ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Рудаковой Елены Борисовны на диссертационную работу Шишкиной Анны Владимировны «Оптимизация прегравидарной подготовки пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и начальным раком эндометрия в анамнезе», представленную к публичной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования

Актуальность данного исследования определяется его важностью как для репродуктивной медицины, так и для решения ряда социальных вопросов. На фоне ухудшающихся показателей демографической ситуации в нашей стране остается не решенной до конца проблема лечения бесплодия, которое касается по данным разных авторов от 17% до 25-35% взрослого населения. Несмотря на широкое внедрение и постоянное совершенствование методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), которые последнее время относят к серьезным возможным инструментам улучшения демографической ситуации, частота наступления беременности после этих программ все еще не превышает 30-40%, при этом до 25-30 % полученных беременностей не доходят до родов. Частично это можно объяснить повышением возраста планирования беременности, связанное с современной тенденцией «отсроченного материнства», которое в свою очередь ассоциируется с более широким распространением соматической патологии, включая метаболические нарушения(ожирение, метаболический синдром), а также снятием в последнее время ряда медицинских ограничений, которые позволяют планировать беременность особым пациенткам с онкопатологией, в том числе получившим органосохраняющее лечение по поводу ранней стадии рака эндометрия . На сегодня рак эндометрия (РЭ) и атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ) являются одними из самых распространенных злокачественных и

предраковых состояний среди женщин большинства развитых стран мира, включая Россию. Такое значимое расширение круга потенциальных родителей должно было бы положительно повлиять на показатели демографической ситуации и значительно улучшить качество жизни пациенток за счет реализации репродуктивной функции. Однако, это пока не совсем так.

Данные литературы свидетельствуют о том, что эффективность программ ВРТ у пациенток с АГЭ и РЭ не достигает среднестатистической, и одной из краеугольных причин недостаточной эффективности реализации репродуктивной функции является частая сопутствующая встречаемость у данной категории пациенток ожирения и компонентов метаболического синдрома. Считается, что именно данные факторы, в большинстве случаев, являются пусковыми для развития патологии эндометрия вплоть до развития рака, и в то же время снижающими частоту наступления беременности и частоту деторождения у женщин с рассматриваемыми заболеваниями, а также влияют на повышение доли ранних репродуктивных потерь.

Так недавними исследованиями доказана высокая корреляция метаболических нарушений не только с онкогенезом, но и со снижением эффективности программ ВРТ, а также с нарушением вынашивания беременностей, наступивших как спонтанно *(Gonnella F. et al., 2024)*, так и в результате ВРТ .Показано ,что состояние эндометрия после органосохраняющего лечения АГЭ и начального РЭ также ухудшает гестационные исходы: доля деторождений колеблется в пределах 11,6-28,0% *(Harrison R.F. et al., 2019; Herrera Cappelletti E. et al., 2022)* на фоне высокой частоты ранних репродуктивных потерь, достигающей 57,9% *(Song W. et al., 2023; De Rocco S. et al., 2022)*. Негативный вклад метаболического неблагополучия подтверждается падением ЧНБ и частоты деторождения у пациенток с РЭ при ИМТ >28 кг/м² до 28,4% и 23,0% соответственно *(Zhao S. et al., 2024)*.

Тем не менее до настоящего времени не достаточно изучена значимость влияния отдельных показателей метаболического профиля на фертильность у этой категории женщин и исходы программ ВРТ; остаются до конца нерешенным вопросы возможности беременности естественным путем , оптимизации прегравидарного этапа и подходов к ведению программ ВРТ, необходимости проведения предимплантационного генетического тестирования(ПГТ) у пациенток после органосохраняющего лечения АГЭ и начального РЭ для повышения эффективности этих программ. Высокая частота сопутствующих дисметаболических расстройств диктует необходимость разработки патогенетически обоснованного алгоритма междисциплинарной подготовки. Этим вопросам и посвящена рецензируемая работа.

Степень достоверности и обоснованность выводов и практических рекомендаций

Обоснованность и достоверность полученных в проведенной работе результатов определяются четкостью сформулированной цели, которая достигается решением 5 задач в рамках проспективного сравнительного исследования с использованием современных лабораторных методов и статистической обработки.

Диссертация выполнена на достаточно высоком методологическом уровне. Всего было обследовано 109 пациенток после консервативного лечения АГЭ и начального РЭ (основная группа). Также в исследование была включена группа контроля, представленная 30-ю пациентками с трубно-перитонеальным фактором бесплодия (ТПФ). Все 109 пациенток были разделены на две группы по тяжести патологии эндометрия (66 с АГЭ и 43 с начальным РЭ). Далее каждая группа была подразделена на 2 подгруппы по методу достижения беременности –достижение беременности естественным путем или в программах ВРТ (ЭКО, перенос размороженных эмбрионов-ПРЭ) с проведением ПГТ. Использованные клинико-лабораторные методы исследования, методики проведения программ ЭКО

и ПРЭ соответствуют современным требованиям клинических рекомендаций «Женское бесплодие» 2021г.,2024г. и приказу МЗ РФ от 31 июля 2020 г. № 803н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению".

В качестве дополнительного обследования оценивались такие показатели, как липидный профиль, включая общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, индекс атерогенности, апоА1, апоВ, наличие/отсутствие лептинрезистентности; показатели углеводного обмена, такие как глюкоза крови и инсулин натощак, HbA1c, индекс Caro, индекс HOMA, ПГТТ с 75 г глюкозы с оценкой по критериям для небеременных; уровень 25 (OH) - витамина D; полиморфизм генов системы гемостаза (активатор ингибитора плазминогена - 1 (PAI-I), фактор фон Виллебранда, фибриноген (коагуляционный фактор 1), фактор коагуляции VII (F7 проконвертин), фактор коагуляции V (F5 фактор Лейдена), полиморфизм гена протромбина, метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR)). Особое внимание было уделено антропометрическим данным пациенток, ИМТ до и после обращения к репродуктологу, окружности талии, наличию экстрагенитальной патологии, такой как СД 1 и 2 типов, инсулинорезистентность, АГ, висцеральное ожирение, метаболический синдром, прочие заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной систем.

Все задачи, поставленные в исследовании, были решены: 1) определена частота встречаемости отклонений в метаболическом статусе у пациенток с АГЭ и начальным РЭ с учетом таких характеристик, как наличие инсулинорезистентности, и связанных с ней нарушений углеводного обмена, а также нарушений липидного профиля, в том числе лептинрезистентности; 2) определена эффективность программ ВРТ у пациенток с АГЭ и начальным РЭ в анамнезе по таким показателям, как частота наступления беременности и частота деторождения, в том числе в зависимости

от наличия отклонений в метаболическом статусе; 3) определена значимость влияния отклонений в метаболическом статусе на долю ранних репродуктивных потерь у пациенток с АГЭ и начальным РЭ в анамнезе; 4) определена целесообразность использования предимплантационного генетического тестирования эмбрионов для данной категории пациенток, в том числе в зависимости от нарушений метаболического статуса, как этапа прегравидарной подготовки; 5) разработан оптимальный алгоритм прегравидарной подготовки у пациенток с АГЭ и начальным РЭ в анамнезе.

Для обработки полученных данных использовались современные инструменты статистического анализа, снижающие субъективность полученных результатов, определяя тем самым их обоснованность и достоверность. Вся информация о пациентках, собранная в рамках исследования, была закодирована и упорядоченно введена в электронную базу данных, разработанную в программе Microsoft Excel для персонального компьютера. Обработка данных проводилась в программе «Statistica-6», включающей все необходимые методы описательной и вариационной статистики, а также с помощью таких онлайн ресурсов статистических методов, как «Statistics Kingdom», «Calculator.iO» и «Neiros». В ходе исследования был проведен анализ как количественных, так и качественных данных. Все количественные данные прошли статистическую обработку с использованием методов вариационного анализа. Качественные данные представлены в виде процентного распределения. Статистическая значимость результатов была подтверждена при уровне $p < 0,05$ (95%). Отношение шансов представлено с 95%-м доверительным интервалом (ДИ).

Научная новизна исследования

В диссертационной работе Шишкиной Анны Владимировны «Оптимизация прегравидарной подготовки пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и начальным раком эндометрия в анамнезе» автором

- проведено комплексное исследование, определившее негативное влияние на исходы программам ВРТ по показателям частоты наступления беременности, частоты деторождения и доли ранних репродуктивных потерь таких метаболических состояний, как инсулинорезистентность, дислипидемия и прочих нарушений углеводного и липидного обмена, в том числе сочетанных, у пациенток с начальным РЭ и АГЭ в анамнезе;

- разработан алгоритм междисциплинарной прегравидарной подготовки пациенток с рассматриваемой патологией, как перед планированием беременности естественным путем, так и в рамках подготовки к реализации программ вспомогательных репродуктивных технологий.

- обоснована необходимость для повышения эффективности программ ВРТ у пациенток с начальным РЭ и АГЭ в анамнезе в сочетании с метаболическими нарушениями проведения сегментированных циклов ЭКО с криоконсервацией полученных эмбрионов с последующей коррекцией метаболического статуса и переносом размороженных эмбрионов (ПРЭ) , а также показана важность проведения предимплантационного генетического тестирования(ПГТ) с учетом наличия метаболических нарушений у пациенток с АГЭ и РЭ в анамнезе.

Практическая значимость исследования

-Исследование диссертанта может внести значимый вклад в решение актуальных вопросов онкофертильности. Полученные данные позволяют определить факторы, влияющие на эффективность достижения беременности у пациенток, перенесших АГЭ и начальный РЭ, спрогнозировать группу риска ранних репродуктивных потерь и низкой частоты деторождения, что демонстрирует необходимость коррекции показателей углеводного и липидного обмена, в том числе сочетанных и повышенного внимания со стороны акушеров-гинекологов первичного

звена, эндокринологов и онкологов, как на этапе подготовки к планированию беременности, так и в ходе проведения программ ВРТ.

- Практические рекомендации исследования могут применяться репродуктологами в целях повышения эффективности реализации репродуктивной функции у пациенток с АГЭ и начальным РЭ в анамнезе. Использование рекомендованных подходов позволяет повысить частоту наступления беременности и деторождения, как естественным путем, так и в рамках применения методов ВРТ, увеличить частоту деторождения, в том числе за счет сокращения доли ранних репродуктивных потерь.

Конкретные рекомендации по использованию результатов диссертационного исследования

Полученные диссертантом результаты исследования могут применяться как теоретическая база для оптимизации и улучшения исходов программ ВРТ и планирования беременности естественным путем у пациенток с АГЭ и начальным РЭ в анамнезе.

Также результаты будут полезны в научно-исследовательской деятельности врачей акушеров-гинекологов.

Предложенный алгоритм прегравидарной подготовки и врачебной тактики при проведении репродуктивных циклов можно рекомендовать как основу для клинических рекомендаций по достижению беременности и деторождения у пациенток с АГЭ и начальным РЭ в анамнезе,внедрение которых в практическую работу врачей- репродуктологов может значительно повысить шансы деторождения у пациенток с АГЭ и начальным РЭ в анамнезе.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, полученные результаты соответствуют области

исследования специальности конкретно пунктам 4 и 5паспорта специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Шишкиной Анны Владимировны написана в традиционной форме и имеет следующую структуру: введение,4 главы собственных исследований- обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования; выводы, практические рекомендации, список использованной литературы. Объем составляет 184 страницы машинописного текста. Работа включает 66 таблиц и 16 иллюстраций. Библиографический указатель включает 132 источника: 29 отечественных и 103 зарубежных авторов.

Во введении обосновывается актуальность диссертационного исследования; формулируется цель и основные задачи работы; описывается предлагаемый автором подход к решению поставленных задач; характеризуется степень новизны полученных результатов и их апробация.

Первая глава(литературный обзор) содержит обзор патогенетических механизмов АГЭ и начального РЭ; влияния ожирения и метаболического синдрома на развитие злокачественной патологии эндометрия; применяемых инновационных подходов к профилактике рецидивов онкологии, ассоциированной с ожирением и метаболическим синдромом; эффективности реализации репродуктивной функции у пациенток с АГЭ и РЭ при сопутствующем метаболическом синдроме.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования, описанию дизайна исследования, этапности, критериям включения в группы в зависимости от наличия в анамнезе АГЭ или начального РЭ. Приведена характеристика пациенток каждой группы, описаны критерии деления пациенток на подгруппы по методу достижения беременности –

достижение беременности естественным путем или в программах ЭКО. Изложены методы исследования и методы статистического анализа.

В третьей главе описаны результаты исследования: детально проанализированы клинико-анамнестические, антропометрические и лабораторные данные пациенток, включенных в исследование. Приведены данные обследования пациенток с АГЭ и начальным РЭ в анамнезе на показатели углеводного и липидного обмена по таким параметрам, как наличие инсулинорезистентности, нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), нарушения гликемии натощак (НГН), сахарного диабета (СД), а также дислипидемии и лептинрезистентности. Проведена оценка эффективности достижения беременности естественным путем и с помощью применения методов ВРТ при наличии и отсутствии дисметаболических отклонений. Проведен сравнительный анализ циклов программ ВРТ у пациенток с сохранением нарушений в метаболическом статусе на фоне проводимой подготовительной терапии, а также при наличии улучшения показателей в результате проводимой терапии по таким показателям, как частота наступления беременности и деторождения, доля ранних репродуктивных потерь, доля эуплоидных эмбрионов при проведении преимплантационного генетического тестирования (ПГТ). Проанализирована частота осложнений беременностей, наступивших в результате программ ВРТ, у пациенток с наличием и отсутствием отклонений в метаболическом статусе.

Четвертая глава содержит обсуждение результатов исследования. В работе автором было показано, что эффективность достижения беременности и частоты деторождения в группе пациенток с АГЭ и начальным РЭ в огромной степени зависит от наличия или отсутствия у пациенток на момент планирования беременности и проведения программ ВРТ нарушений углеводного и липидного обмена, в особенности сочетанных. По полученным данным инсулинорезистентность, нарушение гликемии натощак и нарушение толерантности к глюкозе у пациенток с патологией эндометрия выявлялось гораздо чаще, чем в группе контроля.

Сходная картина наблюдалась при исследовании липидного профиля пациенток, в том числе по показателю лептинрезистентности, в результате которого выявлена значимо более высокая частота нарушений жирового обмена у пациенток с АГЭ и начальным РЭ в сравнении с группой контроля. Оценена корреляция наличия и отсутствия дисметаболических отклонений на момент проведения программ ВРТ с эффективностью по показателям частоты наступления беременности, частоты деторождения и доли ранних репродуктивных потерь. Также автором акцентируется внимание на снижение доли эуплоидных эмбрионов у пациенток с нарушениями в метаболическом статусе, что позволяют сделать вывод о необходимости предлагать пациенткам проведение ПГТ, вне зависимости от возраста, с целью повышения частоты деторождения, а также о безусловной необходимости в проведении тщательной прегравидарной подготовки данной категории пациенток с возможной сегментацией циклов ЭКО. В заключении подводятся основные итоги диссертационного исследования. Выделены ключевые предикторы снижения частоты деторождения. Даны практические рекомендации относительно использования полученных результатов в современных условиях деятельности центров ВРТ. Предложен алгоритм прегравидарной подготовки, актуальный как при планировании беременности естественным путем, так и с помощью применения методов ВРТ.

Диссертация изложена хорошим литературным языком, содержит 6 выводов и 7 практических рекомендаций, которые четко и последовательно вытекают из результатов исследования, полностью отражают содержание диссертации, соответствуют поставленным задачам и определяют положения, выносимые на защиту. Автореферат полностью по своему содержанию соответствует диссертации. Результаты исследования оформлены в 4 печатных работах, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК для публикаций материалов кандидатских диссертаций.

Принципиальных замечаний к работе нет, она заслуживает положительной оценки. Однако в качестве непринципиального замечания следует заметить, что дизайн исследования, представленный на Рис1. не совсем соответствует объему проведенной работы: не показано наличие контрольной группы, не отражены этапы дополнительного обследования, прегравидарной подготовки, различия в ведении репродуктивных циклов в программах ВРТ; хотя в тексте все это подробно описано.

Есть вопрос к диссертанту: на основании чего в практических рекомендациях у Вас отмечена необходимость у пациенток с АГЭ и РЭ в анамнезе проводить ПГТ-а независимо от репродуктивного возраста?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней

Диссертационная работа Шишкиной Анны Владимировны «Оптимизация прегравидарной подготовки пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и начальным раком эндометрия в анамнезе», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология, является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научно-практической задачи для акушерства и гинекологии - повышение эффективности вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и начальным раком эндометрия в анамнезе путем оптимизации методов прегравидарной подготовки и усовершенствования подходов к ведению программ ВРТ.

Диссертационное исследование Шишкиной Анны Владимировны по критериям научной новизны, актуальности, достоверности полученных результатов, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям, установленным пунктом 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением

Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ от 11.09.2021 № 1539), предъявляемых к кандидатским диссертациям. Диссертант Шишкина Анна Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (3.1.4.-Акушерство и гинекология) ,
профессор, заслуженный врач РФ,
врач-консультант отделения вспомогательных
репродуктивных технологий ГБУЗ МО
«Московский областной перинатальный центр»,
профессор кафедры акушерства, гинекологии
и перинатологии медико-биологического
университета инноваций и непрерывного образования
ФГБУ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

/ Рудакова Елена Борисовна /

25.08.2026 г.

Подпись д.м.н. проф. Е.Б. Рудаковой заверяю:

Начальник отдела кадров ГБУЗ МО Московский областной перинатальный центр»

/ Милешникова Татьяна Евгеньевна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной перинатальный центр» (ГБУЗ МО «Московский областной Перинатальный центр»), 143900, Московская область, г. Балашиха, н. Энтузиастов, д.1, тел. +7 (495) 529-50-13, e-mail: mopc02@mail.ru