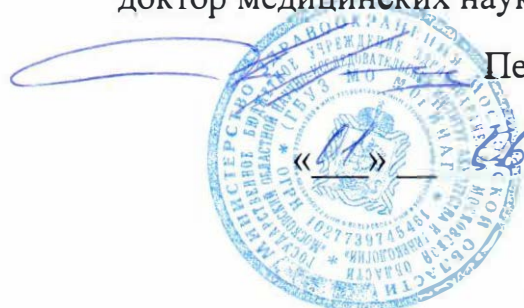


«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»
доктор медицинских наук, профессор

Петрухин В.А.

2021 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертационной работы 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

Диссертационная работа Огородникова Д.В. ставит целью повышение частоты наступления беременности в протоколах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) при стимуляции различными типами гонадотропинов, а так же в модифицированных естественных криоциклах с переносом эмбрионов после витрификации.

При использовании антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРГ) в рамках стимуляции суперовуляции (ССО) часто наблюдается умеренный рост сывороточной концентрации прогестерона. Показано, что в абсолютном большинстве случаев рост уровня прогестерона происходит в ответ на проводимую индукцию, без триггерного пика лютеинизирующего

гормона (ЛГ) и связан с индивидуальными особенностями пациентки и лечебного цикла. В свою очередь, повышение сывороточной концентрации прогестерона в конце фазы индукции протокола ЭКО, признаваясь частым явлением, имеет принципиальное клиническое значение, негативно влияя на результат. Вместе с тем по настоящее время остаются существенные разногласия по ряду определяющих нюансов, 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 ЭКО напрямую коррелирует с интенсивностью проводимой стимуляции, прежде всего фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Роль ЛГ в происхождении фолликулярной гиперпрогестеронемии далеко не так однозначна. Необходимо отметить, что мировые наблюдения за уровнем прогестерона в крови в контексте сравнения протоколов ССО с анТГнРГ и использованием различных соотношений ЛГ:ФСГ в особенности рекомбинантным ЛГ (рЛГ) очень немногочисленные. Предполагается, что основной механизм реализации патологического влияния высокого прогестерона в фолликулярную фазу проявляется через прямое деструктивное моделирование секреторных процессов пролиферирующего эндометрия, преждевременно открывая «окно имплантации» и десинхронизируя имплантационную готовность эмбриона и эндометрия. Однако необходимо отметить, сегодня мы все еще нуждаемся в уточнении эффектов высокого прогестерона на потенциальные характеристики ооцита, кроме того вообще очень немногие исследования включали анализ различий пролиферативно-секреторных процессов эндометрия в условиях преждевременного роста уровня прогестерона. Объективно резюмируя, сегодня в дополнительное оценке нуждается выбор тактики, направленной на снижение сывороточной

концентрации прогестерона в конце этапа ССО и стратегии вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в условиях повышенной концентрации прогестерона на высоте индукции. Признание факта отрицательной ассоциативной связи между повышением прогестерона в конце фолликулярной фазы протокола ЭКО и благополучным его завершением в условиях продолжающихся дискуссий, послужило мотивом к выполнению настоящего исследования, как попытки поиска ответов на принципиальные с практической точки зрения вопросы.

**Методология и методы исследования, научная новизна
исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации**

Исследование выполнено 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 ЭКО в протоколах ССО различными типами и соотношениями гонадотропинов и модифицированных естественных криоциклов у пациенток с ожидаемо высокой вероятностью наступления беременности. В исследовании проведена сравнительная параллель между циклами стимуляции и естественными циклами с оценкой уровня прогестерона в день применения равной овуляторной дозы рекомбинантного хорионического гормона человека (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. Отмечено, что вероятность наступления беременности увеличивается при переносе качественного эмбриона в менструальном цикле, свободном от этапа фолликулярной индукции, а в стимулированном цикле ЭКО не зависит от выбора гонадотропина, но достоверно снижается при достижении прогестероном порогового значения.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов

Диссертационная работа Огородникова Дениса Васильевича, помимо научного интереса, имеет важное практическое значение, так как на основании полученных данных определены критерии эффективности циклов ВРТ и сформулированы понятные тактические рекомендации. 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 рекомендовано расцениваться как повод к обсуждению с пациентами стратегии отложенного переноса и криоконсервации всех качественных эмбрионов. Важно подбирать оптимальную начальную и суммарную дозы ФСГ, необходимого для стимуляции. При возникновении сомнения в выборе дозы индуктора в группе пациенток с хорошим прогнозом следует придерживаться правила выбора меньшей дозы, кроме того необходимо обеспечить синхронность развития фолликулярной когорты и избегать пролонгации этапа ССО

протокола ЭКО, при возникновении сомнения в определении дат назначения триггера и пункции, выбирать раннюю дату. Важно поддерживать необходимое для оптимального фолликулогенеза дозирование ЛГ. Соотношении рЛГ:рФСГ – 1:2 характеризуется оптимизацией риска повышения сывороточной концентрации прогестерона в процессе ССО.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

В исследование было обследовано 367 пациенток, что обусловило достоверность полученных результатов. Статистическая обработка результатов произведена с использованием электронных таблиц «Microsoft Excel» и программы «Statistica» v. 13.3, StatSoft Inc. (США). Для всех количественных данных применен метод вариационной статистики. При анализе каждого количественного параметра оценено среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (δ), ошибка среднего (m), медиана (Me). При анализе качественных данных определена частота (%). Статистически значимыми считались отличия при P менее 0,05 (95%-й уровень значимости) и при P менее 0,01 (99%-й уровень значимости). Проводился дисперсионный анализ, высчитывался критерий Фишера. Определялась чувствительность и специфичность различных методов диагностики, ROC-анализ. Для выявления связи между изучаемыми показателями использован корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (R).

Структура и содержание работы

Диссертация имеет традиционную структуру, 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, что облегчает понимание и восприятие материала. Использованная литература включает 107 источников, из них: 15 – отечественных и 92 – зарубежных.

Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании результатов проведенного исследования, четко сформированы и обоснованы, логично вытекают из представленного материала, полностью отражают содержание диссертации и соответствуют поставленным задачам.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 5 работ – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, и 2 патента. Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно- практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, сотрудников гинекологического отделения ГБУЗ города Москвы Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова (03.03.2020г, протокол № 5).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Научные и практические результаты проведенного исследования и разработанный алгоритм ведения протоколов ВРТ внедрены в практику отделений ВРТ Центра репродукции Нова клиник (ООО МедИнСервис), Москва. Материалы диссертационной работы используются в учебном

процессе при подготовке студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Практические рекомендации, сформулированные в результате исследования, могут использоваться в ежедневной клинической практике врачами акушерами-гинекологами, при планировании и наблюдении протоколов ВРТ, как в индуцированных, так и естественных менструальных циклах, позволят повысить их эффективность и избежать заведомо не эффективных переносов эмбрионов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Огородникова Дениса Васильевича «Оптимизация гормональных условий протоколов вспомогательных репродуктивных технологий» является завершенной научно-квалификационной работой, содержит новые решения актуальной научно-практической задачи акушерства и гинекологии - повышение частоты наступления беременности в протоколах ВРТ.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Огородникова Дениса Васильевича полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2019 г. №748), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01. – акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации 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, обсужден на заседании Ученого совета государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области.

«01 » июня 2021 года (протокол №23)

Рецензент

Руководитель отделения репродуктологии

ГБУЗ МО «Московский областной

научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»,

101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а

guzmoniiag@gmail.com

Член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук,

профессор

Краснопольская Ксения Владиславовна

Подпись Члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Краснопольской Ксении Владиславовны «заверяю»:

Ученый секретарь

ГБУЗ МО «Московский областной

научно-исследовательский

институт акушерства и гинекологии»

доктор медицинских наук



Никольская Ирина Георгиевна

« 01 » 06 2021 года