

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Рудаковой Елены Борисовны на диссертационную работу Власовой
Галины Алексеевны на тему «Реализация репродуктивной функции у
пациенток с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями
в программах вспомогательных репродуктивных технологий»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 3.1.4. – акушерство и гинекология**

Актуальность исследования

Экстрагенитальная патология нередко служит непреодолимым препятствием для реализации репродуктивной функции у женщин. Доказательством этому служит внушительный перечень заболеваний для искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям, а также противопоказаний к получению и вынашиванию беременности, изложенный в различных документах МЗ РФ (приказ № 703 от 0.3.12 2007г., приказ №803н от 31.07.2020 и др.) К такой патологии относятся и иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), которые представляют собой целый класс аутоиммунных патологий, чаще всего манифестирующихся у женщин молодого возраста. Известно, что в течение многих десятилетий наличие таких заболеваний являлось абсолютным противопоказанием для беременности.

Принципиальным является факт, что ИВРЗ преобладает среди женщин репродуктивного возраста, и это обусловлено многими факторами, но в том числе, и воздействием эстрогенов на иммунную

систему. При этом течение основного заболевания имеет хронический рецидивирующий характер и ассоциировано с нарушением иммунного статуса организма, что в свою очередь может создать предпосылки для развития бесплодия аутоиммунного генеза. Многие пациентки в течение длительного времени вынуждены получать иммуносупрессивную терапию, которая нередко ассоциирована с гонадотоксичностью, и в литературе есть примеры, что прием отдельных препаратов приводит к снижению параметров овариального резерва, а в ряде случаев - к развитию преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ), и это требует дополнительного изучения. В настоящее время благодаря достижениям медицины беременность у подобных пациенток в ряде случаев становится реальностью. При этом большое значение в этом плане придается изучению возможностей вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в том числе, для сохранения генетического материала у пациенток данной группы до начала иммуносупрессивной терапии, так как существует точка зрения, что ИВРЗ и их терапия по риску потери фертильности сопоставимы с онкологическими заболеваниями.

Женщин данной категории можно отнести к разряду «трудных» пациенток при проведении программ ВРТ. Для пациенток с ИВРЗ стандартные протоколы проведения программы ЭКО не всегда применимы, так как гиперэстрогения, развивающаяся на фоне овариальной стимуляции, может приводить к риску обострения основного заболевания и тромботическим осложнениям, что стимулирует дальнейшие исследования. Пациентки с ИВРЗ в большинстве случаев требуют персонализированного подхода как при реализации репродуктивной функции, так и при сохранении генетического материала в программе ЭКО, который на сегодня еще четко не разработан.

Таким образом, диссертационная работа Власовой Галины Алексеевны, посвященная оценке репродуктивной функции у пациенток с ИВРЗ, а также эффективности и безопасности ее реализации в программах вспомогательных репродуктивных технологий, представляется крайне актуальной. Цель исследования четко сформулирована, задачи соответствуют поставленной цели.

Научная новизна

На основании проведенного исследования

-получены данные о преобладании бесплодия неясного генеза и выраженном снижении параметров овариального резерва у пациенток с ИВРЗ;

-установлены повышенные концентрации антинуклеарных антител (АНА) у женщин с ИВРЗ как в сыворотке крови, так и в фолликулярной жидкости;

-проанализировано влияние наиболее часто используемых иммуносупрессивных препаратов и продемонстрировано отрицательное действие на состояние овариального резерва части из них;

-выявлена низкая частота наступления беременности у пациенток с ИВРЗ в программах ВРТ, что обусловлено негативным влиянием основного заболевания и проводимой терапии;

-установлен на основе оценки тканевого фактора, ассоциированного с внеклеточными везикулами (ТФ-ВВ), высокий риск тромботических осложнений овариальной стимуляции у данной группы больных.

Разработан и обоснована целесообразность применения у некоторых групп пациенток с ИВРЗ модифицированного клинико-эмбриологического протокола в программе ЭКО.

Практическая значимость

-Определены подходы к реализации репродуктивной функции у пациенток с ИВРЗ в программах ВРТ.

-Установлены группы пациенток, которым рекомендовано сохранение генетического материала в программе ЭКО.

-Разработан и предложен для клинического применения модифицированный клинико-эмбриологический протокол проведения программы ЭКО у женщин с высоким риском обострения основного заболевания и тромботических осложнений.

Основные положения и выводы исследования внедрены в практическую деятельность отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, материалы исследования представлены на международных конгрессах.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа написана традиционным образом, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов, рекомендаций для внедрения в практику здравоохранения, списка литературы. Материал диссертации изложен на 167 страницах. Рисунки и таблицы информативны. Работа выполнена на

достаточном объеме выборки, в связи с чем статистическая достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений.

Введение посвящено описанию актуальности темы, из которой лаконично формулируется цель работы. Задачи исследования отражают поставленную цель. Научная новизна, практическая значимость, выводы, положения, выносимые на защиту, полностью вытекают из полученных результатов исследования.

В литературном обзоре автором проведен тщательный анализ отечественных и зарубежных литературных источников, касающихся вопроса оценки и реализации репродуктивной функции у пациенток с ИВРЗ, подробно освещен иммунологический аспект данной проблемы. Во второй главе детально описаны использованные в работе методы исследования, включающие общеклинические, клинико-лабораторные, инструментальные, иммунологические и статистические исследования. Материал исследования достаточен и включает в себя 106 пациенток основной группы, разделенной на 3 подгруппы, а также - 50 пациенток группы контроля.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований. Проанализированы данные трех групп пациенток с различными нозологиями: ревматоидным артритом (РА), системной красной волчанкой (СКВ) и анкилозирующим спондилитом (АС). Проведен анализ клинико-anamнестических данных и лабораторных параметров пациенток исследуемых групп, который показал снижение фертильности и высокую распространенность бесплодия неясного генеза во всех группах больных ИВРЗ. Изучение влияния проводимой иммуносупрессивной терапии на состояние овариального резерва пациенток показало, что применение циклофосфида у женщин с СКВ увеличивает риск развития преждевременной овариальной недостаточности в 30 раз, а начало терапии

циклофосфамидом и метотрексатом в старшем репродуктивном возрасте сопряжено с высоким риском потери фертильности.

Проведен сравнительный анализ исходов стимулированных циклов и криоциклов, который показал низкую частоту наступления беременности и родов у пациенток с ИВРЗ по сравнению с соматически здоровыми женщинами. У больных СКВ была выявлена высокая частота ранних репродуктивных потерь.

Подробно описан разработанный модифицированный клиничко-эмбриологический протокол проведения программы ЭКО у пациенток с СКВ и антифосфолипидным синдромом (АФС). В ходе разработанного протокола применение низких доз гонадотропинов позволило уменьшить риск обострения основного заболевания, а использование технологии *in vitro maturation* (IVM) способствовало повышению эффективности программы ЭКО. Дополнительно, с целью предотвращения тромботических осложнений в ходе овариальной стимуляции пациентки по показаниям получали профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов. Следует отметить, что при использовании модифицированного клиничко-эмбриологического протокола не было зафиксировано тяжелых осложнений основного заболевания при проведении программы ЭКО и после ее завершения.

На основании полученных данных разработан алгоритм персонифицированного проведения программ ВРТ и сохранения генетического материала у пациенток с ИВРЗ.

В четвертой главе проведен сравнительный анализ полученных автором результатов с данными зарубежных исследований, объяснены особенности репродуктивной функции пациенток с ИВРЗ, а также возможности ее сохранения и реализации. При написании этой главы

диссертант проявила достаточную эрудицию и способность к аналитическому мышлению.

В заключительной части работы отображены выводы и практические рекомендации, которые соответствуют теме и содержанию диссертации.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Принципиальных замечаний к диссертации нет.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Власовой Галины Алексеевны на тему «Реализация репродуктивной функции у пациенток с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями в программах вспомогательных репродуктивных технологий», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи в репродуктологии – разработки персонализированного подхода к проведению программ ВРТ у пациенток с ИВРЗ.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов не вызывают сомнений и позволяют считать, что диссертационная работа Власовой Галины Алексеевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 г. №723, 21.04.2016 г. №335, 02.08.2016 г. №748, 29.05.2017 г. №650, 28.08.2017 г. №1024,

01.10.2018 г. №1168, 20.03.2021 г. №426, 11.09.2021 г. №1539),
предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает
присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 3.1.4. – акушерство и гинекология.


Доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный врач РФ, профессор кафедры
АГиП НЦ ФМБА им. А.И. Бурназяна
ФМБ России, научный консультант
отделения вспомогательных репродуктивных
технологий ГБУЗ МО
«Московский областной
перинатальный центр»


Рудакова Елена Борисовна

«__» _____ 2022 года

Подпись доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача РФ
Рудаковой Елены Борисовны заверяю:

Заместитель главного врача
по кадрам ГБУЗ МО «Московский
областной перинатальный центр»


Самбрицкая Татьяна Сергеевна

«24» мая _____ 2022 года

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской
области «Московский областной перинатальный центр»
(ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр»)
143900, Московская область, г. Балашиха, ш. Энтузиастов, д.12.
Тел. +7 (495) 529-50-13
E-mail: morc02@mail.ru