

ОТЗЫВ

члена 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

Результатом применения ЭКО в качестве лечения бесплодия в последние десятилетия стало рождение нескольких миллионов детей. Известно, что на результативность программ ЭКО влияет много различных факторов. Одним из важнейших факторов является характеристика ответной реакции яичников на стимуляции овуляции, определенная по количеству полученных ооцитов. У некоторых женщин, несмотря на проведение контролируемой овариальной стимуляции высокими дозами, удается получить лишь небольшое количество ооцитов, что сопряжено с низкой частотой наступления клинической беременности и рождения живых новорожденных. Среди женщин, проходящих лечение бесплодия методом ЭКО, встречаемость пациенток с субоптимальным ответом яичников на стимуляцию оказалась достаточно высокой и составляет 43,3% по данным Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA). Однако, в отличии от ситуации со слабым ответом яичников, существует очень мало исследований, направленных на определение факторов риска и способов прогнозирования развития субоптимального ответа, также отсутствуют общепринятые критерии диагностики субоптимального ответа на контролируемую овариальную стимуляцию в протоколах ЭКО/ИКСИ.

В последние десятилетия во многих научно-исследовательских работах доказано, что применение рекомбинантного гранулоцитарного

колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) оказывает положительное влияние на репродуктивную функцию женского организма и позволяет повысить эффективность программ ВРТ в преодолении бесплодия. Существуют данные о том, что применение препаратов Г-КСФ у пациенток с тонким эндометрием или повторными неудачами имплантации улучшает эффективность протоколов ЭКО/ИКСИ. Более того, роль Г-КСФ в фолликулогенезе также была подтверждена в некоторых исследованиях.

Учитывая вышесказанное, автор поставил перед собой цель повысить эффективность программ ВРТ у пациенток с прогнозируемым субоптимальным ответом на контролируруемую овариальную стимуляцию (КОС) путем применения препаратов Г-КСФ. Таким образом, диссертационная работа Нгуен Конг Туан, несомненно представляется актуальной.

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

Научные положения диссертации обоснованы, их новизна неоспорима. Научная новизна исследования состоит в выявлении достоверной корреляционной связи между концентрацией Г-КСФ в сыворотке крови и фолликулярной жидкости с общим количеством полученных ооцитов, а также количеством зрелых ооцитов, что подтверждает позитивный эффект Г-КСФ в процессе фолликулогенеза у пациенток с прогнозируемым субоптимальным ответом.

На основании проведенного исследования определены основные факторы риска развития субоптимального ответа на контролируруемую овариальную стимуляцию: возраст пациенток ≥ 35 лет; наличие субоптимального ответа в анамнезе; операции на органах малого таза; число антральных фолликулов < 10 ; концентрация антимюллерова гормона в сыворотке крови $< 2,56$ нг/мл; концентрация ФСГ в сыворотке крови $\geq 8,71$

МЕ/л. Доказано, что применение препаратов рекомбинантного Г-КСФ в протоколах стимуляции суперовуляции повышает эффективность проведенных программ ЭКО/ИКСИ у больных, имеющих факторы риска развития субоптимального ответа на КОС гонадотропинами.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Теоретическая и практическая значимость работы не вызывают сомнения. Разработан персонифицированный подход к преодолению бесплодия у пациенток с прогнозируемым субоптимальным ответом на контролируемую овариальную стимуляцию путем применения препаратов Г-КСФ, что способствует повышению эффективности контролируемой овариальной стимуляции, эмбриологических данных и клинической результативности лечения. На основании проведенного диссертационного исследования разработан новый способ прогнозирования развития субоптимального ответа на КОС в программах ЭКО/ИКСИ (патент № RU 2774145 С1 от 15.06.2022 г.).

На основе метода логистической регрессии и алгоритма Байесовского усреднения моделей разработан простой способ прогнозирования наступления клинической беременности у пациенток с прогнозируемым субоптимальным ответом на основе оценки отношения уровней Г-КСФ в фолликулярной жидкости и в сыворотке крови и морфологической оценки эмбрионов.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов

Проведен анализ достаточного количество обследованных пациенток. Достоверность результатов исследования обусловлена адекватной статической обработкой полученных данных с применением современных методов статистического анализа.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 132 страницах машинописного текста. Состоит из оглавления, введения, литературного обзора, глав с описанием материалов и методов исследования, результатов исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списков сокращений и литературы. Работа иллюстрирована 24 рисунками и 23 таблицами. Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК.

Во введении освещена актуальность исследования, сформулированы цель и задачи диссертационной работы, научная новизна и практическая значимость. Отражены положения, выносимые на защиту, а также личный вклад автора.

Первая глава диссертационной работы представляет собой обзор литературы по изучаемой теме. Проведенный анализ данных литературы обосновывает актуальность данного научного исследования. Детально проанализированы возможные факторы риска развития субоптимального ответа на контролируемую овариальную стимуляцию и методы их преодоления. Оценено влияние Г-КСФ на репродуктивную систему женщин, его роль в лечении бесплодия методом ЭКО в различных когортах пациенток.

Во второй главе диссертационного исследования представлено описание материалов и методов исследования. В ней подробно представлена методология исследования, клинико-anamnestический, гормональный, эхографический и микроскопический методы. В ретроспективное исследование включены 706 пациенток: 488 пациентов с субоптимальным ответом и 218 с нормальным ответом на КОС. Дизайн исследования представлен четко с конкретным определением критериев включения/исключения, а также дозы и режима применения препаратов в качестве адьювантной терапии. В исследование было включено 102 пациентки с прогнозируемым субоптимальным ответом на КОС, которые проходили лечение бесплодия в отделении вспомогательных

репродуктивных технологий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» в период с 2019 г по 2021 г. Производилась простая рандомизация в отношении 1:2. Основную группу составили 34 пациентки с прогнозируемым субоптимальным ответом, контролируемая овариальная стимуляция у которых проводилась рекомбинантными и/или мочевыми гонадотропинами в протоколе с антагонистами ГнРГ с применением препаратов рекомбинантного Г-КСФ. В группу сравнения вошли 68 больных с прогнозируемым субоптимальным ответом, контролируемая овариальная стимуляция у которых проводилась рекомбинантными и/или мочевыми гонадотропинами в протоколе с антагонистами ГнРГ без использования препаратов рекомбинантного Г-КСФ.

В третьей главе представлены результаты исследования. Автором описаны полученные клинико-anamнестические данные, результаты лабораторных методов исследования, а также подробно изложены показатели эффективности контролируемой овариальной стимуляции, эмбриологического этапа и результативности программ ВРТ в ретроспективном и проспективном исследованиях.

Проведены межгрупповой сравнительный анализ и корреляционная взаимосвязь с использованием современных статистических методов обработки, обнаружены значимые факторы риска развития субоптимального ответа, основные характеристики проколов ЭКО/ИКСИ с субоптимальным ответом, а также положительный эффект подкожного применения Г-КСФ у пациенток с прогнозируемым субоптимальным ответом. Автором диссертационного исследования разработаны методы прогнозирования развития субоптимального ответа и определения эффективности программ ЭКО у пациенток с предполагаемым субоптимальным ответом на контролируемую овариальную стимуляцию.

В четвертой главе представлен глубокий анализ и интерпретация полученных результатов в сопоставлении с данными литературы.

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.

Член диссертационного совета

профессор РАН, д.м.н., профессор, руководитель
отдела гинекологии и эндокринологии
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,
заведующий гинекологическим отделением II,
руководитель центра «Диагностика и лечение эндометриоза»,
специальность 3.1.4. Акушерство и гинекология

 Ярмолинская
Мария Игоревна

Подпись профессора РАН, доктора медицинских наук, профессора
Ярмолинской М.И.

«заверяю»

Ученый секретарь
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,
кандидат медицинских наук





Пачулия
Ольга Владимировна

«17»_октября_2022_года

199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3;
+7 (812) 679-55-51,
iagmail@ott.ru