

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГАОУ ВО

«Российский национальный
исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова»

Минздрава России

Академик РАН, д.б.н., профессор

С.А. Лукьянов



2022 г.

ОТЗЫВ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 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 темы исследования

В последние годы в области вспомогательных методов лечения бесплодия были достигнуты определенные успехи. При этом был расширен ряд соматических заболеваний, при которых возможно проведение программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). К таким

заболеваниям можно отнести иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ).

Известно, что ранее вопрос реализации репродуктивной функции у пациенток данной группы не освещался, в некоторых случаях наличие заболевания являлось абсолютным противопоказанием для беременности. На сегодняшний день беременность женщинам с ИВРЗ зачастую не противопоказана, как и реализация репродуктивного потенциала в программах ВРТ.

Преобладание ИВРЗ среди женщин репродуктивного возраста обусловлено влиянием эстрогенов на иммунную систему. Ввиду многих причин у данной категории пациенток могут наблюдаться проблемы с реализацией репродуктивной функции. Зачастую они обусловлены либо течением основного заболевания, либо его специфической терапией. Как и в общей популяции, среди пациенток с аутоиммунными заболеваниями встречаются женщины с бесплодием различного генеза. Применение метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) является не только возможностью реализации репродуктивной функции у данного контингента больных, но и способом сохранения генетического материала у таких пациенток, например, в случае планируемой иммуносупрессивной гонадотоксической терапии.

Однако у части больных стандартные протоколы овариальной стимуляции в программе ЭКО не применимы вследствие гиперэстрогении, приводящей к риску обострения основного заболевания и тромботических осложнений. Так риск тромбозов при системной красной волчанке (СКВ) в сочетании с антифосфолипидным синдромом (АФС) повышен в 6 раз. Несмотря на наличие рекомендаций иностранных ревматологических сообществ, в нашей стране отсутствуют персонифицированные подходы к ведению пациенток с ИВРЗ в программах ВРТ, в том числе у женщин с

риском потери репродуктивной функции вследствие использования гонадотоксической терапии.

Отсутствие однозначных данных о влиянии основного заболевания и его терапии на фертильность пациенток с ИВРЗ, персонализированного подхода к реализации репродуктивной функции в программах ВРТ, а также алгоритма сохранения генетического материала у женщин данной группы явилось основанием для проведения настоящего исследования. Таким образом, данная диссертационная работа является крайне актуальной. Цель исследования сформулирована четко, из цели логично вытекают задачи исследования.

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

На основании проведенного исследования представлены и научно обоснованы новые данные о снижении фертильности, высокой распространенности бесплодия неясного генеза и снижении параметров овариального резерва у пациенток с ИВРЗ. Уточнены иммунологические факторы, ассоциированные с развитием бесплодия аутоиммунной этиологии.

Изучено влияние отдельных препаратов на состояние овариального резерва женщин с ИВРЗ, доказано выраженное негативное воздействие части из них.

Выявлена низкая эффективность программ ВРТ у пациенток с ИВРЗ, которая может быть обусловлена снижением параметров овариального резерва, а также отрицательным влиянием основного заболевания и проводимой терапии. В ходе овариальной стимуляции впервые у данной группы больных проведена оценка тканевого фактора, ассоциированного с внеклеточными везикулами (ТФ-ВВ), как маркера тромботических

осложнений программы ЭКО. Показано значимое увеличение уровня ТФ-ВВ у пациенток с ИВРЗ как исходно, так и на фоне стимуляции яичников, что свидетельствует о повышенном риске развития тромботических осложнений.

Исходя из полученных данных для пациенток с высоким риском обострений основного заболевания и тромботических осложнений разработан модифицированный клинико-эмбриологический протокол проведения программы ЭКО. Данный протокол заключается в менее продолжительной стимуляции, снижении применяемых доз гонадотропинов, а также применении технологии *in vitro maturation* (IVM) для «дозревания» незрелых ооцитов.

Все вышеперечисленное позволило сформулировать персонализированные алгоритмы реализации репродуктивной функции и сохранения генетического материала у пациенток с ИВРЗ в программах ВРТ.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Работа выполнена на достаточном научно-методическом уровне и на большом клиническом материале (156 пациенток, проходивших программу ЭКО с последующим переносом эмбриона, в том числе 106 пациенток с ИВРЗ). Основную группу исследования составили пациентки с тремя выделенными нозологиями – ревматоидным артритом (РА), СКВ с/без АФС и анкилозирующим спондилитом (АС).

Результаты диссертационной работы документированы адекватным количеством рисунков и таблиц, что облегчает восприятие материала.

Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании результатов проведенного исследования, аргументированы, четко сформулированы, закономерно вытекают из представленного

материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

По теме диссертации опубликовано 5 работ, все входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость для науки и практики полученных соискателем результатов

Выполненная диссертационная работа Власовой Галины Алексеевны, кроме бесспорной теоретической важности, имеет также большое практическое значение.

По результатам проведенного исследования сформулированы новые подходы к ведению пациенток с ИВРЗ в программах ВРТ.

К практическому применению, с учетом диагностической и прогностической значимости отдельных маркеров, предложен алгоритм персонализированного проведения программы ЭКО с использованием разработанного модифицированного клинико-эмбриологического протокола.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные результаты исследования, проведенного Власовой Галиной Алексеевной, имеют значение для практического здравоохранения. Разработанный модифицированный клинико-эмбриологический протокол проведения программы ЭКО рекомендуется использовать в практической деятельности врачей акушеров-гинекологов в клиниках вспомогательных репродуктивных технологий с целью повышения эффективности и безопасности программ экстракорпорального оплодотворения.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе клинических кафедр акушерства и гинекологии, терапии и ревматологии, а также кафедр фундаментальных наук.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Власовой Галины Алексеевны на тему «Реализация репродуктивной функции у пациенток с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями в программах вспомогательных репродуктивных технологий», является законченным научно-квалификационным исследованием, содержащим новые методы оптимизации тактики ведения и лечения пациенток с ИВРЗ в программах вспомогательных репродуктивных технологий с учетом полученных данных.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов 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 диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Власовой Галины Алексеевны на тему «Реализация репродуктивной функции у пациенток с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями в

программах вспомогательных репродуктивных технологий» обсужден на заседании кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации «17» мая 2022 года (протокол № 9).

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
лечебного факультета
ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор


Юлия Эдуардовна Доброхотова

«17» мая 2022г.

Подпись д.м.н., профессора Юлии Эдуардовны Доброхотовой удостоверяю:

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России,
кандидат медицинских наук, доцент
Демина

« » _____ 2022г.




Ольга Михайловна Демина

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел.: (495) 434-14-22
e-mail: rsmu@rsmu.ru