

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

заместителя директора (по лечебной работе) государственного учреждения «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», доктора медицинских наук, доцента Мавричева Сергея Анатольевича на диссертационную работу Турок Инессы Вячеславовны «Прогнозирование имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения на основании ультразвуковых и клинико-anamnestических показателей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

### **Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите**

В диссертации И.В. Турок «Прогнозирование имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения на основании ультразвуковых и клинико-anamnestических показателей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, рассматриваются возможности эхоскопической оценки эффективности и прогнозирования имплантации плодного яйца при использовании вспомогательных репродуктивных технологий, что соответствует паспорту специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки).

### **Актуальность темы диссертации**

Актуальность исследования, проведенного И.В. Турок, обусловлена неотъемлемой потребностью в поиске и разработке новых неинвазивных диагностических характеристик состояния эндометрия и разработке критериев готовности матки к переносу эмбрионов при проведении программ экстракорпорального оплодотворения. Важность этой темы становится еще более актуальной в свете того, что в Республике Беларусь с 2020 г. супружеской паре предоставляется одна бесплатная попытка проведения экстракорпорального оплодотворения. Важнейшей современной задачей репродуктологии является повышение эффективности методов экстракорпорального оплодотворения, составляющих в 2021 г. 38,0% в расчете на один цикл (по данным Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя»). Внедрение научно обоснованной комплексной оценки состояния эндометрия в клиническую практику у пациенток, находящихся в программах экстракорпорального оплодотворения, сделает возможным повысить их эффективность, что позволит рационально использовать большой объем бюджетных средств, ежегодно выделяемых государством для решения проблемы бесплодия в качестве первостепенной задачи для воспроизводства здорового поколения.

В диссертации предлагается новый подход к прогнозированию исходов программ экстракорпорального оплодотворения. Проведенное исследование отражает современные тенденции в медицинской науке и направлено на улучшение качества медицинской помощи.

Таким образом, можно утверждать, что цель диссертационного исследования, заключающаяся в повышении эффективности прогнозирования успешности имплантации эмбриона в программах экстракорпорального оплодотворения путем разработки комплексной прогностической модели и метода ультразвуковой оценки полости матки, является актуальной и представляет как научный, так и практический интерес. Поставленные задачи согласуются с названием диссертации и целью исследования.

### **Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту**

На основании выполненных исследований автором были сформулированы научные положения, новизна которых состоит в следующем:

- Впервые проведен комплексный анализ количественных и качественных ультразвуковых характеристик матки у пациенток, находящихся в программах экстракорпорального оплодотворения в зависимости от наступления имплантации. Установлено, что с имплантацией ассоциированы длина матки 55 мм ( $p=0,006$ ), толщина эндометрия, измеренная в период релаксации матки, не менее 9,6 мм ( $p=0,014$ ); пиковая систолическая скорость хотя бы в одной маточной артерии не менее 37 см/сек ( $p=0,028$ ); наличие перистальтики эндометрия ( $p=0,008$ ).

- Доказано, что аномалия, представленная Т-образной дисморфичной маткой значимо чаще ассоциирована с неуспешной имплантацией эмбриона ( $p=0,045$ ). Впервые определена тактика ведения пациенток с Т-образной дисморфичной маткой, включая показания для оперативного лечения.

- Впервые разработана и внедрена в клиническую практику принципиально новая модель прогнозирования эффективности имплантации эмбриона при проведении экстракорпорального оплодотворения, которая реализована в оригинальной компьютерной программе «Калькулятор расчета вероятности прогноза имплантации». Доказана высокая общая значимость модели – данные ROC-анализа ( $AUC 0,76\pm 0,055$ ; 95% ДИ 0,67–0,85,  $p<0,001$ ) свидетельствует о хорошей прогностической способности регрессионной модели, оценка качества приближения полученной статистической модели (omnibus test) показала ее высокую значимость ( $\chi^2=29,21$ ,  $p<0,001$ ).

### **Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность полученных результатов и обоснованность выносимых на защиту положений не вызывают сомнений.

Диссертационное исследование основано на достаточном количестве наблюдений. Клиническое исследование выполнено в два этапа. На первом этапе с января 2019 г. по июнь 2020 г. обследована 151 пациентка. В рамках этого была проведена оценка ультразвуковых критериев, клинико-анамнестических факторов, ассоциированных с имплантацией эмбриона в циклах экстракорпорального оплодотворения. На основании выделенных прогностически значимых УЗ критериев была разработана модель прогнозирования вероятности имплантации эмбриона. На втором этапе на тестовой группе, составляющей 41 пациентку, была исследована ее эффективность. Группу оценки Т-образной дисморфичной матки составили 10 пациенток с бесплодием. Контрольную группу составили 38 пациенток с нормальной полостью матки и не имевших репродуктивных проблем.

Методология диссертационного исследования, его дизайн и применяемые методы исследования, включая статистическую обработку полученных данных, соответствует поставленным задачам.

Положения, выносимые на защиту, выводы, рекомендации основаны на результатах собственных исследований, являются логичными и подтверждены статистически.

### **Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию**

Научная значимость полученных результатов состоит в том, что выполненное диссертационное исследование позволило оценить возможность и установить необходимость применения метода ультразвукового исследования при проведении мониторинга программ экстракорпорального оплодотворения. Задачи диссертации решены в полном объеме, цель диссертационного исследования – повысить эффективность прогнозирования успешности имплантации эмбриона в программах экстракорпорального оплодотворения путем разработки комплексной прогностической модели и метода ультразвуковой оценки полости матки – достигнута.

Практическая значимость исследования заключается в том, что комплексный подход к оценке ультразвуковых параметров, реализованный



в виде прогностической модели, позволил персонифицировать подход к проводимым программам и повысить их эффективность.

При оценке клинической значимости Т-образной дисморфичной матки и разработке показаний для хирургической коррекции приведенные в диссертации клинические наблюдения демонстрируют прикладное практическое значение проведенного научного исследования. Подтверждением правильности подхода к ведению данной аномалии является наступление клинической беременности у 2-х из 3-х прооперированных пациенток с первичным бесплодием и множественными неудачами имплантации.

Социальная значимость проведенного исследования заключается в том, что внедрение в практическое здравоохранение предложенных диссертантом методов диагностики позволяет улучшить демографические показатели.

Экономическая значимость заключается в минимизации экономических и временных затрат при проведении лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения.

Результаты диссертационного исследования легли в основу утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкций по применению «Метод прогнозирования эффективности имплантации эмбриона при экстракорпоральном оплодотворении» и «Метод ультразвуковой диагностики особенностей полости матки при нарушении репродуктивной функции у женщин».

#### **Опубликованность результатов диссертации в научной печати**

Требования по полноте изложения в опубликованных работах научных результатов и положений, выносимых на защиту, выполнены. Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 5 статьях (3,7 авторских листа), 3 тезисах материалов научных конференций. Из них 3 статьи в журналах, 2 статьи в сборниках научных трудов, включенных в перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертаций, утвержденный ВАК Республики Беларусь. Получены 2 удостоверения на рационализаторские предложения.

Результаты диссертационного исследования также достаточно широко представлены на научных конференциях и съездах на республиканском уровне (всего 6 докладов).

#### **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Диссертационная работа Турок Инессы Вячеславовны «Прогнозирование имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения на основании ультразвуковых и клинико-anamnestических

показателей» оформлена в соответствии с п. 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (Указ Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 г. № 560) и Инструкцией о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме (постановление Президиума ВАК Республики Беларусь от 22 августа 2022 г. № 5). Текст диссертации изложен на 96 страницах компьютерного текста, объем, занимаемый 31 таблицей и 33 рисунками, составляет 19 страниц. Список использованных источников включает 159 использованных источников (32 – на русском и 127 – на английском языках) и 10 публикаций соискателя, приложения составляют 16 страниц. Диссертация изложена на русском языке и состоит из титульного листа, содержания, перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, основной части, содержащей аналитический обзор литературы, главу с описанием материала и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, и заключения, включающего основные научные результаты диссертации и рекомендации по практическому использованию результатов.

В аналитическом обзоре литературы автором освещены вопросы эхоскопических и анатомических параметров матки и яичников, анамнестических данных пациентов, сопутствующей патологии и их влияние на возможность имплантации эмбриона при экстракорпоральном оплодотворении. При этом указано на недостатки и существенные пробелы в изучении таких предикторов неудачной имплантации как Т-образная матка.

В главе, посвященной материалам и методам исследования автор подробно описала дизайн исследования, критерии включения/исключения, методики проведения ультразвукового исследования и оценки состояния, толщины, перистальтики эндометрия, гемодинамические параметры и васкуляризацию матки, эндометриальный кровоток, эхоскопические признаки Т-образной матки.

В третьей главе автором проведена оценка анатомических и физиологических ультразвуковых критериев, ассоциированных с имплантацией эмбриона в циклах экстракорпорального оплодотворения, рассчитаны пороговые значения количественных показателей. Так, установлено влияние перистальтической активности эндометрия на его толщину, также определено, в какой период перистальтической активности целесообразно измерение толщины эндометрия и ее пороговое значение, которое составило 9,6 мм. В этой же главе определено, что ранее не установленные аномалии, представленные Т-образной маткой, оказывают неблагоприятное влияние на имплантацию ( $p=0,045$ ). Показано, что

необходимым условием хирургической коррекции полости Т-образной матки является двухэтапное интраоперационное ультразвуковое сопровождение.

В главе, посвященной анализу клинико-анамнестических факторов, ассоциированных с имплантацией эмбриона, показано влияние на наступление беременности таких факторов как возраст (пороговое значение 30 лет), избыточная масса тела ( $p=0,019$ ), полипы эндометрия ( $p=0,006$ ), генитальные заболевания и перенесенные по этому поводу операции.

В заключительной главе автором предложена модель прогнозирования вероятности имплантации эмбриона на основании установленных прогностически значимых ультразвуковых критериев и показана ее высокая значимость. При тестировании модели на независимой выборке эффективность прогнозирования составила 79%. Разработанная автором модель позволила персонифицировать подход к лечебной тактике при планировании ЭКО и повысить эффективность программ

Каждая глава завершается краткими выводами, обобщающими изложенный материал.

Заключение представлено в виде полностью обоснованных выводов и рекомендаций по практическому использованию результатов.

Общая характеристика работы и заключение, приводимые в автореферате, дословно воспроизводят соответствующие разделы диссертации. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и отражает ее основные результаты и положения, выносимые на защиту.

Принципиальных замечаний по представленной диссертации нет.

В ходе изучения диссертационной работы появились вопросы, на которые хотелось бы получить комментарии соискателя.

- 1) В главе IV Вы показали, что воспалительные заболевания женских половых органов и нарушения жирового обмена в виде ожирения и избыточного веса оказывают значимое влияние на способность к имплантации эмбрионов. Поясните пожалуйста, почему эти параметры Вы не учитывали при разработке калькулятора вероятности определения успешной имплантации эмбриона?

#### **Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует**

Диссертация И.В. Турок является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, что подтверждается весомым личным вкладом при выполнении работы. Автором изучена и проанализирована отечественная и зарубежная литература по теме диссертационного



исследования, проведен патентный поиск, написан обзор литературы. Автор принимал участие в обосновании темы исследования, определении цели и задач, разработке методов и способов решения поставленных задач. Диссертант самостоятельно провел все ультразвуковые исследования пациентам, количественную и качественную оценку результатов исследования, разработал и заполнил электронную базу данных, выполнил статистическую обработку полученных данных. Интерпретация полученных данных, выдвинутые на защиту научные положения, заключение, содержащее выводы и практические рекомендации, являются результатом самостоятельных исследований автора с учетом рекомендаций научного руководителя.

Таким образом, научная квалификация соискателя соответствует степени кандидата медицинских наук, на которую она претендует, что подтверждается достаточным количеством научных публикаций и выступлений с докладами по теме диссертации на научных форумах, использованием современных методов исследования и высоким качеством проведенной работы.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Турок Инессы Вячеславовны «Прогнозирование имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения на основании ультразвуковых и клиничко-анамнестических показателей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия является завершенной, самостоятельно выполненной научно-исследовательской работой, посвященной актуальной проблеме – расширению практических возможностей применения метода ультразвукового исследования при проведении мониторинга программ экстракорпорального оплодотворения. По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов диссертация соответствует требованиям пунктов 20 и 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий». Диссертационная работа соответствует специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия. Ученая степень кандидата медицинских наук может быть присуждена И.В. Турок за:

1. Проведение углубленного анализа ультразвуковых критериев, клиничко-анамнестических факторов, в ходе которого выявлены факторы, ассоциированные с имплантацией эмбриона в циклах экстракорпорального оплодотворения.

2. Разработку и внедрение ультразвуковых диагностических критериев Т-образной дисморфичной матки: внутренней глубины бокового вдавливания

( $\geq 7,2$  мм), угла бокового вдавливания ( $\leq 135^\circ$ ), Т-угла ( $\leq 38^\circ$ ), ширины истмического отдела  $\leq 10,9$  мм ( $p=0,008$ ), отношения ширины истмического отдела к интеростиальному расстоянию  $\leq 0,32$  ( $p=0,002$ ).

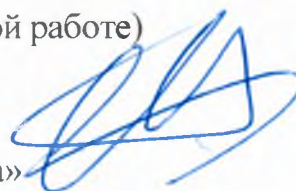
3. Разработку методики измерения ширины истмического отдела матки, как показания к хирургической коррекции Т-образной дисморфичной матки.

4. Разработку и внедрение принципиально новой модели прогнозирования эффективности имплантации эмбриона при проведении экстракорпорального оплодотворения, которая реализована в оригинальной компьютерной программе «Калькулятор расчета вероятности прогноза имплантации». Доказательство высокой общей значимости модели – данные ROC-анализа (AUC  $0,76 \pm 0,055$ ; 95% ДИ  $0,67-0,85$ ,  $p < 0,001$ ) свидетельствует о хорошей прогностической способности регрессионной модели.

5. Доказательство высокой прогностической значимости разработанной модели при внедрении ее в клиническую практику: в группе пациенток, прошедших процедуру экстракорпорального оплодотворения при сравнении эмпирических и теоретических частот значение  $\chi^2=1,30$  в тесте Хосмера–Лемешова соответствовало уровню значимости  $p=0,935$ , отношение несогласия составило 7,1. Эффективность прогнозирования составила 79% при точности предсказания успешного исхода 92%, а точность неуспешного прогноза имплантации эмбриона составила 69%.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, доцент,  
заместитель директора (по лечебной работе)  
государственного учреждения  
«РНПЦ онкологии и медицинской  
радиологии им. Н.Н. Александрова»



С.А. Мавричев

