

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Гзгзяна Александра Мкртчичевича 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

Диссертационная работа Лихачевой В.В. выполнена на весьма актуальную тему. Это объясняется медицинской, социальной и демографической значимостью бесплодия, имеющего довольно высокую распространенность в мире (до 15–17% супружеских пар детородного возраста), а также бурным развитием в последнее время вспомогательных репродуктивных технологий, эффективность которых не превышает 40% даже при применении экстракорпорального оплодотворения – наиболее высокотехнологичного из всех методов вспомогательной репродукции. Не вызывает сомнения взаимосвязь иммунологического статуса пациентки и результативности метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), что отражено в весьма многочисленных исследованиях, но сведения эти крайне скудны и неоднозначны. Кроме того, не определены нормативные значения показателей иммунологического профиля фертильных женщин и отличительные особенности такового у инфертильных пациенток с различным генезом бесплодия. В доступной литературе нет данных о том, как меняется иммунологический статус женщин в программе ЭКО и есть ли понятие «нормы» при этом, имеются ли какие-либо иммунологические критерии, позволяющие прогнозировать отрицательный исход данных

программ у каждой конкретной пациентки и индивидуализировать дальнейшую тактику ведения относительно продолжения лечебного цикла или витрификации эмбрионов. Кроме того, отсутствуют данные, позволяющие прогнозировать развитие грозного осложнения этой процедуры – синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), являющегося не чем иным, как чрезмерно выраженной формой системной воспалительной реакции организма на стимуляцию яичников, особенно его «поздней» формы, которая имеет место при уже развившейся беременности, когда перенос эмбрионов был осуществлен в отсутствие классических клинических предикторов СГЯ и развитие этого осложнения является неожиданным для врача.

Относительно умеренный терапевтический потенциал метода экстракорпорального оплодотворения, а также то, что в ряде случаев он является единственной причиной индукции танатогенеза, связанного с синдромом гиперстимуляции яичников соматически здоровой женщины, планирующей стать матерью, определяет актуальность настоящего исследования, направленного на повышение эффективности и безопасности метода экстракорпорального оплодотворения.

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

Достаточный объем клинического материала (проведен ретроспективный анализ около 4.000 циклов ЭКО и проспективное исследование 317 циклов с углубленным иммунологическим обследованием пациенток), сопоставимость групп включенных пациентов, продуманный дизайн исследования, а также применение современных лабораторно-инструментальных методов оценки исследуемых параметров, обеспечивающих статистически значимые положения и заключение, определяют обоснованность всех научных положений, сформулированных в диссертации Лихачевой В.В.

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

Объем исследований, а также использование методов вариационной статистики при проведении статистической обработки материалов, достаточны для получения достоверных выводов и обоснованности практических рекомендаций.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна проведенного исследования очевидна. Автором впервые определены средние и диапазон референсных значений изучаемых иммуно-регуляторных белков и цитокинов у здоровых женщин, а также их отличительные особенности у пациенток с наиболее распространенными формами бесплодия (трубно-перитонеальной, эндокринной при синдроме поликистозных яичников и ассоциированной с малыми формами наружного генитального эндометриоза).

Показана взаимосвязь некоторых иммунологических «сдвигов» в процессе стимуляции яичников с отрицательным исходом программы ЭКО и развитием «поздней» формы синдрома гиперстимуляции яичников, что позволило автору сформулировать дополнительные показания к криоконсервации эмбрионов, дабы избежать этих нежелательных последствий.

Обоснованность тактики криоконсервации эмбрионов в группах риска отрицательного исхода программ ЭКО, рассчитанных с помощью разработанной компьютерной программы, доказана достоверно более высокой частотой наступления беременности у этих пациенток в последующих криоциклах, проведенных через 2-3 месяца после стимуляции яичников.

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

Диссертационная работа Лихачевой В.В. является серьезным вкладом в науку и практику, выполнена на высоком научно-методическом уровне и имеет значение для решения актуальных проблем акушерства и гинекологии, репродуктологии.

Результаты данного исследования позволили определить значения некоторых иммуно-регуляторных белков и цитокинов у здоровых фертильных небеременных пациенток в возрасте до 35 лет с сохраненным овариальным резервом и инфертильных пациенток с различными заболеваниями органов малого таза (воспалительно-деструктивными, синдромом поликистозных яичников и малыми формами наружного генитального эндометриоза), что позволяет расширить представления о патогенезе этих заболеваний и, возможно, в будущем даст ключ к разработке новых стратегий в их лечении.

Кроме того, продемонстрирована динамика исследованных иммунологических показателей в ответ на стимуляцию яичников и введение триггера финального созревания ооцитов как у здоровых женщин (с бесплодием мужского генеза), так и у инфертильных пациенток с трубно-перитонеальным, эндокринным и эндометриоз-ассоциированным бесплодием с оценкой влияния этих параметров на результативность программы ЭКО.

Получение иммунологических показателей, имеющих предикторное значение в отрицательном исходе программы ЭКО в «свежем» цикле и/или развитии «поздней» формы синдрома гиперстимуляции яичников диктует необходимость сегментации цикла с криоконсервацией и отсроченным переносом эмбрионов после нивелирования иммунологического дисбаланса, вызванного проведенной индукцией суперовуляции. Такая тактика позволяет добиться увеличения частоты наступления беременности в группах риска отрицательного исхода программы ЭКО и минимизировать риски развития опасного для жизни синдрома гиперстимуляции яичников.

Оценка содержания диссертации

Диссертация написана в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, глав о материалах и методах, результатах собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Текст работы изложен на 208 машинописных страницах. Материалы исследования представлены в 41 таблице и иллюстрированы 48 рисунками. Список литературы содержит 322 наименования, из них 123 отечественных и 199 иностранных источников, что вполне достаточно для составления полного представления о предмете исследования, а также определения цели и задач данной работы.

Вводная часть работы представлена достаточно лаконично, в ней диссертант обосновывает актуальность проведенного исследования, его новизну и практическую значимость. Цель работы сформулирована кратко и точно, а задачи адекватно раскрывают суть проводимых исследований в рамках заданной цели. Положения, выносимые на защиту, отражают содержание проделанной работы.

1 глава (обзор литературы) отражает современные представления о распространенности и структуре бесплодия в мире, а также сообщения об изменениях иммунологического статуса пациенток при бесплодии, ассоциированном с воспалительными и невоспалительными заболеваниями женской половой сферы. Для большинства акушеров-гинекологов-репродуктологов эти сведения недостаточно известны и могут представлять немалый интерес в качестве необходимой справочной информации. К несомненным достоинствам этого раздела можно отнести хороший литературный стиль и использование относительно «свежей» литературы, включая последние пять лет.

2 глава («Материалы и методы исследования») написана подробно, всесторонне освещая объект и дизайн исследования, способ формирования и характеристику групп, комплекс методов, примененных для решения поставленных задач. Статистическая обработка материала проводилась с

помощью общепринятых сертифицированных методик параметрического и непараметрического анализа, что не позволяет усомниться в достоверности результатов. В работе использованы современное оборудование и сертифицированные наборы реактивов, а также контрольных материалов. Все это позволяет прийти к заключению о высоком уровне достоверности полученных материалов, а также о хорошей профессиональной подготовке ее автора.

В 3 главе автор детально описывает полученные данные иммунологического обследования здоровых фертильных небеременных женщин, сопоставляя их с аналогичными значениями здоровых пациенток, принимающих участие в программе ЭКО в связи с мужским бесплодием. На основании этих данных определен диапазон нормативных значений ряда изучаемых регуляторно-транспортных белков и цитокинов в сыворотке крови и фолликулярной жидкости для здоровых фертильных женщин в возрасте до 35 лет с сохраненным овариальным резервом и нормальная динамика их в процессе проведения этапов программы ЭКО.

В 4 главе проведен углубленный анализ иммунологического профиля пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием в зависимости от степени выраженности воспалительно-деструктивных изменений органов малого таза и влияние его на исход программы ЭКО. Убедительно показано снижение частоты наступления беременности при трубно-перитонеальном бесплодии, ассоциированном с адгезивным пельвиоперитонитом, хроническим эндометритом, сакто- и гидросальпинксами. Выявлены предикторы отрицательного исхода программы ЭКО при переносе в полость матки нативного эмбриона.

5 глава посвящена подробному описанию иммунологического профиля пациенток с эндокринным бесплодием на фоне синдрома поликистозных яичников (СПЯ), изменения иммунологических параметров в программе ЭКО в зависимости от количественных характеристик фолликулогенеза, а также при использовании разных методов триджерринга финального

созревания ооцитов: стандартной методики препаратом хорионического гонадотропина человека, и при замене триггера на агонист-гонадотропин-рилизинг-гормон с целью профилактики синдрома гиперстимуляции яичников при росте более 19 фолликулов. Установлены отличия иммунологического статуса пациенток с СПЯ от пациенток группы контроля, а также отличительные особенности в подгруппах с различным видом триггера овуляции, выявлены предикторы отрицательного исхода программы ЭКО и «поздней» формы синдрома гиперстимуляции яичников.

6 глава посвящена исследованию особенностей иммунологического статуса инфертильных пациенток с наружным генитальным эндометриозом 1-2 степени, а также взаимосвязь его с исходами программ ЭКО с определением критических значений альбумина сыворотки крови при отрицательном их исходе.

7 глава посвящена построению алгоритма и математической модели расчета результативности программ ЭКО с учетом клинко-иммунологического статуса женщины. Обработка клинических и иммунологических показателей в данной программе в конечном итоге помогает персонифицировать подход к тактике выбора метода криоконсервации и «отсроченного» переноса эмбрионов в каждом конкретном клиническом случае.

В главе 8 («Заключение») автор интерпретирует полученные результаты с учетом мирового опыта в данных вопросах и предлагает концептуальную модель прогнозирования исходов программ ЭКО.

Выводы отражают научную новизну и основные результаты исследований.

По содержанию и оформлению диссертационной работы замечаний нет.

Материалы диссертационного исследования отражены автором в 24 опубликованных научных работах, из них 10 статей в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ, 7 патентах на изобретение, 1 программе

для ЭВМ, что в полном объеме отражает основные научные положения диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

В ходе анализа данной работы возник вопрос: в построении математической модели результативности программ ЭКО автор использует в том числе клинические предикторы, выявленные при ретроспективном анализе 3.969 амбулаторных карт, это характеризует огромный объем проведенной работы. В самой диссертации данный материал представлен весьма лаконично. Опубликован ли где-то более подробный анализ данных циклов ЭКО? На заданный вопрос получен исчерпывающий ответ до защиты диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все вышесказанное позволяет заключить, что диссертация Лихачевой Виктории Васильевны «Экстракорпоральное оплодотворение: иммунологические характеристики различных форм бесплодия и их влияние на исходы лечения» является завершенной научно-квалификационной работой, которая на основании выполненных автором исследований содержит решение крупной научной проблемы акушерства и гинекологии – повышение эффективности и безопасности метода экстракорпорального оплодотворения у инфертильных пациенток с различными формами бесплодия, что имеет важное значение для акушерства и гинекологии, репродуктологии.

По глубине проведенных исследований, новизне полученных результатов, теоретической и практической значимости диссертационная работа 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 28.08.2017г. № 1024) предъявляемым к

диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а автор достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Руководитель отделения вспомогательных репродуктивных технологий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор Гзгзян Александр Мкртичевич

(специальность: 14.01.01

Акушерство и гинекология)

Подпись д.м.н., профессора Гзгзяна А.М. завердо

Ученый секретарь ФГБУ «ИИРА»

институт акушерства, гинекологии и репродуктологии

им. Д.О. Отта» Минобрнауки России

кандидат медицинских наук Роман Викторович

199034, Санкт-Петербург

Менделеевская линия,

Телефон: 8(812) 325-3253

E-mail: iagmail@ott.ru

08.04.2020.