

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Вартаиян Эммы Врановны на диссертацию Лихачевой Виктории
Васильевны «Экстракорпоральное оплодотворение: иммунологические
характеристики различных форм бесплодия и их влияние на исходы
лечения», представленной на соискание ученой степени доктора
медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и
гинекология

Актуальность темы исследования

Актуальность темы исследования диссертационной работы Лихачевой В.В. обусловлена высокой частотой бесплодия в популяции и недостаточной терапевтической эффективностью современных методов его лечения, включая метод экстракорпорального оплодотворения. На сегодняшний день отмечается устойчивая тенденция к увеличению количества проводимых циклов ЭКО во всем мире. Несмотря на усовершенствование подходов к стимуляции яичников, оплодотворению ооцитов, культивированию эмбрионов, применение различных методик подготовки эндометрия частота наступления клинической беременности в программах ЭКО по-прежнему не превышает 38%. И, если в случаях выявления явной причины отрицательного исхода программы ЭКО, у пациентки имеются терапевтические резервы, например, улучшить качественные характеристики и потенциал имплантации эмбрионов с помощью применения донорского биологического материала (ооциты или сперматозоиды донора); при наличии сакто-гидросальпинксов выполнить сальпингоэктомию, при выраженной гипоплазии эндометрия использовать программу суррогатного материнства, то повторяющиеся неудачи имплантации с переносом в здоровый эндометрий эмбрионов

высокого класса качества диктует необходимость поиска других причин, препятствующих имплантации.

В этой связи актуальным представляется поиск иммунологических биомаркёров в составе сыворотки крови, фолликулярной жидкости, пригодных для прогнозирования исхода программы ЭКО в отношении как наступления беременности, так и развития осложнения, являющегося вариантом чрезмерной системной воспалительной реакции на введение хорионического гонадотропина человека – синдрома гиперстимуляции яичников.

С целью повышения эффективности программ ЭКО и устранения риска развития СГЯ рядом авторов предлагается технология «freez all», предполагающая криоконсервацию всех полученных в программе ЭКО эмбрионов с последующей их разморозкой и «отсроченным» переносом в полость матки после устранения иммунологического дисбаланса в организме пациентки, вызванного индукцией суперовуляции. Важно отметить, что такая тактика влечет за собой необоснованные в ряде случаев дополнительные манипуляции на человеческих эмбрионах, их криотравму, потерю времени до зачатия, а также существенное удорожание программы. Таким образом, весьма актуальным является индивидуальный подход к выбору тактики переноса эмбрионов в «свежем» цикле или криоконсервации всех полученных эмбрионов в каждом конкретном случае.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна.

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Лихачевой В.В. обусловлена адекватной программой исследований, современными методами, их объемом, сопоставимостью клинических групп, обеспечивающим статистически значимые положения и заключение.

Автором выполнено комплексное исследование с использованием современных клинических, иммунологических, биохимических, эндоскопических, морфологических, статистических методов. Объем исследований и статистическая обработка материалов с применением методов вариационной статистики, вполне достаточны для получения достоверных выводов и обоснованности практических рекомендаций.

Все применяемые методики научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из задач исследования и материалов диссертации.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна работы заключается в том, что впервые проведено исследование иммунологического и биохимического профиля здоровых фертильных женщин (при бесплодии мужского генеза), а также динамики иммунологических показателей в программе ЭКО у данной категории пациенток, что позволило определить референсные значения данных параметров в регионе.

Кроме того, изучены особенности иммунологического статуса и влияние его на исходы программ ЭКО у инфертильных пациенток с наиболее часто встречающимися формами женского бесплодия: трубно-перитонеальной, эндокринной при таком весьма распространенном заболевании как синдром поликистозных яичников, а также при наружном генитальном эндометриозе 1-2 ст., все чаще выявляемом у наших пациенток.

Полученные сведения позволили выявить основные иммунологические предикторы неэффективности программ ЭКО при переносе в полость матки нативного эмбриона высокого класса качества, а также развития «поздней» формы синдрома гиперстимуляции яичников при синдроме поликистозных яичников, выявление которых является дополнительным показанием для отмены переноса и криоконсервации всех полученных эмбрионов. Такая тактика позволяет избежать развития синдрома гиперстимуляции яичников, а

частота наступления беременности при отсроченном переносе размороженных эмбрионов через 2–3 месяца после проведенной стимуляции яичников позволяет достоверно повысить частоту наступления беременности в группах риска.

В качестве объектов исследования использовалась сыворотка крови и фолликулярная жидкость пациенток в программе ЭКО. Изучаемые показатели в составе сыворотки крови оценивались в динамике у каждой пациентки – перед вступлением в программу ЭКО, затем в день трансвагинальной пункции фолликулов. Разработаны референсные значения изучаемых иммунологических показателей пациенток, участвующих в программе ЭКО. Разработан алгоритм балльной оценки и математическая модель расчета риска отрицательного исхода программы ЭКО у пациенток с бесплодием различного генеза при переносе в полость матки «свежего» эмбриона, а также выявлены субклинические иммунологические предикторы риска развития «поздней» формы синдрома гиперстимуляции яичников, позволяющие выставить дополнительные показания к криоконсервации эмбрионов с последующим переносом их в полость матки после нормализации иммунологического статуса пациенток с целью повышения эффективности и безопасности программ ЭКО. Все исследования автора научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из материалов диссертации.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики

Результаты диссертационного исследования Лихачевой В.В. являются существенным вкладом в изучение нормального иммунного ответа на проводимую индукцию суперовуляции в программах ЭКО, а также в изучение патогенеза иммунной реакции, влекущей за собой грозное осложнение вспомогательных репродуктивных технологий – синдрома гиперстимуляции яичников. Сравнение иммунологических показателей, характеризующих каждую нозологическую единицу, лежащую в основе

инфертильности, с параметрами группы контроля, позволяет составить представление также и о патогенезе этих заболеваний, влиянии особенностей обусловленного ими иммунного статуса на исход программ ЭКО.

Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и имеет значение для решения вопросов выбора тактики переноса эмбрионов в программе ЭКО в «свежем» или «сегментированном» цикле. Для определения этой тактики создан алгоритм, математическая модель и компьютерная программа на основе комплексного клиничко-иммунологического многофакторного исследовательского подхода. Предлагаемые автором методы могут быть использованы для выбора тактики переноса нативного эмбриона или криоконсервации всех полученных эмбрионов не только для повышения эффективности, но и безопасности программ ЭКО при выявлении субклинических предикторов развития «поздней» формы синдрома гиперстимуляции яичников.

Полученные новые данные расширяют представления о патогенетических механизмах имплантации человеческого эмбриона и развитии синдрома гиперстимуляции яичников у пациенток в программах ЭКО и уже активно цитируются в отечественной и зарубежной литературе.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 208 страницах машинописного текста, иллюстрирована 41 таблицами и 48 рисунками, содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 5 глав, отражающих собственные результаты, заключение и выводы. Список использованной литературы содержит 322 наименования, из них: 123 отечественных и 199 иностранных источников. Анализ 322 литературных источника позволил автору обосновать актуальность выбранной темы, необходимую этапность проведенных исследований, правильность в выборе использованных методов, четко сформулировать цель и задачи. Положения, выносимые на защиту, отражают суть проделанной работы.

Научная новизна и практическая значимость работы не вызывает сомнений. В работе использованы современные клинические, иммунологические, биохимические, морфологические, статистические методы. Проведен математический анализ с использованием метода математической логистической регрессии с построением моделей результативности программ ЭКО.

В литературном обзоре (1 глава) автор осветил существующие в настоящее время современные теории о патогенезе заболеваний, лежащих в основе infertility женщин, роли стероидных гормонов, их рецепторов, сигнальных путей в имплантации человеческого эмбриона в программах ЭКО с переносом в полость матки «свежего» или размороженного эмбриона. Заканчивается обзор подробным анализом современной тактики ведения при бесплодии, вызванного различными заболеваниями органов малого таза у женщин и обозначением нерешенных вопросов. Автор глубоко изучил проблему, хорошо понимает суть изучаемой темы, подчеркивает ее разноплановость и важность как для практического здравоохранения, так и для решения социальных проблем, связанных с демографической ситуацией в России и мире.

Глава 2 содержит дизайн исследования, подробное описание групп обследованных женщин и описание принципов их выбора, а также методов исследования. Ретроспективно обработано 3.969 медицинских карт о проведенных циклах ЭКО, что позволило выявить клинические предикторы отрицательных результатов программ ЭКО в регионе. 317 пациенток дали согласие на проведение полного объема клинико-лабораторной и научно-исследовательской работы с использованием сыворотки крови и фолликулярной жидкости, полученных до и во время проведения процедуры ЭКО. Большой объем исследований и поэтапность работы были необходимы для понимания патогенетических механизмов для разработки персонализированного подхода к различным клиническим вариантам заболеваний, лежащих в основе infertility женщины, определения

динамики иммунологических показателей в ответ на индукцию суперовуляции в программе ЭКО и оценке ее влияния на исход данной программы относительно факта наступления беременности и развития СГЯ, что в свою очередь позволило расширить показания для криоконсервации и «отсроченного» переноса эмбрионов. В своей работе автор использует стандартные сертифицированные клинико-лабораторные методы.

В главе 3 представлены результаты проспективного исследования в оценке системного и локального иммунологического профиля здоровых фертильных небеременных женщин в сравнении с инфертильными пациентками с бесплодием мужского генеза, продемонстрирована идентичность полученных значений в данных группах, что явилось основанием для выделения пациенток с мужским генезом бесплодия в группу контроля.

В главе 4 описаны результаты проспективного исследования в изучении некоторых регуляторно-транспортных белков в сыворотке крови и фолликулярной жидкости инфертильных женщин при трубно-перитонеальном бесплодии. Установлена зависимость частоты наступления беременности в программах ЭКО в этой группе женщин от иммунологического статуса пациенток, обусловленного выраженностью воспаления в малом тазу, а также выделены иммунологические предикторы исхода программ ЭКО при трубно-перитонеальном бесплодии.

В главе 5 представлены результаты проспективного исследования в изучении ряда регуляторно-транспортных белков и цитокинов у инфертильных пациенток с синдромом поликистозных яичников, показана зависимость данных показателей от количественных характеристик фолликулогенеза и применяемого триггера финального созревания ооцитов, выделены предикторы отрицательного результата программ ЭКО и «поздней» формы синдрома гиперстимуляции яичников.

В главе 6 отражены особенности иммунологического статуса и динамики его в программе ЭКО пациенток с наружным генитальным эндометриозом 1-2 степени с оценкой влияния их на исход данных программ.

Глава 7 посвящена математическому анализу клиничко-анамнестических и иммунологических данных, а также созданию математического алгоритма риска отрицательного исхода программы ЭКО с учетом нозологической формы заболевания, лежащего в основе инфертильности в каждом конкретном случае. С использованием метода логистической регрессии построены модели и выявлены значимые прогностические предикторы отрицательного исхода программы ЭКО. В завершении главы приводится дифференциально-диагностический и лечебно-тактический алгоритм, позволяющий выбрать тактику переноса эмбриона в «свежем» цикле или применить метод криоконсервации и «отсроченного» эмбриотрансфера после нивелирования иммунологического дисбаланса, вызванного индукцией суперовуляции в программе ЭКО, дабы избежать неудачу имплантации в «свежем» цикле и развитие «поздней» формы СГЯ.

В главе 8 («Заключение») автор обсуждает полученные результаты, обосновывает их научную новизну и практическую значимость, предлагает свое видение роли изученных показателей в патогенетических механизмах имплантации человеческого эмбриона и развитии опасного для жизни пациентки синдрома гиперстимуляции яичников в программах ЭКО.

Выводы отражают научную новизну и основные результаты исследования. Полученные результаты соответствуют поставленным задачам.

По содержанию и оформлению диссертации замечаний нет.

По материалам диссертации опубликовано 24 научных работ, из них 10 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, включая 4 с индексом международного цитирования SCOPUS, получены 7 патентов на изобретение, 1 программа для ЭВМ, что является достаточным для

отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. После представления диссертации к официальной защите автором дополнительно опубликовано 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ, а также получено еще 2 свидетельства от интеллектуальной собственности, что свидетельствует о продолжающейся активной исследовательской работе диссертантки и отражает её хороший научный потенциал.

При работе с данной диссертацией у официального оппонента возник вопрос: почему из множества иммунологических параметров автор выбрал именно ряд представленных иммуно-регуляторных белков и цитокинов? На данный вопрос до официальной защиты диссертации был получен исчерпывающий ответ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Лихачевой Виктории Васильевны «Экстракорпоральное оплодотворение: иммунологические характеристики различных форм бесплодия и их влияние на исходы лечения» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение крупной научной проблемы акушерства и гинекологии – повышение эффективности и безопасности метода экстракорпорального оплодотворения у пациенток с бесплодием различного генеза, что имеет важное значение для акушерства и гинекологии, репродуктологии.

Диссертация Лихачевой В.В. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 28.08.2017 г. №1024) предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а

автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор *Вартамян Эмма Врамовна*
(специальность: 14.01.01 – Акушерство и гинекология)

Подпись д.м.н., профессора *Вартамян Э.В.*

Исполняющий обязанности

по научной работе

«Российский университет дружбы народов»

Минобрнауки РФ

доктор философских наук *Серикович*

117198, Москва, ул. Миклухо

Телефон: 8 (495) 434-53-00;

E-mail: rector@rudn.ru

21.04.2020 г.