

ОТЗЫВ

**официального оппонента профессора, д.м.н. Калугиной А.С.
на диссертационную работу Коротченко О.Е. на тему
«Оптимизация вспомогательных репродуктивных технологий у
пациенток с бесплодием и привычным выкидышем в анамнезе на
основании дифференцированного применения преимплантационного
генетического скрининга»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология**

Актуальность исследования

Данная научная работа посвящена поиску способов повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин с бесплодием и привычным выкидышем в анамнезе на основании применения у них преимплантационного генетического скрининга (ПГС).

Привычным самопроизвольным выкидышем страдает около 5% супружеских пар, чем обуславливается медико-социальная значимость данной проблемы. Почти в половине случаев причину выяснить не удается, и это расценивают как идиопатическое привычное невынашивание беременности. В настоящее время эффективных методов лечения этой патологии не существует, и пациентки подвергаются эмпирическому лечению с использованием прогестерона, антикоагулянтов или иммуномодулирующих препаратов.

Такое положение дел заставляет искать новые пути решения этой проблемы, и одним из них стало использование ВРТ у этой категории пациенток. В этой ситуации использование ПГС позволяет провести отбор для переноса только эуплоидных эмбрионов, что должно способствовать повышению частоты наступления беременности и профилактике рождения детей с врожденными аномалиями. С этой точки зрения, данная

диссертационная работа представляется своевременной, а цель исследования, поставленная автором, правомерной и четко сформулированной.

Научная новизна

В рамках лечения бесплодия и привычного выкидыша была выявлена и обоснована клиническая и экономическая эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий с применением преимплантационного генетического скрининга у женщин с привычным невынашиванием беременности с учетом их возраста, клиничко-анамнестических и лабораторных данных, индекса массы тела и наличия патоспермии у супруга.

Выявлено, что для пациенток программ ВРТ, имеющих в анамнезе привычный выкидыш, характерен более старший возраст и, как следствие, более низкий уровень антимюллерова гормона, больший индекс массы тела, более высокий уровень андрогенов и более плохие эмбриологические показатели.

В ходе исследования так же было показано, что эффективность программ ВРТ ниже у пациенток с привычным выкидышем в анамнезе: шансы живорождения у них в 1,4 раза ниже вследствие получения меньшего числа blastocyst отличного качества, а шансы самопроизвольного выкидыша - в 4,4 раза выше по сравнению с пациентками без потерь беременности в анамнезе.

В данной работе автором показано, что привычный выкидыш может быть обусловлен анеуплоидией эмбрионов, которая отмечается в 1,7 раз чаще, чем при отсутствии потерь беременности в анамнезе.

Установлено, что проведение преимплантационного генетического скрининга методом сравнительной геномной гибридизации у женщин с привычным выкидышем увеличивает шансы наступления беременности в 1,6 раз, живорождения - в 2,4 раза за счет подгруппы пациенток среднего возраста с нормальной массой тела.

Практическая значимость

Был проведен анализ как клинической, так и экономической эффективности преимплантационного генетического скрининга методом сравнительной геномной гибридизации у пар с бесплодием и привычным выкидышем в анамнезе, что является обоснованием его применения в изученной группе пациенток с учетом клинической и экономической составляющих.

Основные положения и выводы исследования внедрены в практическую деятельность отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 5 статей в научных изданиях, рецензируемых ВАК.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, глав собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация написана хорошим литературным языком, иллюстрирована 45 таблицами и 11 рисунками.

Работа выполнена на достаточном объеме выборки (364 пациентки, у 164 проведен молекулярно-цитогенетический анализ эмбрионов), поэтому статистическая достоверность полученные результаты являются статистически достоверными.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулирована цель исследования, и логично вытекающие из нее задачи. Четко изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов научной работы в практику, отражен личный вклад автора.

Первая глава посвящена обзору литературы относительно современного состояния проблемы, представлены точки зрения разных

авторов, отражающие неоднозначность подходов к решению данного вопроса. Использовано 195 литературных источников, из которых 9 работ на русском языке и 186 - на английском.

Во второй главе традиционно представлен план и объем обследования, описание применяемых методик. Работа выполнена на достаточном материале с применением современных методов исследования: общеклинических, лабораторных, инструментальных, математическо-статистических. В рамках специальных методов исследования была проведена оценка хромосомного набора эмбрионов методом сравнительной геномной гибридизации.

В третьей главе проведен подробный анализ клинико-анамнестических характеристик исследуемых групп пациенток с оценкой их возраста, описанием характера менструальной и репродуктивной функции. Отражены результаты лабораторно-инструментальных исследований, проведен сравнительный анализ параметров гормонального статуса женщин, фолликулогенеза, оогенеза, раннего эмбриогенеза и исходов программ ВРТ. Было обследовано 364 пациентки с бесплодием, разделенных на 4 группы в зависимости от наличия привычного невынашивания беременности в анамнезе и применения преимплантационного генетического скрининга. Показано, что группы сравнимы между собой, проведен анализ на предмет конфаундинга. Проведен анализ влияния возраста, массы тела и наличия патоспермии у партнера на частоту анэмбрионии и частоту наступления беременности в циклах ИКСИ.

В четвертой главе проведен многофакторный анализ оценки шансов живорождения в программах ВРТ у пациенток с привычным выкидышем в зависимости от проведения ПГС.

Анализ результатов исследования проведен с применением современных адекватных статистических методов. Был использован однофакторный анализ, а затем многофакторный анализ в виде логистической регрессии с построением ROC-кривых. Для оценки клинико-

экономической эффективности ПГС в исходах программ ВРТ у пациенток с бесплодием и привычным невынашиванием беременности в анамнезе была создана модель принятия решений. 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 привычным выкидышем. Работа заканчивается выводами и практическими рекомендациями, которые соответствуют теме и содержанию диссертации.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Коротченко О.Е. на тему «Оптимизация вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с бесплодием и привычным выкидышем в анамнезе на основании дифференцированного применения преимплантационного генетического скрининга», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи в акушерстве и гинекологии – повышение эффективности программ ВРТ у пациенток с привычным выкидышем на основании клинико-экономического анализа эффективности применения преимплантационного генетического скрининга.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных

