

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры последипломного образования и семейной медицины Института медицины, экологии и физической культуры федерального бюджетного государственного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет», доктора медицинских наук, профессора, Давидян Лианы Юрьевны по диссертации Ильченко Олеси Андреевны на тему: «Особенности самопроизвольного прерывания гестации у женщин, прошедших цикл экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

Актуальность выполненного исследования

Широкое внедрение вспомогательных репродуктивных технологий в современную организацию медицинской помощи вызвало ряд нерешенных вопросов, касающихся как наступившей беременности, так и ее течения.

Согласно многочисленным исследованиям, частота наступления беременности в результате проведения программ ЭКО в расчете на перенос эмбрионов приблизительно одинаковы во всем мире и составляют 35-37%. В тоже время, частота прерывания беременности, наступившей в результате ВРТ, может достигать 25%, то есть прерывается каждая четвертая состоявшаяся беременность. До 75% процентов беременностей прерываются в первом триместре беременности, и на них обращают особое внимание при формировании схем профилактики невынашивания у женщин, планирующих или осуществлявших ЭКО. В тоже время недостаточное внимание уделяется причинам и структуре поздних выкидышей.

Основными факторами, приводящими к прерыванию гестации считаются те, которые привели к необходимости проведения ЭКО: поздний репродуктивный возраст, эндокринная патология, нарушающая состояние рецепторного аппарата и овуляции, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, отдельные виды соматической патологии. Таким образом, практически любая женщина, решившаяся на процедуру ЭКО,

9	№	50
листов	12	05 20 22
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации		

относится к группе высокого риска по невынашиванию беременности. Рассматривая данные литературы об исходах ВРТ обращает на себя внимание нивелирования роли мужского фактора в невынашивании наступившей беременности, хотя в процессе наступления беременности участвуют всегда две стороны.

В связи с изложенным, решение вопросов, касающихся минимизации репродуктивных потерь у пациенток, воспользовавшихся ВРТ является крайне актуальным.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность.

В процессе проведения исследований автором проведено комплексное исследование причин невынашивания беременности, в том числе учитывающее показатели мужской фертильности. Диссертантом предложен неординарный подход к прогнозу вынашивания гестации, основанный на результатах доплерографии маточно-плодового кровотока, морфологического, иммуногистохимического и гормонального исследований. Определена этиологическая структура гестационных потерь второго и третьего триместра. На основании собственных исследований автором разработан программный продукт «Программа для оптимизации мер профилактики невынашивания у женщин с привычной потерей беременности и готовящихся к проведению программы ЭКО».

Данная программа помогает врачу своевременно получить объективное заключение о возможности самопроизвольного прерывания (замирания) беременности и мерах предупреждения такого исхода гестации. Предложенный программный продукт дает возможность своевременно учесть негативные факторы, влияющие на развитие беременности, назначить коррекцию состояния женщины, что позволяет успешно снизить риск прерывания гестации.

*Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации*

Автором представлены сведения об исходах ЭКО и течении гестационного процесса у 286 женщин репродуктивного возраста, разделенных на 2 группы. Все пациентки обращались за получением медицинской помощи в ГБУЗ «МЦ Династия» в 2014–2019 годах с диагнозом «бесплодие», после обследования всем им было рекомендовано войти в протокол ВРТ.

Основную группу составили 162 женщины, с подтвержденной биохимической беременностью, которая прервалась на разных сроках после имплантации. В группу сравнения вошли 124 пациентки, беременность которых развивалась и закончилась рождением жизнеспособного плода. В структуре основной группы автор выделила подгруппу из 42 пациенток с привычным невынашиванием. Мужьям этих женщин были проведены дополнительные обследования спермограммы с оценкой морфологии по критериям Крюгера, а также с МАР-тестированием. Все полученные данные учитывались автором в формировании «Программы для оптимизации мер профилактики невынашивания у женщин с привычной потерей беременности и готовящихся к проведению программы ЭКО».

Все обследования проводились в соответствии с имеющимися протоколами и рекомендациями по проведению протоколов ЭКО и ведению беременности с учетом факторов риска развития осложнений беременности. Дополнительные обследования проводились при условии добровольного согласия пациенток. При формировании научных положений, автором был проведен глубокий аналитический литературный поиск имеющихся сведений по сути вопроса. Полученные данные послужили основанием для научных положений, выдвинутых в работе.

Работа проведена на достаточном количестве материала с использованием современных методов исследований и критериев

доказательной медицины, что подтверждает достоверность научных положений и выводов.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования.

Автором было установлено, что у пациенток с неблагоприятным исходом гестации имеются симптомы декомпенсации гинекологических и соматических патологий, которые находились в ремиссии при подготовке к ЭКО и не служили препятствием для наступления беременности. У женщин с невынашиванием беременности были выявлены нарушения рецептивности эндометрия, которые проявлялись снижением уровня прогестероновых и эстрогеновых при соотношении ПР/ЭР=2 или ПР/ЭР<2 и гиперэкспрессией эстрогеновых рецепторов в секреторную фазу цикла при соотношении ПР=ЭР или ПР/ЭР<2.

Полученные автором сведения об особенностях вынашивания беременности женщинами, участвующими в программах ВРТ послужили основанием для разработки современного программного продукта: «Программы для оптимизации мер профилактики невынашивания у женщин с привычной потерей беременности и готовящихся к проведению программы ЭКО», который подразумевает персонифицированный подход к профилактике и терапии невынашивания на догестационном этапе и предложенному в период беременности. Указанный алгоритм позволяет увеличить частоту вынашивания беременности высокого риска до 68,5%.

Автор подробно описывает варианты профилактики будущих репродуктивных потерь и меры реабилитации в случае самопроизвольного прерывания беременности.

Данные диссертации используются в практической работе ряда медицинских учреждений акушерско-гинекологического профиля городского округа Самара, таких как государственное бюджетное учреждение здравоохранения «МЦ Династия», ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника № 3», ГБУЗ СО СГКБ № 8. Материалы диссертации

используются в учебном процессе на кафедре ультразвуковой диагностики ИПО СамГМУ.

Полученные автором результаты можно использовать в практической работе медицинских учреждений акушерско-гинекологического профиля. Теоретические результаты диссертационного исследования рекомендуется использовать в ходе учебного процесса на кафедрах соответствующего профиля.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, трех глав с изложением собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, который включает 203 источника (161 российских и 42 иностранных авторов). Работа иллюстрирована 16 таблицами и 10 рисунками, содержит приложения.

Первая глава работы посвящена анализу отечественной и зарубежной литературы по рассматриваемой проблеме (п. 1.1-1.11, с. 13-40). Автор приводит современные представления о причинах нарушения развития беременности после ЭКО, рассматривает такие состояния, как генетические и хромосомные аномалии эмбрионов, нарушения рецепции эндометрия, иммунологические и эндокринные причины потери беременности, а также мужские факторы, приводящие к бесплодию.

Во второй главе (п. 2.1.-2.3, с.41-48) выделены группы обследуемых женщин, обозначены критерии включения и исключения из исследования. В этой же главе автор указывает, что в процессе работы использовались известные медико-социологические, общеклинические, ультразвуковые (трансвагинальное УЗИ и доплерометрия сосудов эндометрия) и инструментальные методы. Диссертантом указано, что при установлении угрозы прерывания беременности в ранние сроки все медицинские манипуляции проводились в соответствии с клиническими рекомендациями

(протоколом лечения) «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения» (письмо Министерства здравоохранения РФ от 7 июня 2016 г. № 15-4/10/2-3482). В случае прерывания беременности проводилось ультразвуковое исследование, аспирация плодного яйца и гистологическое исследование полученного материала. У женщин с неоднократным прерыванием беременности проводились иммуногистохимические исследования с оценкой состояния рецепторного аппарата эндометрия.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований (стр. 49-64). В ней дана медико-социальная характеристика пациенток, вошедших в группы, отражены особенности их анамнеза и текущего состояния соматического и репродуктивного здоровья. Отметим, что все женщины в группах были в возрасте 32,7(1,7) - 32,3(0,7) года, что существенно снижает риски случайных генетических аномалий. Автором установлено, что в обеих группах имелись указания на одни и те же экстрагенитальные заболевания. Вместе с тем, у женщин с прерыванием беременности статистически значимо было больше женщин с заболеваниями щитовидной железы, ожирением и повышенным индексом массы тела, нарушениями системы гемостаза и иммунологическими нарушениями. Что касается гинекологических заболеваний, то ведущее место занимал хронический эндометрит, диагностированный у половины женщин основной группы. Статистически значимые различия отмечены автором по таким состояниям, как эндометриоз, миома матки, гиперпластические процессы эндометрия и аномалии развития матки.

Далее, в 4-й главе (п.4.1-4.4, с. 65-82) диссертантом описано течение настоящей гестации по триместрам. Установлено, что наибольшее количество беременностей – 118 (72,8(3,5)%) – прекратило развиваться в первом триместре. Основными причинами были установлены хромосомные аномалии. Во втором триместре причиной невынашивания служила плацентарная недостаточность, признаки которой были выявлены в ходе доплерографии у большинства пациенток. В этиологической структуре

гестационных потерь второго триместра ведущее место занимали болезни щитовидной железы, сахарный диабет, ожирение и избыточная масса тела, патология матки, тромбофилия, а также многоплодная беременность. Преждевременные роды наблюдались у 12,1% пациенток. Их причиной оставалась плацентарная недостаточность, преэклампсия, и отслойка либо предлежание плаценты у пациенток с аномалиями матки и/или эндометритом.

Последняя 5-я глава (п.5.1.-5.3, с.83-93) посвящена оценке профилактики и реабилитационных мер после прерывания беременности. Автором указано, что разработанный компьютерный продукт – «Программа для оптимизации мер профилактики невынашивания у женщин с привычной потерей беременности, готовящихся к проведению программы ЭКО», в котором в качестве маркера невынашивания используются результаты иммуногистохимического анализа, позволяет оперативно определить риск самопроизвольного прерывания гестации в каждом конкретном случае, и построить индивидуальную схему ведения пациентки.

При этом предложенный алгоритм включает как медикаментозные, так и немедикаментозные воздействия, а также догестационную подготовку. Автором показано, что в результате такой подготовки беременность наступила и завершилась рождением жизнеспособного плода у 68,5% пациенток с потерей гестации в анамнезе.

Материал изложен критически, подробно, подчеркнуты и дискуссионные данные о характере течения и исходах беременности у женщин, перенесших ЭКО.

По теме диссертации опубликовано 32 работы, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и 2 публикации – в журналах Scopus. Автором получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ: «Программа для оптимизации мер профилактики невынашивания у женщин с привычной потерей

беременности, готовящихся к проведению программы ЭКО» № 2019661274 от 26.08.2019г.

Вопросы и замечания:

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации нет, за исключением отдельных стилистических погрешностей, которые не влияют на научную и практическую ценность полученных результатов.

Вместе с тем, в процессе оппонирования возник ряд вопросов:

1. Какие особенности спермограммы указывали на неблагоприятный исход беременности, наступившей в протоколе ЭКО?
2. Каковы причины развития плацентарной недостаточности у наблюдаемых Вами женщин?

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации.

Автореферат полностью соответствует материалам, изложенным в диссертации, выводы, приведенные в автореферате обоснованы и отражают основные полученные результаты.

Заключение о соответствии диссертации критериям

«Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Ильченко Олеси Андреевны на тему: «Особенности самопроизвольного прерывания гестации у женщин, прошедших цикл экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, является завершенной научной квалификационной работой, выполненной лично автором. В работе содержится решение важной задачи современного акушерства – выявление причин и профилактика невынашивания беременности у женщин после использования вспомогательных репродуктивных технологий. Диссертационная работа полностью соответствует паспорту специальности.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа

«Особенности самопроизвольного прерывания гестации у женщин, прошедших цикл экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)» соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор - Ильченко Олеся Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент

профессор кафедры последипломного
образования и семейной медицины
Института медицины, экологии и физической культуры
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Ульяновский государственный университет»
Российской Федерации (адрес: 432017,
г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, дом 42.
E-mail: contact@ulsu.ru)
доктор медицинских наук,
профессор



Давидян Лиана Юрьевна

« 5 » 05 2022 г.

Подпись профессора Давидян Л.Ю. заверяю:
Ученый секретарь Ученого Совета
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Ульяновский государственный университет»
Министерства образования и науки
Российской Федерации

« 5 » 05 2022 г.

Литвинко Ольга Александровна

Сопровождающий
12.05.2022

