

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Калугиной Аллы Станиславовны на диссертационную работу
Бачуриной Аллы Игорьевны на тему «Предотвращение
преждевременного пика ЛГ в модифицированном протоколе
овариальной стимуляции программ экстракорпорального
оплодотворения», представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
3.1.4. Акушерство и гинекология**

Актуальность исследования

Предотвращение преждевременного пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) и овуляции является одним из важных этапов стимуляции функции яичников в программах ЭКО. В настоящее время стандартная практика заключается в назначении аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) с целью супрессии функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы. Однако у аналогов ГнРГ есть недостатки. Неудобство в применении (препарат должен быть точно приготовлен и требует подкожной инъекции), стоимость и различные побочные эффекты. Это вызывает интерес к поиску медицинских альтернатив. Современные технологии криоконсервации, сегментация цикла для отсроченного переноса эмбриона, позволяют рассмотреть новые подходы к стимуляции яичников без ограничений, связанных с воздействием на эндометрий и рисками, связанными с синдромом гиперстимуляции яичников. В настоящее время предложена стратегия овариальной стимуляции, когда вместо аналога ГнРГ назначают гестаген в сочетании с гонадотропином, а витрификация ооцитов и эмбрионов, устраняет возможные вредные эффекты на восприимчивость эндометрия. Преимуществом этого подхода является удобство применения, пероральное назначение, доступность и отсутствие побочных реакций. Таким образом использование гестагенов для подавления преждевременного пика ЛГ,

может стать первым выбором для стимуляции яичников с планируемой сегментацией цикла по различным показаниям.

Диссертационная работа Бачуриной Аллы Игорьевны на тему: «Предотвращение преждевременного пика ЛГ в модифицированном протоколе овариальной стимуляции программ экстракорпорального оплодотворения» посвящена разработке протокола овариальной стимуляции при планируемой сегментации цикла и является чрезвычайно актуальной.

Обоснованность и достоверность полученных данных

Для решения поставленных задач 202 пациентки были разделены на 2 группы: 1 группу составили 98 женщин, которым для предотвращения преждевременного пика ЛГ в протоколе овариальной стимуляции использовали прогестерон. Выбор прогестерона для исследования был в пользу дидрогестерона и основан на его молекулярной структуре, аналогичной прогестерону, лучшей переносимости и удобством перорального применения. Для уточнения более точного выбора тактики назначения, дидрогестерон принимали с 2-го дня менструального цикла и при диаметре растущих фолликулов 13-14 мм, что соответствовало 6-7 дню овариальной стимуляции. Для сравнительной оценки параметров овариальной стимуляции, гормональных показателей и выбора оптимального режима дозирования дидрогестерона, пациентки 1 группы на этапе овариальной стимуляции были разделены на две подгруппы (1А и 1Б). Женщинам 1А подгруппы назначали дидрогестерон со 2-го дня менструального цикла, пациенткам 1Б подгруппы – назначали дидрогестерон при диаметре растущих фолликулов 13-14 мм, что соответствовало 6-7 дню овариальной стимуляции. Во 2 группу были включены 104 пациентки, которым стимуляцию яичников проводили в стандартном протоколе с антагонистом Гн-РГ (антагГн-РГ).

Объем, проведенной в работе выборки, является достаточным для получения статистически значимых результатов. Методическая часть работы выполнена на высоком уровне и соответствует основным требованиям, предъявляемым к научному исследованию. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным цели и задачам.

Научная новизна

Диссертационная работа Бачуриной А.И. имеет безусловно научную новизну. В рамках диссертационной работы показана эффективность предотвращения преждевременного пика ЛГ в стандартном протоколе с антагонистом ГнРГ и протоколах овариальной стимуляции при назначении дидрогестерона. Также оценены параметры фолликулогенеза, оогенеза, эмбриогенеза и частота зуплоидии в обследованных группах. Предложен механизм предотвращения пика ЛГ в протоколах с гестагеном за счет ингибирования положительной обратной связи эстрадиола с гипоталамусом. В соответствии с вышеизложенным - положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, отличаются новизной и вполне обоснованы.

Практическая значимость

На основании проведенной работы диссертантом разработан и предложен для клинической практики протокол овариальной стимуляции с использованием препарата прогестерона для предотвращения преждевременного пика ЛГ в ранней фолликулярной фазе цикла программ ЭКО/ICSI у пациенток с планируемой сегментацией цикла по различным показаниям.

Данный протокол используется в клинической практике отделений вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста. Состоит из четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения. В тексте представлены 24 таблиц и 16 рисунков. Представленная актуальность работы не вызывает сомнений и основывается на современных результатах публикаций во всем мире.

Обзор литературы представляет из себя большой, грамотный и четко структурированный анализ литературных данных по теме исследования. Освящены всевозможные протоколы овариальной стимуляции.

В обзоре использованы 168 источников литературы, из них 21 работа отечественных авторов и 147 работ зарубежных авторов.

Достоверность исследования определяется репрезентативностью выборки, оптимальной тактикой клинико-лабораторного сопровождения, использованием современных методов медицинской статистики, адекватных основных задач исследования.

Автором приведены результаты анализа клинико-anamnestических данных обследованных женщин, изучены лабораторные и фенотипические характеристики в группах сравнения.

Крайне важно то, что автором были сравнены протоколы овариальной стимуляции - стандартный протокол с антГнРГ и протокол с назначением прогестерона.

В рамках диссертации была изучена динамика концентрации половых стероидных гормонов и определена частота встречаемости преждевременного пика ЛГ в протоколе овариальной стимуляции с использованием препарата прогестерона и стандартном протоколе с антагонистом Гн-РГ. Также исследованы эмбриологические параметры и частота зуплоидии.

Разработанный подход позволил достигнуть отсутствие преждевременного пика ЛГ в протоколе с дидрогестероном при условии его назначения со 2 дня менструального цикла, что является несомненным успехом проведенной работы, в отличии от назначении с 6-7-го дня овариальной стимуляции, где преждевременный пик был отмечен в 12,2% случаев и ранней овуляцией до забора ооцитов – в 7,3% случаев. В стандартном протоколе с антГнРГ пики зафиксированы были в 4,8%, преждевременная овуляция не отмечена. Кроме того, автором проведен анализ показателей оогенеза и раннего эмбриогенеза и частоты эуплоидии, что подтверждается отсутствием межгрупповых различий в сравнении стандартного протокола с антГнРГ и протокола овариальной стимуляции с назначением дидрогестерона с ранней фолликулярной фазы, а также подтверждается сходными показателями эффективности криоциклов. Все эти данные открывают перспективы для использования данного вида протокола у пациенток, обратившихся для лечения бесплодия с помощью программы ЭКО при планируемой сегментации цикла. В обобщении полученных данных приведены и грамотно сформулированы выводы и практические рекомендации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Бачуриной Аллы Игорьевны на тему «Предотвращение преждевременного пика ЛГ в модифицированном протоколе овариальной стимуляции программ экстракорпорального оплодотворения» является законченной научно-квалификационной работой, представляет собой законченную полноценную научно-квалификационную работу, содержащую новое решение актуальной задачи – предотвращения преждевременного пика ЛГ в программе ЭКО, что имеет важное медико-социальное значение.

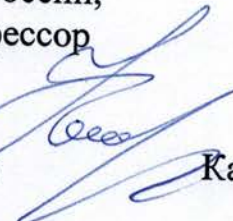
Научная новизна, достоверность и объективность полученных данных, теоретическая и практическая значимость результатов исследования позволяют считать, что диссертационная работа Бачуриной Аллы Игорьевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. И.П. Павлова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

«22» 03

2023 год



Калугина Алла Станиславовна

Подпись доктора медицинских наук Калугиной А.С. заверяю:

ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет им. И.П. Павлова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

« »

2023 год


Беженарь Виталий Федорович

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6, стр. 8
Тел.: 8 (812) 338-78-53 <https://www.1spbgmu.ru/ru>