

Заключение

диссертационного совета Д 21.1.022.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертации Аксененко Артема Анатольевича на тему: «Оптимизация эффективности программ ЭКО при диффузном аденомиозе», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная идея, расширяющая представления о влиянии диффузного аденомиоза в программах ВРТ;

предложено оригинальное суждение о том, что патоморфологические изменения матки при «аденомиозе» могут явиться причиной нарушения имплантации и неудач ЭКО;

доказана перспективность использования новых идей в науке и, в частности, в оценке рецептивности эндометрия при диффузном аденомиозе и использования эхографического исследования матки для диагностики и классификации аденомиоза и персонализации программ ВРТ у пациенток с диффузной формой аденомиоза с помощью разработанного алгоритма;

введены новые понятия и измененные трактовки старых понятий. Установлено, что аденомиоз не сказывается на показателях овариального резерва и функциональной активности яичников. Аденомиоз I стадии распространения не требует лечения, так как не является причиной бесплодия и неудачных попыток ЭКО, при II и III стадиях распространения аденомиоза нарушена рецептивность эндометрия по типу локальной гиперэстрогении, что может являться причиной бесплодия и неудач ЭКО,

что легло в основу разработанного алгоритма дифференцированного подхода к проведению программ ВРТ при диффузном аденомиозе.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о влиянии диффузного аденомиоза на эффективность программы ВРТ;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих методов исследования образцов эндометрия, полученных при аспирационной пайпель-биопсии эндометрия с определением рецептивности эндометрия морфологическими и иммуногистохимическими методами, проведена оценка показателей фолликуло-стероидогенеза;

изложены доказательства преимущества трансвагинальной эхографии по сравнению с гистероскопией для постановки диагноза и определения стадии диффузного аденомиоза;

раскрыты и выявлены новые проблемы, связанные с поиском прогностических маркеров имплантационных неудач и снижения эффективности программ ВРТ, установлена причинно-следственная связь наличия диффузного аденомиоза и эффективностью программ ВРТ;

изучены связи при сопоставлении эхографических критериев аденомиоза с основными иммуногистохимическими характеристиками эндометрия. Показано, что у нерцептивного эндометрия присутствует сильная корреляция при III стадии распространения аденомиоза, умеренно выражена при II стадии и при аденомиозе I стадии распространения корреляционные связи отсутствуют;

проведена модернизация алгоритмов ведения пациенток при диффузном аденомиозе I стадии распространения не следует рассматривать как патологию, приводящую к репродуктивным нарушениям, тогда как при его II и III стадии распространения репродуктивные нарушения

обусловлены или патологией матки, или её сочетанием с другими факторами бесплодия, на основании определения стадии диффузного аденомиоза проведена оптимизация протокола ВРТ у данной группы пациенток.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработан и внедрен в практическую работу Института репродуктивной медицины ФГБУ “НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова” Минздрава России неинвазивный способ прогнозирования снижения эффективности программ ВРТ на основании определения стадии диффузного аденомиоза, предложено назначение подготовительной терапии аГнРГ, КОК и Диеногест, с целью повышения эффективности программ ВРТ;

определены пределы и перспективы практического использования выявленной стадии диффузного аденомиоза, для дифференцированного подхода к проведению программ ВРТ;

создана система практических рекомендаций и алгоритм ведения пациенток с безуспешными попытками ЭКО при диффузном аденомиозе, разработанные с целью повышения эффективности программ ВРТ;

представлены методические рекомендации и алгоритм персонализированного проведения программ ВРТ у данной группы пациентов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием современных методик. Эхографию органов малого таза осуществляли на аппарате E10 (GE Healthcare ultrasound, США), при проведении исследований использовали трансабдоминальный (3-9 МГц) и

трансвагинальный (4-9 МГц) мультислотные датчики. Исследование показателей фолликуло-стероидогенеза проводили с помощью радиоиммунологического метода с использованием наборов тест-системы фирмы «Hoffman la Roche Ltd» по протоколу производителя. Патоморфологические и иммуногистохимические исследования выполняли по общепринятым протоколам (DAKO protocols). Для оценки рецепторного статуса эндометрия определяли CD56, CD138, PgR, ER, LIF 2/200. Использовали иммуногистохимическое исследование с антителами к PgR (1E2, Roche-Ventana), ER (SP1, Roche-Ventana), CD56 (123C3, Roche-Ventana), CD 138 (B-A38) CD-138/syndecan-1, Roche-Ventana), LIF (Abcam) по протоколу производителя. Объем выборки пациенток в исследовании был достаточен для решения поставленных задач;

теория построена на известных, проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными данными о факторах, влияющих на эффективность программ ВРТ (Vercellini P. et al., 2014; Younes G., 2017; Sharma S. et al., 2019), о значении аденомиоза на рецептивность эндометрия, бесплодие и невынашивание беременности (Salamansen L.A., 2007; Yen C.F. et al., 2017; Mahajan N., 2018; Prasnikar E. et al., 2020), нарушение половой функции, овуляторные нарушения или недостаточность лютеиновой фазы при аденомиозе (Brosens J. et al., 2004; Adamyan L.V. et al., 2006), необходимости использования программы ЭКО у инфертильных пациенток с аденомиозом (Tamura H. et al., 2016; Dueholm M., 2017), о влиянии подготовительной терапии на эффективность программ ВРТ при аденомиозе (Niu Z., 2013; Park C. et al., 2016);

идея базируется на анализе практических данных, обобщении накопленного опыта ведения пациенток в программах ВРТ с учетом имеющегося диффузного аденомиоза, а также анализе результатов практической деятельности 1-го гинекологического отделения Института репродуктивной медицины, отделения ультразвуковой и функциональной

диагностики отдела визуальной диагностики, лаборатории патоморфологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. В работе обобщен мировой опыт, посвященный решению данной проблемы, авторами Badawy A., Brosens J., Donnez J., Garcia- Velasco J., Hughes E., Mahajan N., Prasnikar E., Levгур M., Niu Z., Park C., Salamansen L., Yen C.;

использованы сравнения полученных авторских данных о роли диффузного аденомиоза при бесплодии и программах ЭКО, приоритетности ультразвуковой диагностики для диагностики аденомиоза, эффективности назначения подготовительной терапии аГнРГ, КОК и Диеногест для повышения эффективности программ ВРТ с общемировыми данными по изучаемой тематике;

установлено качественное и количественное совпадение полученных результатов с данными предшествующих исследований по изучаемой проблеме (G. Younes, 2017, Mavrelou D. et al., 2017, Ной Х. et al., 2020, Benaglia L. et al., 2016, Atabekoğlu C. et al. 2020, Brown J. et al., 2018, Liang Z. et al., 2019, Sharma S., 2019, Zhai J., 2020, Campbell S., 2019);

использованы современные методики сбора и обработки первичной документации, хранения, анализа и обработки биологического материала, представлена репрезентативная выборка (128 пациенток), позволяющие сформировать сравниваемые группы и выявить статистически значимые различия изучаемых параметров. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью таблиц «Microsoft Excel» и пакета статистической программы IBM SPSS Statistics v22 (IBM Corp., США). Тщательный анализ полученных данных, проведенный с использованием современных методов статистической обработки, позволяет судить о высокой достоверности полученных результатов.

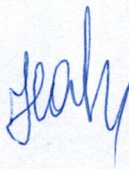
Личный вклад соискателя состоит в:

непосредственном участии автора на всех этапах выполнения диссертационной работы: выборе темы диссертационной работы, поиске и мониторинговании данных литературы по теме диссертации, разработке дизайна исследования, определении целей и задач исследования, разработке индивидуальной анкеты для сбора анамнеза и добровольного информированного согласия на проведение исследования, изучении анамнеза, результатов клинико-лабораторного обследования пациенток. Автор лично принимал участие в ведении пациентов, включенных в исследование, обследовании пациенток, в том числе инструментальными методами и ведение на всех этапах программы ВРТ. Автор лично собирал материал, а также принимала непосредственное участие в получении, анализе и интерпретации экспериментальных данных, их обобщении и статистической обработке. Автором самостоятельно написан текст диссертации, автореферат, сформированы выводы, практические рекомендации, научные положения. Автором подготовлены публикации по теме исследования.

Проект заключения диссертационного совета подготовили члены диссертационного совета Д 21.1.022.01:

Председатель комиссии:

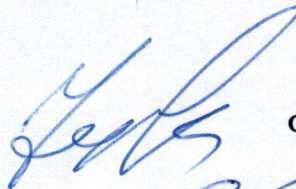
доктор медицинских наук, профессор



Назаренко Т.А.

Члены комиссии:

доктор медицинских наук, профессор



Федорова Т.А.

доктор медицинских наук, профессор



Калинина Е.А.