

«УТВЕРЖДАЮ»

ектор

С РНИМУ

Минздрава России

профессор

8 г.

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию 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 темы исследования

В последние годы в области методов лечения бесплодия были достигнуты большие успехи. Несмотря на постоянное совершенствование методик вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), эффективность одной попытки экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) не превышает 33%, а частота родов живым плодом – 24,8%. Репродуктивным (фертильным) возрастом женщины называется период, в течение которого она способна к вынашиванию и рождению ребёнка, в котором отдельно

выделяется поздний репродуктивный возраст (ПРВ) (после 35 лет). За последние годы доля первородящих женщин ПРВ значительно возросла. На сегодняшний день средний возраст рождения первого ребенка для женщин на 3,5 года больше, чем три десятилетия назад.

Пациентки ПРВ имеют ряд особенностей, усложняющих реализацию репродуктивной функции, по сравнению с пациентками раннего репродуктивного возраста (РРВ). У женщин старше 35 лет происходит постепенное снижение овариального резерва. После 40 лет скорость атрезии фолликулов увеличивается вдвое. И даже при сохранном овариальном резерве у пациенток старше 35 лет увеличивается риск анеуплоидии ооцитов и, как следствие, эмбрионов, что также снижает вероятность наступления беременности. Кроме того, женщины ПРВ имеют более высокую соматическую и гинекологическую заболеваемость. Все это снижает шансы наступления как спонтанной беременности, так и беременности, полученной в результате ВРТ.

Некоторые исследователи считают, что возраст женщины старше 40 лет является однозначным показанием для лечения бесплодия с помощью методов ВРТ. Однако в группе пациенток ПРВ эффективность программ ВРТ не превышает 10%, а вероятность наступления беременности снижается на 4,7% из расчета на каждый год жизни женщины старше 30 лет.

Преимплантационный генетический скрининг (ПГС) является методом, предотвращающим перенос эмбрионов с аномальным числом хромосом. Благодаря этому методу диагностики возможно производить отбор эуплоидных эмбрионов, что, в свою очередь, ведет к увеличению частоты наступления беременности, уменьшению репродуктивных потерь и снижению риска рождения детей с генетическими нарушениями.

В качестве методов исследования для ПГС в настоящее время используют флуоресцентную гибридизацию *in situ* (от англ. - fluorescent *in situ* hybridization, FISH), метод сравнительной геномной гибридизации (от

англ. - comparative genomic hybridization, CGH) и секвенирование нового поколения (от англ. – next-generation sequencing, NGS). Каждый из этих методов имеет ряд преимуществ и недостатков. При этом, в настоящее время окончательно не определена роль ПГС в эффективности программ ВРТ у пациенток позднего репродуктивного возраста.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

При исследовании различных методов ПГС для улучшения результатов программ ВРТ было выявлено, что применение ПГС методом сравнительной геномной гибридизации на 5-е сутки в группе пациенток позднего возраста в отличие от FISH увеличивало шансы наступления беременности и живорождения в 3,1 раз. Это связано с тем, что при биопсии бластомера на 3-й день культивирования и исследовании методом FISH может быть недооценено общее число нормальных эмбрионов. Анеуплоидии могут быть выявлены при исследовании методом FISH в ядрах хорошего качества, что может привести за собой ошибочный диагноз в ядрах не очень хорошего качества. Есть вероятность того, что процент нетестируемых методом FISH хромосом может быть выше в подгруппе пациенток старше 40 лет.

При проведении клинико-экономического анализа эффективности ЭКО с ПГС в группе пациенток старше 35 лет, не было получено данных об экономической выгоде в данной возрастной группе. Стоимость лечения бесплодия методом ЭКО/ПГС в расчете на одно живорождение была на 5% больше, по сравнению со стоимостью лечения бесплодия методом ЭКО.

При проведении аналогичного анализа в группе пациенток 36-39 лет было выявлено, что в данной возрастной группе стоимость лечения бесплодия методом ЭКО в расчете на одно живорождение была на 18% больше, по сравнению со стоимостью лечения бесплодия методом ЭКО/ПГС.

В данной работе было определено, что для достижения одного дополнительного процента живорождения в программах ВРТ в случае применения ПГС методом микроматричной сравнительной геномной гибридизации на 5-е сутки культивирования эмбрионов происходит экономия 70 209,5 рублей по сравнению с отсутствием проведения ПГС.

Научная новизна работы отражена в основных положениях диссертации.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Работа выполнена на достаточном научно-методическом уровне и на большом клиническом материале, 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.

Результаты диссертационной работы документированы полноценным количеством рисунков и таблиц, что облегчает восприятие материала.

Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании результатов проведенного исследования, аргументированы, четко сформулированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

По теме диссертации опубликовано 5 работ, в том числе 4 рецензируемые статьи в научных изданиях, рекомендованных ВАК.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость для науки и практики полученных соискателем результатов

Выполненная диссертационная работа Бейк Екатерины Павловны, кроме бесспорной теоретической важности, имеет также большое практическое значение.

По результатам проведенного исследования сформулированы новые подходы к ведению супружеских пар в программе ЭКО.

На основании полученных результатов был разработан алгоритм дифференциированного назначения ПГС пациенткам различного возраста программ ВРТ.

Пациенткам РРВ не рекомендовано проведение ПГС. Пациенткам в возрасте 36-39 лет рекомендовано проведение ПГС как клинико-экономически выгодной стратегии в данной возрастной группе. Пациенткам 40 лет и старше рекомендована подготовка эндометрия перед программой ЭКО. Решение о проведении ПГС должно быть основано на числе полученных зигот и бластоцитов. В случае невозможности получения достаточного числа эмбрионов в одном цикле ЭКО показаны повторные стимуляции суперовуляции с накоплением эмбрионов для последующего ПГС. Выполнение ПГС при недостаточном числе эмбрионов (менее 5 у пациенток в возрасте 40-42 лет, менее 8 у пациенток 43 лет и старше) является клинически и клинико-экономически невыгодной стратегией, не повышающей эффективность программ ВРТ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты данного исследования легли в основу разработок практических рекомендаций. Полученные данные внедрены в клиническую практику отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе клинических кафедр акушерства и гинекологии, а также кафедр фундаментальных наук.

Основные результаты исследования, проведенного Бейк Е.П., имеют значение для практического здравоохранения. Внедрение полученных практических рекомендаций в систему здравоохранения позволит повысить эффективность программ ВРТ, а также снизить финансовые затраты на проведения лечения бесплодия данным методом.

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 законченным научно-квалификационным исследованием, содержащим новое решение актуальной задачи в акушерстве и гинекологии относительно оптимизации тактики ведения и лечения супружеских пар методом вспомогательных репродуктивных технологий с учетом полученных данных.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Бейк Екатерины Павловны 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 диссертант

заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Бейк Екатерины Павловны тему «Повышение эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста на основании проведения преимплантационного генетического скрининга» обсужден на заседании кафедры акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации «9» октября 2018 г. (3).

Заведующий кафедрой акушерско-гинекологического факультета ФГБОУ Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор

Пирогова
Юлия Эдуардовна

«_____» _____ 2018г.

Подпись д.м.н., профессора Юлии Эдуардовны Дорохотовой удостоверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО РНИМУ
Минздрава России
доктор медиц.

Милушкина Ольга Юрьевна

Федеральная
высшая
медицинская
образовательная
законодательная
117997, г. Москва
Тел.: (495) 923-00-00

образовательного учреждения
национальный исследовательский
университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

pr.dobrohotova@mail.ru