ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Доброхотовой Юлии Эдуардовны на диссертационную работу Трифоновой Натальи Сяитовны «Особенности течения беременности, родов, послеродового периода и перинатальные исходы у женщин с полностью аллогенным плодом», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Современное акушерство и гинекология основываются на реализации обеспечения репродуктивного здоровья нации, поддержания и восстановления фертильности. До настоящего время остаются крайне востребованными вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), для которых также регламентированы возможности медицинских мероприятий. Такое прогрессивное развитие ВРТ обусловлено ростом частоты бесплодия, обусловленного как женским, так и мужским фактором. В конце двадцатого века начались достаточно широко внедряться донорские программы: донорство яйцеклеток (гамет) и эмбрионов, спермы. Появился термин – «third party reproduction» - репродукция с привлечением третьих лиц, которая помимо донорства гамет (сперматозоидов, ооцитов) предполагает и суррогатное материнство.

Диссертация посвящена актуальной проблеме медицины - донации ооцитов (ДО) и суррогатному материнству (СМ), дающих возможность иметь детей бездетным парам, у которых нет другой возможности решить проблему бесплодия. Проблема донорских программ многообразна, она включает в себя юридическую, этическую, психологическую и медицинскую составляющие. В

России, как и в мире, частота использования донорских программ растет из года в год. По данным Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ) доля протоколов с донорскими ооцитами, а также суррогатного материнства, в структуре циклов вспомогательных репродуктивных технологий в течение последних лет имеет тенденцию к устойчивому росту. Научных исследований в данной области мало. Практически отсутствуют исследования по течению беременности у суррогатных матерей. Настоящее исследование, посвященное изучению особенностей течения беременности, родов и перинатальных исходов после ЭКО с использованием донорских ооцитов и в программах «Суррогатное материнство», своевременно, актуальность и значимость работы не вызывают сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

В работе приведен обстоятельный анализ состояния изучаемой проблемы по данным мировой литературы. Автор убедительно обосновал актуальность, выбранную методологию исследования, представил собственные результаты, обладающие научной и практической новизной. Клинические группы сформированы согласно четким критериям включения и исключения. Результаты исследования, полученные по итогам изучения особенностей течения беременности, родов, последового периода и перинатальных исходов у 1101 женщины подробно проанализированы автором диссертации, материал представлен в систематизированном виде с использованием современных методов статистического анализа. Поставленная Трифоновой Н.С. цель исследования – «создание современных подходов к планированию, а также ведению беременности и родов у пациенток после ЭКО с использованием донорских ооцитов, в том числе при суррогатном материнстве» реализована решением семи конкретных и адекватных задач. Совокупность полученных данных позволяет считать сформулированные научные положения обоснованными. Выводы соответствуют поставленной цели и задачам

исследования, вытекают из полученных результатов и отражают научную и практическую значимость работы.

Достоверность полученных результатов и научная новизна

Достоверность исследования во многом связана со значительной численностью исследуемых групп. Результаты получены при обобщении опыта ведения беременности и родов у 305 женщин после ЭКО с использованием донорских ооцитов и у 379 суррогатных матерей, составляющих наибольшие группы беременных аллогенным плодом в отечественной и мировой практике. Анализ наибольшего в мировой медицинской практике числа беременностей аллогенным плодом позволил автору в соответствии с целью и задачами исследования констатировать высокую частоту акушерских осложнений при беременности после ЭКО с использованием донорских ооцитов (угрожающий выкидыш (46,9%) и угрожающие преждевременные роды (37,0%), ИЦН (18,7%), преждевременные роды (29,2%), гестационная артериальная гипертензия (27,5%), преэклампсия (19,0%), СЗРП (17,4%), диссоциированное развитие плодов при двойне (14,3%), преждевременная отслойка плаценты (5,2%), гестационный сахарный диабет (8,9%), холестаз (8,5%), гипотоническое кровотечение (4,9%)) и при суррогатном материнстве (угрожающий выкидыш (36,9%), угрожающие преждевременные роды (42,7%), преждевременные роды (23,5%), преждевременная отслойка плаценты (5,0%), гипотоническое кровотечение (6,6%), плотное прикрепление плаценты (10,0%)).

Выявлены новые патофизиологические механизмы развития акушерских осложнений при беременности аллогенным плодом. Раскрыт и убедительно представлен морфологический субстрат осложнений гестационного периода у женщин после ЭКО с использованием донорских ооцитов и у суррогатных матерей. Автором было показано, что структура плацент и плацентарного ложа на фоне аллогенной беременности характеризуется неполноценной инвазией трофобласта во время первой и второй волн, что лежит в основе осложнений периода гестации.

Достоверность полученных результатов исследования подтверждена проведенным статистическим анализом с использованием специальных программ обработки материала. Для основных полученных результатов степень достоверности составила $p<0,05$.

Значимость для науки и практики

Проведенный Трифоновой Н.С. комплексный анализ факторов риска, течения беременности и родов показал, что беременность аллогенным плодом относится к группе высокого риска по развитию акушерских и перинатальных осложнений, обосновывает направление беременных после ЭКО с использованием донорских ооцитов и суррогатных матерей в медицинские учреждения III группы оказания медицинской помощи.

Представлены рекомендации по отбору женщин для суррогатного материнства, сформулированы предложения по усовершенствованию схемы обследования доноров и реципиентов яйцеклеток.

Важными для науки и практики являются обнаруженные в проведенном исследовании нарушения иммунологической толерантности на границах материнских и плодовых тканей с развитием в указанной области очагов хронического воспаления.

Проведенные молекулярно-генетические исследования выявили в крови матери и плода ряд протективных генов HLA II класса (DRB1, DQA1, DQB1), наличие которых достоверно снижает вероятность гипертензивных осложнений. У новорожденных был определен аллель DQB1 *0301, наличие которого в 2/3 случаев сопряжено с развитием гипертензивных осложнений. Таким образом, HLA-типирование на предимплантационном этапе может снизить частоту гипертензивных осложнений, что имеет важное значение для клинической медицины.

На основании полученных автором результатов были разработаны и применены в клинической практике принципы профилактики акушерских осложнений при ведении беременности и родоразрешении женщин с

полностью аллогенным плодом. Проведенное исследование показало, что в этиопатогенезе таких осложнений периода гестации как преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты, преждевременные роды, важное место занимает неполноценная инвазиия трофобласта во время первой и второй волн, как результат иммунологических нарушений связи между матерью и эмбрио-фетальной системой.

На основании проведенного научного исследования и выработанных рекомендаций по использованию основных положений диссертации осуществлено применение в клинической практике разработанного лечебно-профилактического алгоритма для ведения беременности и родов у женщин с полностью аллогенным плодом в Клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева при Первом МГМУ им. И.М. Сеченова. Материалы исследования используются в практических занятиях с клиническими ординаторами, врачами-интернами, студентами лечебного факультета ФГБОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Результаты диссертационной работы Трифоновой Н.С. имеют важное значение для осуществления профилактики акушерских осложнений и медицинской науки, в общем. Результаты проведенного исследования могут быть успешно использованы для дальнейшего изучения этой, несомненно, сложной и актуальной научной проблематики.

Характеристика публикаций по теме диссертации

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 41 научном труде соискателя, в том числе в 30 статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из них 23 - в журналах в баз Scopus и Web of Science.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа выполнена в соответствии с требованиями ВАК РФ ГОСТ Р 7.0.11-2011, построена по классическому принципу и включает в себя:

введение, 5 глав собственных исследований, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа представлена на 318 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 20 рисунками и 57 таблицами. Библиографический указатель включает 532 источника литературы.

Обзор литературы соответствует теме диссертации (глава 1). При чтении обзора литературы можно сделать вывод, что Н.С.Трифонова хорошо владеет изучаемой научной проблемой. Автор демонстрирует хорошую эрудицию, умение анализировать материал, выбрать главное направление. Обзор заканчивается кратким резюме, в котором сформулированы нераскрытые стороны изучаемой проблемы.

Глава 2 посвящена методам исследования. Следует отметить, что выбранные методики современны. Помимо основных инструментальных и лабораторных исследований, особое внимание уделялось автором молекулярно-генетическим, морфологическим и иммуногистохимическим исследованиям. Для определения психологического статуса и оценки качества жизни пациенток использовались четыре методики, которые подробно описаны в данной главе.

Характеристика обследованных женщин представлена в главе 3. Средний возраст пациенток группы ЭКО-ДО превышал возраст пациенток других групп, а самые молодые пациентки были в группе ЭКО-СМ. Несмотря на преобладание пациенток в группе ЭКО-ДО возрастной категории старше 40 лет, частота экстрагенитальных заболеваний у женщин этой группы сопоставима с другими группами. Автором проведен тщательный анализ анамнестических данных пациенток, включенных в исследование, который показал, что нерегулярный ритм менструации, менструальный цикл менее 25 и более 35 дней значительно чаще отмечался у реципиентов ооцитов, чем в других группах. Длительность бесплодия и количество неудачных попыток ЭКО были максимальными в группе ЭКО-ДО. Кроме того, у женщин группы ЭКО-ДО был отмечен более отягощённый акушерско-гинекологический анамнез (миома матки, рубец на матке, преждевременные роды, 2 и более

самопроизвольных выкидыша, антенатальная гибель плода) по сравнению с пациентками остальных групп.

Изложению собственных результатов посвящена глава 4. Результаты комплекса исследований, описанных в главе, позволили Трифоновой Н.С. выявить особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с полностью аллогенным плодом. Группа ЭКО–ДО характеризуются высокой частотой таких осложнений как: угрожающий выкидыш и угрожающие преждевременные роды, ИЦН, преждевременные роды, гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, СЗРП, диссоциированное развитие плодов при двойне, преждевременная отслойка плаценты, гестационный сахарный диабет, холестаз, гипотоническое кровотечение. Гестационный период у женщин, забеременевших по программе суррогатного материнства, отличается высокой частотой угрожающего выкидыша, угрожающих преждевременных родов, преждевременных родов, преждевременной отслойки плаценты, гипотонических кровотечений, плотного прикрепления плаценты. Беременность аллогенным плодом сопровождается высокой частой оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения.

Для подтверждения клинической значимости выявленных факторов риска неблагоприятного исхода индуцированной беременности автором проведена выборка по возрасту в группе ЭКО-ДО, ЭКО-СО и СБ (оценивались подгруппы в возрасте до 35 лет, а также старше 40 лет). Результаты исследования показали, что реципиенты донорских ооцитов подвергаются большему риску развития акушерских осложнений, чем беременные после ЭКО с использованием собственных ооцитов.

Проведенные морфологические исследования показали, что беременность аллогенным плодом характеризуется признаками иммунной альтерации плацент, а в плацентарном ложе в группах ЭКО-ДО и ЭКО-СМ полное или частичное отсутствие ремоделирования спиральных артерий отмечено в 89,3% и 77,8% соответственно. Иммуногистохимические исследования маточно-

плацентарного комплекса в группах ЭКО-ДО и ЭКО-СМ свидетельствуют о нарушении иммунологической толерантности на материнско-плодовом интерфэйсе.

Собственные данные детально проанализированы в сопоставлении с данными литературы в главе 5. Автор акцентирует внимание на самых значимых аспектах работы.

Выводы диссертации подтверждены фактическим материалом, базируются на достаточном количестве проведенных исследований, соответствуют цели и задачам работы.

Практические рекомендации четко сформулированы, а их значение для практики не вызывает сомнений.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение:

Диссертационная работа Трифоновой Натальи Сяитовны на тему «Особенности течения беременности, родов, послеродового периода и перинатальные исходы у женщин с полностью аллогенным плодом», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, имеющие важное значение для оптимизации ведения беременности и родов у женщин с полностью аллогенным плодом, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии акушерства и гинекологии, что соответствует требованиям пункта 15 Положения о присуждении ученых степеней федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р),

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология (Медицинские науки).

Официальный оппонент д.м.н.
(14.01.01 – Акушерство и гинекология), профессор,
заведующая кафедрой акушерства и
гинекологии лечебного факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России

Доброхотова Юлия Эдуардовна

«17» 11 2020г.

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1,
8 (495) 434-03-29; 8 (495) 434-61-29
rsmu@rsmu.ru ;https://rsmu.ru

Подпись д.м.н. проф. Доброхотовой Ю.Э. заверяю
Ученый секретарь ФГАОУ ВО
Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова

к.м.н., доцент Демина О.М.