

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Калининой Елены Анатольевны на диссертационную работу Огородникова Дениса Васильевича «Оптимизация гормональных условий протоколов вспомогательных репродуктивных технологий», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Актуальность и своевременность данного исследования обусловлена необходимостью повышения частоты наступления беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), имеющих на сегодняшний день эффективность, далекую от абсолютной – 30-40%.

При использовании препаратов антагонистов гонадотропин релизинг гормона (антГнРГ) для овариальной стимуляции может отмечаться определенный рост концентрации сывороточного прогестерона. В большинстве случаев это происходит в ответ на проводимую овариальную стимуляцию без триггерного пика ЛГ. В свою очередь, повышение концентрации сывороточного прогестерона в конце фазы стимуляции в протоколе ВРТ, имеет важное клиническое значение, негативно влияя на результат. В настоящее время остаются существенные разногласия по ряду важных моментов (Кузнецова И.В., 2018), самым принципиальным из которых можно считать неопределенность критически значимого порога уровня сывороточного прогестерона, превышение которого на практике необходимо принимать во внимание. В дополнительном анализе нуждается роль воздействия высокого уровня сывороточного прогестерона на показатели эффективности цикла ВРТ. Вероятность наличия высокой концентрации прогестерона в крови в конце фазы стимуляции напрямую коррелирует с интенсивностью проводимой стимуляции, а роль ЛГ в происхождении фолликулярной гиперпрогестеронемии далеко не так

однозначна, как роль ФСГ (Griesinger, G., et al., 2016). Необходимо отметить, что мировые исследования по анализу уровня прогестерона в крови в контексте сравнения протоколов овариальной стимуляции с анГнРГ и использованием для стимуляции различных препаратов ЛГ/ФСГ и в особенности с рекомбинантным ЛГ (рЛГ), крайне немногочисленны. Также сегодня требуется дальнейшее изучение влияния высокого уровня сывороточного прогестерона на потенциальные характеристики ооцита и эмбриона. Кроме того, незначительные исследования посвящены анализу различных пролиферативно-секреторных процессов в эндометрии в условиях преждевременного роста уровня сывороточного прогестерона. Все это обуславливает актуальность данной проблемы и диссертационной работы, которая способствует на основании изучения полученных результатов разработке индивидуальной тактики ведения различных протоколов ВРТ у пациенток с повышенным уровнем прогестерона в плазме крови с точки зрения персонифицированной медицины.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе Огородникова Дениса Васильевича, обусловлена адекватно построенным дизайном исследования и не вызывает сомнений. Достоверность результатов подтверждается современными методами проведенного исследования, объемом и характером клинического материала, обеспечивающими получение статистически значимых научных данных.

Работа выполнена с соблюдением принципов доказательной медицины, в дизайне открытого проспективного исследования с использованием клинических, инструментальных, лабораторных и статистических методов анализа. Методология исследования включала оценку особенностей течения

циклов ВРТ при различных протоколах и соотношениях гонадотропинов для овариальной стимуляции и модифицированных естественных криоциклах у пациенток с потенциально высокой вероятностью наступления беременности.

В рамках диссертационного исследования было проведено и проанализировано 367 протоколов ВРТ. 1 группу составили 246 пациенток с овариальной стимуляцией гонадотропинами, у которых был проведен сравнительный анализ анамнестических, клинических, гормональных, гистологических, иммуногистохимических и эмбриологических данных в зависимости от типа применения препаратов-индукторов: рекомбинантный ФСГ (рФСГ), рФСГ и рЛГ, человеческий менопаузальный гонадотропин (ЧМГ). Данная группа была разделена на 2 подгруппы. В 1А группу вошли пациентки, которым переносили один эмбрион на стадии бластоцисты в полость матки и проводили оценку уровня прогестерона в крови на день введения триггера. В 1Б группу вошли пациентки, у которых выполняли анализ уровня прогестерона в крови в день триггера и состояния эндометрия через 36 часов после введения триггера. В данной группе перенос эмбрионов не выполнялся.

В результате исследования определен практически значимый уровень сывороточного прогестерона и вероятность его превышения в день назначения овуляторной дозы рХГЧ в протоколах с антГнРГ для пациенток с исходно благоприятным прогнозом цикла ВРТ. Установлено, что высокий уровень прогестерона в крови коррелирует с получением во время пункции фолликулов большего количества зрелых ооцитов, но достоверно не влияет на количество качественных бластоцист. Показано, что пролонгация фазы стимуляции является наиболее важным фактором нефизиологического роста концентрации прогестерона. Выявлено, что применение рЛГ способствует снижению вероятности увеличения уровня прогестерона и получению большего количества бластоцист при сравнении с циклами стимуляции без применения ЛГ. Отмечено, что вероятность наступления беременности увеличивается при переносе качественного эмбриона в цикле без овариальной

стимуляции, а в стимулированном цикле не зависит от выбора препарата гонадотропина, но достоверно снижается при достижении уровня прогестерона в крови определенного порогового значения.

Выводы и практические рекомендации имеют хорошую доказательную базу, вытекают из полученных достоверных результатов исследований, подтверждая положения, выносимые на защиту, и полностью соответствуют цели и задачам.

Достоверность и новизна полученных результатов

Новизна выводов данного диссертационного исследования не вызывает сомнений. В исследовании проведен научный сравнительный анализ между циклами с овариальной стимуляцией и естественными циклами ВРТ с оценкой уровня прогестерона в крови в день назначения триггера овуляции и комплексной оценкой эндометрия. Определен практически значимый пороговый уровень прогестерона в крови и вероятность его увеличения в день назначения триггера овуляции в протоколах с анТГнРГ для пациенток с исходно благоприятным прогнозом цикла ВРТ. Установлено, что высокий уровень прогестерона сочетается с получением во время пункции фолликулов большего количества зрелых ооцитов, но достоверно не изменяет число качественных бластоцист. Показано, что пролонгация фазы овариальной стимуляции является наиболее важным фактором патологического роста концентрации прогестерона. Применение рЛГ способствует снижению риска роста уровня прогестерона в крови и получению большего количества бластоцист при сравнении с циклами стимуляции без применения ЛГ. Кроме того, обозначена более высокая частота наступления беременности у таких пациенток в цикле без овариальной стимуляции (в 1,3 раза), что является научно обоснованным.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Практическая значимость результатов представленной диссертационной работы очевидна. На основании полученных данных определены дополнительные критерии эффективности циклов ВРТ. Практический вклад состоит в выборе индивидуализированной тактики ведения протоколов ВРТ, позволяющей повысить их эффективность, прогнозировать заведомо неэффективные циклы. Так, пациенткам, которым планируется перенос эмбрионов в циклах ВРТ, можно рекомендовать тестирование сывороточного уровня прогестерона. Определение концентрации прогестерона более выявленного порогового уровня в день назначения овуляторной дозы препарата рХГЧ следует расценивать как повод к обсуждению с пациентами стратегии отложенного переноса. Кроме того, при необходимости пролонгации этапа стимуляции функции яичников при возможности выбирать более ранний день назначения триггера овуляции. Целесообразно поддерживать оптимальное для фолликулогенеза дозирование препарата ЛГ. Соотношение препаратов для стимуляции рЛГ:рФСГ – 1:2 способствует оптимизации роста сывороточной концентрации прогестерона, что четко показано в данной диссертационной работе. Все это важно при практическом внедрении и является современным подходом для персонифицированной медицины.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Огородникова Д.В. представлена в виде классической рукописи, изложена на 105 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение), выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 107 источников, из них: 15 – отечественных и 92 – зарубежных. Работа иллюстрирована 5 таблицами и 16 рисунками.

Цель исследования, задачи, результаты и выводы обоснованы, выстраиваются в логическую цепочку.

Во введении представлена актуальность выбранной темы, разработанность ее на современном этапе.

Обзор литературы полный, структурированный, характеризует разностороннее представление об обсуждаемой проблеме, в частности эффекте фолликулярной гиперпрогестеронемии. Однако, значительное количество использованных источников относится к хронологически более давним временам, что, вероятно, обусловлено их основополагающим и фундаментальным значением.

Во второй главе представленные данные о клинической характеристике обследованных пациенток изложены четко, дополнены таблицами, уточняющими и облегчающими восприятие материала. В исследование включено 367 протоколов ВРТ, что является достаточным. В соответствии с целью и задачами в работе был использован современный набор клинических, лабораторных, функциональных, статистических и аналитических методов исследования.

В третьей главе изложены полученные автором результаты, анализ которых продемонстрировал, что превышение уровня сывороточного прогестерона порогового значения 1,2 нг/мл в день назначения овуляторной дозы ХГЧ характеризуется снижением частоты наступления беременности, как в индуцированных, так и естественных циклах ВРТ, однако вероятность и степень его превышения достоверно различаются. Так вероятность превышения уровня сывороточного прогестерона порога 1,2 нг/мл в протоколах с овариальной стимуляцией с препаратами анГнРГ составляет 19,0%, тогда как в естественных криоциклах лишь 8,3%.

Показано, что удлинение фазы стимуляции и увеличение количества преовуляторных фолликулов являются наиболее важными прогностическими факторами подъема уровня сывороточного прогестерона, а применение препарата рЛГ способствует снижению концентрации сывороточного

прогестерона, а также характеризуется увеличением количества полученных качественных бластоцист. Подъем уровня сывороточного прогестерона более 1,2 нг/мл в протоколах ВРТ не влияет на количество полученных эмбрионов, также не способствует опережающим секреторным изменениям эндометрия, что возможно объясняется ограниченным числом проведенных проб и выборкой исследования. Вероятность наступления беременности в этих протоколах ВРТ не зависит от используемого препарата - индуктора и снижается при достижении уровня сывороточного прогестерона 1,2 нг/мл. Важно отметить, что вероятность наступления беременности достоверно увеличивается при переносе качественного эмбриона в цикле без овариальной стимуляции, то есть в естественных циклах.

В заключении автор анализирует собственные результаты, сравнивает их с полученными зарубежными авторами, обосновывает научную новизну и практическую значимость, возможность применения. Работа завершается практическими рекомендациями, которые будут полезны в клинической практике акушеров-гинекологов.

Объем исследований достаточен. Проведенная компьютерная статистическая обработка материала подтверждает достоверность результатов и делает обоснованными выводы и практические рекомендации, полученные при выполнении диссертационной работы. Результаты соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Диссертация иллюстрирована достаточным количеством наглядных таблиц и рисунков. Статистическая достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений, работа выполнена на достаточном материале с применением оптимальных и необходимых методов анализа. Научные положения диссертации обоснованы, достоверны, содержат признаки новизны.

По материалам диссертации опубликовано 5 работ в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК и 2 патента на полезную модель.

Следует отметить, что на сегодняшний день остается потребность в продолжении дискуссии и исследований в обозначенном автором направлении, в частности - уточнении индивидуального практически значимого порога уровня сывороточного прогестерона, его персональной коррекции применительно к определенным значимым клиническим характеристикам пациентки, таким как возраст, ИМТ, фактор бесплодия, прогноз ответа яичников, качество эмбрионов и т.д., а кроме того обсуждения методологии данного гормонального анализа.

Содержание автореферата соответствует материалам диссертации.

В работе встречаются несколько устаревшие термины, такие, как «стимуляция суперовуляции», а в настоящее время принято «овариальная стимуляция» или «стимуляция функции яичников», но это не отражается на значимости данного исследования.

Вопросы по диссертационной работе:

1. Что Вы понимаете под «оптимизацией гормональных условий протоколов ВРТ» (из названия работы)?
2. В практических рекомендациях (п.3) Вы рекомендуете «обеспечить синхронность развития фолликулярной когорты». Каким образом?

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению выполненной диссертационной работы нет.

Заключение

Диссертационная работа Огородникова Дениса Васильевича «Оптимизация гормональных условий протоколов вспомогательных репродуктивных технологий», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология, является научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной научной задачи – оптимизации и индивидуализации протоколов ВРТ, как в естественных, так и индуцированных циклах.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Огородникова Дениса Васильевича 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 года №335, от 02.08.2016 года №748), а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.4 - Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

заведующая отделением вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова
Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
117997, г. Москва,
ул. Ак. Опарина, дом 4.
+7(495)4381341
e_kalinina@oparina4.ru



Калинина Елена Анатольевна

Подпись д.м.н., профессора Калининой Е.А. заверяю:

Ученый секретарь
Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Минздрава России
кандидат медицинских наук,
доцент




Павлович Станислав Владиславович

04.04.2021