

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Андреевой Елены Николаевны на диссертацию Могилиной Марины Николаевны на тему «Оптимизация прегравидарной подготовки пациенток с метаболическими нарушениями после несостоявшейся беременности», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 — Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Частота бесплодия в браке колеблется в пределах от 6 до 25%, что повышает частоту использования ЭКО. Сочетание двух факторов (курение и ожирение) неблагоприятно влияет на частоту живорожденности после искусственного оплодотворения путем ЭКО, отрицательно сказывается на эффективности лечения.

Ожирение является главной причиной бесплодия, а сопровождающие их нарушения менструального цикла носят, по всей видимости, вторичный характер. Кроме этого, при повышенной массе тела и ожирении, зачастую происходит прерывание беременности в первом триместре, увеличивается время между беременностями, мертворожденность и неонатальная смертность, врожденные аномалии, равно как и осложнения беременности – гестационный сахарный диабет (ГСД), преэклампсия, ассоциируется с 3-кратным повышением риска неспособности к деторождению на протяжении всей жизни и с 4-кратным увеличением риска бесплодия за счет увеличения числа подростков с ожирением.

Материнское ожирение оказывает известное влияние на эндометриальную функцию, включая содействие пролиферации эндометрия, приводящего к увеличению частоты гиперплазий и может быть видоизменяемым фактором риска выкидыша у женщин репродуктивного возраста.

Репродуктивная ось тесно взаимосвязана с нутритивным статусом при аменорее, ановуляции и недостаточности репродуктивной функции, бесплодии на фоне высокого ИМТ. У женщин с ожирением гораздо меньший шанс наступления беременности при последующем оплодотворении *in vitro*, они требуют более высоких доз гонадотропинов и все это сопровождается повышенной частотой неудачных попыток.

Исследование, проведенное в огромной популяции пациенток на более чем 45 000 переносах эмбрионов, показало, что частота неудач внутриматочной гестации повышалась значительно при увеличении возраста, отмечается прогрессирующее снижение частоты наступления беременности при возрастании степени ожирения в связи со снижением качественных характеристик яйцеклетки, следовательно, эмбриона, имплантации и результата беременности.

Ожирение может потенциально оказывать влияние на отмену цикла до момента восстановления яйцеклетки, если препараты не достигают яичников при контролируемой овариальной гиперстимуляции. Анализ переносов эмбрионов в большей степени, чем начало цикла позволяют оценить влияние ИМТ непосредственно на процессы, следующие за переносом эмбриона. Снижение частоты наступления беременности при использовании собственных яйцеклеток, позволяет судить о нарушениях эмбриона у женщин с ожирением. Женщины с выраженным воспалительным ответом менее успешны в реализации репродуктивного потенциала, нежели чем женщины с меньшим воспалительным ответом.

Ожирение может быть представлено как хроническое воспалительное состояние с повышенной экспрессией провоспалительных факторов, при ЭКО ожирение может потенцировать воспалительный ответ, реализуя известные риски неблагоприятных репродуктивных результатов, включая потерю плода и мертворожденность. В исследовании показано, что воспаление и дислипидемия независимо ассоциируется с преждевременными родами, в сочетании с ожирением эти факторы более значимы.

Разработка комплекса прегравидарной подготовки легла в основу научного поиска.

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

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Могилиной Марины Николаевны, обусловлена адекватной программой и современными методами исследования, объемом исследований, обеспечивающим статистически значимые положения, заключения и выводы. Обследованы 172 пациентки, с несостоявшейся беременностью после ЭКО, которые были разделены на три группы: I группа (ИМТ от 30,0 кг/м² и выше), II группа (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²) и III группа (ИМТ 18,5–24,9 кг/м²).

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование до проведения прегравидарной терапии и после, обследование по опроснику многостороннего изучения самоотношения (МИС). Перед началом исследования все пациентки дали информированное согласие на использование полученных данных в научных целях, получено согласие локального этического комитета КубГМУ на проведение исследования.

Все исследования автора научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием операционной системы Windows, программ Microsoft Word и Excel, методами непараметрической статистики с применением критериев Краскера-Уоллиса, критериев серий Вальда-Вольфовица, критериев Колмогорова-Смирнова, U критерий Манна-Уитни. Это позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

Научная новизна исследования

Научная новизна диссертационной работы заключается в расширении представлений о некоторых патофизиологических механизмов ожирения, впервые проведенное комплексное исследование биохимического, гормонального, иммунного и психологического статуса у пациенток с метаболиче-

скими нарушениями, участвующих в программах ЭКО, позволило создать математическую модель прогнозирования.

Впервые определены корреляционные связи между антропометрическими данными и показателями липидов крови, гормонов ожирения (лептин, грелин), а также репродуктивными гормонами (пролактин, СТГ, тестостерон), уровнем С-реактивного белка и цитокинами у пациенток с метаболическими нарушениями.

Получены новые убедительные данные о течении беременности, родоразрешении и состоянии детей после ЭКО у пациенток с метаболическими нарушениями, а также впервые выявлена тенденция преждевременного полового созревания у девочек, рожденных мамами с повышенной массой тела.

У пациенток с нормальным весом впервые показано отсутствие корреляции между пищевым поведением и уровнем андрогенов, что нехарактерно для пациенток с метаболическими нарушениями, имеющих впервые выявленную корреляционную зависимость уровней лептина и грелина, а также лептина и СТГ.

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

Результаты диссертационной работы Могилиной Марины Николаевны имеют научное и практическое значение для решения одной из актуальных проблем акушерства и гинекологии – определение степени влияния метаболических нарушений на частоту наступления беременности, её пролонгирования и доношивания. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и ее следует расценивать как серьезный вклад в науку и практику.

По результатам диссертационной работы разработан алгоритм прегравидарной подготовки пациенток с метаболическими нарушениями.

Благодаря внедрению в клиническую практику результатов, полученных в ходе исследования, станет возможным повышение количества наступивших беременностей и их пролонгации, как в протоколах ЭКО так и спонтанных.

Оценка содержания диссертации.

Диссертация изложена на 179 страницах машинописного текста. План

построения диссертации традиционный: введение, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. В машинописный текст включены 29 таблиц и 27 рисунков.

Литературный обзор составлен на основании изучения 267 литературных источников: преимущественно зарубежных, чему способствовало малая освещенность прегравидарной подготовки пациенток с метаболическими нарушениями в России, что еще раз доказывает актуальность диссертационной работы Могилиной Марины Николаевны. Обзор литературы соответствует теме диссертации, включает исторический обзор и подробный анализ результатов последних публикаций.

Автор достаточно подробно освещает вопросы, касающиеся этиопатогенеза ожирения, оценивает влияние ожирения на развитие бесплодия и соматической патологии пациенток, уделяя внимание взаимосвязи неудачных попыток ЭКО и метаболических нарушений пациенток. Представленные литературные сведения являются свидетельством широкого кругозора автора в изучаемой теме.

Подробный анализ зарубежной и отечественной литературы позволил диссертанту обосновать цели и задачи исследования. Основная цель исследования – повысить частоту наступления беременности и ее доношивания в программах ЭКО у пациенток с метаболическими нарушениями путем внедрения разработанного комплекса прегравидарной подготовки. Шесть задач соответствуют выбранной цели исследования. Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений.

Во II главе изложен клинический материал и методы исследования. Приводится дизайн исследования, дается подробное описание групп обследованных пациенток, принципов их набора, описание применяемых методов исследования, в том числе статистических.

III глава включает подробный анализ биохимических, иммунологических, гормональных показателей, анализ заболеваемости и репродуктивны анамнез пациенток групп исследования.

Основываясь на результатах проведенных исследований до и после

назначения комплекса прегравидарной подготовки, диссертант убедительно показал необходимость не только снижения массы тела, проведения комплекса физических упражнений, а также назначения сосудистых препаратов, метаболитов и бигуанидов.

Автором также изучена самооценка пациенток с нормальной и избыточной массой тела, участвующих в программах ЭКО, что помогло сделать вывод о том, что женщины с избыточной массой тела меньше ожидают благополучного исхода от программы ЭКО.

В последней главе диссертант последовательно обобщает и анализирует полученные результаты в сравнении с ранее опубликованными зарубежными данными. Автору удалось логично и грамотно обосновать полученные результаты. В заключении автор демонстрирует, что назначение комплекса прегравидарной подготовки позволяет не только повысить процент положительных попыток ЭКО, но и позволяет повысить процент пролонгации беременностей до доношенных сроков.

Объем исследования достаточен. Проведенная компьютерная статистическая обработка материала подтверждает достоверность результатов и делает обоснованными выводы и практические рекомендации, вытекающие из диссертационной работы.

Полученные результаты диссертационного исследования соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

Материалы диссертации нашли отражение в 11 опубликованных работах, из которых 5 работ входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованный ВАК при Минобрнауки России.

Выполненная Могилиной Мариной Николаевной диссертационная работа не вызывает каких-либо принципиальных замечаний по своему содержанию или оформлению.

Таким образом, диссертация Могилиной Марины Николаевны на тему «Оптимизация прегравидарной подготовки пациенток с метаболическими нарушениями после несостоявшейся беременности» является завершённой

научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи гинекологии — разработка дифференцированного комплекса прегравидарной подготовки пациенток к протоколам ЭКО, что имеет научно-практическое значение для акушерства и гинекологии и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановлений Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 — Акушерство и гинекология.

Заместитель директора Центра
– директор Института репродуктивной
медицины
Федерального государственного
Бюджетного учреждения
«Национальный медицинский
исследовательский центр
эндокринологии» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации

доктор
профессор
(специальность
Акушерство

6,

Андреева Елена Николаевна

Подпись
Ученый
«Национальный
исследовательский центр
эндокринологии»
Министерства
здравоохранения
Российской
Федерации
доктор

ую:

Дзеранова Лариса Константиновна

117036
Телефон
E-mail:

д. 11

8.0