

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Вартанян Эммы Врановны на диссертацию Сорокиной Яны Николаевны на тему «Прогноз результативности программ экстракорпорального оплодотворения у женщин с хроническим эндометритом при трубно-перитонеальном бесплодии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 — Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования. Диссертационная работа Сорокиной Яны Николаевны посвящена решению актуальной задачи государственного значения – повышению эффективности технологий, направленных на поддержание демографического статуса семьи с проблемами репродуктивного здоровья женщины.

Распространенность бесплодного брака в мире составляет 12–15%, в России достигает 17,4%, без тенденции к снижению. Эффективность методов ВРТ также остается практически неизменной – в среднем частота наступления беременности не превышает 38–40% на цикл лечения. В 70% случаев неудачи ЭКО связаны с наличием хронического эндометрита. Две трети повторных неудач ЭКО обусловлены морфофункциональными изменениями клеточного состава эндометрия с нарушениями его рецептивных свойств. Ситуацию осложняет отсутствие единых стандартизированных подходов к оценке готовности эндометрия к имплантации плодного яйца, а также методов прогнозирования наступления беременности в программе ЭКО. Несмотря на большое количество работ, посвященных поиску критериев прогноза эффективности программ ЭКО, задача остается актуальной. Проблема поиска новых маркеров, позволяющих своевременно выявлять медленно текущие процессы воспаления в эндо-

метрии при хроническом эндометрите (ХЭ), которые препятствуют имплантации, а также определение тактики ведения и прогноз исходов программ ЭКО у женщин с хроническим эндометритом при трубно-перитонеальном бесплодии до сих пор не решены.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Сорокиной Яны Николаевны обусловлена адекватной программой исследований, современными методами и достаточным объемом выполненных исследований, обеспечивающим статистически значимые положения, заключение, выводы. Обследовано 128 участниц ЭКО с бесплодием трубно-перитонеального генеза: 63 женщины с хроническим эндометритом при трубно-перитонеальном бесплодии составили основную группу, 65 женщин с трубно-перитонеальным бесплодием без хронического эндометрита вошли в группу сравнения, из 45 здоровых женщин сформирована контрольная группа. Автором самостоятельно выполнено клиническое исследование, совместно с руководителем иммунологическое тестирование сыворотки крови, эндометриальной и фолликулярной жидкостей с использованием как стандартных сертифицированных тест-систем, так и авторских исследовательских тест-систем. Все положения автора научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием сертифицированной программы Instat II (США). Построение прогностической модели осуществлялось с помощью метода логистической регрессии. Комплексный подход к исследованию позволил автору получить аргументированные результаты и сделать обоснованные выводы.

Научная новизна данной работы заключается в том, что впервые выявлено повышение концентрации острофазовых белков сывороточного происхождения (α 2-макроглобулина и альбумина) в эндометриальных смывах, которое свидетельствует о нарушении проницаемости сосудисто-тканевого барьера при текущем воспалительном процессе в эндометрии.

Установлено влияние стимуляции овуляции гонадотропинами на уровень эстроген-зависимого белка α 2-гликопротеина (АБГ) (многократное повышение в крови концентрации α 2-гликопротеина у 25% участниц программ ЭКО).

Разработан новый высокочувствительный алгоритм прогноза отрицательного исхода программы ЭКО при трубно-перитонеальном бесплодии на основе клинико-anamnestических данных, а также содержания в эндометриальных смывах, фолликулярной жидкости и крови регуляторно-транспортных белков (альфа-2-макроглобулина, лактоферрина и альбумина), с применением метода логистической регрессии.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики. Результаты диссертационного исследования Сорокиной Яны Николаевны следует оценить как серьезный вклад в науку и практику. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и решает актуальные задачи в области акушерства и гинекологии.

Автором использованы современные методы анализа клинико-anamnestических и клинико-лабораторных факторов, определено пороговое значение уровней регуляторно-транспортных белков в крови и эндометриальной и фолликулярной жидкостях женщин с бесплодием, ассоциированным с ХЭ, влияющих на наступление беременности в программах ВРТ.

Установлено, что уровни регуляторно-транспортных белков (α 2-макроглобулина, лактоферрина, альбумина, ФНО-а и общего белка) в крови и эн-

эндометриальных смывах могут являться маркерами медленно текущего воспалительного процесса при ХЭ.

Представлен новый способ прогноза отрицательного исхода программы ЭКО при трубно-перитонеальном бесплодии с учетом уровней регуляторно-транспортных белков в сыворотке крови, эндометриальной и фолликулярной жидкостей, позволяющий выделить группы риска на этапе подготовки программы переноса эмбриона в полость матки.

Разработанная автором шкала отрицательного исхода программы ЭКО при трубно-перитонеальном бесплодии позволит персонализировать алгоритм ведения пациенток с высоким риском неудач в программах ВРТ.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа написана в соответствии с предъявляемыми требованиями, состоит из введения и пяти глав (обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы). Работа хорошо структурирована, логически изложена, написана понятным, литературным языком. В списке литературы представлены 229 отечественных и зарубежных источников.

Основная цель работы — поиск дополнительных предикторов отрицательных исходов программ ЭКО с использованием показателей иммунорегуляторных и транспортных белков в крови, эндометриальной и фолликулярной жидкостях. Четыре задачи соответствуют выбранной цели исследования. Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений

Обзор литературы (глава 1) соответствует теме диссертации. При чтении обзора литературы можно сделать вывод, что автор хорошо владеет изучаемой научной проблемой и демонстрирует умение анализировать материал, выбрать главное направление. Обзор заканчивается кратким резюме, в котором сформулированы нераскрытые стороны изучаемой проблемы.

Глава 2 посвящена характеристике обследованных женщин и методам исследования, содержит дизайн исследования, подробное описание групп обследованных женщин, принципов их подбора. В своей работе автор использует современные стандартные клиничко-лабораторные, а также запатентованные авторские методики.

Глава 3. В данной главе дана подробная клиническая характеристика участниц программ экстракорпорального оплодотворения, с клиничко-анамнестическим анализом групп наблюдения в зависимости от возраста, социального статуса, характера перенесенного воспалительного заболевания гениталий, сопутствующей соматической патологии и результатов клиничко-лабораторных исследований, с оценкой ответа на стимуляцию овуляции у пациенток с хроническим эндометритом при трубно-перитонеальном бесплодии. В главе описаны результаты гистероскопического, морфологического и ультразвукового исследований.

Выявлено, что у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом, в нерезультативных программах значимо повышена частота перенесенных ИППП. Факторами риска также являются возраст старше 30 лет, наличие одного и более выкидышей, повторные попытки ЭКО.

Глава 4 посвящена комплексному изучению регуляторно-транспортных белков и провоспалительных цитокинов в крови, внутриматочных смывах и

фолликулярной жидкости, как возможных маркеров прогноза эффективности программ ЭКО с трубно-перитонеальным бесплодием при ХЭ. В крови женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и здоровых женщин (группа контроля), до вступления в программу не выявлено различий, как по стандартным клинико-лабораторным показателям, так и по содержанию белков и цитокинов, за исключением повышенной концентрации альфа1-антитрипсина у женщин с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом. Показатели белков в составе эндометриальной жидкости у женщин с бесплодием при хроническом эндометрите, перед вступлением в программу ЭКО, существенно отличались от уровней этих белков в группе контроля: резко сниженным уровнем лактоферрина, повышенной концентрацией альбумина и альфа2-макроглобулина, достигающей максимальных значений при отрицательном исходе ЭКО. Оценена значимость изменений концентрации белков, относящихся к группе острофазовых и обладающих иммунорегуляторными свойствами, а также провоспалительных цитокинов в исследуемых жидкостях в качестве маркеров результативности программ ЭКО. Выявлены низкие концентрации альбумина и общего белка в составе фолликулярной жидкости при трубно-перитонеальном бесплодии, ассоциированным с хроническим эндометритом и отрицательном исходе, что указывает на возможное влияние «обедненного» белкового состава фолликулярной жидкости на качество ооцитов.

В главе 5 автор описывает комплексный статистический анализ результатов исследования, на основании которого установлены клинико-иммунологические предикторы отрицательного исхода, а также построен прогностический алгоритм действий при высокой вероятности отрицательного исхода программы ЭКО.

В заключении автор обсуждает полученные результаты, обосновывает их научную новизну и практическую значимость, предлагает свое видение роли изученных показателей в патогенетических механизмах отрицательных исходов ЭКО при хроническом эндометрите и рекомендует использование в качестве прогностических маркеров результативности в программах ЭКО.

Объем исследований достаточен. Проведенная компьютерная статистическая обработка материала подтверждают достоверность результатов и делают обоснованными выводы и практические рекомендации, вытекающие из диссертационной работы.

Поставленная цель и задачи исследования соответствуют полученным результатам диссертационного исследования.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

Материалы диссертации отражены в 7 опубликованных работах, из них 4 входят в перечень изданий, рекомендованный ВАК при Минобрнауки России, имеется 3 патента РФ на изобретение и 1 учебное пособие, что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по выполненной диссертационной работе нет. Можно отметить лишь отдельные редакционные недоработки, не носящие принципиальный характер и не умаляющие научной или практической ценности диссертационного исследования.

Заключение. Диссертационная работа Сорокиной Яны Николаевны на тему «Прогноз результативности программ экстракорпорального оплодотворения у женщин с хроническим эндометритом при трубно-перитонеальном бес-

плодии» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи акушерства и гинекологии – повышение эффективности прогноза результативности программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) для оптимизации протокола ведения женщин с хроническим эндометритом при трубно-перитонеальном бесплодии, имеющей научно-практическое значение для акушерства и гинекологии, что 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), 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.

Официальный оппонент:

профессор кафедры акушерства,
гинекологии и репродуктивной медицины
факультета непрерывного медицинского
образования медицинского института
Федерального государственного
автономного образовательного учреждения
высшего образования «Российский университет
дружбы народов» Министерства науки
и высшего образования Российской Федерации
доктор медицинских наук
(специальность 14.01.01 –
Акушерство и гинекология)

Подпись д.м.н., проф. Вартанян Эммы Врано
Ученый секретарь Ученого совета
ФГАОУ ВО «РУДН» Минобрнауки РФ
профессор

117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Телефон: 8(495) 434-70-27; E-mail: rector@ru