

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Кузнецовой Ирины Всеволодовны - доктора медицинских наук, профессора, Руководителя направления «Гинекологическая эндокринология», Негосударственного образовательного частного учреждения последипломного образования "Высшая медицинская школа" на диссертационную работу Огородникова Дениса Васильевича «Оптимизация гормональных условий протоколов вспомогательных репродуктивных технологий», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования

Антагонисты Гонадотропин рилизинг гормона (антГнРГ) заслуженно признаны надежным инструментом профилактики «паразитарного» триггерного пика ЛГ в циклах стимуляции суперовуляции (ССО) экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Безусловно, по этой, но и ряду других причин, практикующие ССО гинекологи в большинстве случаев предпочитают именно антГнРГ при выборе стратегии (протокола) стимуляции. Однако, как это случается часто, с практикой постепенно пришло осознание, что отсутствие выброса ЛГ никак не профилактирует умеренный рост сывороточной концентрации прогестерона на финише фолликулярной индукции, только потому что этот эффект является непосредственным и прямым следствием самого стимулирующего воздействия на структуры яичника. В свою очередь повышение сывороточной концентрации прогестерона в конце фазы индукции имеет принципиальное клиническое значение, негативно влияя на результат ЭКО. Однако по настоящее время остаются существенные разногласия по ряду важных аспектов, самым принципиальным из которых можно считать неопределенность с критически значимым порогом уровня прогестерона, превышение которого на практике необходимо расценивать, как руководство к действию. В дополнительной проверке нуждается оценка продолжительности воздействия высокого уровня прогестерона на показатели эффективности ЭКО. Вероятность регистрации высокой концентрации прогестерона в конце первой фазы цикла напрямую коррелирует с интенсивностью проводимой стимуляции прежде всего ФСГ, вместе с тем роль ЛГ в происхождении фолликулярной гиперпрогестеронемии продолжает оставаться дискуссионной. Необходимо отметить, что мировые наблюдения за уровнем прогестерона в крови в контексте сравнения протоколов с антГнРГ и использованием различных соотношений ЛГ:ФСГ в особенности рекомбинантным ЛГ недостаточны. Так же сегодня мы все еще нуждаемся в уточнении эффектов высокого прогестерона на

потенциальные характеристики ооцита, кроме того очень немногие исследования включали анализ различий пролиферативно-секреторных процессов эндометрия в условиях преждевременного роста уровня прогестерона.

Обоснованность и достоверность научных положений и заключений

В рамках диссертационной работы за период с 2016 по 2020 годы на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова и медицинском центре репродукции и генетики Нова клиник (ООО МедИнСервис) было проведено и проанализировано 367 протоколов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Работа выполнена с соблюдением основополагающих принципов доказательной медицины, в дизайне открытого проспективного исследования с использованием клинических, инструментальных, лабораторных и статистических методов анализа. Выводы и практические рекомендации обоснованы, имеют достаточную доказательную базу, опираются на полученные диссертантом достоверные результаты исследований, подтверждая положения, выносимые на защиту, и полностью соответствуют цели и задачам.

Новизна исследовательского подхода и полученных результатов

Методология исследования включала оценку особенностей течения циклов ЭКО в протоколах ССО различными типами и соотношениями гонадотропинов и модифицированных естественных криоциклов у пациенток с ожидаемо высокой вероятностью наступления беременности. Фактически в исследовании проведена оригинальная сравнительная параллель между циклами стимуляции различными индукторами и естественными циклами с оценкой уровня прогестерона в день применения равной овуляторной дозы рХГЧ в качестве триггера и комплексной оценкой эндометрия. Определен практически значимый уровень прогестерона и вероятность его превышения в день назначения овуляторной дозы рХГЧ в протоколах с антГнРГ для пациенток с исходно хорошим прогнозом цикла ЭКО. 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 фолликулярной фазы является наиболее важным фактором патологического роста концентрации прогестерона. Показано, что применение рЛГ в соотношении рЛГ:рФСГ – 1:2 характеризуется снижением риска увеличения уровня прогестерона и получением большего количества бластоцист при сравнении с циклами стимуляции без применения ЛГ и циклами с применением ЧМГ. Показано, что перенос эмбриона в цикле,

свободном от фолликулярной индукции имеет большой потенциал благополучного исхода.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость результатов диссертационной работы очевидна: на основании полученных данных определены критерии эффективности циклов ВРТ. Практическая значимость состоит в выборе тактики ведения протоколов ВРТ, позволяющей повысить их эффективность, предсказывать и избегать заведомо неэффективные эмбриотрансферы. В частности всем пациенткам, которым планируется эмбриотрансфер в циклах ВРТ, рекомендовано тестирование сывороточного уровня прогестерона. Обнаружение концентрации прогестерона более 1,2 нг/мл в день назначения овуляторной дозы рХГЧ необходимо расцениваться как повод к обсуждению с пациентами стратегии отложенного переноса. Важно обеспечить синхронность развития фолликулярной когорты, а так же избегать пролонгации этапа стимуляции протокола ЭКО, при возникновении сомнения в определении дат назначения триггера и пункции, выбирать раннюю дату. Необходимо индивидуализировать стартовую и суммарную дозы индуктора (ФСГ), необходимого для стимуляции. При возникновении сомнения в выборе оптимальной дозы в группе пациенток с хорошим прогнозом следует придерживаться правила выбора меньшей дозы. Рекомендовано поддерживать необходимое для оптимального фолликулогенеза дозирование ЛГ. Соотношении рЛГ:рФСГ – 1:2 характеризуется оптимизацией риска повышения сывороточной концентрации прогестерона в процессе ССО.

По материалам диссертации опубликовано 5 работ в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ и 2 патента. Результаты диссертации могут быть использованы в педагогическом процессе студентов, ординаторов, аспирантов, курсантов факультета усовершенствования врачей, в работе центров репродукции и ЭКО.

Оценка содержания диссертации

Диссертация представлена в виде рукописи и 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. Работа иллюстрирована 5 таблицами и 16 рисунками. Название научной работы, обозначенная цель, задачи, результаты и выводы исследования воспринимаются полно и логично.

Вводная часть и Глава 1. Во введении представлены: актуальность выбранной темы и степени ее разработанности, цель и задачи исследования,

которые вполне отражают суть и необходимость достижения цели посредством решения поставленных задач, ценность, новизна, достоверность, методология и основные положения исследования. Обзор литературы исчерпывающий, структурированный, характеризует современное неоднозначное представление о проблематике, в частности обсуждаемом эффекте фолликулярной гиперпрогестеронемии. Список литературы включает 107 источников, из них: 15 – отечественных и 92 – зарубежных.

Глава 2. Во второй главе приведены критерии и данные о характеристике обследованных пациенток, детально раскрыт дизайн исследования. В исследование включено 367 протоколов ВРТ. 1 группу составили 246 женщин, проходящих ССО гонадотропинами в фиксированной ежедневной дозе 150Ме (по ФСГ) с целью ЭКО, у которых был проведен сравнительный анализ анамнестических, клинических, гормональных, гистологических, иммуногистохимических и эмбриологических данных в зависимости от состава гонадотропинов: рекомбинантный ФСГ (рФСГ), рекомбинантный ФСГ и рекомбинантный ЛГ 2:1 (рФСГ:рЛГ), человеческий менопаузальный гонадотропин (ЧМГ). Данная группа была разделена на 2 группы. В 1А группу вошли 136 пациенток, которым переносили один эмбрион на стадии бластоцисты в полость матки и проводили оценку уровня прогестерона в крови на день введения триггера. В свою очередь данная группа была разделена на три подгруппы в зависимости от использования препарата для стимуляции суперовуляции: 1А1 группу составили 41 пациентка, которые получали рФСГ, 1А2 группа - 52 пациентки получали одновременно рФСГ и рЛГ в соотношении 2:1, и 1А3 группа - 43 пациентки, получали ЧМГ. В 1Б группу вошло 110 пациенток, у которых выполняли анализ уровня прогестерона в крови в день триггера и состояния эндометрия через 36 часов после введения триггера. В данной группе эмбриотрансфер не выполнялся по показаниям. В свою очередь данная группа была так же разделена на три подгруппы в зависимости от использования препарата для стимуляции суперовуляции: 1Б1 группа (рФСГ) - 30 пациенток, 1Б2 группа (рФСГ:рЛГ в соотношении 2:1) - 36 пациенток, и 1Б3 группа (ЧМГ) - 44 пациентки. Во 2 группу вошла 121 женщина, наблюдавшихся в модифицированных естественных криоциклах. Данная группа была разделена на 2 группы: 2А группа- 67 женщин, у которых оценивали уровень прогестерона в день введения триггера овуляции, и которым проводили перенос одного эмбриона, 2Б группа- 54 пациентки, без переноса эмбриона, и у которых оценивали уровень прогестерона в крови в день введения триггера и состояние эндометрия через 36 часов после введения триггера овуляции. Клиническая информация изложена четко, дополнена таблицами и рисунками, облегчающими восприятие материала. В соответствии с целью и задачами в

работе был использован исчерпывающий набор диагностических и аналитических методов.

Главы 3 и 4. В третьей главе детально изложены полученные результаты, анализ которых продемонстрировал, что превышение прогестероном порогового уровня 1,2 нг/мл в день назначения овуляторной дозы рХГЧ характеризуется снижением частоты наступления беременности, как в индуцированных, так и естественных циклах ВРТ, однако вероятность его превышения достоверно различается. Так вероятность превышения прогестероном порога 1,2 нг/мл в протоколах ЭКО с анГнРГ составляет 19,0%, тогда как в естественных криоциклах лишь 8,3%. Показано, что удлинение фолликулярной фазы и увеличение количества преовуляторных фолликулов являются наиболее важными факторами прогнозирования подъема уровня прогестерона, а использование рекомбинантного ЛГ (рЛГ) в соотношении рЛГ:рФСГ 1:2 напротив характеризуется снижением риска подъема концентрации прогестерона в фолликулярную фазу, а также характеризуется увеличением количества качественных бластоцист. Высокий уровень прогестерона (более 1,2 нг/мл) в фолликулярную фазу протоколов ВРТ не влияет на количество полученных эмбрионов, так же не отражается на признаках опережающих секреторных изменений эндометрия, что возможно объясняется числом проведенных проб и выборкой исследования. Вероятность наступления беременности в протоколах ЭКО не зависит от используемого препарата (типа индуктора) и снижается при достижении прогестероном 1,2 нг/мл. Важно отметить, что вероятность наступления беременности достоверно увеличивается при переносе качественного эмбриона в менструальном цикле, свободном от этапа фолликулярной индукции.

Заключение отражает краткое содержание результатов работы. Объективность полученных результатов не вызывает сомнений, так как работа выполнена на достаточном материале с применением не только оптимальных, но и необходимых методов анализа. Научные положения диссертации обоснованы, достоверны, содержат признаки новизны. Существенных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

Заключение

Диссертация Огородникова Дениса Васильевича «Оптимизация гормональных условий протоколов вспомогательных репродуктивных технологий», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, является научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной научной задачи – повышение эффективности протоколов ВРТ, как в естественных, так и индуцированных циклах. По 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 №355, от 02.08.2016 года №748). Огородников Денис Васильевич заслуживает" присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.01 - акушерство и гинекология.

Раскрытие персональных данных

В соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.06.2015г., выражаю согласие на сбор, обработку, хранение и размещение на интернет – ресурсах моих персональных данных необходимых для работы диссертационного совета Д208.072.15.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ

Руководитель направления

«Гинекологическая эндокринология»

Негосударственного образовательного частного
учреждения последипломного образования

"Высшая медицинская школа".

Доктор медицинских наук, профессор.

(14.01.01 – акушерство и гинекология)

Кузнецова Ирина Всеволодовна

«29» 06 2021

Подпись доктора медицинских наук, профессора И.В. Кузнецовой «заверяю»:

Исполнительный директор

Негосударственного образовательного частного
учреждения последипломного образования

"Высшая медицинская школа"



Королева И.В.

Негосударственное образовательное частное учреждение последипломного образования "Высшая медицинская школа"

107023, г. Москва, ул. Малая Семеновская, д.3А, стр.2, офис 410.

Телефон: (495) 783-35-28

e-mail: info@vmsh.ru