

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Аллы Станиславовны Калугиной на диссертационную работу Мартыновой Марии Валерьевны на тему «Роль программирования индуцированного цикла в повышении эффективности лечения бесплодия в протоколах с антагонистами гонадотропин релизинг-гормона», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность исследования

Диссертационная работа Мартыновой Марии Валерьевны посвящена актуальной в настоящее время проблеме – поиску путей повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Несмотря на значительные достижения в лечении бесплодия с использованием протоколов с антагонистами ГнРГ, лимитирующим фактором при применении данных протоколов является зачастую отсутствие оптимальных условий для стимуляции яичников. В настоящее время существует множество методов, которые позволяют синхронизировать пул антральных фолликулов и, тем самым, увеличивать число получаемых ооцитов. Самыми перспективными из них являются: введение комбинированных оральных контрацептивов (КОК), препаратов эстрадиола в лютеиновой фазе предшествующего цикла, а также антГнРГ до начала стимуляции функции яичников гонадотропинами.

Также для достижения большей частоты наступления беременности необходимо определить время максимальной рецептивности эндометрия для проведения переноса эмбрионов (ПЭ). Методы, существующие на сегодняшний день, инвазивны и неприемлемы в лечебном цикле. Изучение цитокинового профиля цервикальной слизи позволяет косвенно оценить изменения, происходящие в эндометрии в динамике после гормонального программирования протоколов с антГнРГ без отмены ПЭ.

Цель исследования сформулирована автором четко и состоит в оптимизации лечения бесплодия в программах ЭКО в протоколе с антагонистами гонадотропин релизинг-гормона путем программирования индуцированного цикла с

использованием комбинированных оральных контрацептивов, эстрогенов и антагонистов гонадотропин релизинг-гормона.

Поставленные задачи, решение которых проводилось на современном доказательном уровне, полностью вытекают из ее цели и позволяют выявить критерии, определяющие целесообразность проведения предварительной гормональной подготовки.

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

Работа Мартыновой Марии Валерьевны основана на достаточном клиническом материале; методический уровень проведенного обследования соответствует современным требованиям; использование пакета прикладных программ «IBM SPSS Statistics 22.0» позволило получить достоверные результаты.

В работе представлены данные обследования и лечения 210 пациенток. Все пациентки поделены на 4 группы в зависимости от применяемой предварительной подготовки. Автором были изучены данные анамнестического, лабораторного и инструментального исследования в когортах выделенных групп пациенток. Был выполнен сравнительный анализ параметров стимуляции функции яичников, фолликулогенеза и эхографических характеристик толщины и структуры эндометрия, оо- и эмбриогенеза, а также характеристик исходов программ ЭКО в исследуемых группах. Проведен анализ содержания цитокинов в цервикальной слизи на протяжении лютеиновой фазы в лечебном цикле.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы Мартыновой Марии Валерьевны логично вытекают из результатов проведенного исследования, имеют хорошую доказательную базу и подтверждают основные положения, выносимые на защиту.

Научная новизна работы состоит в том, что на основании результатов проведенного исследования в сравнительном аспекте изучены особенности гормонального профиля индуцированных циклов, параметров фолликуло-, оо- и

эмбриогенеза в протоколах с антГнРГ после использования разных схем предварительной гормональной подготовки, оценено влияние различных методов программирования индуцированного цикла на уровень провоспалительных цитокинов, проангиогенных факторов, хемокинов, факторов роста в цервикальной слизи в динамике лютеиновой фазы индуцированного цикла, представлена сравнительная оценка эффективности программ ЭКО при различных вариантах программирования индуцированного цикла в протоколах с антГнРГ.

Практическая значимость работы

По результатам исследования показана возможность синхронизации фолликулярного пула к началу стимуляции функции яичников путем гормональной подготовки различными методами перед вступлением в протокол с антГнРГ. Доказано отсутствие негативного влияния на фолликуло-, оо- и эмбриогенез, а также влияния на длительность стимуляции и суммарное потребление гонадотропинов при использовании различных методов программирования начала цикла. На основании сравнительной оценки уровней цитокинов в цервикальной слизи в динамике лютеиновой фазы определено влияние изучаемых методов подготовки на эндометрий, а также определена целесообразность ПЭ в лечебном цикле в зависимости от применяемого метода предварительной подготовки. На основании ROC-анализа определены пороговые значения концентраций цитокинов в цервикальной слизи, позволяющие прогнозировать вероятность наступления беременности. Разработан алгоритм дифференцированного подхода к программированию индуцированного цикла в протоколах с антГнРГ.

Марией Валерьевной показано, что разработанный алгоритм для пациенток с нормальным овариальным резервом, нуждающихся в программировании цикла ЭКО, позволяет индивидуально решать вопрос о целесообразности проведения переноса эмбриона в полость матки в данном лечебном цикле и достоверно увеличить эффективность программ ЭКО.

Апробация работы и внедрение ее результатов в клиническую практику отвечают требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Основные положения, выводы, практические рекомендации внедрены в практическую деятельность 1-го гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 4 – в рецензируемых ВАК научных изданиях.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа построена по классическому типу, изложена на 127 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждение, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 21 таблицами и 10 рисунками.

Во введении убедительно показана актуальность выбранной темы исследования. Тщательный анализ 202 литературных источников позволил автору логично обосновать цель и задачи исследования. В литературном обзоре отражены современные данные о стимуляции яичников в протоколе с анТГнРГ, особенностях применения различных предварительных подготовок в программах ВРТ и детально изучен вопрос о иммунологических маркерах рецептивности эндометрия. Данный раздел работы свидетельствует о научной зрелости диссертанта.

В главе «Материалы и методы исследования» автором описаны критерии включения и исключения в исследуемые группы, дизайн исследования, план обследования пациенток, представлена подробная информация по схемам стимуляции функции яичников, по используемым в работе лабораторным и инструментальным методам исследования, в том числе исследование концентрации цитокинов в цервикальной слизи при помощи мультиплексного анализа.

В главе «Результаты собственных исследований» описана клинико-лабораторная характеристика пациенток, приведены результаты сравнительного анализа данных в исследуемых группах, которые подкреплены современными методами статистического анализа и иллюстрированы достаточным количеством таблиц и рисунков. Проанализированы и сопоставлены параметры протоколов стимуляции функции яичников, динамика уровней стероидных гормонов в течение стимуляции функции яичников, характеристики оогенеза и раннего эмбриогенеза в исследуемых группах, а также представлены исходы программ ЭКО после применения различных предварительных подготовок. Представлены данные анализа уровней цитокинов в цервикальной слизи со дня ТВП до дня ПЭ.

Все главы подробно характеризуют объем изученного материала; представлен весь комплекс использованных методов исследований, позволивших автору адекватно и грамотно решить поставленные задачи.

В главе «Обсуждение полученных результатов» данные настоящего исследования подробно проанализированы и сопоставлены с результатами других исследований в этой области, объективно отражают весь спектр проведенных исследований, подводят итоги.

В списке литературы содержится достаточное количество литературных источников, из которых 14 отечественных и 188 зарубежных. Выводы, практические рекомендации и содержание автореферата соответствуют основным положениям диссертационной работы. Результаты исследования отражены в 7 научных публикациях, 4 из которых в изданиях, рекомендованных ВАК. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из вышеизложенного, можно сделать заключение, что диссертационная работа Мартыновой Марии Валерьевны на тему: «Роль программирования индуцированного цикла в повышении эффективности лечения бесплодия в протоколах с антагонистами гонадотропин релизинг-гормона», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержатся

новые решения актуальной задачи – оптимизация лечения бесплодия в программах ЭКО в протоколе с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона путем программирования индуцированного цикла с использованием комбинированных оральных контрацептивов, эстрогенов и антагонистов гонадотропин рилизинг-гормона.

По объему проведенного исследования научной новизне, достоверности, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Мартыновой Марии Валерьевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры акушерства, гинекологии
и неонатологии лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова» Минздрава
доктор медицинских наук, доцент
197022, г. Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д. 6, стр.8
тел.: 8(812) 338-78-53

Станиславовна Калугина

Подпись д.м.н. А.С. Калугиной «заверяю»
Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Минздрава России, профессор

Владимир Иванович Беженарь

«28» 09 2020 г.