

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента д.м.п. Кречетовой Любови Валентиновны 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.** Тема диссертационной работы Сорокиной Яны Николаевны имеет актуальное значение, так как связана с проблемой бесплодия у женщин репродуктивного возраста. Женское бесплодие составляет 35-40% случаев бесплодия в супружеских парах. Наиболее частыми его причинами являются воспалительные заболевания органов малого таза, особое место среди которых занимает хронический эндометрит. Увеличение заболеваемости бессимптомными инфекциями, передающимися половым путем, большое число аборт и лечебно-диагностических процедур приводит к увеличению частоты хронического эндометрита. Предполагается, что значительную роль в патогенезе хронического эндометрита играет хроническая активация клеточных и гуморальных воспалительных реакций, сопровождающихся повышенной выработкой цитокинов, иммунорегуляторных белков и белков острой фазы воспаления. Часть авторов рассматривают хронический эндометрит как аутоиммунный процесс, индуцированный инфекцией, но в дальнейшем протекающий как самоподдерживающаяся патологическая реакция, когда в базальном слое эндометрия происходят воспалительные изменения за счет ассоциации облигатно-анаэробных микроорганизмов, а также персистенции условно-патогенной флоры и вирусов. Распространение воспалительного процесса на маточные трубы в некоторых

случаях приводит к формированию трубно-перитонеального бесплодия. В таком случае приоритетным методом терапии данного осложнения является использование программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в частности, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) с последующим переносом эмбрионов. Программы ВРТ позволяют добиваться успеха в преодолении infertility брака значительному числу супружеских пар, однако эффективность их существенно не меняется, частота наступления беременности остается в пределах 38-40% на цикл лечения. Поэтому проблема повышения результативности программ ЭКО остается одной из актуальных в репродуктологии. При прогнозировании имплантации оценка функционального состояния эндометрия и его рецептивности часто заключается в определении ограниченного числа маркеров, например, анти-мюллера гормона, плацентарного  $\alpha 1$ -микроглобулина, трансформирующего фактора роста- $\beta 1$  и др. Немногочисленные публикации по значимости оценки цитокинов в менструальной крови и эндометриальных смывах как маркеров воспалительной реакции в эндометрии противоречивы. Таким образом, проблема преодоления infertility в супружеских парах определяет необходимость решения вопросов, связанных с совершенствованием методов оценки функционального состояния эндометрия и диагностики хронического эндометрита, с поиском методов повышения эффективности лечения и с выявлением прогностических критериев эффективности программ ВРТ на фоне хронического эндометрита.

**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 диссертации Сорокиной Яны Николаевны, обусловлены, прежде всего, грамотно построенной программой исследований, использованием современных стандартных методов исследования и достаточным объемом исследований, обеспечивающим статистическую

значимость выдвинутых положений и выводов. Проведено обширное клиническое и лабораторное обследование 128 участниц программ ЭКО с бесплодием трубно-перитонеального генеза, из них - 63 женщины с бесплодием, осложненным хроническим эндометритом и 65 женщин из группы сравнения без хронического эндометрита и обследование 45 здоровых фертильных женщин сопоставимого возраста. Также автором выполнено иммунологическое тестирование сыворотки крови, эндометриальной и фолликулярной жидкостей с использованием авторских, разработанных и запатентованных в иммунологической лаборатории Новокузнецкого института усовершенствования врачей, методов. Выводы и практические рекомендации полностью вытекают из материала диссертации. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием сертифицированной программы Instat II (США), построение прогностической модели осуществлялось с помощью логистической регрессии. В целом, все вышеизложенное позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

**Научная новизна данной работы** заключается в том, что впервые проведенное исследование сыворотки крови, состава эндометриальных и фолликулярных смывов участниц программ ЭКО при трубно-перитонеальном бесплодии, осложненном хроническим эндометритом, на содержание полифункциональных белков, обладающих иммуnoreгуляторными функциями, позволило выявить остаточные признаки воспалительного процесса в эндометрии и определить иммунологические предикторы отрицательного исхода программы. Впервые разработаны прогностическая карта и алгоритм ведения женщины с хроническим эндометритом при трубно-перитонеальном бесплодии, позволяющие предсказывать возможность отрицательного исхода программ ЭКО у данной категории пациенток, которые основаны на одновременном скрининге общего белка и альбумина в фолликулярной жидкости, альбумина и

ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови,  $\alpha$ 2-микроглобулина в маточных смывах и учете анамнестических данных пациенток.

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

Результаты диссертационного исследования Сорокиной Яны Николаевны вносят существенный вклад как в клиническую практику, так и в научно-прикладные исследования. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и имеет важное значение для решения актуальных проблем в акушерстве и гинекологии. В итоге проведенного диссертационного исследования на основе исследованных показателей высказан ряд предложений для использования их в клинической практике, например: 1) предлагаемый автором метод оценки проницаемости гистогематического барьера в эндометрии по определению уровней сывороточных белков с различной молекулярной массой ( $\alpha$ 2-микроглобулина и альбумина) в эндометриальной жидкости может быть использован для определения состояния эндометрия не только при хроническом эндометрите, но и при других заболеваниях эндометрия; 2) низкая концентрация лактоферрина в эндометриальной жидкости женщин с бесплодием может служить маркером хронического воспалительного процесса в матке; 3) разработанная программа расчета риска отрицательного исхода программы ЭКО может рассматриваться в качестве методического руководства для практического врача, которое позволяет улучшить прогноз результативности программы ЭКО и персонализировать подход к выбору прегравидарной подготовки у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием. Дальнейшее направление исследований может быть связано с оценкой значимости высказанной гипотезы о том, что низкие уровни общего белка и альбумина в фолликулярной жидкости при отрицательном исходе программы ЭКО отражают снижение репродуктивного потенциала яичников.

**Оценка содержания диссертации.** Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «материалы и методы», трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы состоит из 229 источников, из них 164 источника – отечественные.

В обзоре литературы раскрыта тема диссертации, обосновано направление исследований, формулировка цели (поиск предикторов отрицательных исходов программ ЭКО среди показателей иммунорегуляторных и транспортных белков в крови, эндометриальной и фолликулярной жидкостях) и задач исследования. Автор владеет изучаемой научной проблемой и демонстрирует умение анализировать материал.

В главе «Материалы и методы» содержится описание дизайна исследования, принципов отбора пациенток в исследование и формирование групп, описание методов исследования (клинических, лабораторных, иммунологических и статистических). Достоинством работы является использование наряду со стандартными клинико-лабораторными методами авторских, запатентованных методов определения  $\alpha 2$ -макроглобулина и иммуноглобулина G в эндометриальных смывах.

В главе 3 дана подробная клиническая характеристика состояния здоровья женщин в зависимости от исхода наблюдаемой программы ЭКО, как по анамнестическим данным, так и по структуре и частоте гинекологических и соматических заболеваний в каждой их анализируемых групп. В результате подтверждены данные других исследователей о том, что у пациенток с бесплодием, осложненным хроническим эндометритом, в нерезультативных программах ВРТ значимо повышена частота перенесенных инфекций, передаваемых половым путем, а также гиперплазии и полипов эндометрия, тогда как в группе женщин с трубно-перитонеальным бесплодием без хронического эндометрита зафиксировано наибольшая частота оофоритов в анамнезе.

Глава 4 посвящена оценке возможности использования регуляторно-транспортных белков и цитокинов в крови, эндометриальной и фолликулярной жидкостях в качестве маркеров результативности программ ЭКО. Установлено, что практически все приведенные стандартные клиничко-лабораторные показатели крови женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, а также содержание в крови исследованных иммунорегуляторных белков и цитокинов не отличаются от показателей здоровых фертильных женщин, за исключением значимо более высокой концентрации альфа2-антитрипсина в крови у пациенток с бесплодием, осложненным хроническим эндометритом. Также выявлено, что у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и отрицательным исходом программы ЭКО перед вступлением в программу в составе эндометриальной жидкости был резко снижен уровень лактоферрина и увеличена концентрация альбумина и альфа2-макроглобулина, а в фолликулярной жидкости регистрировались низкие концентрации альбумина и общего белка.

В главе 5 автор представляет разработанную математическую программу, с использованием которой установлены клиничко-иммунологические предикторы отрицательного исхода программы ЭКО, а также построен алгоритм действий при высокой вероятности отрицательного исхода программы ЭКО, что в перспективе позволит персонализировать ведение женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, а также трубно-перитонеальным бесплодием, осложненным хроническим эндометритом, в программах ВРТ.

В заключении автор обсуждает полученные результаты, обосновывает их научную новизну и практическую значимость, возможность использования изученных показателей как прогностических маркеров в программах ВРТ.

Объем исследований достаточен.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

Материалы диссертации отражены в 7 опубликованных работах (из них 4 статьи опубликованы в журналах, входящих в перечень, рекомендованный

ВАК при Минобрнауки России), получено 3 патента РФ на изобретение и издано учебное пособие для послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей, что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

### **Замечания по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по работе нет, хотя следует отметить наличие некоторого количества орфографических ошибок и стилистических погрешностей, а также погрешностей в расшифровке общепринятых сокращений.

Отмеченные недостатки не умаляют научной и практической ценности диссертационного исследования, не снижают его актуальности.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на вопрос:

Каким образом можно использовать в клинической практике вывод о том, что «препараты, используемые для индукции суперовуляции способствуют многократному повышению в крови концентрации эстроген-зависимого белка –  $\alpha$ 2-гликопротеина, ассоциированного с беременностью (АБГ), у 25% участниц программ ЭКО»?

### **Заключение.**

Диссертационная работа Сорокиной Яны Николаевны на тему «Прогноз результативности программ экстракорпорального оплодотворения у женщин с хроническим эндометритом при трубно – перитонеальном бесплодии» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи повышения эффективности программ экстракорпорального оплодотворения для оптимизации протокола ведения женщины 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 ее автор, Сорокина Яна Николаевна, заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 — Акушерство и гинекология.

Заведующая лабораторией клинической иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук, старший научный сотрудник



(Любовь Валерьевна Кречетова)

Подпись д.м.н., с.н.с. Креч  
Ученый секретарь ФГБУ  
кандидат медицинских наук

117997, г. Москва, ул. Академика  
Тел.: +7 (495) 438-85-07, с  
Сайт: <http://www.ncagp.ru>,