

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Корнеевой Ирины Евгеньевны на диссертацию Баклаковой Алисы Антиноевны на тему «Повышение эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с риском развития синдрома гиперстимуляции яичников», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Бесплодие является достаточно распространенным заболеванием, так по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) бесплодием страдает около 17,5% взрослого населения, то есть примерно каждый шестой человек в мире. Согласно данным формы №12 федерального статистического наблюдения в 2023 году в РФ число женщин с бесплодием составило 254,8 тыс. человек, из них с впервые установленным диагнозом – 66,8 тыс. человек. В случае неэффективного лечения консервативным или хирургическим методами с целью повышения эффективности лечения бесплодия рекомендовано назначить лечение с использованием программ вспомогательных репродуктивных технологий. Так как эффективность данного вида лечения ограничена, поиск путей ее повышения имеет важное значение для репродуктивной медицины.

Синдромом гиперстимуляции яичников (СГЯ) считается чрезмерный системный ответ на стимуляцию яичников, данное состояние характеризуется широким спектром клинических и лабораторных проявлений. По данным реестра РАРЧ за 2022 год СГЯ, по тяжести течения потребовавший госпитализации, встретился в 347 случаях, что в расчете на число начатых циклов составило 0,2%, что говорит о высокой эффективности профилактических мероприятий. К вышеуказанным мерам относятся: снижение стартовой дозы экзогенных гонадотропинов, протокол с ант-ГнРГ, смена триггера овуляции на а-ГнРГ, сегментация цикла ЭКО с переносом эмбриона в криоцикле. Результаты проведенного анализа литературных данных свидетельствует о том, что при наличии риска СГЯ и применяемые меры профилактики, приводят не только к снижению частоты возникновения СГЯ, но и к раннему лютеолизу и, как следствие, к дефектному развитию

лютеиновой фазы стимулированного цикла ЭКО. Эти процессы ведут к снижению частоты наступления беременности, в связи с чем до сих пор ведется активный поиск оптимального алгоритма ведения лютеиновой фазы стимулированного цикла ЭКО: комбинация препаратов, время начала введения, дозы препаратов, пути введения, время прекращения приема.

К сожалению, на сегодняшний день в мировой литературе довольно скудный материал о применении а-ГнРГ в качестве монотерапии для поддержки лютеиновой фазы стимулированного цикла ЭКО. Основным недостатком опубликованных работ являются малая выборка пациенток и непродолжительный период наблюдения после проведения протокола ЭКО.

Таким образом, диссертационная работа Баклаковой А.А., целью которой является оптимизация поддержки лютеиновой фазы (ПЛФ) у пациенток группы риска СГЯ в стимулированном цикле ЭКО с целью повышения эффективности программ ВРТ, является своевременной и актуальной, представляет большой теоретический и практический интерес.

**Степень обоснованности и достоверности полученных научных
положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в
диссертации, их достоверность и новизна**

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации Баклаковой Алисы Антиноевны, не вызывает сомнений. Достоверность результатов подтверждается современными методами исследования, объемом проводимого исследования, обеспечивающим статистически значимые положения, заключения и выводы. Проведен анализ значительного числа отечественных и зарубежных публикаций по проблематике исследования.

В исследовании применены клинико-лабораторные, инструментальные, статистические исследования и проведено лечение методом ВРТ ЭКО у 150 пациенток группы риска развития СГЯ, госпитализированных в ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ по поводу бесплодия. В исследовании пациентки были распределены на 2 группы: в первую группу было включено 75 пациенток с

риском развития СГЯ, ПЛФ которых осуществлялась а-ГнРГ в дозе 0,2 мг подкожно, ежедневно с первых суток после ТВП, во вторую группу вошли 75 пациенток с риском развития СГЯ, ПЛФ которых осуществлялась препаратами прогестерона в дозировке 600 мг вагинально в сутки и эстрадиолом в дозировке 3 г в сутки трансдермально с первых суток после ТВП.

Проведены современные методы обследования, а также при помощи нейросетей создана прогностическая модель эффективности программы ЭКО.

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием современных компьютерных программ прикладного статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам и являются научно обоснованными. Выводы работы полностью вытекают из приведенных в диссертации результатов и согласуются с целью и задачами исследования.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна данного исследования заключается в разработке алгоритма ведения лютеиновой фазы у пациенток с риском развития СГЯ, основанном на мониторинге уровня прогестерона в день эмбриотрансфера и монотерапии а-ГнРГ до получения результата крови на ХГЧ.

Кроме того, при помощи нейросетей, построена прогностическая модель наступления беременности у пациенток с риском СГЯ, а на ее основе компьютерная программа, которая позволяет врачу принять решение о целесообразности переноса эмбриона в данном цикле.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики

Диссертационная работа Баклаковой Алисы Антиноевны выполнена на высоком научно-методическом уровне, имеет значение для решения актуальных проблем гинекологии, репродуктологии, и является серьезным вкладом в науку и практику.

Достоинством работы являются практические рекомендации, где автором подробно обоснован выбор способа поддержки лютеиновой фазы в стимулированных циклах ЭКО у пациенток с высоким ответом на ОС и риском СГЯ, а также целесообразность стратегии применения монотерапии а-ГнРГ в режиме двухкратного ежедневного введения 0,1 мг со дня проведения ТВП яичников и до получения результата крови на ХГЧ.

Доказана необходимость измерения уровня прогестерона в день переноса эмбрионов с целью дальнейшего прогнозирования успешности программы ЭКО при помощи компьютерной программы; и в случае получения отрицательного результата по данным нейросети оправдана криоконсервация всех эмбрионов с последующим переносом в криоцикле.

Оценка содержания диссертации

Диссертация имеет традиционное построение, включает: введение, обзор литературы, материалы и методы, глава клиническая характеристика пациентов, глава сравнительный анализ исходов лечения бесплодия, глава построение прогностической модели исхода программ ЭКО у пациенток с риском развития СГЯ, глава обсуждение полученных результатов исследования, заключение, выводы, практические рекомендации и указатель использованной литературы. Текст диссертации состоит из 117 машинописных страниц, иллюстрирован 13 таблицами и 22 рисунками. Библиография включает 174 литературных источников, в том числе 27 на русском и 147 на английском языках.

В разделе «Введение» диссертантом обоснована актуальность работы, аргументирована новизна и практическая значимость выполненного исследования, сформулированы цель и задачи работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы (1 глава) отражает кругозор автора в данной тематике и освящает все краеугольные камни ведения протокола ЭКО у пациенток с риском развития СГЯ, включая механизмы нарушения лютеиновой фазы и методы их коррекции. В главе прослежены современные классификации СГЯ,

подробно приведены данные по профилактике данного осложнения. Не остались без внимания автора и возможности преодоления дефицита лютеиновой фазы и влияние уровня прогестерона на результативность программ ЭКО.

В заключении работы диссертант сравнивает между собой два способа ПЛФ в стимулированном цикле ЭКО, указывает на недостаточный опыт мирового медицинского сообщества в применении монотерапии а-ГнРГ для ПЛФ в протоколах ЭКО, противоречивость имеющихся данных.

В главе 2 «Материал и методы исследования» проанализированы и детализированы основные параметры, характеризующие группы сравнения, а именно 170 пациенток с риском СГЯ, которым было проведено лечение методом ВРТ ЭКО со сменой триггера овуляции на а-ГнРГ. Все пациентки были разделены на 2 группы: I группа – 75 пациенток, которых осуществлялась а-ГнРГ в дозе 0,2 мг подкожно, II группа – 75 пациенток, ПЛФ которых осуществлялась препаратами прогестерона в дозировке 600 мг вагинально в сутки и эстрадиолом в дозировке 3 г в сутки трансдермально.

В данной главе проводится описание критериев включения и исключения в исследование. Автор акцентирует внимание на важности тщательного сбора анамнеза и оценку риска СГЯ до начала протокола ЭКО.

Диссертант подробно останавливается на методах обследования пациенток. Проведение в комплексе ультразвукового исследования и лабораторного мониторинга уровня стероидных гормонов позволяли получить полную информацию о динамике изменений гормонального статуса, в стимулированном цикле ЭКО и оценить влияние проводимой терапии на эффективность программы ВРТ.

В третьей главе автором приведена подробная клиническая характеристика пациенток с гиперответом, выделены факторы ассоциированные с развитием СГЯ, дана информация об однородности сравниваемых групп по ряду основных оцениваемых параметров.

В четвертой главе «сравнительный анализ исходов лечения бесплодия» проводит глубокий научный анализ выявленных в исследовании данных:

эмбриологических, лабораторных, ультразвуковых показателей стимулированного цикла ЭКО, что делает ее, на мой взгляд, одной из самых интересных в диссертации.

В главе 5 автор консолидирует полученные данные и на их основе при помощи нейросетей строится прогностическая модель исхода программ ЭКО у пациенток с риском СГЯ, а затем и программа помогающая клиническому врачу принять решение о целесообразности переноса эмбриона в данном цикле.

В главе 6 «Обсуждение полученных результатов исследования» автор обобщает полученный в научном исследовании материал, выделяя самые интересные моменты диссертации. Диссертация содержит 5 выводов, которые логично заканчивают анализ клинического исследования и соответствуют поставленным в работе задачам. Работа заканчивается практическими рекомендациями, которые сформулированы вполне конкретно и, безусловно, будут полезны для применения в клинической практике акушер-гинекологов, репродуктологов.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации и содержит основные положения и выводы.

Существенных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

Материал диссертации отражен в 4 печатных работах, в том числе 3 из них в изданиях, вошедших в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ и базу данных Scopus, и в полном объеме отражает основные научные положения диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

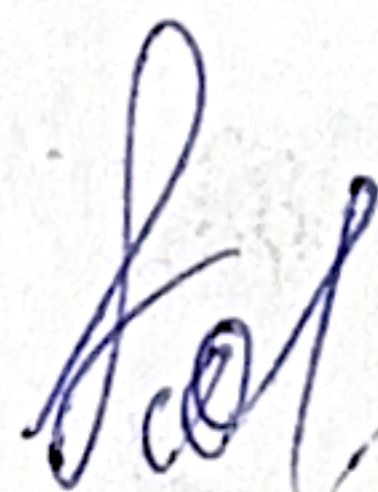
Таким образом, диссертация Баклаковой Алисы Антиноевны на тему «Повышение эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с риском развития синдрома гиперстимуляции яичников» является завершенной научно-квалификационной работой,

содержащей решение актуальной задачи гинекологии — повышения эффективности программ ВРТ у пациенток с высоким ответом на ОС и риском развития СГЯ путем модификации поддержки лютеиновой фазы, что имеет существенное значение для практического здравоохранения.

Диссертационная работа Баклаковой Алисы Антиноевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335; от 29.05.2017 г. № 650; от 28.08.2017 г. № 1024; от 01.10.2018 г. №1168; от 01.10.2018 г. №1168; от 26.05.2020 г. №751; от 20.03.2021 г. № 426 и от 26.01.2023 г. № 101) предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

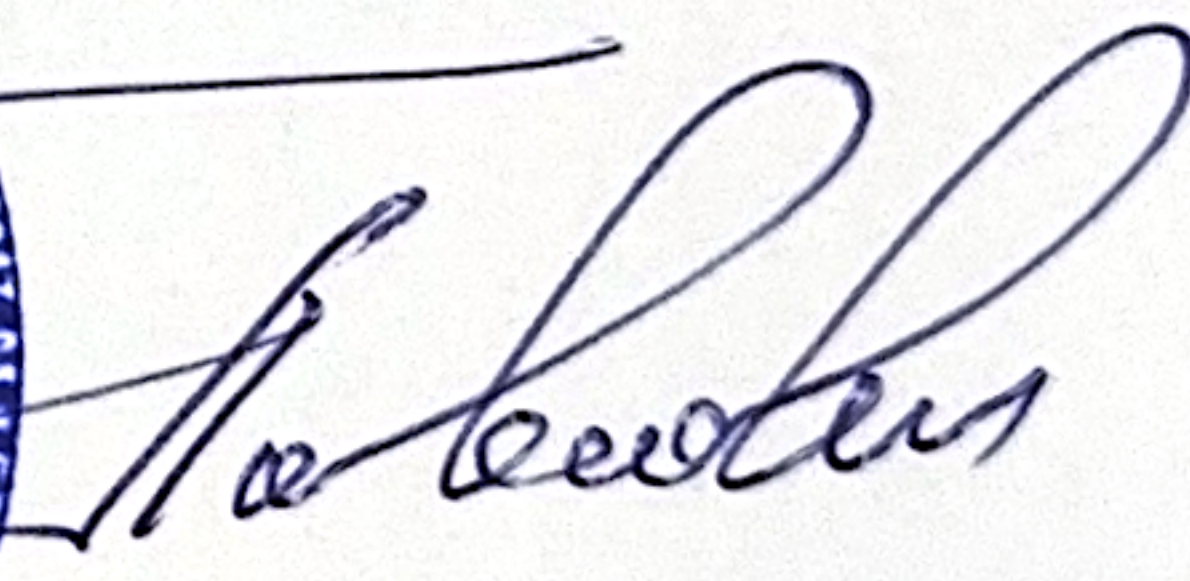
ведущий научный сотрудник научно-клинического
отделения вспомогательных репродуктивных
технологий имени Ф. Паулсена,
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
(специальность: 3.1.4. Акушерство
и гинекология)



Корнеева Ирина Евгеньевна

Подпись д.м.н., проф. Корнеевой И.Е. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП
им. В.И. Кулакова» Минздрава России
кандидат медицинских наук, доцент



Павлов Павел Владиславович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Телефон: 8(495) 438-18-00; E-mail: secretariat@oparina4.ru