

## ОТЗЫВ

Официального оппонента, к.м.н., заместителя главного врача Медицинского Центра «Шенгавит», главного акушер-гинеколога г. Еревана на диссертацию Чзмачян Рузанны Арамовны «Эффективность летрозола в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с синдромом поликистозных яичников» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.01 – Акушерство и гинекология.

### Актуальность темы.

Бесплодие, как медико-социальная проблема, продолжает оставаться в центре внимания системы здравоохранения во всем мире. Несмотря на бурное развитие научно-технического прогресса и внедрения в клиническую практику вспомогательных репродуктивных технологий, по оценкам ВОЗ от 48 миллионов пар до 186 миллионов человек во всем мире живут с бесплодием.

Нарушение овуляции – одна из основных причин бесплодия, а синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее частым заболеванием, приводящим к ановуляции. Среди населения в целом, СПКЯ имеет распространенность от 5% до 15% в зависимости от фенотипа, этнической принадлежности и используемой системы классификации.

Стимуляция овуляция - наиболее обоснованный метод лечения данной формы бесплодия. С этой целью с середины XX века применяется кломифенцитрат (КЦ), который на протяжении десятилетий был стандартным препаратом первой линии индукции овуляции у женщин с СПКЯ с 85% частотой достижения овуляции и 35-40% частотой наступления беременности. Это несоответствие между овуляцией и зачатием объясняется периферическим антиэстрогенным действием КЦ на эндометрий и цервикальную слизь. Среди других неблагоприятных эффектов КЦ заслуживают внимание синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ), а также

повышенная частота многоплодных беременностей. Вместе с тем неоспоримы такие его преимущества, как низкая цена, простота применения и доступность.

Другой группой препаратов, применяющихся для индукции овуляции, являются агонисты и антагонисты гонадотропинов, применяющиеся, в основном, в программах вспомогательных репродуктивных технологий, однако их применение ограничено достаточно высокой частотой СГЯ, стоимостью и дискутабельной небезопасностью.

В результате научно-практических изысканий в клиническую практику стал активно внедряться летрозол – препарат, ранее преимущественно применяемый в онкологии. Летрозол, специфический ингибитор ароматазы, снижающий синтез эстрогена, недавно стал рассматриваться как потенциально лучшая альтернатива КЦ. В отличие от КЦ, летрозол не обладает антиэстрогенными свойствами воздействия на эндометрий. Это подтверждается многочисленными исследованиями, свидетельствующими об адекватной толщине эндометрия во время лечения летрозолом. Кроме того, в отличие от КЦ, который накапливается в организме из-за его длительного периода полувыведения (2 недели), летрозол быстро выводится ввиду короткого периода полувыведения (45 ч), что приводит к позднему увеличению циркулирующего эстрогена в фолликулах, тем самым улучшая трансформацию эндометрия с последующим увеличением шансов на беременность. Повышение уровня эстрогена также может привести к сокращению окна ФСГ, имитируя физиологический цикл, с последующей моноовуляцией и меньшим риском многоплодной беременности.

Вместе с тем в литературе продолжают обсуждаться вопросы эффективности, безопасности, выбора оптимальной дозы летрозола для стимуляции овуляции, а также возможностей его сочетания как с КЦ, так и агонистами или антагонистами гонадотропинов.

Таким образом, отсутствие стандартизированных универсальных методов стимуляции овуляции диктует необходимость дальнейших научных поисков. Именно этими соображениями руководствовалась Р.А.Чзмачян, приступая к своим исследованиям.

#### Обоснованность полученных данных.

В диссертации можно выделить две относительно самостоятельные части, органически связанные одна с другой: клиническую и диагностическую, причем первая логически вытекает из второй и базируется на ней.

Работа основана на обследовании 196 бесплодных женщин с синдромом поликистозных яичников, которым была проведена стимуляция овуляции. Полученные результаты исследования рассматривались в параллельном сравнительном сопоставлении с данными всех изучаемых характеристик, клинических проявлений и лабораторных параметров.

Методический уровень работы достаточно высок и разнообразен. Диагноз СПКЯ устанавливался на основании критериев Роттердамского консенсуса (2003 г.), классификация, диагностика и критерии СГЯ проводились согласно рекомендациям Королевского колледжа акушер-гинекологов Великобритании (RCOG). Использован широкий спектр методов исследования: ультразвуковая оценка яичников согласно критериям СКПЯ (определение Международного консенсуса 2015 г.), изучение гормонального статуса обследуемых женщин с определением в крови концентраций фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, свободного тестостерона (Тсв.), прогестерона, 17-ОП, тиреотропного гормона (ТТГ), пролактина, ДГЭА-С, свободного тироксина (Т<sub>4</sub>), антимюллерова гормона (АМГ). Вспомогательные репродуктивные технологии включали внутриматочную инсеминацию (ВМИ), экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО),

интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоидов (ИКСИ), криоконсервацию эмбрионов, перенос размороженных эмбрионов.

Следуя поставленной цели, автор свои исследования проводит в нескольких направлениях: изучает эффективность летрозола при лечении ановуляторного бесплодия у женщин, страдающих СПКЯ; определяет эффективность летрозола при лечении ановуляторного бесплодия при кломифенрезистентных формах СПКЯ; сравнивает эффективность лечения ановуляторных циклов летрозолом и КЦ у пациенток, страдающих СПКЯ, в программах внутриматочной инсеминации (ВМИ); определяет сравнительную эффективность применения ЛТ при монотерапии и в сочетании с гонадотропинам у женщин, страдающих СПКЯ; изучает влияние применения ЛТ в программах ВРТ на эффективность лечения бесплодия, а также надежность процедуры ВРТ, в частности, снижение частоты СГЯ.

На основании обобщения полученных данных автор обосновывает разработку оптимальных схем стимуляции овуляции летрозолом у женщин, страдающих СПКЯ и бесплодием, в программах ВМИ и ЭКО.

Новизна полученных данных и практическое значение работы.

Наибольшую ценность и новизну представляют результаты по определению эффективности летрозола как препарата первой линии при терапии ановуляторной формы бесплодия в популяции армянских женщин, страдающих СПКЯ. Впервые в мире показана роль ЛТ в программах ЭКО в специфической подгруппе женщин, страдающих бесплодием в сочетании с СПКЯ и крайне высоким риском развития СГЯ. В указанной популяции женщин высокого риска определены новые параметры индукции овуляции, изучены основные показатели ЭКО, включая показатели фолликулогенеза, оогенеза, частоты оплодотворения, эмбриогенеза, частоты беременности, родов и осложнений беременности. Впервые в мире предложена схема

индукции овуляции для женщин с особо высоким риском развития СГЯ и показана ее выраженная эффективность.

С практической точки зрения полученные результаты представляют большую ценность: разработаны оптимальные дозы и схемы индукции овуляции летрозолом у женщин, страдающих СПКЯ, что позволяет ввести указанный препарат в схемы лечения бесплодия как препарат выбора индукции овуляции, применимый как в программах ВРТ, так и без них.

Определен эффект летрозола в зависимости от методов индукции овуляции (монотерапия или сочетание летрозола с гонадотропинами), что позволяет начинать стимуляцию овуляции с корректных доз препарата и сократить время терапии. В программах ЭКО применение ЛТ наряду с гонадотропинами позволит снизить общие дозы лекарств, сократит время стимуляции овуляции и частоту побочных эффектов, в том числе такого грозного осложнения, как СГЯ, следовательно, повысит клиническую эффективность, доступность лечения, а также ее надежность.

Диссертация изложена на 118 страницах компьютерного текста, построена по обычному типу, состоит из введения и четырех глав: обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждения; заключения; выводов и практических рекомендаций. Список цитированной литературы содержит 236 источников. Текст проиллюстрирован 4 рисунками и 20 таблицами. Обзор литературы занимает 27 страниц, включает источники последних лет. Содержит критический разбор некоторых работ. Из него логически вытекает цель и задачи исследований автора. Оформление работы хорошее.

Основные положения работы представлены и обсуждены на: Армяно-Американском Всемирном Конгрессе (США, Лос-Анджелес, 3-7 июля 2013г.); 4-ом Международном Медицинском Конгрессе Армении (Армения, Ереван, 2-4 июля 2015г.); Научная неделя 2017 ЕрГМУ (Армения, Ереван, 28 ноября 2017 г.);

Всемирном Конгрессе по Акушерству и Гинекологии (Канада, Торонто, 20-21 сентября 2018 г.).

Основные результаты диссертации отражены в 6 научных статьях, во всех из них - диссертант выступает основным автором.

Принципиальных возражений по существу кандидатской диссертации Чзмачян Р.А. нет. Однако позвольте узнать мнение автора по некоторым вопросам:

1. Поскольку диагноз СПКЯ ставился на основании критериев Роттердамского консенсуса, а по результатам исследований концентрации ДГЭА-С и свободного Т не превышали референтных значений, концентрация же 17-ОНР лишь незначительно превышала их, на чем больше основывалась гиперандрогения: клинических проявлениях или на концентрации гормонов? Проводилась ли терапия гиперандрогении до стимуляции овуляции? Были ли в обследуемом контингенте женщин с СПКЯ пациентки с врожденной дисфункцией коры надпочечников (ВДКН)?

2. Выявлялась ли инсулинорезистентность у обследуемого контингента и, если да, проводилась ли ее коррекция?

3. Есть ли на основании Ваших наблюдений критерии более предпочтительного назначения КЦ?

Сделанные замечания и высказанные пожелания не меняют общего положительного впечатления о работе и не могут изменить ее итоговой оценки.

#### Заключение

Кандидатская диссертация Чзмачян Р.А. «Эффективность летрозола в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с синдромом поликистозных яичников» является законченной научно-исследовательской работой, обосновывает новые подходы в лечение бесплодия и имеет не только научную, но и прикладную значимость. Учитывая актуальность темы, высокий методический

уровень проведенных исследований, ее новизну и практическую ценность, считаю, что работа соответствует всем требованиям ВАК РА, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а Рузанна Арамовна Чзмачян соответствует искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.01 – Акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

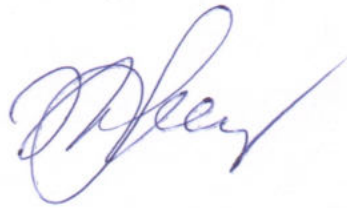
Заместитель главного врача

Медицинского центра «Шенгавит»,

Главный акушер-гинеколог г. Еревана,

К.м.н. (14.00.01 – Акушерство и гинекология)

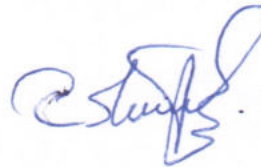
**Варданян Русудан Сергеевна**



Подпись кандидата медицинских наук Варданян Р.С. заверяю



Зав. отделом кадров МЦ «Шенгавит»



Мкртчян Ш.С.