



«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГАОУ ВО РНИМУ

им.Н.И. Пирогова"

Минздрава России

С.А.Лукиянов

2020 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертационной работы 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

В настоящее время ограничивающим фактором начала стимуляции суперовуляции в протоколе с антагонистами гонадотропин релизинг-гормонам (ГнРГ) является отсутствие оптимальных условий, одно из которых это отсутствие синхронного, гомогенного фолликулярного пула.

Несмотря на значительные достижения в лечении бесплодия с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий, успех программы ЭКО по-прежнему зависит от протокола стимуляции суперовуляции и получения достаточного количества качественных ооцитов. Вместе с тем, в настоящее время нет единого представления о применяемых предварительных подготовках и их влиянии на фолликуло-, оо- и эмбриогенез. В связи с этим большие усилия исследователей и врачей-репродуктологов направлены на оптимизацию стандартных протоколов индукции суперовуляции для лечения женщин. Одним из них является программирование индуцированного цикла с использованием комбинированных оральных контрацептивов (КОК), эстрогенов и антагонистов ГнРГ.

Вместе с отбором эмбрионов хорошего качества, в лечебном цикле необходимо определить время максимальной рецептивности эндометрия для проведения переноса эмбрионов (ПЭ) в полость матки с целью достижения максимальной частоты имплантации и наступления беременности.

Известно, что широко используемая биопсия эндометрия нецелесообразна в лечебном цикле ввиду травмы эндометрия, что также может быть причиной низкого уровня имплантации. В ряде работ было отмечено, что некоторые цитокины, присутствующие в биоптате эндометрия, также присутствуют в цервикальной слизи, но в меньших концентрациях. Данные проведенных на сегодняшний день исследований свидетельствуют о том, что цитокиновый профиль цервикальной слизи может быть использован для оценки функции эндометрия. Однако, работ, посвященных изучению рецептивных свойств эндометрия методом определения концентраций цитокинов цервикальной слизи в научном мире представлено не достаточно. Все вышеизложенное и определило актуальность исследования.

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 определить целесообразность различных схем подготовки по различным схемам у пациенток-нормореспондеров.

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 «SPSS Statistics 22.0», позволили получить достоверные результаты.

В работе представлены данные обследования и лечения 210 пациенток. Пациентки были рандомизированы на четыре группы: I группа – 53 пациентки, получавшие КОК в режиме 14 дней со второго дня менструального цикла; II группа – 52 пациентки, которые получали эстрадиола валерат с 21-25 дня предыдущего цикла перед стимуляцией функции яичников по протоколу с антГнРГ в течение 6-10 дней с отменой их за день до начала стимуляции функции яичников; III группа – 52 женщины, получавшие антГнРГ в раннюю фолликулярную фазу в течение 3 дней со 2 дня цикла с последующим переходом к стимуляции функции яичников гонадотропинами по протоколу с антГнРГ с 5 дня цикла; IV группу (контрольную) составили 53 женщины, не получавшие предварительную подготовку, стимуляция функции яичников в которой проводилась по стандартному протоколу.

Автором изучены данные анамнестического, лабораторного и инструментального исследования пациенток. Был выполнен сравнительный анализ параметров стимуляции суперовуляции, гормонального профиля в лечебных циклах, параметров оогенеза и эмбриогенеза, а также характеристик исходов программ ЭКО/ICSI в исследуемых группах. Проводился анализ концентрации цитокинов в цервикальной слизи на протяжении лютеиновой фазы индуцированного цикла.

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

Научная новизна и теоретическая значимость работы состоят в том, что на основании результатов проведенного исследования представлена и обоснована целесообразность проведения предварительной подготовки к программе ЭКО/ICSI. Диссертантом прослежена взаимосвязь значимого снижения уровня факторов роста и хемокинов, таких как VEGF, FGF и GM-CSF, с применением КОК в качестве предварительной подготовки с частотой наступления

беременности. Установлен вклад уровня VEGF в день ТВП с чувствительностью 72 % и специфичностью 70%, FGF в день ТВП с чувствительностью 86% и специфичностью 60% , GM-CSF в день ТВП с чувствительностью 75% и специфичностью 68%, IL-6 в день ПЭ с чувствительностью 82 % и специфичностью 71%, LIF в день ПЭ с чувствительностью 98% и специфичностью 60% как прогностический критерий вероятности наступления беременности в протоколах ВРТ и индивидуально решать вопрос о целесообразности проведения переноса эмбриона в полость матки в данном лечебном цикле.

Практическая значимость работы

На основании проведенного исследования определена целесообразность использования гормональной подготовки для формирования большего синхронного пула антральных фолликулов к началу стимуляции. Марией Валерьевной показано, что разработанный алгоритм персонифицированного ведения пациенток с нормальным овариальным резервом, нуждающихся в программировании цикла ЭКО, сопровождается тенденцией к увеличению частоты наступления беременности.

Апробация работы и внедрение ее результатов в 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, трех глав, посвященных описанию материалов и методов исследования, результатам

собственных исследований и их обсуждению, 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 предварительных подготовках, стимуляции функции яичников в протоколе с анГнРГ, а также о тактике ведения пациенток в программах ВРТ. Кроме того, представлены данные об оценке цитокинового профиля в цервикальной слизи как методе оценки 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 используемым в работе лабораторным и инструментальным методам исследования, по схемам стимуляции суперовуляции, а также по подготовке и проведению анализа уровня цитокинов в цервикальной слизи.

В главе «Результаты собственных исследований» описана клинко-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 суперовуляции, характеристики гормонального профиля стимулированного цикла, оогенеза и раннего эмбриогенеза в исследуемых группах, а также представлены исходы программ ЭКО. Представлены данные анализа уровня 29 цитокинов цервикальной слизи в протоколах стимуляции суперовуляции в лютеиновой фазе стимулированного цикла.

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, подведены 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

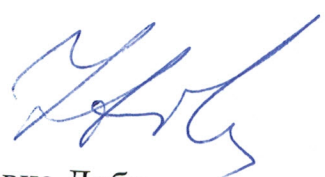
Диссертационная работа Мартыновой М.В. является законченным научно-квалификационным трудом, содержит новое решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для акушерства и гинекологии.

Диссертационная работа Мартыновой Марии Валерьевны на тему «Роль программирования индуцированного цикла в повышении эффективности лечения бесплодия в протоколах с антагонистами гонадотропин релизинг-гормона» полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени

кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Мартыновой М.В. на тему: «Роль программирования индуцированного цикла в повышении эффективности лечения бесплодия в протоколах с антагонистами гонадотропин релизинг-гормона», обсужден и утвержден на заседании кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 2 от «22» сентября 2020 г.)

Заведующая кафедрой акушерства
и гинекологии лечебного факультета
ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор


Юлия Эдуардовна Доброхотова

Подпись д.м.н., профессора Юлии Эдуардовны Доброхотовой «заверяю»

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

к.м.н. доцент



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава
здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1
Тел.: +7 (495) 434-14-22
e-mail: uchsovet@rsmu.ru