

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры последипломного образования и семейной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Давидян Лианы Юрьевны по диссертации Зазулиной Яны Александровны «Выявление и коррекция управляемых клинических предикторов результативности метода экстракорпорального оплодотворения», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология

Актуальность выполненного исследования

Диссертационная работа Я.А. Зазулиной посвящена проблеме оптимизации тактики раннего выявления и коррекции управляемых факторов риска неблагоприятного исхода программ ЭКО в лечении супружеского бесплодия. Актуальность проведенного исследования не вызывает сомнения, поскольку, несмотря на значительный прогресс медицины, тенденции к снижению частоты бесплодных браков не наблюдается. Несомненно, использование вспомогательных репродуктивных технологий расширило возможности терапии бесплодных супружеских пар. Вместе с тем, недостаточная эффективность используемых программ восстановления фертильности обуславливает необходимость поиска новых подходов к повышению результативности используемых методик.

Одним из перспективных направлений повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий является персонализация оценки прогностически неблагоприятных факторов риска на этапе прегравидарной подготовки супружеской пары. В связи с изложенным разработка новых возможностей прогнозирования и оценки результативности метода ЭКО, как наиболее часто используемой вспомогательной репродуктивной технологии, имеет большое значение для практического здравоохранения и определяет цель диссертационного исследования.

« 9 » ЛИСТОВ	Вл. № 46 « 3 » 04 2017
«Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации	
Тел./факс: 8 (846) 333-29-76	

Научная новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Автором предложена система этапного прогнозирования результативности метода ЭКО и ПЭ, позволяющая осуществлять персонафицированное сопровождение пациентов групп высокого риска неудачного исхода программы. Диссертантом разработан способ определения амилолитической активности отделяемого влагалища, позволяющий исследовать потенциал колонизационной резистентности репродуктивного тракта женщины, обоснована эффективность применения пребиотика из растительных моносахаридов с целью профилактики дисбиоза влагалища в программе ЭКО и ПЭ. Автором разработан алгоритм повышения результативности ЭКО и ПЭ, включающий персонафицированную диагностику и коррекцию латентного дефицита железа у пациентки на этапе прегравидарной подготовки, а также мониторинг и коррекцию состояния микроценоза влагалища в программе ЭКО и ПЭ.

В процессе выполнения работы диссертантом установлено, что к значимым прогностическим факторам успешности проведения ЭКО и ПЭ следует относить возраст пациентки, наличие в анамнезе женщины самопроизвольной беременности и родов живым плодом, передне-задний размер матки, наличие седловидной матки, уровень антимюллера гормона, наличие бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, наличие тромбофилии, латентного дефицита железа, совпадение более двух локусов системы HLA в супружеской паре. Основными прогностически значимыми факторами, определяемыми в ходе реализации протоколов ЭКО и ПЭ, следует считать общее число ооцитов, полученных при трансвагинальной пункции фолликулов, число полученных эмбрионов хорошего качества и момент переноса эмбрионов в полость матки. Автором доказано, что нарушение состояния микроценоза влагалища также является предиктором отсутствия клинической беременности. Полученные результаты обусловили практическую значимость исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и рекомендации, приведенные в диссертации, основаны на данных обследования 350 супружеских пар, проведенном на первом этапе исследования, и апробации алгоритма повышения результативности ЭКО по данным обследования 239 женщин в трех параллельных группах, проведенном на втором этапе исследования. Дизайном исследования предусмотрены критерии включения и исключения, позволяющие объективно оценить полученные результаты исследования. В процессе обследования автором использовались современные общеклинические, гормональные, гематологические, микробиологические и цитологические методы исследования. Статистическая обработка полученных результатов позволила обосновать научные положения и выводы, приведенные в диссертации.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Для лечебных учреждений автором предложен математический алгоритм, использующий данные эмбриологического этапа программы ЭКО и ПЭ. Отмечено, что на этапе прегравидарной подготовки обоснование прогнозов исхода ЭКО и ПЭ недостаточно эффективно. В качестве мероприятий, снижающих риск неудачных исходов ЭКО и ПЭ, автором предложено использовать профилактику дисбиоза влагалища назначением пребиотика из моносахаридов, а также диагностику и коррекцию латентного дефицита железа.

В процессе выполнения работы автором использовались стандартные общеклинические методы обследования гинекологических больных, а также определение латентного дефицита железа (ЛДЖ), аллельных вариантов гена ингибитора активатора плазминогена первого типа (PAI-1), гена рецептора тромбоцитарного гликопротеина (GP IIa/IIIb), гена фактора свертывания V (FV), гена протромбина (FII), гена b-цепи фибриногена (FGB), гена

метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Кроме того, проводилось микроскопическое исследование отделяемого влагалища на момент переноса эмбрионов в полость матки, а также через 21 день после переноса эмбрионов вне зависимости от наличия или отсутствия клинической беременности, верификация дисбиоза влагалища методом ПЦР в реальном времени с количественной оценкой результата, определение амилолитической активности отделяемого влагалища на момент переноса эмбрионов.

Результаты и выводы, изложенные в диссертационной работе, могут быть использованы в лечебно-диагностической практике стандартно оснащенных медицинских учреждений гинекологического профиля, а также при подготовке обучающих материалов для студентов медицинских ВУЗов.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционной схеме, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и списка использованных в диссертации сокращений. Общий объем диссертации составляет 172 страницы. Работа выполнена на большом фактическом материале, что определило значимость и весомость полученных результатов.

В первой главе автором проведен теоретический анализ отечественной и зарубежной литературы по рассматриваемой проблеме (п. 1.1-1.4, с. 12-32). В этой главе автором подробно изложены современные данные о состоянии проблемы повышения результативности бесплодия с помощью проведения ЭКО, рассмотрены эпидемиологические аспекты бесплодного брака, известные предикторы результативности метода ЭКО и возможности определения индивидуальной вероятности успеха. Описаны существующие в медицинской практике варианты прегравидарной подготовки к ЭКО. Следует отметить, что литературный обзор представлен публикациями авторов как отечественных, так и зарубежных школ. Указатель литературы содержит 225 источников, из них 86 отечественных и 139 зарубежных.

Во второй главе определены методы исследования (п. 2.1-2.6, с. 33-52), в которых описаны применяемые в работе общеклинические, гематологические и генетические исследования. Также приведены статистические методы обработки полученных результатов. В этом разделе диссертации автор предлагает дизайн исследования, включающий 2 этапа, на первом из которых рассмотрены возможности определения предикторов результативности ЭКО и ПЭ, а на втором представлена апробация предложенного автором алгоритма повышения результативности метода. Второй этап работы предполагал распределение участников исследования на группы: I группу сравнения составили 82 пациентки, реализация программы ЭКО и ПЭ у которых осуществлялась в рамках существующих приказов и стандартов. II группа сравнения была представлена 80 пациентками с коррекцией латентной железодефицитной анемии и мониторингом микроценоза влагалища, проводимой на этапе прегравидарной подготовки. III группу сравнения составили женщины с скорректированным латентным дефицитом железа на фоне мониторинга микроценоза влагалища, а также профилактики дисбиоза назначением пребиотика из растительных моносахаридов в цикле стимуляции суперовуляции.

Далее, в 3-й главе собственного исследования (3.1-3.6, с. 53-113), диссертантом проведена сравнительная характеристика клинических и лабораторных данных выделенных групп на этапах прегравидарной подготовки и в протоколах ЭКО, разработана математическая модель прогнозирования результативности ЭКО на основе бинарной логистической регрессии, оценена возможность прогнозирования успешности ЭКО с помощью алгоритма Темплтона. На основании полученных результатов автором был разработан и апробирован алгоритм повышения результативности лечения бесплодия с помощью метода ЭКО.

Автором было установлено, что на этапе прегравидарной подготовки супружеской пары в качестве значимых клинических факторов, обеспечивающих успешное проведение ЭКО и ПЭ, следует рассматривать

возраст пациентки (ОШ 1,09, 95% ДИ 1,02–1,16 при прогнозе отсутствия клинической беременности), наличие в анамнезе пациентки самопроизвольной беременности и родов живым плодом (ОШ 0,49, 95% ДИ 0,25–0,96 при прогнозе отсутствия клинической беременности), передне-задний размер матки (ОШ 0,96, 95% ДИ 0,92–0,99 при прогнозе отсутствия клинической беременности), наличие седловидной матки (ОШ 2,32, 95% ДИ 1,03–5,26 при прогнозе отсутствия клинической беременности), уровень АМГ менее 1,5 нг/мл (ОШ 2,56, 95% ДИ 1,45–4,51 при прогнозе отсутствия клинической беременности), наличие бесплодия, ассоциированного с эндометриозом (ОШ 0,45, 95% ДИ 0,23–0,89 при прогнозе наличия эмбрионов высокого качества), наличие тромбофилии у пациентки (ОШ 0,481, 95% ДИ 0,244–0,950 при прогнозе родов живым плодом), совпадение более двух локусов системы HLA в супружеской паре (ОШ 0,445, 95% ДИ 0,209–0,910 при прогнозе родов живым плодом). К независимым управляемым предикторам результативности ЭКО и ПЭ автор отнесла латентный дефицит железа (ОШ 2,112, 95% ДИ 1,057–4,224).

Что касается непосредственно протокола ЭКО, диссертантом было установлено, что основными факторами, определяющими индивидуальную вероятность благоприятного исхода, следует считать общее число ооцитов, полученных при трансвагинальной пункции фолликулов (ОШ 1,09, 95% ДИ 1,03–1,15 при определении вероятности наличия эмбрионов высокого качества), число полученных эмбрионов хорошего качества (ОШ 1,884, ДИ 1,366–2,599 при определении вероятности завершения индуцированной беременности родами живым плодом), момент переноса эмбрионов в полость матки (ОШ 1,375, 95% ДИ 1,068–1,771 при определении вероятности завершения индуцированной беременности родами живым плодом).

В процессе выполнения работы установлено, что частота выявления дисбиоза влагалища на момент переноса эмбрионов в полость матки составляет 12,6%, на 21 день после переноса эмбрионов – 19,5%, при этом наличие дисбиоза влагалища сопровождается значимо более низкими

показателями амилалитической активности вагинального отделяемого: 27 (13–37) мг/с·л и 40 (22–63) мг/с·л при наличии дисбиоза и нормоценоза влагалища, соответственно ($p=0,002$). Развитие дисбиоза влагалища в ходе реализации программы ЭКО и ПЭ автор также отнесла к значимым управляемым предикторам отсутствия клинической беременности (ОШ 1,375, 95% ДИ 1,068–1,771).

Что касается индивидуальной вероятности наступления беременности в протоколе ЭКО, то диссертантом доказано, что использование таких параметров, как возраст, морфометрическая характеристика матки и овариального резерва пациентки, обеспечивает точность прогноза 65,5%, чувствительность и специфичность – 54,6% и 72,5%, соответственно.

Применение апробации предложенного диссертантом алгоритма прегравидарной подготовки и коррекции микробиоценоза влагалища в протоколе ЭКО показало, что частота регистрации клинической беременности у женщин выше в 1,56 раза, чем при отсутствии дополнительных мероприятий ($p=0,0396$). Показано, что на фоне выявления и коррекции латентного дефицита железа на этапе прегравидарной подготовки с проведением профилактики дисбиоза влагалища назначением пребиотика из растительных моносахаридов в цикле стимуляции суперовуляции частота регистрации клинической беременности у пациенток выше в 1,67 раза, чем при отсутствии дополнительных мероприятий ($p=0,0158$) и в 1,2 раза, чем при коррекции латентного дефицита железа без профилактики дисбиоза влагалища.

Следует отметить достаточный объем проведенных исследований и корректность статистических сопоставлений с использованием современных методов компьютерной обработки цифровых данных, что позволяет считать полученные результаты достоверными.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации нет, за исключением отдельных стилистических погрешностей,

которые не изменяют сути полученных результатов. В дискуссионном плане хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы:

1. Какова природа амилолитической активности отделяемого влагалища?
2. Дискриминационная адекватность наиболее качественной прогностической модели, полученной в настоящем исследовании, оценивается по показателю площади под ROC - кривой и составляет 0,75, считаете ли вы данный результат удовлетворительным?

Характеристика публикаций автора по теме диссертации

Основные положения диссертации отражены в 15 печатных работах, из которых 6 статей опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикаций материалов диссертационных исследований, остальные представляют собой материалы конференций различного уровня. Диссертантом получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2014614686.

Данные диссертации используются в практической работе ГБУЗ «Самарский областной медицинский центр Династия» и ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника №1», а также в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Соответствие автореферата диссертации основным положениям диссертации

Автореферат диссертации в полной мере отражает основные результаты диссертационного исследования.

Заключение о соответствии диссертации требованиям «Положения о присуждении ученых степеней»

Оценивая диссертацию, следует отметить, что по своей актуальности, объему предложенных исследований и практической значимости работа Яны Александровны Зазулиной «Выявление и коррекция управляемых клинических предикторов результативности метода экстракорпорального

оплодотворения» является самостоятельной, законченной квалификационной научно-исследовательской работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной гинекологии.

Диссертационная работа Яны Александровны Зазулиной соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры последипломного образования
и семейной медицины федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Ульяновский государственный университет»
Министерства образования и науки Российской Федерации,
доктор медицинских наук
(14.01.01 – Акушерство и гинекология),
профессор

Давидян Лиана Юрьевна

432017, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, дом 42.
тел. 88422412088, e-mail: contact@ulsu.ru)

«27» 03 2017г

Подпись доктора медицинских наук, профессора Давидян Л.Ю. заверяю:

Ученый секретарь Ученого Совета
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Ульяновский государственный университет»
Министерства образования и науки
Российской Федерации
кандидат педагогических наук, доцент

Литвинко Ольга Александровна



С опривсан *опривсан*
03.04.17