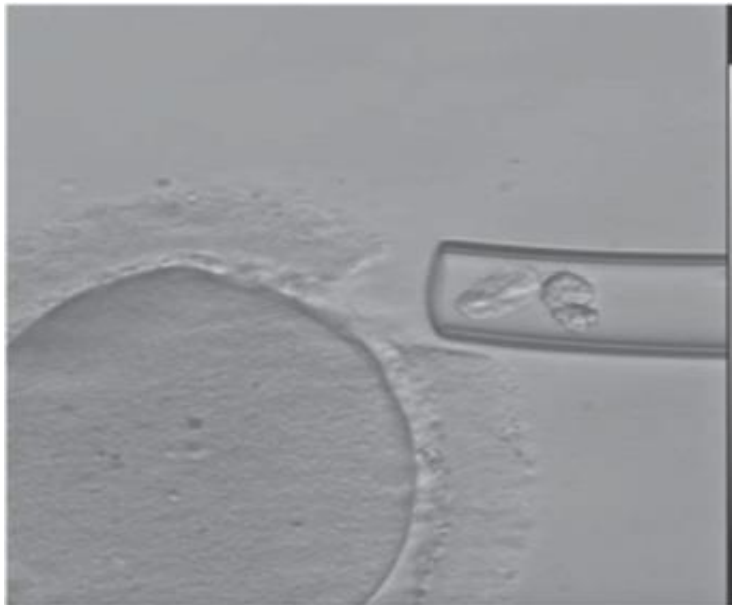
Классификация Гарднера 1998 г



Выбор эмбрионов для ПЭ

ПГТ– оценка хромосомного набора эмбриона (анэуплоидии, транслокации) или оценка моногенного заболевания

30-100% бластоцист хорошего качества имеют анэуплоидии



Преимплантационное генетическое тестирование

Задача исследования	ПЦР	FISH	aCGH	SNP array	NGS
ПГТ-А	+/-	+/-	+	+	+
ПГТ-М	+	-	-	+/-	+/-
ПГТ-СП	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-

Мозаицизм

Мозаичный анеуплоид

- 2 и более клеточные линии с анеуплоидией
- Нет эуплоидных клеток

Мозаичный диплоид- анеуплоид

Хаотичный мозаицизм

Нет связи с возрастом

Чаще X,Y, 8, 13, 21, 22, 18

Погрешности биопсии

- Апоптотические клетки из полости
- Кумулюс
- Лазерная биопсия

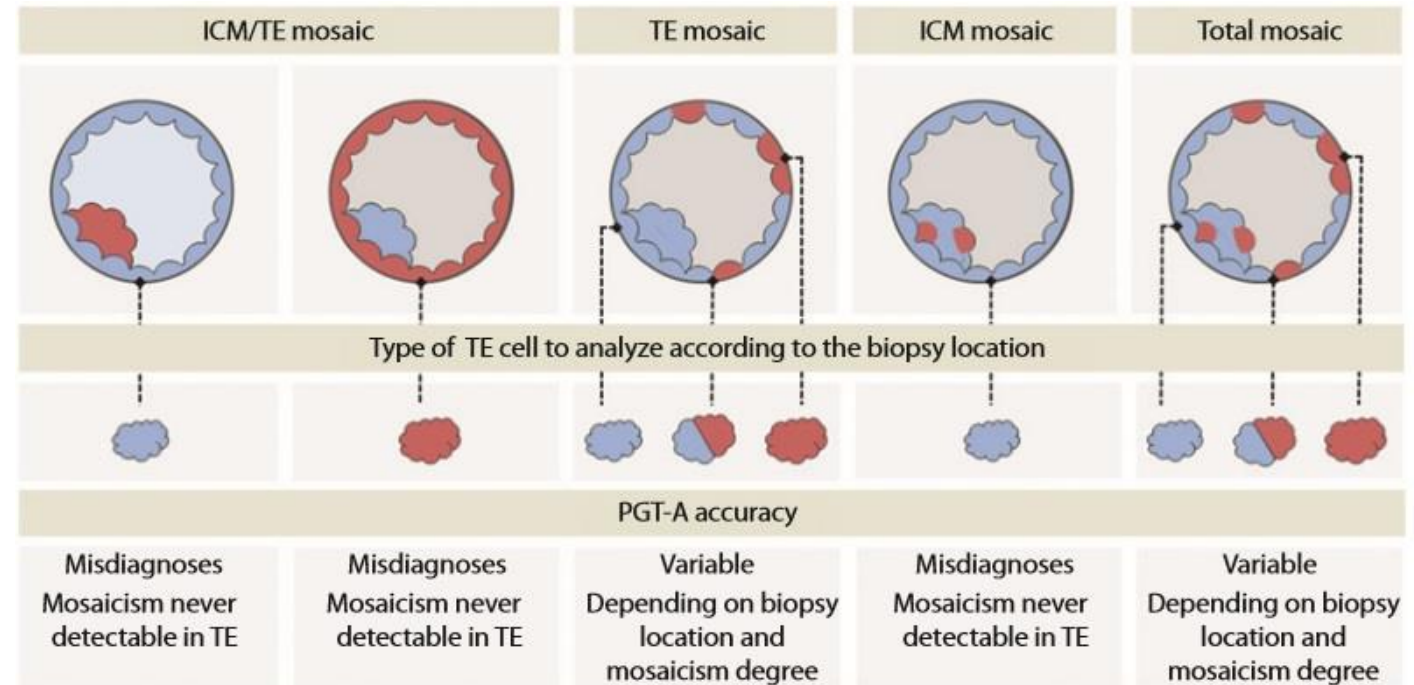


FIGURE 6.3 The accuracy of PGT-A in diagnosis of types of mosaicism.

Перенос мозаичных эмбрионов

2016 г рождение здорового ребенка после мозаицизма по 16 хромосоме

При отсутствии эуплоидных эмбрионов

До 20%

Никогда по 13, 21, 18 хромосомам

Эффективность ВРТ РФ 2018

Таблица IV. Частота наступления беременности в циклах ВРТ

ЧНБ, %	ЭКО					ИКСИ				
	2018	2017	2016	2015	2014	2018	2017	2016	2015	2014
на цикл	32,9	33,9	34,8	33,9	31,5	31,8	31,2	30,8	31,8	27,0
на пункцию	34,4	35,7	36,0	34,7	32,4	33,0	32,2	31,9	32,7	27,8
на перенос	37,4	38,4	38,7	37,6	38,4	36,1	35,7	35,2	36,0	34,9

ЧНБ, %	РЗ					ДО				
	2018	2017	2016	2015	2014	2018	2017	2016	2015	2014
на цикл	41,5	39,9	38,5	38,6	36,9	43,4	44,3	43,1	44,1	37,8
на перенос	42,4	41,0	40,0	39,9	37,8	46,3	45,5	44,8	47,1	45,3

Эффективность ВРТ РФ 2018

ЧНБ, %	ПГТ				
	2018	2017	2016	2015	2014
на цикл	37,4	40,2	34,7	22,1	25,5
на перенос	49,2	46,5	43,7	40,2	41,5

Эффективность ВРТ РФ/ ESHRE

Таблица IVa. Частота наступления беременности в России и в среднем по странам Европы в 2017 году ¹

	Россия 2018 г.	Россия 2017 г.	Страны Европы 2017 (по данным EIM ESHRE)
ЭКО (на пункцию)	34,4%	35,7%	26,8%
ИКСИ (на пункцию)	33,0%	32,2%	23,9%
Размороженные эмбрионы (на перенос)	42,4%	41,0%	32,2%
Донорство ооцитов (на перенос)	46,3%	45,5%	43,3%
СГЯ (на цикл)	0,3%	0,5%	0,21%

¹ Презентация «Assisted Reproductive Technology (ART) in Europe 2017 and development of a strategy of vigilance. Preliminary results generated from European registers by the ESHRE EIM Consortium», Christine Wyns с соавт., ESHRE, 2020

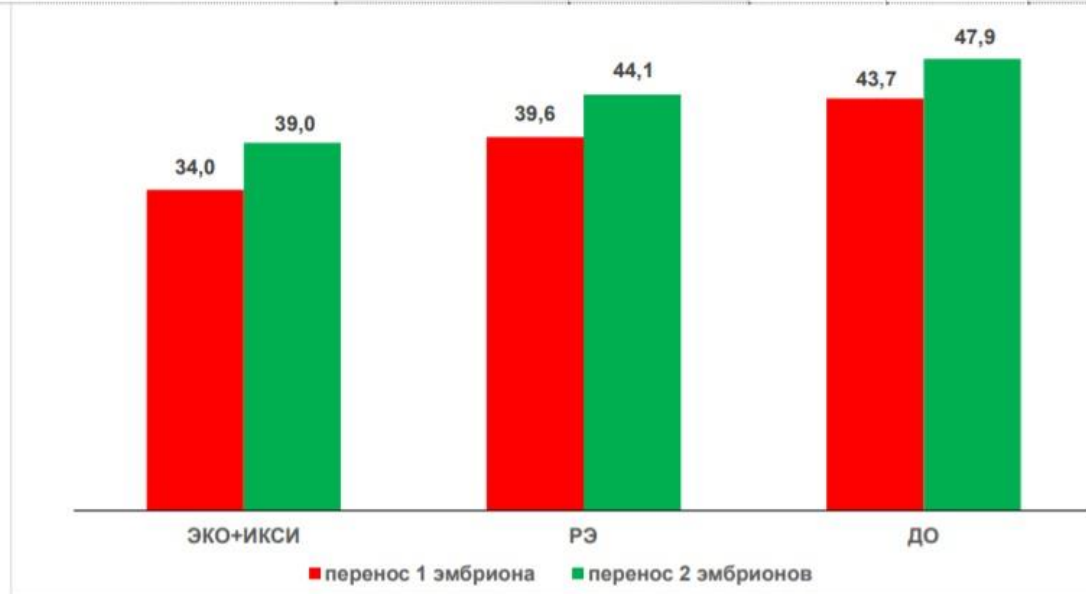
Количество переносимых эмбрионов

Многоплодная беременность –
нежелательный эффект ВРТ

- Осложнения беременности
- Преждевременные роды
- Реабилитация недоношенных детей
- Патология развития одного плода
(прерывание беременности?)

б) Частота наступления беременности в зависимости от количества переносимых эмбрионов

ЧНБ, %	ЭКО+ИКСИ		РЗ		ДО	
	2018	2017	2018	2017	2018	2017
перенос 1 эмбриона	34,0	31,9	39,6	38,6	43,7	43,2
перенос 2 эмбрионов	39,0	39,6	44,1	43,2	47,9	47,1



Осложнения ВРТ (0,9%)

158 815 циклов в 2018г

Виды осложнений	2018 год	2017 год	2016 год	2015 год	2014 год
Синдром гиперстимуляции яичников	407	744	484	597	470
Осложнения пункции фолликулов (всего):	161	177	130	152	132
в т.ч. кровотечения	160	174	126	143	128
инфекция	1	3	4	9	4
Внематочные и гетеротопические беременности	872	798	788	808	606
Летальные исходы (всего)	0	0	0	1	0
в т.ч. материнская смертность	0	0	0	1	0

«Последствия» ВРТ

Нет доказанной связи с онкологией эндометрия, МЖ (2017-2020гг)

- Онкофертильность - при хорошем прогнозе
- Криоконсервация ооцитов/сперматозоидов/эмбрионов
- РЯ – абсолютное противопоказание для гонадотропинов

Нет связи с истощением яичников

- Стимуляция затрагивает только антральные фолликулы (гормонзависимые)
- Фолликулы на более ранних стадиях не чувствительны к ФСГ

Исходы ВРТ

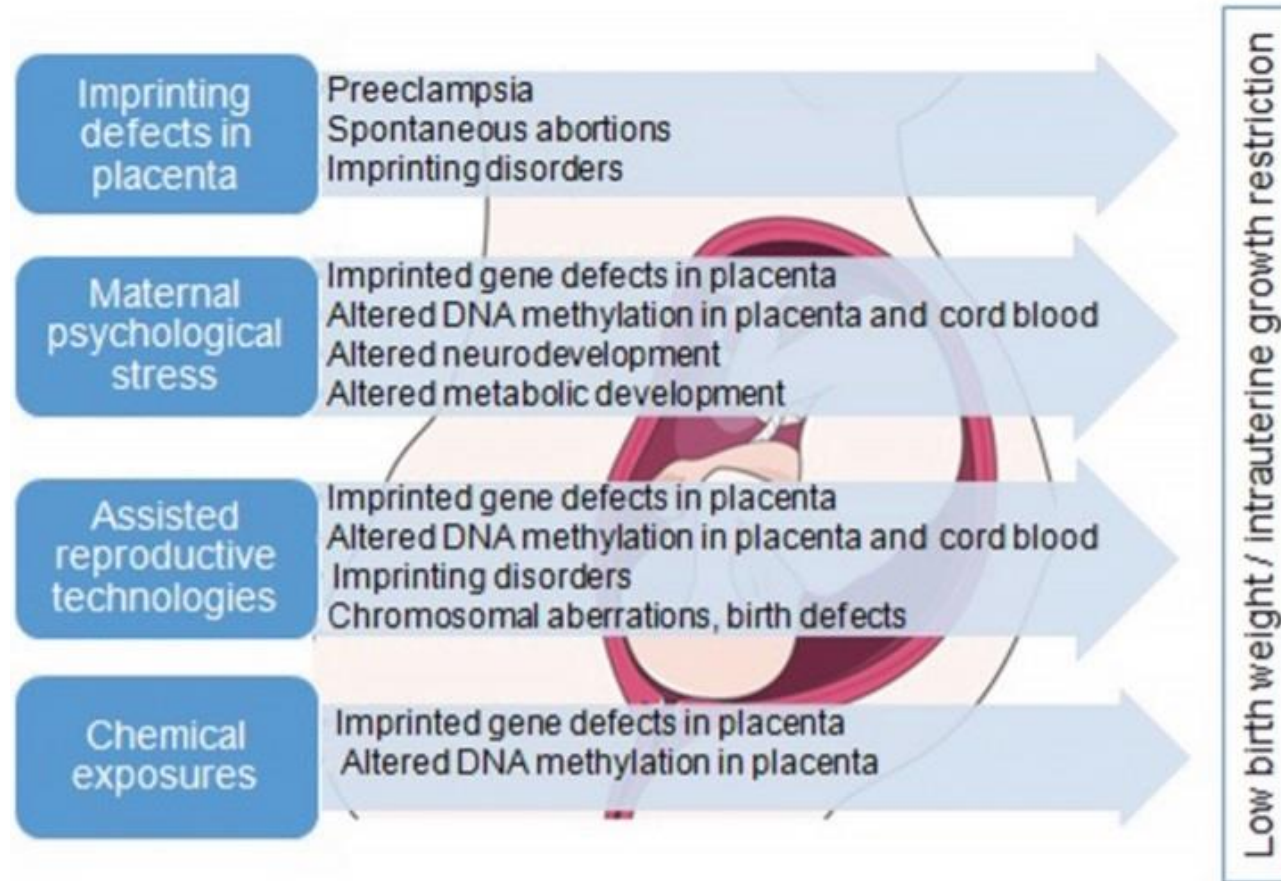
Преждевременные роды

Низкая масса при рождении

Снижение метилирования

- Больше в плаценте, чем в пуповинной крови

Эффекты ВРТ или следствие субфертильности?



Беременность - вероятностный процесс

Маленькая вероятность или чудо?

Использование больших массивов данных – метаанализы

Эффективность ВРТ – 26-49% (в расчете на перенос)

Заключение

ЭКО – не экспериментальная методика, но технология

ВРТ – хороший профиль безопасности

Возможности технологии ограничены (возраст, генетические факторы)

Повышение эффективности ВРТ:

- Новые методы культивации/отбора гамет/эмбрионов
- Корректное консультирование репродуктологом (ожидания пациента)
- Психологическое консультирование



+7-983-127-11-71



alisa_levinson@bk.ru



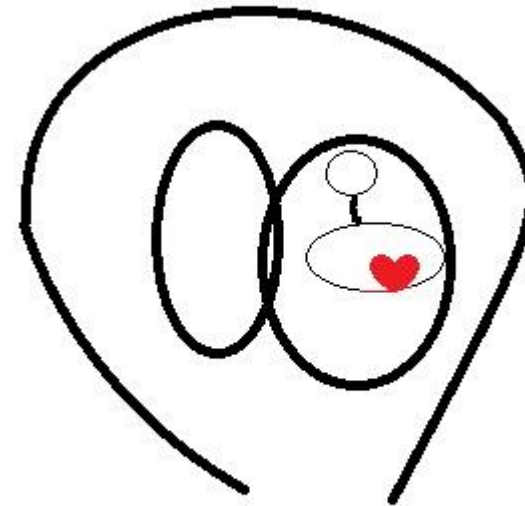
Алиса Левинсон



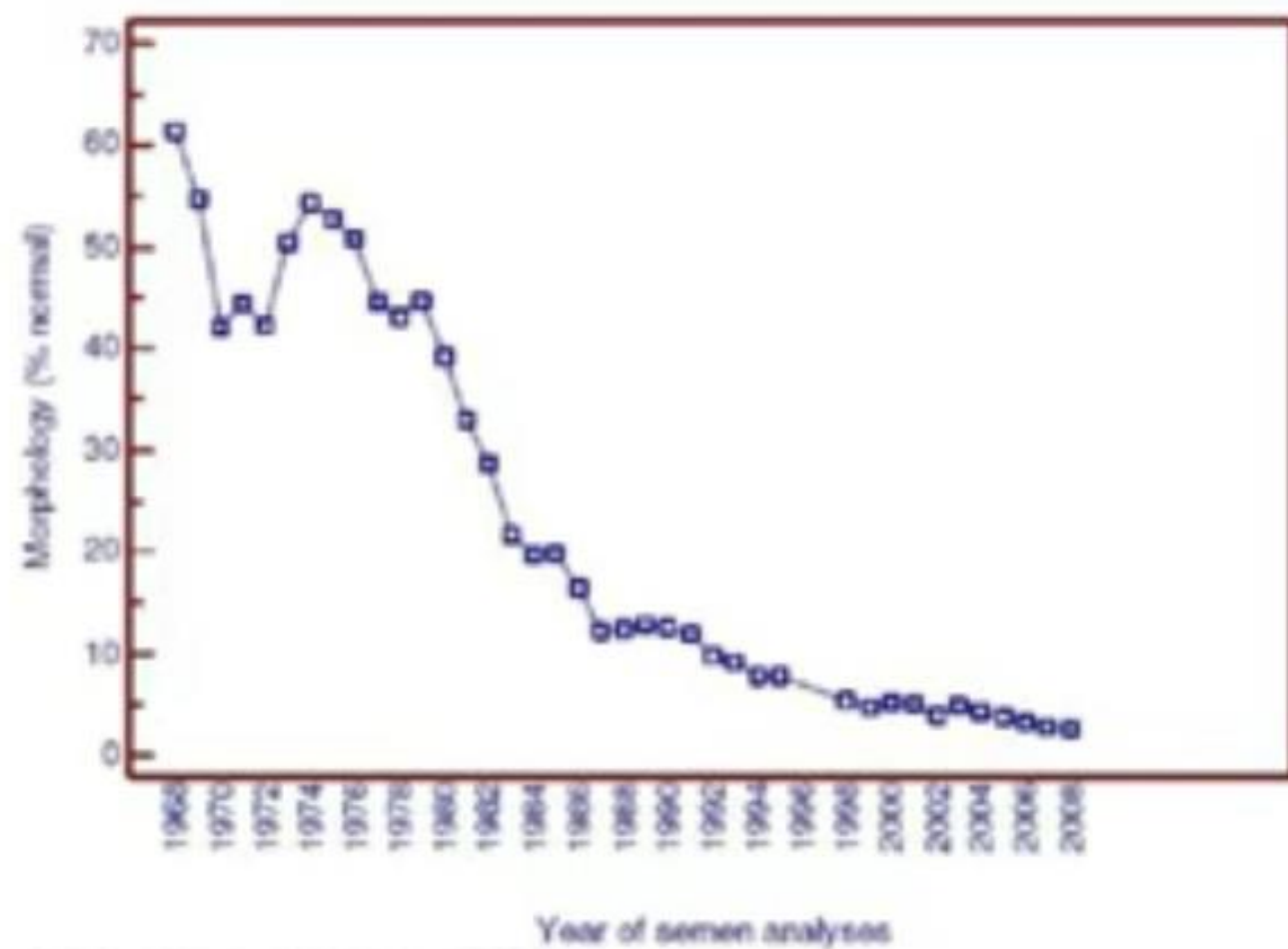
@alislavovna



УЗИ в сроке 7-8 недель, перенос 2 эмбрионов BL1



Overview of declining sperm morphology values over years



Monkvoid et al., 1986; Monkvoid, 2009

Next Generation Sequencing

С 2014 г

Мозаицизм

Делеции-инсерции 20млн пар оснований

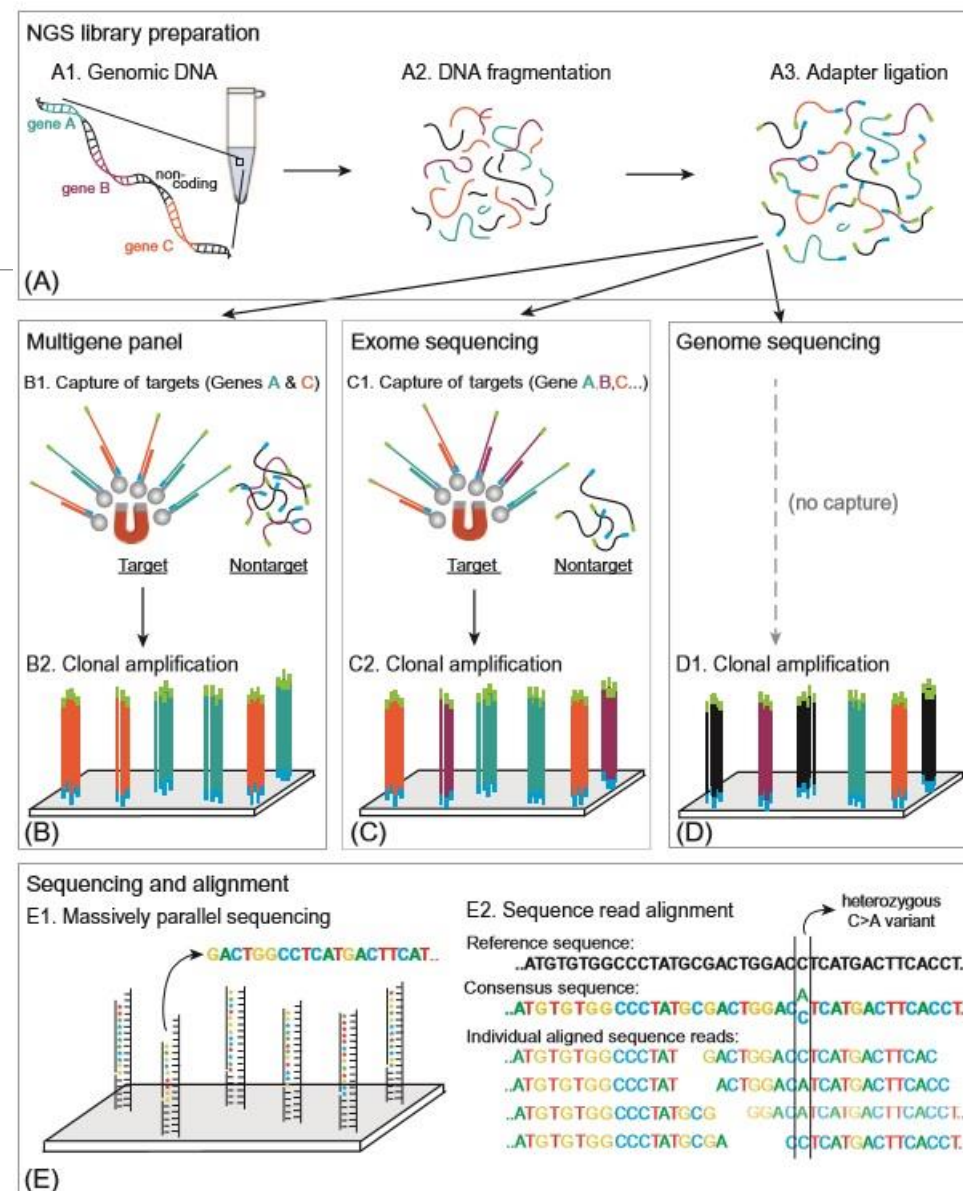
ПГТ-А

- фрагменты до 80 млн пар
- 4-9% генома

Потенциально ПГТ-М

Недостатки

- Сбалансированные транслокации
- Трисомии/тетрасомии женский пол
- Теломерные регионы



ПГТ моногенных заболеваний

Прямые

- ПЦР
- NGS?

Непрямые

- SNP-array
- STR - анализ

Подготовительный этап

	Мама	Папа	Больной ребенок	Мама	Папа	Ребенок	Эмбрион 1	Эмбрион 2
	M1M2	D1 D2	M1D1	M1 D2	M2 D2			
a/t	A T	A A	A A	A A M1	T A M2			
g/g	G G	G C	G G	G C D2	G C D2			
g/t	G T	T T	G T	G T M1	T T M2			
c/t	C T	C C	C C	C C M1	T C M2			
a/a	A A	C A	A C	A A D2	A A D2			
g/t	G T	T T	G T	G T M1	T T M2			
t/t	T T	C T	T C	T T D2	T T D2			
t/t	T T	G T	T G	T T D2	T T D2			
c/t	C T	C C	C C	C C M1	T C M2			
c/c	C C	C A	C C	C A D2	C A D2			

Single nucleotide polymorphism SNP-array, Karyomapping

С 2006 года

Сотни тысяч зондов

Все генетические патологии

- В тч потери большого фрагмента

Потеря гетерозиготности

Унипаритетная дисомия

Моносомии-трисомии

ПГТ-А, ПГТ –М одновременно

Недостатки:

Необходимость тестирования родителей

Стоимость

