

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Серебренниковой Клары Георгиевны на диссертационную работу Бейк Екатерины Павловны на тему «Повышение эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста на основании проведения преимплантационного генетического скрининга», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность исследования.

Работа Бейк Екатерины Павловны посвящена повышению эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) на основании изучения роли преимплантационного генетического скрининга в повышении эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста. Актуальность данной работы не вызывает сомнений. Несмотря на активное использование ВРТ как основного метода лечения бесплодных пар, частота бесплодных браков высока во всех странах мира и не имеет тенденции к снижению, а процент эффективности лечения остается примерно на том же уровне и составляет в среднем 30-35%.

Повышение качества современного медицинского обслуживания предполагает акцентирование особого внимания на своевременной диагностике и выборе адекватной тактики лечения, что, в свою очередь, требует непрерывного углубления знаний о взаимосвязи патологических состояний и их предикторов. Как известно, наступление беременности во многом зависит от качества эмбрионов, рецептивности эндометрия и хорошо сбалансированного взаимодействия эмбриона и эндометрия. А с внедрением селективного переноса одного эмбриона с высоким имплантационным потенциалом, достижение оптимальных условий для его имплантации становится более актуально. Несмотря на современные достижения в области лечения бесплодия, остается необходимость проведения

исследований, нацеленных на поиск потенциальных молекулярно-генетических предикторов для оценки качества ооцитов и эмбрионов с целью повышения эффективности и безопасности программ ВРТ, а также увеличения вероятности рождения живого, здорового ребенка.

Традиционно целью проведения ПГС является профилактика рождения детей с врожденными аномалиями, не связанными с носительством известных мутаций. Благодаря этому методу возможно производить отбор эуплоидных эмбрионов, что, в свою очередь, приводит к увеличению частоты наступления беременности, уменьшению репродуктивных потерь и снижению риска рождения детей с генетическими нарушениями.

Однако, на настоящий момент данные о влиянии ПГС на эффективность программ ЭКО противоречивы. В работе T. Hardarson et al. (2008) были получены доказательства в пользу отсутствия увеличения частоты наступления беременности у женщин позднего репродуктивного возраста (ПРВ) при проведении ПГС.

Использование ПГС является ключевым этапом при планировании беременности у женщин ПРВ. Именно поэтому оценка эффективности ПГС в исходах программ ВРТ у женщин ПРВ является весьма актуальным направлением.

Исходя из вышесказанного, актуальность темы исследования представляет большой научный интерес, поскольку вспомогательные репродуктивные технологии с каждым годом приобретают все более широкое распространение в связи с возрастанием случаев бесплодия, однако процент эффективности лечения в программах ВРТ остается недостаточно высоким.

С этой точки зрения данная диссертационная работа своевременна, а цель исследования, поставленная автором, правомерна и четко сформулирована. Из цели логично вытекают задачи.

Научная новизна.

При анализе структуры хромосомных аномалий на 3-е сутки (FISH) в обеих группах женщин была выявлена полисомия хромосом, преобладали над моносомией, но у пациенток позднего возраста значимо чаще встречалась полисомия по 18 хромосоме. При проведении ПГС на 5-е сутки наиболее частыми типами хромосомной патологии эмбрионов у пациенток позднего возраста была полисомия, которая наблюдалась в 1,6 раз чаще моносомии, а у пациенток раннего возраста соотношение полисомии и моносомии было одинаковым. Преобладали анеуплоидии 13,18, 21 и половых хромосом. Также обращало на себя внимание то, что у пациенток раннего возраста наблюдалась значительно менее выраженная распространенность анеуплоидии по другим хромосомам, отличных от 13,18,21 и половых хромосом.

Было выявлено, что при сравнении двух методик при ПГС на 5-е сутки отмечалась более низкая доля самых распространенных анеуплоидий (13, 18, 21, X/Y хромосомам) и более высокая частота анеуплоидии по другим хромосомам по сравнению с ПГС на 3-е сутки. Данные различия связаны с высокой долей мозаичизма при проведении ПГС на 3-е сутки, а также с вероятностью способности эмбриона к самокоррекции хромосомных нарушений в период с 3-х по 5-е сутки эмбрионального развития.

Пороговым возрастом, при котором и выше которого вероятность получения эмбрионов с анеуплоидией максимально возрастает (в 2,8 раз), является 40 лет. Структура хромосомной патологии эмбрионов при проведении ПГС на 3-е и 5-е сутки существенно различается, что может быть связано с высокой долей мозаичизма при ПГС на 3-е сутки, а также вероятностью способности эмбриона к самокоррекции хромосомных нарушений в период с 3-х по 5-е сутки эмбрионального развития. Была изучена эффективность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с различными видами преимплантационного генетического скрининга в

реализации программ ВРТ у пациенток позднего репродуктивного возраста

Практическая значимость.

В результате проведенного исследования было установлено, что проведение ПГС у пациенток позднего возраста увеличивало шансы беременности и живорождения в 2 раза по сравнению с его отсутствием. Поэтому, у пациенток позднего и раннего возраста, у которых проводился ПГС, не было отмечено значимой разницы в частоте наступления беременности и живорождения. А у пациенток позднего возраста без ПГС по сравнению с пациентками позднего возраста с ПГС отмечалась значимо меньшая частота беременностей и живорождений (в 2 раза меньше).

На настоящий момент данные о влиянии ПГС на эффективность программ ЭКО у пациенток позднего репродуктивного возраста противоречивы. Нами был определен пороговый возраст эффективности программ ВРТ с ПГС, который составил 35 и 40 лет. Т.е. у женщин младше 35 и старше 40 лет применение ПГС не увеличивает эффективность программ ВРТ. Частота наступления беременности в возрастной группе женщин от 36 до 39 лет при проведении ПГС была максимальной. Снижение эффективности ЭКО с ПГС у пациенток 40 лет и старше малым числом полученных эмбрионов и отмены переноса эмбрионов после ПГС по причине выявления анеуплоидии, а также маточным фактором бесплодия вследствие многочисленных высеканий полости матки после неудачных беременностей. Действительно, в данном исследовании у пациенток 40 лет и старше отмечалось значимо большее число беременностей за счет искусственных абортов по сравнению с пациентками 36-39 лет. А отмена переноса эмбрионов у пациенток старше 40 лет по причине выявления анеуплоидии всех эмбрионов была зарегистрирована у 47% пациенток, а у пациенток 36-39 лет - лишь у 18%. Интересными были полученные данные о зависимости числа эуплоидных эмбрионов с параметрами овариального резерва, в частности, уровнем АМГ, у пациенток 40 лет и старше. Было

выявлено, что у пациенток с наличием эуплоидных эмбрионов уровень АМГ был значимо выше, чем у пациенток того же возраста, но с отсутствием эуплоидных эмбрионов после скрининга. Корреляционный анализ также продемонстрировал прямую корреляционную зависимость числа полученных эуплоидных эмбрионов с уровнем АМГ. То есть пациентки старше 40 лет с более высоким уровнем АМГ имеют более высокую вероятность получения эуплоидных эмбрионов и, следовательно, им можно рекомендовать проведение ПГС как эффективную стратегию.

Оценка содержания диссертации.

Диссертационная работа написана в соответствии с предъявляемыми требованиями, состоит из обзора литературы, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Диссертация написана хорошим литературным языком, иллюстрирована 32 таблицами и 13 рисунками. Работа выполнена на достаточном объеме выборки, поэтому статистическая достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений. Во введении обосновывается актуальность темы, сформулирована цель исследования, из которой логично вытекают поставленные задачи. Четко изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов работы и ее апробация, отражен личный вклад автора.

Первая глава посвящена обзору литературных данных относительно проведенных исследований по влиянию преимплантационного генетического скрининга на эффективность программ ВРТ в различных группах пациентов. В качестве методов исследования для ПГС были рассмотрены флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) и метод сравнительной геномной гибридизации (СГГ).

Описаны преимущества и недостатки каждого из методов. Проанализирована эффективность ЭКО с ПГС у пациенток позднего репродуктивного возраста. При этом проанализировано 98 литературных

источников, из которых 22 работы на русском языке и 76 работ на английском языке.

Во второй главе представлен план и объем обследования, описана методика и методы исследования. Дизайн исследования отображен четко. Работа выполнена с применением современных общеклинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов исследования. В ходе работы были использованы специальные методы обследования

В третьей и четвертой главах проведен подробный анализ клинико-анамнестических данных исследуемых пациентов с оценкой возрастных характеристик, описанием характера менструальной и репродуктивной функции женщин, представлена подробная характеристика пациенток по перенесенным гинекологическим заболеваниям и оперативным вмешательствам, гравидарности и паритету, а также проанализирован исход предыдущих программ ВРТ (при наличии таковых в анамнезе).

В данных главах отражены результаты клинико-лабораторного обследования пациенток, приведен сравнительный анализ параметров гормонального статуса женщин, фолликуло-, оогенеза, раннего эмбриогенеза и исходов программ ВРТ. Были проанализированы 323 супружеские пары.

На основании возраста пациенток и проведения преимплантационного генетического скрининга они были разделены на 4 группы: группа 1 - 87 пациенток позднего репродуктивного возраста (старше 35 лет), которым не проводился ПГС; группа 2 - 101 пациентка раннего репродуктивного возраста (35 лет и младше), которым также не проводился ПГС; группа 3 - 73 пациентки позднего репродуктивного возраста, которым проводился ПГС; и группа 4 – 62 пациентки раннего репродуктивного возраста, которым также проводился ПГС. Оценивались шансы наступления беременности и живорождения в расчете на один цикл ЭКО в зависимости от возраста пациенток и проведения ПГС, а также пороговый возраст, при котором вероятность анеуплоидии эмбрионов и эффективность ЭКО с ПГС была максимальной.

Объем выборки пациенток, включенных в исследование, был достаточен для решения поставленных задач. Анализ результатов исследования проведен с применением современных адекватных статистических методов. Был использован однофакторный анализ, многофакторный анализ, корреляционный анализ. При этом для каждого раздела диссертации применены наиболее подходящие статистические показатели, позволяющие с высокой степенью точности описать полученные закономерности. Все это позволило автору поэтапно обосновать результаты исследования и конкретизировать их в виде выводов и научно обоснованных концептуальных рекомендаций. Полученные автором результаты статистически достоверны, выводы обоснованы. В заключительной главе в обобщенном виде представлены и сопоставлены с данными других авторов основные результаты исследования, предложены рекомендации по обследованию и ведению пациенток, страдающих бесплодием. Работа заканчивается выводами и практическими рекомендациями, которые соответствуют теме и содержанию диссертации. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Бейк Екатерины Павловны на тему «Повышение эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста на основании проведения преимплантационного генетического скрининга», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи в репродуктологии – оценить эффективность программ ВРТ при назначении различных видов ПГС (FISH

на 3-е сутки, СГН на 5-е сутки) у пациенток позднего репродуктивного возраста, а также провести анализ клинико-экономической эффективности ЭКО с ПГС у пациенток позднего репродуктивного возраста. Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Бейк Екатерины Павловны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры акушерства и
гинекологии с курсом перинатологии
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов» Министерства образования
и науки Российской Федерации,
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Макла
тел.: +7 (495) 434-53-00
e-mail: klaraserebennikova@

Серебренникова Клара Георгиевна

Подпись д.м.

«заверяю»:

Ученый секретарь ФГАОУ
«Российский университет дружбы народов»
Министерства образования и науки Российской Федерации
доктор физико-математических наук
профессор

Владимир Михайлович

«_____»