

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры последипломного образования и семейной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Давидян Лианы Юрьевны
по диссертации Верховниковой Татьяны Сергеевны на тему:
«Прогноз и профилактика развития синдрома гиперстимуляции яичников у женщин старшего репродуктивного возраста в протоколах ЭКО», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности:
14.01.01 – Акушерство и гинекология

Актуальность темы

Диссертационная работа Верховниковой Татьяны Сергеевны посвящена разработке мер профилактики синдрома гиперстимуляции яичников и обосновании выбора протокола ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста.

Актуальность проведенного исследования не вызывает сомнения, поскольку изменения демографической ситуации привели к росту женщин старшего возраста, планирующих ВРТ, а СГЯ является достаточно серьезным ятрогенным осложнением, профилактика которого затруднена в связи с отсроченностью начала заболевания. Причем беременность только усугубляет клиническое течение патологии.

Отметим, что в литературе наиболее часто рассматриваются проблемы профилактики и терапии СГЯ у женщин с высоким овуляторным индексом, в то время, как пациентки старшего репродуктивного возраста со сниженным овуляторным потенциалом остаются за пределами внимания клиницистов. В тоже время, согласно отчетам Российской ассоциации репродукции человека в 2016г частота тяжелых форм СГЯ оставила 1,9% от всех проведенных протоколов ЭКО.

Листов	8	Вс. №	108
№	10	№	10
"Самарский государственный медицинский университет" Министерство здравоохранения Российской Федерации			
Тел./факс: 8 (846) 333-29-78			

В связи с чем, разработка вопросов патогенеза развития и профилактики СГЯ у женщин старшего репродуктивного возраста имеет большое значение для практического здравоохранения и определяет цель диссертационного исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и рекомендации, приведенные в диссертационной работе, основаны на обследовании 152 женщин старшего репродуктивного возраста, которые вошли в протоколы ЭКО и составили основную группу. В качестве контроля автором было обследовано 72 практически здоровых женщин, планирующих и вынашивающих беременность в аналогичном возрасте.

Все обследования женщин, вошедших в группы соответствовали действующим стандартам МЗ РФ и включали стандартные общеклинические методы обследования гинекологических больных, а так же методики определения сывороточных гормонов (в частности эстрадиола, хорионического гонадотропина, лютропина, антимюллерова гормона), а также витамина Д. Отметим, что все используемые методики, предложенные в работе доступны для стандартно оснащенных медицинских учреждений гинекологического профиля.

Дизайн исследования, объем выборки, методы исследования, применяемые в работе, а также статистическая обработка полученных данных, позволяют считать результаты исследования достоверными и обоснованными.

Научная новизна исследования

Автором установлены автором впервые выделены критерии риска развития СГЯ у женщин, старше 35 лет, входящих в программы ЭКО. Разработан алгоритм обследования женщин, планирующих ЭКО с учетом

возможного развития СГЯ. Обоснована фармакологическая поддержка и профилактика СГЯ у женщин в протоколах ЭКО. Диссертантом установлено значение дефицита эргокальциферола в снижении овуляторного резерва женщин старшего репродуктивного возраста.

Полученные результаты обусловили практическую значимость исследования.

Значимость результатов диссертации для науки и практик

Диссертантом доказано, что важными критериями риска развития СГЯ у женщин старшего репродуктивного возраста является хроническая соматическая и гинекологическая патология, значительно снижающая адаптационные резервы женского организма. Диссертантом доказано, что у женщин, старшего репродуктивного возраста уровень эстрадиола в крови не коррелирует с параметрами овуляторного резерва, определяемого методом УЗИ. В отношении развития СГЯ автором установлено, что одним из наиболее важных параметров, позволяющих прогнозировать тяжесть его течения, является скорость роста ХГЧ на фоне умеренного содержания эстрогенов.

С практической точки зрения работа также представляет определенный интерес, поскольку для лечебных учреждений автором выделены критерии риска развития СГЯ у женщин, позволяющие индивидуализировать выбор протоколов ЭКО. Разработаны методы фармакологической поддержки женщин, угрожаемых по развитию СГЯ для профилактики развития тяжелых форм осложнений.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты и выводы, изложенные в диссертационной работе, могут быть использованы в лечебно-диагностической практике акушерско-гинекологических лечебно - профилактических учреждений, а также при подготовке обучающих материалов для студентов медицинских ВУЗов.

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертация построена по традиционной схеме, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, приложений. Общий объем диссертации составляет 124 страниц.

Работа выполнена на большом фактическом материале, что определило значимость и весомость полученных результатов.

В первой главе автором проведен теоретический анализ отечественной и зарубежной литературы по рассматриваемой проблеме (п. 1.1-1.3, с. 11-26). В этой главе автором подробно изложены представления о патогенезе СГЯ, особенностях клиники заболевания в старшего репродуктивном возрасте, приведены сведения о вариантах стимуляции овуляции в программах ВРТ и имеющиеся сведения о возможных рисках развития СГЯ при использовании разных фармакологических схем.

Следует отметить, что литературный обзор представлен авторами как отечественных, так и зарубежных школ. Указатель литературы содержит 192 источника из них 64 отечественных и 128 зарубежных.

Во второй главе определены методы исследования (п. 2.1-2.5, с. 33-48), в которых, описаны применяемые в работе общеклинические, иммуноферментные и ультразвуковые методы исследования. Также приведены статистические методы обработки полученных результатов.

В этом разделе диссертации автор подробно характеризует выделенные группы женщин: основную группу составили 152 женщины старшего репродуктивного возраста, входившие в протоколы ЭКО, контрольную - 72 практически здоровых женщин, планирующих и вынашивающих беременность в старшем репродуктивном возрасте. Во второй главе проведен подробный анализ состояния здоровья женщин выделенных групп, определены анамнестические особенности женщин, планирующих ЭКО.

Далее, в 3-й главе (3.1-3., с. 50-63) диссертантом проведен анализ гормонального профиля, биохимических и гемостазиологических параметров женщин, планирующих ЭКО.

Установлено, что у большинства женщин основной группы была выявлена относительная гипопроотеинемия, имелись изменения биохимических показателей, свидетельствующих о функциональных нарушениях работы печени и поджелудочной железы. В отношении гемостазиограммы автором было отмечено, что у женщин, с развившимся впоследствии СГЯ, имелись косвенные признаки гипокоагуляции и дефицита факторов свертывания.

Далее, в четвертой главе (п.4.1.-4.2,с. 69-74), автором проведено сравнение биохимических и гемостазиологических параметров у женщин с СГЯ в процессе и после проведения ЭКО и ПЭ. Было установлено, что у женщин с СГЯ имеются значительные изменения биохимических показателей, усугубляющихся по мере утяжеления синдрома. Наибольшие изменения касаются таких параметров, как общий белок (до стимуляции среднее его содержание составляло $65,7 \pm 0,6$ г/л, у женщин с тяжелой степенью СГЯ отмечалось его достоверное снижение до $52,3 \pm 1,3$ ($p < 0,001$); креатинин (до начала протокола $92,2 \pm 1,1$ мкмоль/л, у женщин с среднетяжелой формой СГЯ $108,2 \pm 1,3$ мкмоль/л, а с тяжелой формой – до $118,3 \pm 1,6$ мкмоль/л ($p < 0,001$); АЛТ (до начала протокола он составлял $31,6 \pm 0,4$ Ед/л, у женщин с СГЯ средней тяжести - $35,7 \pm 0,4$ Ед/л, а у пациенток с тяжелой степенью $41,2 \pm 1,2$ Ед/л ($p < 0,001$). Те же тенденции наблюдались и в отношении АСТ – до стимуляции $32,9 \pm 0,3$ Ед/л, после стимуляции у женщин с тяжелым СГЯ $42,3 \pm 1,4$ Ед/л ($p < 0,001$). Достоверное повышение отмечалось в отношении α -амилазы – до начала протокола уровень которой составлял $96,1 \pm 0,4$ Ме/л, у женщин с среднетяжелой СГЯ уже $98,6 \pm 0,5$ Ме/л, а с тяжелой формой $105,2 \pm 0,3$ Ме/л ($p < 0,001$) и щелочной фосфатазы (достоверные изменения были получены только у женщин с

тяжелой формой СГЯ – до начала протокола $44,2 \pm 1,9$ Ед/л, а у женщин с тяжелым СГЯ – только $36,1 \pm 0,6$ Ед/л ($p < 0,001$).

Изменения гемостазиограммы у женщин с тяжелыми формами СГЯ свидетельствуют о развитии хронического ДВС-синдрома и проявляются значительными изменениями времени свертывания крови (до проведения протокола ЭКО ПТИ составлял $82,3 \pm 1,4$ %, в то время, как при легком течении его уровень увеличивался до $98,3 \pm 0,3$ %, при среднетяжелом – $108,4 \pm 0,5$ %, а у женщин с тяжелым СГЯ до $113,2 \pm 0,5$ % ($p < 0,001$), и высоким уровнем образования фибрина (до проведения стимуляции уровень фибриногена составлял $3,9 \pm 0,2$ г/л, у женщин с тяжелой формой СГЯ – $5,2 \pm 0,3$ ($p < 0,001$).

На основании полученных результатов диссертантом разработаны критерии формирования групп риска по развитию СГЯ и этапные подходы его профилактики, позволяющие индивидуализировать фармакологическое сопровождение протокола ЭКО и определяться с временем ПЭ.

Следует отметить достаточный объем проведенных исследований и корректность статистических сопоставлений с использованием современных методов компьютерной обработки цифровых данных, чтобы считать полученные результаты достоверными. А работу завершенным научным исследованием.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 17 печатных работ в сборниках всероссийских и региональных научно - практических конференций, из них 8 – в изданиях ВАК, 9 – в центральных и местных журналах.

Получено свидетельство о государственной регистрации программе для ЭВМ «Автоматизированная система готовности пациентов к экстракорпоральному оплодотворению» (2017615821).

Соответствие автореферата диссертации основным положениям диссертации.

Автореферат диссертации в полной мере отражает основные результаты диссертационного исследования, представленные в соответствии с окончательным вариантом рукописи.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации нет, за исключением отдельных стилистических погрешностей, которые не изменяют сути полученных результатов.

Вопросы:

1. Можно ли предвидеть возможность развития СГЯ до начала стимуляции суперовуляции?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Верховниковой Татьяны Сергеевны на тему: «Прогноз и профилактика развития синдрома гиперстимуляции яичников у женщин старшего репродуктивного возраста в протоколах ЭКО» представляет собой законченную квалификационную научно-исследовательскую работу, выполненную лично автором и содержащую решение важной научно-практической задачи гинекологии – обоснования выбора протокола ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста с учетом возможности развития СГЯ.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Верховниковой Татьяны Сергеевны соответствует требованиям п. 9 – 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:
профессор кафедры Последипломного
образования и семейной медицины
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Ульяновский государственный университет»
Министерства образования и науки
Российской Федерации (адрес: 432017,
г. Ульяновск, ул.Льва Толстого, дом 42.
E-mail: contact@ulsu.ru)
доктор медицинских наук,
профессор



Давидян Лиана Юрьевна