

ОТЗЫВ

Председателя диссертационного совета на диссертацию Нгуен Конг Туан на тему «Повышение эффективности программ ВРТ у пациентов с прогнозируемым субоптимальным ответом путем применения рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора» представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы диссертационного исследования

Одной из актуальных проблем современной репродуктивной медицины и вспомогательных репродуктивных технологий, в частности, является достаточно высокая частота сниженного ответа яичников пациенток с бесплодием на проводимую стимуляцию препаратами гонадотропинов в ходе программ ВРТ. Эти клинические случаи объединены понятиями «слабый» и «субоптимальный» ответ, в зависимости от количества получаемых ооцитов. Несмотря на то, что встречаемость субоптимального ответа яичников достаточно высокая (около 40%), в отличии от пациенток со слабым и избыточным ответом, характеристики программ ЭКО/ИКСИ у женщин с субоптимальным ответом на КОС малоизучены и обычно рассматриваются вместе с показателями у женщин, имеющих нормальный ответ. Однако, имеются результаты исследований, имеющие высокую степень доказательности, свидетельствующие о том, что эффективность протоколов ЭКО/ИКСИ у больных с субоптимальным ответом существенно ниже, чем у пациенток с нормальным ответом яичников.

В последние десятилетия исследователи во всем мире активно изучают роль Г-КСФ в репродуктивной медицине. Существуют литературные данные о том, что Г-КСФ участвует в регуляции функции женской репродуктивной системы. Имеются данные нескольких когортных исследований, отражающие положительный эффект применения препаратов Г-КСФ в качестве

адьювантной терапии при лечении бесплодия методами вспомогательной репродукции в определенных группах пациентов с бесплодием: при гипоплазии эндометрия, а также при повторных неудачах ЭКО. Однако, до сих пор не проводились исследования, направленные на изучение эффективности Г-КСФ в протоколах ЭКО/ИКСИ у женщин с прогнозируемым субоптимальным ответом на КОС.

Исходя из приведенных выше аргументов и современного состояния проблемы преодоления бесплодия, представленное диссертационное исследование выглядит актуальным и перспективным.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов, и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором диссертационного исследования впервые разработана шкала прогнозирования развития субоптимального ответа на контролирующую овариальную стимуляцию на основе комплексной оценки основных предиктивных факторов. Статистически достоверная положительная корреляционная связь между содержанием Г-КСФ в сыворотке крови и фолликулярной жидкости и числом полученных ооцитов позволила установить позитивный регулирующий эффект Г-КСФ в процессе фолликулогенеза у пациенток с прогнозируемым субоптимальным ответом.

Соискателем впервые выполнено исследование эффективности ежедневного подкожного применения Г-КСФ с первого дня стимуляции до дня диагностики беременности путем определения уровня ХГЧ в крови женщин с прогнозируемым субоптимальным ответом яичников. Полученные автором результаты показали, что подкожное введение препарата рекомбинантного Г-КСФ в качестве адьювантной терапии при проведении стимуляции овуляции в программах ВРТ улучшает и ответную реакцию яичников на стимуляцию гонадотропинами и общую клиническую результативность протоколов ЭКО/ИКСИ у данной когорты пациенток.

Практическая значимость работы

В результате проведенного исследования сформулированы клинические рекомендации по ведению пациенток с прогнозируемым субоптимальным ответом на контролируруемую овариальную стимуляцию. Автором разработан алгоритм оптимизации лечения бесплодия методом ЭКО/ИКСИ с использованием авторского способа прогнозирования развития субоптимального ответа, протокола контролируемой овариальной стимуляции с применением Г-КСФ, а также метода прогнозирования эффективности программ ВРТ у пациенток с предполагаемым субоптимальным ответом.

Разработанный клинический подход внедрен в практику работы отдела вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» и учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов

Объем диссертационной работы представляется достаточным для получения статически значимых данных, а методологическая часть соответствует основным требованиям к научному исследованию. В ретроспективное исследование включено 706 пациенток (2 группы) и в проспективное – 102 пациентки (2 группы). Методы исследования соответствуют поставленным задачам, информативны и дополняют друг друга. Обработка полученных данных выполнялась с использованием современных методов статистического анализа, а полученные результаты наглядно представлены в виде таблиц и рисунков. Научные выводы сформулированы в соответствии с поставленными в ходе исследования задачами, их обоснованность не вызывает сомнений.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 132 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, введения, литературного обзора, глав с описанием материалов и методов исследования, результатов исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 15 отечественных и 220 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 24 рисунками и 23 таблицами. Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК, тест работы также представлен в англоязычном варианте.

Введение посвящено актуальности темы диссертационной работы, из нее логично вытекает цель исследования. Задачи исследования соответствуют поставленной цели. Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, а также основные положения, выносимые на защиту четко отражены и соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатской диссертации.

Первая глава диссертационной работы представляет собой обзор литературы, построенный на глубоком анализе отечественных и зарубежных источников. В данной главе дано подробное описание понятия субоптимального ответа яичников на стимуляцию овуляции гонадотропинами с возможными факторами риска и предполагаемыми подходами к его преодолению, а также роли Г-КСФ в репродуктивной медицине.

Вторая глава диссертации содержит описание материалов и методов исследования. Лаконично представлен дизайн исследования, отражены критерии включения и исключения. Для решения поставленных задач использованы современные методы исследования.

Третья глава содержит результаты собственных исследований соискателя. В ретроспективном исследовании автором проведен сравнительный анализ между субоптимальным и нормальным ответом яичников и выявлены значимые предиктивные факторы развития субоптимального ответа, а также основные характеристики протоколов ЭКО/ИКСИ с субоптимальной ответной реакцией на овариальную

стимуляцию. В проспективной части исследования проведен детальный сравнительный анализ данных, полученных на всех этапах программ ВРТ у пациенток с прогнозируемым субоптимальным ответом в группе, получавших Г-КСФ в качестве адъювантной терапии и в группе сравнения, получавших стандартную стимуляцию овуляции в программе ВРТ. Более того, автором определены факторы, значимо влияющие на результативность ЭКО, а также разработан способ прогнозирования клинической эффективности программ ВРТ у данной когорты больных на основе оценки содержания Г-КСФ в сыворотке крови и фолликулярной жидкости в сочетании с морфологическими характеристиками эмбрионов.

В четвертой главе проведено обобщение полученных результатов и сопоставление их с данными мировой литературы, их подробный анализ и обсуждение.

Выводы диссертационного исследования логически обоснованы и соответствуют поставленной цели и задачам. Практические рекомендации актуальны и вытекают из содержания работы. Достоверность полученных результатов, обоснованность и логичность выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений.

Список литературы и его оформление соответствуют требованиям, предъявляемым ВАК.

Рекомендации по использованию результатов исследования

Полученные результаты диссертационного исследования могут быть использованы в работе врачей клиник и отделений вспомогательных репродуктивных технологий, а также для дальнейших научных исследований в области репродуктивной медицины.

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В целом работа заслуживает положительной оценки.

Заключение

Представленная диссертация является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных исследований разработан метод прогнозирования субоптимального ответа яичников на стимулирующее действие препаратов гонадотропинов в программах ВРТ, а также определен алгоритм оптимизации лечения бесплодия методом ЭКО/ИКСИ у женщин с риском развития субоптимального ответа на контролируруемую овариальную стимуляцию.

Диссертация Нгуен Конг Туан на тему «Повышение эффективности программ ВРТ у пациентов с прогнозируемым субоптимальным ответом путем применения рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете» соискатель Нгуен Конг Туан заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не установлены.

Председатель диссертационного совета,
д.м.н., доцент кафедры акушерства,
гинекологии и репродуктологии СПбГУ,
заместитель главного врача по онкологии
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ

Э.В. Комличенко

