

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

ректора учреждения образования «Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета», кандидата медицинских наук, доцента Чуканова Алексея Николаевича на диссертационную работу Турок Инессы Вячеславовны «Прогнозирование имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения на основании ультразвуковых и клиничко-анамнестических показателей», представляемую 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

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 совокупности решаемых задач, объекту и методам исследования, полученным результатам, положениям, выносимым на защиту, соответствует отрасли медицинские науки и специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертации

Актуальность темы диссертации обусловлена недостаточной результативностью лечения бесплодия с применением экстракорпорального оплодотворения. Бесплодие признано глобальной проблемой здравоохранения и современного общества, имеющей медицинское, социально-демографическое и экономическое значение. Приоритетным направлением в репродуктологии является оптимизация программ экстракорпорального оплодотворения и прогнозирование их исхода с целью повышения эффективности. Неудачи имплантации в циклах ЭКО в 2/3 случаев происходят по причине неадекватной рецептивности эндометрия, поэтому разработка новых неинвазивных диагностических характеристик готовности матки к переносу эмбрионов является важным современным вопросом репродуктологии. Самым изученным ультразвуковым маркером рецептивности эндометрия является толщина эндометрия. Однако на сегодняшний день существуют значительные разногласия относительно значения толщины «тонкого» эндометрия, поэтому разные авторы под пороговой величиной подразумевают различную толщину и приводят разную ее частоту встречаемости. Из этого следует, что использование толщины эндометрия в качестве единственного ультразвукового инструмента для

прогнозирования вероятности имплантации, а также принятия решения об отмене проводимого цикла и замораживании эмбрионов не оправдано.

Ультразвуковое исследование дает представление об анатомических особенностях репродуктивных органов, а также дает возможность их физиологической оценки. Тем не менее, все еще существует большой пробел в интерпретации полученных данных при оценке эндометрия. Тенденции современной ультразвуковой диагностики направлены на проведение исследований, посвященных комплексной оценке состояния эндометрия для повышения эффективности визуализации эндометрия в клинических условиях у пациенток, находящихся в протоколах ЭКО.

Таким образом, поставленная И.В. Турок 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 отражает современные тенденции в медицинской науке.

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

Диссертационное исследование имеет несомненную научную новизну, поскольку автором впервые в Республике Беларусь изучены ультразвуковые особенности органов малого таза у пациенток, находящихся в программах экстракорпорального оплодотворения, проанализированы особенности интерпретации полученных данных, разработана, обоснована и внедрена в клиническую практику методика оценки состояния эндометрия и полости матки.

Автором проведена оценка количественных и качественных ультразвуковых характеристик органов малого таза у пациенток, находящихся в программах экстракорпорального оплодотворения в зависимости от наступления имплантации.

Установлены клиничко-анамнестические данные, ассоциированные с неблагоприятными исходами в циклах ЭКО.

Научную новизну имеет модель прогнозирования эффективности имплантации эмбриона при проведении экстракорпорального оплодотворения, включающая измерение длины матки, визуализации наличия перистальтики и глубокого инфильтративного эндометриоза, измерения пиковой систолической скорости в маточных артериях. Комплексный подход к оценке состояния готовности матки к переносу эмбриона повышает эффективность прогнозирования имплантации. При

внедрении разработанной прогностической модели в клиническую практику в группе пациенток, прошедших процедуру экстракорпорального оплодотворения, эффективность прогнозирования составила 79% при точности предсказания успешного исхода 92% и 69% случаев неуспешного прогноза имплантации эмбриона.

Впервые в Республике Беларусь разработаны и внедрены диагностические критерии Т-образной дисморфичной матки, определены показания для хирургической коррекции.

Сформулированные автором научные положения, выносимые на защиту, обоснованы выполненными исследованиями и отражают их научную новизну.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных в диссертационном исследовании И.В. Турок результатов основана на современных и доказательных методах организации научного исследования, использовании адекватных методов статистической обработки данных. Диссертационная работа основана на достаточном количестве наблюдений – на первом этапе проанализированы данные 151 пациентки с бесплодием. Эффективность разработанной модели исследована на тестовой группе, составляющей 41 пациентку. Объем материала является достаточным для решения поставленных целей и задач, обеспечивает достоверность результатов и выводов проведенной работы.

Статистическая обработка материала выполнена с использованием статистической программы Statistica 10. Значимость различий двух независимых выборок по количественным признакам определяли с помощью критерия Манна–Уитни. Сравнение групп по номинальным переменным выполняли с использованием критерия χ^2 Пирсона и F–критерия Фишера. Для разработки алгоритма прогнозирования вероятности эффективности имплантации эмбриона применяли статистический метод логистической регрессии, для оценки качества полученной математической модели – ROC-анализ, omnibus test. Тестирование прогностической модели проводили с использованием теста Хосмера – Лемешева.

Полученные данные в целом сопоставимы с результатами международных исследований и согласуются с отечественными и зарубежными публикациями по данной проблеме.

Все вышеизложенное позволяет считать, что выводы и практические рекомендации обоснованы на результатах достаточного количества наблюдений, логически вытекают из материалов диссертационного исследования и содержат решение поставленных соискателем задач.

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

Научная и практическая значимость полученных результатов заключается в разработке и внедрении принципиально новой модели прогнозирования эффективности имплантации эмбриона. Доказана высокая прогностическая значимость модели при сравнении эмпирических и теоретических частот. Рассчитанная высокая вероятность имплантации эмбриона позволяет врачу применить тактику селективного переноса одного эмбриона, что является важным фактором рационального использования эмбрионов у пациенток со сниженным овариальным резервом

Несомненную практическую значимость имеет разработанная автором методика диагностики Т-образной дисморфичной матки, целесообразность применения которой подтверждена наступлением беременности у пациенток с первичным бесплодием и неудачами имплантации.

Результаты диссертации используются в организациях здравоохранения Республики Беларусь, в учебном процессе, о чем свидетельствуют 11 актов внедрения.

Экономическая значимость заключается в том, что использование интраоперационного ультразвукового исследования при резектоскопической реконструктивной коррекции Т-образной матки позволяет избежать применения лапароскопического контроля, тем самым снизить затраты на стационарное лечение за счет сокращения длительности пребывания пациенток в стационаре, сокращения затрат на лечение. Повышение эффективности проводимых программ ЭКО позволит рационально использовать большой объем бюджетных средств, выделяемых государством ежегодно для решения проблемы бесплодия в качестве первостепенной задачи для воспроизводства здорового поколения.

Социальная значимость проведенного исследования состоит в повышении рождаемости, решении проблем бесплодия.

Разработанные методы диагностики, подтвердившие свою эффективность, реализованы в утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкциях по применению «Метод прогнозирования эффективности имплантации эмбриона при экстракорпоральном оплодотворении» (№ 109-1022 от 23.12.2022) и «Метод ультразвуковой диагностики особенностей полости матки при нарушении репродуктивной функции у женщин» (№167-1221 от 24.12.2021).

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По результатам выполненных исследований опубликовано: 5 статей в научных изданиях, отвечающих требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, общим объемом 3,7 авторских листа (3 статьи – в журналах Республики Беларусь, 2 статьи – в сборниках научных трудов Республики Беларусь); 3 тезиса докладов в материалах научных конференций.

Таким образом, выносимые на защиту положения и выводы диссертации достаточно апробированы и подтверждены публикациями.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Оформление диссертационной работы Турок Инессы Вячеславовны «Прогнозирование имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения на основании ультразвуковых и клинико-anamnestических показателей» соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь. Диссертация написана в традиционном стиле. Разделами научного труда являются: введение, общая характеристика работы, аналитический обзор литературы, три главы с описанием проведенных исследований и полученных результатов, заключение, выводы, список использованных источников, приложений. Диссертация изложена на русском языке, содержит большое количество иллюстраций – 33 рисунка и 31 таблицу. Текст диссертации изложен на 96 страницах компьютерного текста. Во введении обоснована актуальность темы, цель и задачи исследования. Первая глава представляет собой аналитический обзор литературы. Во второй главе представлена информация о материале и методах исследования, описан дизайн исследования. В третьей главе автор описывает оценку анатомических и физиологических ультразвуковых критериев, ассоциированных с имплантацией эмбриона в циклах экстракорпорального оплодотворения, пороговые значения количественных показателей, проводит оценку Т-образной дисморфичной матки. В четвертой описаны клинико-anamnestические факторы, ассоциированные с имплантацией эмбриона. Пятая глава посвящена модели прогнозирования вероятности имплантации эмбриона. Каждая глава завершается краткими выводами, где в сжатой форме обобщен изложенный материал. Заключение представлено в виде выводов и рекомендаций по практическому использованию результатов, которые корректно сформулированы и полностью обоснованы.

Автореферат диссертации соответствует содержанию работы, отражает ее основные результаты, выносимые на защиту.

Принципиальных замечаний, влияющих на положительную оценку диссертации, нет.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Диссертация И.В. Турок является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой. Личный вклад диссертанта заключался в проведении отбора, клиническом и инструментальном обследовании каждой группы пациентов, выполнении статистической обработки полученных данных, интерпретации результатов, их теоретическом обобщении, написании всех разделов работы. Автор самостоятельно провел все ультразвуковые исследования. Соискателем разработана карта обследования, создана компьютерная база данных пациентов, проведена статистическая обработка.

Анализ диссертационной работы, полученных результатов, оценка личного вклада соискателя, объема и содержания научных публикаций, свидетельствует о том, что Турок Инесса Вячеславовна является высококвалифицированным специалистом в своей отрасли и области знаний, а его научная квалификация соответствует искомой ученой степени кандидата медицинских наук.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа 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 завершенным научно-квалификационным исследованием, содержащим новое решение важной научно-практической задачи – повышение эффективности прогнозирования успешности имплантации эмбриона в программах экстракорпорального оплодотворения. По своей актуальности, научной и практической значимости, объему проведенных исследований работа соответствует требованиям п.п. 20, 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», предъявляемых к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Ученая степень кандидата медицинских наук может быть присуждена И.В. Турок за:

1. Детальный анализ количественных и качественных ультразвуковых характеристик органов малого таза, клиничко-анамнестических данных у пациенток, находящихся в программах

экстракорпорального оплодотворения, позволивший установить факторы, ассоциированные с имплантацией эмбриона.

2. Установление факта, что аномалия полости матки, представленная Т-образной дисморфичной маткой, оказывает неблагоприятное влияние на репродукцию и встречается у 6,6 % женщин с неуспешной имплантацией эмбриона, что значимо чаще, чем у женщин с наступившей беременностью ($p=0,045$) и что превышает популяционную частоту (3,2%) в 2 раза. Определение показания для оперативной коррекции – ширины истмического отдела 10,9 мм и менее ($p=0,008$), измеренной в средней трети полости в наиболее узкой ее части между боковыми стенками полости матки.

3. Разработку модели прогнозирования эффективности имплантации эмбриона у пациенток при проведении экстракорпорального оплодотворения, включающей измерение длины матки, визуализацию наличия перистальтики и глубокого инфильтративного эндометриоза, измерение пиковой систолической скорости в маточных артериях. Доказательство высокой общей значимости модели – данные ROC-анализа ($AUC 0,76\pm 0,055$; 95% ДИ 0,67–0,85, $p<0,001$) свидетельствуют о хорошей прогностической способности регрессионной модели, оценка качества приближения полученной статистической модели (omnibus test) показала ее высокую значимость ($\chi^2=29,21$, $p<0,001$).

4. Доказательство эффективности разработанной прогностической модели при внедрении в клиническую практику. В группе пациенток, прошедших процедуру экстракорпорального оплодотворения, эффективность прогнозирования составила 79% при точности предсказания успешного исхода 92% и 69% случаев неуспешного прогноза имплантации эмбриона.

Официальный оппонент

Ректор учреждения образования
«Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
кандидат медицинских наук, доцент



Личную подпись
Чуканова А.Н.
ЗАВЕРЯЮ
СПЕЦИАЛИСТ ПО КАДРАМ
С.А. Шереметина

Чуканов А.Н. Чуканов