

ОТЗЫВ

официального аппонента о научно-практической значимости диссертационной работы Авакимян Вероники Артемовны на тему: «Повышение эффективности программы экстракорпорального оплодотворения у пациенток с аденомиозом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - Акушерство и гинекология.

Актуальность выполненного исследования. Диссертационная работа Авакимян В.А. посвящена одной из актуальных, сложных и нерешенных проблем гинекологии – аденомиозу и повышению эффективности программ ВРТ при этой патологии.

Аденомиоз остается одной из наиболее распространенных локализаций эндометриоза, ведущими проявлениями которого являются хроническая тазовая боль, бесплодие и невынашивание беременности. Аденомиоз представляет собой доброкачественную инвазию ткани эндометрия в миометрий, в результате чего при микроскопическом исследовании выявляется эктопическая неоплазия эндометриальных желез и стромы, окруженная гипертрофированным и гиперпластическим миометрием, а так же диффузное увеличение матки (Л.В.Адамян и соавт., 2006).

В последнее время отмечается рост заболеваемости аденомиозом, особенно у пациенток репродуктивного возраста на фоне более широкого применения современных визуализационных методов диагностики (трансвагинальное УЗИ, 3D УЗИ, МРТ), что позволяет определять характерные для этого заболевания нарушения в переходной зоне между эндо- и миометрием уже на начальных этапах развития заболевания (Champaneria R. et al., 2010; Vazot M et al., 2018).

Аденомиоз оказывает выраженное негативное влияние на фертильность как в отношении наступления самопроизвольной беременности, так и относительно результатов ВРТ (снижает его результативность на 28%),

вследствие дисфункции эндо/миометрия, нарушения рецептивности эндометрия, процессов имплантации плодного яйца, образования и прикрепления плаценты и повышения риска самопроизвольных выкидышей (Vercellini P. et al., 2014; Harada T. et al., 2016). Эндометриоз и аденомиоз уменьшают шансы на успех ВРТ (Maubon A. et al., 2010).

Выбор оптимального метода лечения бесплодия у пациенток с аденомиозом представляет трудности вследствие отсутствия четких доказательств взаимосвязи между фертильностью и степенью тяжести и/или формой аденомиоза (Vercellini P. et al., 2014). Следует обратить внимание, что несмотря на значительные достижения генетики, молекулярной биологии, иммунологии в понимании патогенеза аденомиоза, эффективность ВРТ при этой патологии представляется неудовлетворительной, при этом вопросы оптимизации ЭКО практически не рассматриваются.

Поставленная автором цель - повышение эффективности ЭКО у пациенток с аденомиозом ранних степеней путем разработки программы предгравидарной подготовки – является своевременной и весьма актуальной.

Сформулированные 6 задач исследования соответствуют поставленной цели.

Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертантом впервые доказано негативное влияние аденомиоза 1 степени на эффективность ЭКО. Расширены и углублены представления о причинах неудачных попыток ЭКО при аденомиозе ранних степеней у женщин репродуктивного возраста. Показано, что эмбриональный фактор у этих пациенток не изменен. Установлена ключевая роль нарушений имплантационного фактора эндометрия, в частности, изменение иммуноориентированного рецепторного потенциала.

Автором впервые выделены различные степени выраженности снижения имплантационного потенциала эндометрия (низкий и очень низкий

имплантационный потенциал), которые играют решающую роль в выборе предгравидарной подготовки к ЭКО у пациенток с аденомиозом 1 степени.

Соискателем разработаны неинвазивные критерии оценки степени выраженности снижения имплантационного потенциала эндометрия: ПВИ периферической крови, определяемый по уровню цитокинов IL-1 β и RAIL, и LIF цервикальной слизи и ПВИ-ЦС, определяемый соотношением уровней IL6 и IL10.

Доказано, что при низком имплантационном потенциале предгравидарная подготовка диеногестом нивелирует дефекты имплантационного потенциала и повышает результативность ЭКО.

В работе патогенетически обосновано и доказано, что повышение результативности ЭКО при очень низком имплантационном потенциале эндометрия достигается путем введения в комплекс предгравидарной подготовки иммунокоррекции дезоксирибонуклеинатом натрия.

В диссертационном исследовании установлено, что проведение дифференцированной предгравидарной подготовки к ЭКО у пациенток с аденомиозом ранней степени позволяет уменьшить количество осложнений гестационного процесса и увеличить количество срочных родов.

Достоверность и объективность представленной работы, научных положений, выводов и рекомендаций обеспечены достаточным фактическим материалом - были обследованы 226 пациенток с длительным бесплодием, проходивших лечение с применением ЭКО в отделениях вспомогательных репродуктивных технологий Базовой акушерско-гинекологической клиники ФГБОУ ВО КубГМУ г. Краснодара и клинике репродукции «Эмбрио» г. Краснодара. В результате обследования у 192 (84, 9%) был выявлен аденомиоз 1 степени. Для реализации задач, поставленных в диссертации, из них было обследовано 172 женщины с бесплодием, ассоциированным с аденомиозом 1 степени, планирующих реализацию репродуктивной функции в программе ЭКО.

В ходе проспективного исследования для проведения анализа клинических проявлений заболевания и лабораторных исследований были сформированы следующие клинические группы:

- 1 группа - 73 пациентки, (первая попытка) которые вступали в цикл ЭКО с проведением предгравидарной подготовки микронизированным прогестероном (схема 1);

- 2 группа - 76 пациенток - (первая попытка) ЭКО - предгравидарная подготовка диеногестом (схема 2);

- 3 группа - 77 пациенток - (первая-вторая попытка) ЭКО предгравидарная подготовка диеногестом и деринатом (схема 3) - цикл ЭКО. Частично в группу вошли пациентки из «1Б-» и «2Б-» групп группы с неудавшейся попыткой ЭКО;

- 4 группа (контроль) - 45 здоровых фертильных женщин, имеющих физиологические роды и здоровых детей в анамнезе, наблюдавшихся в клиниках по программе суррогатного материнства:

«1Б+» группа - 17 пациенток 1 группы с состоявшейся удачной попыткой ЭКО;

«1Б-» группа - 56 пациенток 1 группы с неудачной попыткой ЭКО;

группа «2Б+» - 23 пациентки 2 группы с состоявшейся удачной попыткой ЭКО;

группа «2Б-» - 53 пациентки 2 группы с неудачной попыткой ЭКО;

3Б+ группа - 28 пациенток с состоявшейся удачной попыткой ЭКО;

3Б- группа - 49 пациенток с неудачной попыткой ЭКО;

4Б+ группа - 20 пациенток с состоявшейся удачной попыткой ЭКО;

4Б- группа - 25 пациенток с неудачной попыткой ЭКО.

В работе использованы современные адекватные клиничко-лабораторные, ультразвуковые, эндоскопические, биохимические и иммунологические методы исследования.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета анализа Microsoft Excel 2000 и с использованием «Медико-биологической

статистики» (Стентон Гланц., 1999), программы «STATISTICA» 6, 0. Результаты исследований были обработаны методом вариационной статистики с определением критерия Майни-Уитни для оценки непараметрических показателей групп малых выборок и критерием Стьюдента (t) для независимых групп (Славин М.Б., 1989; Зайцев В.М. и соавт., 2003). При построении бинарной логистической регрессионной модели использовался метод обратной селекции. Информационная значимость предлагаемых пороговых величин и оценка качества полученной модели проводились с помощью ROC-анализа.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования. Полученные результаты, несомненно, представляют научный и практический интерес. На основании полученных результатов практическому здравоохранению предложен комплекс дополнительного инструментального (расширенный протокол УЗИ и МРТ-диагностика) и лабораторного обследования и дифференцированный подход к проведению предгравидарной подготовки к циклу ЭКО у пациенток с аденомиозом 1 степени, в зависимости от характеристик имплантационного фактора эндометрия (низкий или очень низкий имплантационный потенциал).

Результаты исследования внедрены в работу отделения вспомогательных репродуктивных технологий Базовой акушерско-гинекологической клиники ФГБОУ ВО КубГМУ г. Краснодара и клинику репродукции «Эмбрио» г. Краснодара. Материалы исследования включены в учебный процесс на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ для студентов, клинических ординаторов и аспирантов.

Оценка содержания диссертации. Диссертация написана по традиционному плану в соответствии с требованиями ВАК, грамотно, хорошим литературным языком, построена весьма логично и последовательно освещает все вопросы, связанные с решением поставленной цели. Работа изложена на 199 страницах компьютерного текста, написана по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов

исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и указателя литературы. Диссертация иллюстрирована 58 таблицами, 19 рисунками. Библиографический указатель включает 208 источников, из них 100 отечественные работы и 108 зарубежные. Объем и глубина изученной информации достаточны.

Введение отражает актуальность и степень изученности исследуемой проблемы. Подробно изложена методология работы, в том числе общая характеристика контингента обследуемых, основных методов исследования и способов обработки полученной информации.

Литературный обзор содержит анализ основных причин неудач ЭКО, описание эмбрионального и имплантационного факторов, современных представлений о рецептивности эндометрия. В нем обсуждены возможные причины неудач ВРТ при аденомиоз-ассоциированном бесплодии, подробно представлены иммунологические аспекты нарушения фертильности при аденомиозе, основные направления в лечении аденомиоз-ассоциированного бесплодия. Литобзор свидетельствует о хорошей эрудиции диссертанта и его способности анализировать и делать заключения по проработанным источникам литературы.

Глава «Результаты собственных исследований» содержит подробную клиническую характеристику обследуемых пациенток, результаты проведенных клинико-лабораторных, инструментальных исследований, а также оценку исходной рецептивности эндометрия и цитокиновых профилей периферической крови и цервикальной слизи пациенток с аденомиозом 1 степени. Крайне интересным представляется подход соискателя к обоснованию и разработке дифференцированной предгравидарной подготовки в зависимости от имплантационного фактора эндометрия с последующим анализом и подробной сравнительной характеристикой изученных показателей, в том числе и в посттрансферном периоде. В работе проведена оценка эффективности ЭКО, течения гестационного процесса и исходов родов у пациенток. Важными

представляются показанные в работе интересные данные о цитокинах фолликулярной жидкости и качестве эмбрионов у пациенток с аденомиозом.

Заключение представляет собой краткое изложение основополагающих моментов диссертации и их обсуждение. Достаточный объем клинического материала диссертации позволил сформулировать и обосновать выводы, которые аргументированы фактическим материалом и корректным статистическим анализом полученных результатов, представлены четко и конкретно, полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Практические рекомендации вытекают из полученных данных и являются руководством к действию специалистов.

По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 3 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК. Основные положения работы представлены и обсуждены на многочисленных научных форумах различного уровня.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Однако, следует отметить, что 1) дизайн исследования несколько усложнен большим количеством групп пациенток. 2) В работе приводится значительное количество источников литературы более 5-ти летней давности. 3) В тексте диссертации имеются грамматические и стилистические погрешности, которые не влияют на суть работы. Эти замечания не умоляют достоинства представленной диссертации.

В процессе оппонирования научной работы к диссертанту возник ряд вопросов, которые требуют уточнения:

1. Какими ведущими патофизиологическими механизмами обусловлено влияние ранних стадий аденомиоза на результативность программ ВРТ?
2. Чем обусловлено снижение частоты зачатия и живорождения и повышение частоты осложнений беременности у пациенток, использовавших для предгравидарной подготовки микронизированный прогестерон?

3. Как объяснить наличие явного воспалительного анамнеза у пациенток исследуемых групп, их провоспалительный потенциал цитокинового профиля как в периферической крови, так в эндометрии и фолликулах при дефиците противовоспалительной реакции с отсутствием маркеров инфекционно-воспалительного процесса, в том числе по результатам гистологического и бактериологического исследования эндометрия?

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации. Автореферат имеет общепризнанную структуру, полностью соответствует основным положениям диссертации и отражает её содержание. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего положения. Таким образом, диссертационная работа Авакимян Вероники Артемовны на тему: «Повышение эффективности программы экстракорпорального оплодотворения у пациенток в аденомиозом», выполненная под руководством д.м.н., профессора Куценко И.И., представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология, является завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи современной гинекологии по дифференцированному подходу к оптимизации программ ВРТ ЭКО у пациенток с аденомиозом 1 степени с учетом патогенетических особенностей течения заболевания и проведения соответствующей предгравидарной подготовки в зависимости от характеристик имплантационного фактора эндометрия.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Авакимян Вероники Артемовны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., (редакция от 28.08.2017г. №1024) предъявляемым к

кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - Акушерство и гинекология.

Начальник акушерско-гинекологического отдела научно-исследовательского института акушерства и педиатрии федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент

Ермолова Наталья Викторовна

Подпись Ермоловой Н.В. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава

д.м.н., доцент



Сапронова Н.Г.

344022, Ростовская область, Ростов-на-Дону, Нахичеванский, 29

Телефон: +7 (863) 250-40-65

Официальный сайт: www.rostgmu.ru

E-mail: okt@rostgmu.ru, secretary@rniiap.ru