

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Трофимова Евгения Александровича 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

Несмотря на достижения современной ревматологии в диагностике и лечении иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) многие пациенты сталкиваются со снижением качества жизни, в том числе с проблемами в реализации репродуктивных возможностей. Известно, что большинство больных ИВРЗ – женщины репродуктивного возраста. В случае ремиссии основного заболевания и/или неотягощенного его течения наступление беременности у пациенток данной категории возможно. Однако, женщины с ИВРЗ не всегда способны достичь самостоятельной беременности, в том числе в связи с отрицательным влиянием аутоиммунного процесса и терапии заболевания на репродуктивный потенциал.

Абсолютное большинство ИВРЗ имеют хроническое волнообразное течение. При этом терапия заболевания может продолжаться десятилетиями и меняться в зависимости от активности процесса и наличия осложнений. В настоящее время в лечении ИВРЗ активно применяют генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), которые способствуют снижению риска развития осложнений и улучшению качества жизни пациентов, однако большая часть больных все еще получает иммуносупрессанты (в том числе и цитотоксические препараты), глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные препараты.

При этом выраженное гонадотоксическое воздействие иммуносупрессивного препарата циклофосфида (ЦФ) у пациенток с системной красной волчанкой (СКВ) доказано и может быть установлено даже при немногочисленных курсах пульс-терапии и сравнительно невысоких суммарных дозах препарата. В свою очередь снижение овариального резерва, обусловленное применением иммуносупрессивной терапии, оказывает дополнительное негативное влияние на уже скомпрометированную репродуктивную функцию женщин с ИВРЗ.

Применение программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток данной категории стало возможно сравнительно недавно. Несмотря на существующие рекомендации зарубежных сообществ по проведению программ ВРТ у женщин с ИВРЗ, в нашей стране данный вопрос не освещался и однозначные подходы к реализации репродуктивной функции у этих пациенток отсутствуют. При этом женщины данной категории требуют индивидуализированного подхода в ходе проведения программ, а в ряде случаев применение стандартных протоколов является невозможным.

Отдельным вопросом для пациенток с ИВРЗ является сохранение генетического материала. Проведение программы ЭКО с целью сохранения яйцеклеток и/или эмбрионов является перспективным методом сохранения материала у пациенток репродуктивного возраста, которым планируется проведение гонадотоксической терапии. Однако применение данного метода не всегда возможно и должно быть согласовано с лечащим ревматологом.

Таким образом, целью данной работы является оптимизация реализации репродуктивной функции у пациенток с ИВРЗ с помощью программ ВРТ, что представляет несомненную актуальность и значимость для современного здравоохранения.

### **Научная новизна**

В представленном исследовании впервые проведена оценка репродуктивной функции у женщин с такими нозологиями как ревматоидный



артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ) и анкилозирующий спондилит (АС). Получены данные о снижении фертильности, высокой распространенности бесплодия неясного генеза, а также снижении овариального резерва у пациенток с ИВРЗ. Повышенные концентрации антинуклеарных антител (АНА) у женщин с ИВРЗ могут с одной стороны выступать диагностическим критерием заболевания, а с другой - являться маркером активности процесса, и связанным с ним аутоиммунным бесплодием. Изучено влияние отдельных препаратов на уровень антимюллера гормона (АМГ) пациенток, а также эффективность программ ВРТ у данного контингента больных. Интересной находкой в рамках проведенного исследования является повышение уровня тканевого фактора, ассоциированного с внеклеточными везикулами (ТФ-ВВ), на фоне стимуляции яичников у пациенток с ИВРЗ, которое указывает на высокий риск тромботических осложнений у данной группы пациенток при проведении программы ЭКО.

### **Практическая значимость**

Наиболее практически значимым аспектом работы является разработка и внедрение в клиническую практику модифицированного клинко-эмбриологического протокол проведения программы ЭКО. Применение данного протокола позволяет повысить эффективность программы ЭКО при сохранении ее безопасности для пациенток с высокой активностью основного заболевания, риском его обострений и тромботических осложнений. Практические рекомендации, отраженные в работе, представляют клинический интерес не только для акушеров-гинекологов и репродуктологов, но и для ревматологов.

## **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа хорошо структурирована, иллюстрирована, и включает в себя традиционные главы, выводы, практические рекомендации и приложения. Объем выборки составил 156 женщин, из них 106 - с тремя выделенными нозологиями, что является значительным числом для данных заболеваний.

Во введении логично обоснованы актуальность выбранной темы, цель и задачи исследования. Научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту, изложены четко и полностью соответствуют содержанию работы.

Первая глава посвящена обзору современных литературных данных о состоянии репродуктивной системы у женщин с ИВРЗ. В хорошо структурированном обзоре описаны факторы, влияющие на репродуктивный потенциал пациенток, влияние отдельных препаратов, а также иммунологические аспекты выделенных нозологий. Отдельно освещена проблема применения ВРТ у данной категории больных. Библиографический указатель включает 157 источников литературы по теме исследования.

Во второй главе представлена характеристика пациенток, дизайн исследования, методики проведения общих и специальных методов обследования, описаны особенности модифицированного клинико-эмбриологического протокола проведения программы ЭКО.

В третьей главе проведен подробный сравнительный анализ полученных данных с использованием современных статистических методик.

Проведена оценка репродуктивной функции у пациенток с ИВРЗ, которая продемонстрировала снижение фертильности, высокую распространенность бесплодия неясного генеза, а также более низкие показатели АМГ у женщин контрольной группы. Проведенный иммунологический анализ выявил повышение АНА у пациенток с ИВРЗ как в сыворотке крови, так и в фолликулярной жидкости. Для оценки влияния терапии основного заболевания



на параметры овариального резерва были выбраны три иммуносупрессивных препарата: ЦФ, метотрексат (МТ) и сульфасалазин (ССЗ). Показано, что наиболее выраженным негативным влиянием обладает препарат с доказанной цито- и гонадотоксичностью ЦФ. МТ и ССЗ не продемонстрировали выраженного гонадотоксического эффекта у женщин с ИВРЗ, однако, было показано, что применение МТ в старшем репродуктивном возрасте ассоциировано с высоким риском снижения овариального резерва.

На следующем этапе исследования был проведен анализ эффективности и безопасности применения программ ВРТ у пациенток с ИВРЗ который показал низкую эффективность программ у больных РА и АС по сравнению с соматически здоровыми женщинами. Для женщин с СКВ с/без АФС эффективность программ ВРТ оказалась сопоставимой с группой контроля, однако для них была характерна высокая частота ранних репродуктивных потерь, что указывает на значимый вклад иммунологических нарушений на ранних этапах беременности при данном заболевании.

Отдельно была проведена оценка применения разработанного модифицированного клинико-эмбриологического протокола проведения программы ЭКО с использованием новейшей эмбриологической методики «дозревания» ооцитов *in vitro*. Применение разработанного протокола в сочетании с использованием профилактических доз низкомолекулярных гепаринов позволило значительно снизить риски обострения основного заболевания и тромботических осложнений у пациенток с СКВ с/без АФС, которым была противопоказана стандартная овариальная стимуляция.

Четвертая глава содержит обобщение и обсуждение полученных результатов, их сравнение с результатами других, в том числе и зарубежных авторов. Выводы и практические рекомендации сформулированы четко и логично вытекают из полученных результатов.

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

## **Вопросы и критические замечания**

Диссертация заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний к проведенному исследованию и оформлению диссертации нет. В порядке дискуссии у диссертанта хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. В результате вашего исследования установлен факт, что у пациенток с ИВРЗ и бесплодием неясного генеза значимо повышены уровни АНА, SSA/Ro и SSB/La. Какие патофизиологические механизмы могут связывать эти специфические антитела с репродуктивными потерями и бесплодием?

2. В ряде выводов и по тексту диссертации неоднократно указывается о способности МТ и ЦФ существенно снижать репродуктивный потенциал пациенток с ИВРЗ, что обосновывает необходимость своевременной реализации репродуктивной функции или сохранения генетического материала. Какая кумулятивная доза этих цитостатиков является предельной с позиции репродуктолога? В течение какого временного интервала до планируемой беременности необходимо отменить эти лекарственные средства для минимизации гонадотоксических эффектов?

## **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 акушерстве и гинекологии – повышению эффективности и безопасности проведения программ ВРТ у пациенток с ИВРЗ.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных



