

ОТЗЫВ
на автореферат диссертации Лихачевой Виктории Васильевны на тему:
**«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**

Диссертационное исследование Лихачевой В.В. выполнено на весьма актуальную тему, что обусловлено медицинской, социальной и демографической значимостью бесплодия, распространенность которого достигает 15–17% среди супружеских пар детородного возраста. Бурное развитие в последние годы вспомогательных репродуктивных технологий тем не менее не позволяет достичь высокой эффективности даже при использовании наиболее высокотехнологичного из них – метода экстракорпорального оплодотворения (не более 40% на одну предпринятую попытку).

Не вызывает сомнения влияние иммунологического статуса пациентки на результативность метода ЭКО и развитие ятрогенного осложнения – синдрома гиперстимуляции яичников, что отражено в весьма многочисленных исследованиях, но сведения эти неоднозначны. Кроме того, в доступной литературе нет сведений о нормативных значениях показателей иммунологического профиля фертильных и инфертильных женщин с разными формами бесплодия, об изменениях его в процессе проведения индукции суперовуляции и влиянии этих изменений на исход программы ЭКО.

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.

Автором определены средние и диапазон референсных значений изучаемых иммуно-регуляторных белков и цитокинов у здоровых женщин, а

также отличительные особенности изучаемых показателей 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.

Объем исследований, сопоставимость групп, включенных пациентов, продуманный дизайн исследования, применение современных лабораторно-инструментальных методов оценки исследуемых параметров, а также использование методов вариационной статистики при проведении статистической обработки материалов, достаточны для получения достоверных выводов и обоснованности практических рекомендаций.

Материалы диссертации изложены в 24 научных публикациях, из которых 10 статей опубликовано в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки, что является достаточным для соискания ученой степени доктора медицинских наук. Кроме того, по результатам исследования получено 7 патентов на изобретение и 1 программа для ЭВМ.

Выводы исследования сформулированы четко и объективно, соответствуют поставленным цели и задачам.

Замечаний к автореферату диссертации нет.

Диссертационная работа Лихачевой Виктории Васильевны на тему: «Экстракорпоральное оплодотворение: иммунологические характеристики

различных форм бесплодия и их влияние на исходы лечения» является завершенным научно-квалификационным исследованием, которое содержит новое решение актуальной проблемы акушерства и гинекологии, репродуктологии – повышение эффективности и безопасности метода экстракорпорального оплодотворения путем прогнозирования отрицательного исхода программы ЭКО и развития «поздней» формы синдрома гиперстимуляции яичников. Выявление иммунологических предикторов данных исходов позволяет расширить показания к криоконсервации эмбрионов, полученных в программе ЭКО, с отсроченным переносом их в полость матки. Такая тактика позволяет повысить частоту наступления беременности в группах риска отрицательного исхода программы ЭКО и избежать развития «поздней» формы синдрома гиперстимуляции яичников при эндокринном бесплодии, что имеет существенное значение для практического здравоохранения.

Диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а автор достойна присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Главный научный сотрудник

Заведующая отделением вспомогательных репродуктивных
технологий Федерального государственного бюджетного

учреждения

ительский институт

охраны

й Федерации

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Башмакова Надежда Васильевна

доктор

заряю:

(специальности)

«М» Тараканова Ольга Николаевна
71-87-78; e-mail: bashmakovanv@niiomm.ru

и гинекологии

Подпись

Начальник

620028, г. Екатеринбург

29.04.

+ 195

105 -

ОТЗЫВ
на автореферат диссертации Лихачевой Виктории Васильевны на тему:
«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 диссертационного исследования Лихачевой В.В. обусловлена высокой востребованностью в современном мире программ вспомогательной репродукции с целью преодоления бесплодия. Несмотря на то, что метод экстракорпорального оплодотворения является наиболее эффективным из них, тем не менее частота наступления беременности на один лечебный цикл не превышает 33–38%. Наиболее вероятными причинами отсутствия имплантации эмбрионов в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) являются анеуплоидии, частота которых напрямую зависит от возраста пациентки, а также патологические изменения эндометрия, ведущие к нарушению его рецептивности. Применение таких высокотехнологичных подходов в программах ЭКО как предимплантационное генетическое тестирование эмбрионов, диагностика «окна имплантации» у каждой конкретной пациентки, способствуют повышению результативности данных программ до 50–76%, однако не гарантируют 100% положительный результат лечения, а также не исключает риск повторяющихся неудач имплантации у одной и той же пациентки. Данный факт актуализирует дальнейший поиск причин неудачных исходов программ ЭКО, среди которых несомненный интерес представляет исследование влияния иммунного профиля пациентки, изменения которого опосредованы конкретным заболеванием, определяющим состояние инфертности, а также применением гонадотропинов с целью стимуляции яичников.

В литературе имеется ряд работ, демонстрирующих взаимосвязь различных иммунологических параметров сыворотки крови, фолликулярной и перитонеальной жидкостей, промывной жидкости эндометрия с исходами программ ЭКО, однако данные эти несколько противоречивы и не всегда

однозначны. Кроме того, в доступной литературе отсутствуют данные о закономерных физиологических изменениях иммунологического статуса пациенток в программах ЭКО в процессе индукции суперовуляции, а также предикторной роли их относительно наступления беременности.

Особая роль отводится поиску предикторов развития такого серьезного осложнения программы ЭКО, как синдром гиперстимуляции яичников, а именно его «поздней» формы, которую практически невозможно прогнозировать при отсутствии «классических» клинических предикторов, и очень трудно контролировать, когда она уже развилась с наступлением долгожданной беременности. В основе развития данного осложнения лежит чрезмерно выраженная системная воспалительная реакция организма в ответ на применение препаратов, стимулирующих рост фолликулов и созревание ооцитов в программах ЭКО, которая резко усугубляется при наступлении беременности. Выявление доклинических лабораторных предикторов «поздней» формы синдрома гиперстимуляции яичников, диктующих необходимость изменения лечебной тактики в сторону витрификации всех эмбрионов, позволит избежать развития этого грозного осложнения программ ЭКО.

Для выявления клинических предикторов отрицательного исхода программы ЭКО в «свежем» цикле автором проведен глубокий ретроспективный анализ исходов 3.969 циклов. Проспективное исследование проведено с участием 317 пациенток, которым дополнительно выполнялся анализ иммунологического состава сыворотки крови и фолликулярной жидкости. Полученные данные сравнивали с референсными значениями изучаемых показателей, разработанными путём обследования здоровых женщин с мужским генезом бесплодия, а также сопоставляли с исходами программ ЭКО. Результаты проведенного анализа легли в основу построения математической модели расчета риска отрицательного исхода программы ЭКО в «свежем» цикле с разработкой компьютерной программы. Кроме того, определены иммунологические предикторы развития «поздней» формы

синдрома гиперстимуляции яичников у инфертильных женщин с эндокринным фактором бесплодия при СПЯ.

Выявленные клинические и иммунологические предикторы позволяют с высокой долей вероятности (до 72–97%) прогнозировать неудачу имплантации эмбрионов и развитие «поздней» формы синдрома гиперстимуляции яичников в лечебном цикле. В этом случае автор рекомендует криоконсервацию всех полученных в программе ЭКО эмбрионов с последующим отсроченным их переносом в полость матки через 2–3 месяца. Такая тактика позволяет избежать развития «поздней» формы синдрома гиперстимуляции яичников и повысить частоту наступления беременности в выделенных группах риска на 26 - 33%

Достоверность выводов и обоснованность практических рекомендаций подтверждается объемом проведенного исследования, сопоставимостью групп обследованных пациентов, продуманным дизайном исследования, использованием современных лабораторно-инструментальных методов оценки исследуемых параметров, а также использованием методов вариационной статистики при проведении статистической обработки материалов.

По материалам диссертации опубликовано 24 научных труда, из которых 10 статей в изданиях, рекомендованных высшей аттестационной комиссией Минобрнауки, что является достаточным для соискания ученой степени доктора медицинских наук. Кроме того, по результатам исследования получено 7 патентов на изобретение и 1 программа для ЭВМ.

Выводы диссертационного исследования сформулированы объективно и четко, соответствуют поставленным цели и задачам.

Принципиальных замечаний к автореферату диссертации нет.

Диссертационная работа Лихачевой Виктории Васильевны на тему: «Экстракорпоральное оплодотворение: иммунологические характеристики различных форм бесплодия и их влияние на исходы лечения» является завершенным научно-квалификационным исследованием, которое содержит новое решение актуальной проблемы акушерства и гинекологии, репродуктологии – повышение эффективности и безопасности метода

экстракорпорального оплодотворения путем выявления клинико-иммунологических предикторов отрицательных исходов программ ЭКО и развития «поздней» формы синдрома гиперстимуляции яичников, расширяющих показания к криоконсервации всех полученных эмбрионов с отсроченным их переносом в полость матки, что имеет важное значение для практического здравоохранения.

Диссертационная работа Лихачевой В.В. соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а автор достойна присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Профессор кафедры акушерства и гинекологии
с курсом ДПО Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Алтайский государ
чий
медицинский университет» Министерст
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, доцент
(специальность: 14.01.01
– Акушерство и гинекология)

Подпись д.м.н., доц. Яворской Светланы Дмитриевны
Секретарь Ученого совета АГМУ
Минздрава России
Кандидат медицинских

Светлана Дмитриевна

Михайлова

656019, Алтайский край,
г. Барнаул, ул. Фомина, 154
телефон: 8(3852)566-946
E-mail: rector@agmu.ru

27.04.2020 -

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
**«Кемеровский государственный
медицинский университет»**
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а
тел./факс (9-3842) – 73-1856
e-mail: kemsma@kemsma.ru
ИНН 4206007720, КПП 420501001
ОКПО 01963077, ОГРН 1024200713514

«УТВЕРЖДАЮ»

29 « 04 2020 г. № 332

+ 19 6

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Лихачевой Виктории Васильевны на тему
«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

Несмотря на значительный прорыв в области репродуктивной медицины с внедрением метода экстракорпорального оплодотворения до сих пор весьма актуальными остаются вопросы эффективности и безопасности данного метода. Связано это с относительно умеренным терапевтическим его потенциалом (не более 50–76 % на одну предпринятую попытку при переносе эуплоидных эмбрионов), а также сохраняющимся риском развития характерных для данного метода осложнений, таких, например, синдром гиперстимуляции яичников, имеющий место до 0,5 % случаев. Неудачи имплантации при исключении влияния генетического и эндометриального факторов позволяют предположить зависимость результата программы ЭКО от иммунологического статуса пациентки. Несмотря на многочисленные работы по анализу влияния различных иммунологических показателей в

составе биологических жидкостей (сыворотка крови, фолликулярная жидкость, промывная жидкость эндометрия) на эффективность программ ЭКО, выводы их порой неоднозначны. Кроме того, отсутствуют данные о нормальных, физиологических изменениях иммунологического статуса пациенток в программах ЭКО в процессе индукции суперовуляции и прогностической роли его в отношении наступления беременности. Причиной развития синдрома гиперстимуляции яичников у пациенток с введением хорионического гонадотропина человека в качестве триггера финального созревания ооцитов в литературных источниках представлен сосудисто-эндотелиальный фактор роста VEGF, однако, не определены его критические значения, на которые можно было бы опираться при выборе тактики криоконсервации эмбрионов с целью профилактики этого грозного осложнения.

Таким образом, определение референсных значений иммунологических показателей в программах ЭКО, а также их отличительные особенности при различных заболеваниях, обуславливающих инфертальность женщин с расчетом рисков неудачного исхода программы ЭКО для каждой конкретной пациентки весьма актуально. Помимо этого, весьма важным является выявление прогностических маркеров «поздней» формы синдрома гиперстимуляции яичников, в основе развития которой лежит чрезмерная системная воспалительная реакция организма женщины.

В данной работе автором определены референсные иммунологические показатели в сыворотке крови и фолликулярной жидкости, рассчитанные при обследовании здоровых женщин, участвующих в программе ЭКО при наличии мужского фактора бесплодия. Определены иммунологические характеристики, отличающие инфертильных женщин при наиболее распространенных причинах женского бесплодия (трубно-перитонеальном, эндокринном на фоне СПЯ и ассоциированным с малыми формами наружного генитального эндометриоза) от здоровых. Выявлены закономерности динамического изменения иммунологических параметров в

программе ЭКО как у здоровых, так и инфертильных женщин с оценкой влияния их на исход программ ЭКО. Для определения наиболее оптимальной тактики создан алгоритм, математическая модель и компьютерная программа, основанная на комплексном клинико-иммунологическом многофакторном исследовательском подходе. Предлагаемые автором методы могут быть использованы для выбора тактики эмбриотрансфера в «свежем» или «сегментированном» цикле для повышения эффективности и безопасности программ ЭКО.

Обоснованность научных положений и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации Лихачевой В.В. обусловлена адекватным объемом и полнотой исследований, продуманным дизайном, применением современных методов, обеспечивающим статистически значимые положения и заключение.

Диссертация изложена на 208 страницах машинописного текста, иллюстрирована 41 таблицей и 48 рисунками, содержит стандартные разделы (введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 5 глав, отражающих собственные результаты, обсуждение полученных результатов, заключение и выводы). Список использованной литературы содержит 322 наименования, из них: 123 отечественных и 199 иностранных источников, что позволило автору составить полное представление от предмете исследования, формулировке цели и задач данной работы.

По материалам диссертации опубликовано 24 научных работы, из которых 10 статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки, что является вполне достаточным для соискания ученой степени доктора медицинских наук. Получено 7 патентов на изобретение и 1 программа для ЭВМ.

Принципиальных замечаний к автореферату диссертации нет.

Диссертационная работа Лихачевой Виктории Васильевны на тему: «Экстракорпоральное оплодотворение: иммунологические характеристики различных форм бесплодия и их влияние на исходы лечения» является

завершенным научно-квалификационным исследованием, которое содержит новое решение актуальной научно-практической проблемы акушерства и гинекологии, репродуктологии – повышение эффективности и безопасности метода экстракорпорального оплодотворения путем выявления клинико-иммунологических предикторов неудач имплантации эмбрионов и развития «поздней» формы синдрома гиперстимуляции яичников в программах ЭКО, расширяющих показания к криоконсервации всех полученных эмбрионов с отсроченным их переносом в полость матки, что имеет важное значение для практического здравоохранения и соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 28.08.2017 г. №1024, от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а автор достойна присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Профессор кафедры акушерства и гинекологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Кемеровский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, доцент,
доктор медицинских наук
(специальность 14.01.01 – Акушерство
и гинекология)

Подпись д.м.н., доцента Н.
ученый секретарь ФГБОУ
Минздрава России
доктор медицины
650056, г. Кемерово
ул. Воровского, 1
Телефон: 8-912-123-45-67
E-mail: kew@mail.ru