ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, руководителя акушерского обсервационного отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Новиковой Светланы Викторовны 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

К настоящему времени стандартная процедура ЭКО и ее модификации стали почти «рутинными» методами, применяемыми в ситуациях, при которых оказываются бессильными консервативные и хирургические средства восстановления естественной фертильности. По данным последнего отчета РАРЧ в Российской Федерации доступность медицинской помощи с применением вспомогательных репродуктивных технологий продолжает возрастать, что выразилось в увеличении числа циклов ВРТ в расчете на 1 млн населения, в сравнении с 2013 годом (481 цикл) этот показатель в 2018 году увеличился в 2,2 раза.

Стремительное развитие репродуктивных технологий дало возможность реализовывать функцию деторождения при таких формах бесплодия, которые ранее считались абсолютно бесперспективными для лечения. Использование донорских яйцеклеток в программе ЭКО позволило многим женщинам забеременеть и родить ребенка. В тех случаях, когда детородный орган у женщины отсутствует или беременность для нее противопоказана, прибегают к использованию программы по суррогатному материнству. Отмечая безусловные достижения ЭКО в обеспечении эффективного зачатия, следует, однако признать, что ситуация, связанная как с ведением беременности после успешного искусственного оплодотворения, так и с выбором оптимальных методов родоразрешения остается далеко не идеальной. Учитывая тот факт, что

число циклов ВРТ с использованием донорских программ и суррогатного материнства, как в России так и во всем мире растет из года в год, особенно актуальным становится вопрос ведения беременности и родов у женщин после ЭКО с использованием донорских ооцитов (ЭКО-ДО) и у суррогатных матерей (ЭКО-СМ).

Данные исследований за последние годы по теме течения беременности после донорских программ указывают на некоторые противоречия, зависимость течения гестационного периода от возраста, количества плодов и других факторов, влияющих на развитие осложнений беременности. Несмотря на то, что в этих работах были получены иногда противоречивые результаты, наиболее часто регистрируемыми осложнениями являются гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия и кровотечения в первом триместре. Несмотря на продолжающийся рост числа беременностей с использованием ДО, практически нет сведений о патогенезе осложнений этих беременностей. Подобные проблемы существуют и при беременности по программе «Суррогатное материнство», когда эмбрионы генетических родителей переносятся в полость матки суррогатной матери. Возможно, повышенная частота осложнений может быть связана с полностью аллогенной природой плода.

В этой связи диссертация Трифоновой Натальи Сяитовны, выполненная в рамках актуальной проблемы акушерства и гинекологии, связанная с поисками возможности снижения частоты акушерских осложнений и улучшения перинатальных исходов у женщин после ЭКО с использованием донорских ооцитов и у суррогатных матерей, является весьма актуальной, значимой и перспективной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Результаты, отраженные в диссертационной работе, получены на основе исследования, построенного с соблюдением принципов современной доказательной медицины. Планирование работы включало обоснованный

выбор цели, задач и методов. Выводы диссертации полностью соответствуют цели и задачам, логично обоснованы, исходят из полученных результатов. Практические рекомендации следуют из результатов и выводов диссертационной работы и достаточно аргументированы. Выводы и практические рекомендации представляют научный и практический интерес и не вызывают возражений.

Вышеизложенное позволяет говорить об обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Достоверность полученных результатов и научная новизна

Достоверность полученных автором результатов исследования определяется значительным объемом проанализированной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме (библиографический указатель включает 532 источника литературы), достаточным объемом клинического материала (проведено комплексное обследование 1101 беременной), использованием групп сравнения, применением методов исследования, адекватных его цели и задачам, а также корректных методов статистической обработки данных.

Новизну проведенного исследования во многом определяют выбранная цель и задачи. В диссертационной работе проанализированы клинические и психологические особенности пациенток после различных методов ВРТ, описаны морфологические особенности маточно-плацентарного комплекса при беременности полностью аллогенным плодом, а также представлены результаты молекулярно-генетических исследований в парах мать-ребенок.

В работе впервые на обширном материале проведен детальный анализ структуры и распространенности акушерских осложнений при беременности полностью аллогенным плодом. Впервые в мире проведен сравнительный анализ особенностей течений беременности, родов и перинатальных исходов в группах ЭКО-ДО и ЭКО-СМ. Автором установлено, что течение беременности после ЭКО с использованием донорских ооцитов характеризуется высокой частотой таких акушерских 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.

Выделение подгрупп в исследуемых группах автору позволило показать, что частота акушерских осложнений при беременности после ЭКО с использованием донорских яйцеклеток была высокой вне зависимости от возраста пациентов. Высказано предположение о роли иммунных механизмов матери в развитии осложнений периода гестации при беременности аллогенным плодом, что было подтверждено проведенными морфологическими и иммуногистохимическими исследованиями.

Впервые в крови матери и плода выявлен ряд протективных генов HLA II класса (DRB1, DQA1, DQB1), при наличии которых вероятность развития гипертензивных осложнений достоверно ниже. У новорожденных определен аллель DQB1 *0301, наличие которого более чем в 66,7% случаев сопряжено с развитием гипертензивных осложнений.

Впервые проведен анализ психологических особенностей состояния женщин после ЭКО-ДО и ЭКО-СМ, который не выявил значимых различий между ними и показал, что пациентки этих групп обладают хорошей эмоциональной стабильностью и психосоциальной адаптацией. Однако автором было показано, что при оценке шкал практически всегда выделялась группа суррогатных матерей, в которой отмечена тенденция к завышению самооценки собственного

физического и психического здоровья по сравнению с респондентами остальных групп.

Значимость для науки и практики

Результаты проведенного исследования имеют большое значение для развития теоретических и практических аспектов снижения частоты акушерских осложнений и улучшения перинатальных исходов при беременности аллогенным плодом.

На основании новых полученных фактов автором представлен морфологический субстрат осложнений гестационного периода у женщин после ЭКО с использованием донорских ооцитов и у суррогатных матерей. В работе 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 таких акушерских осложнений как преэклампсия, задержка роста плода, преждевременные роды, преждевременная отслойка плаценты и др. При развитии преэклампсии плацента и плацентарное ложе на фоне аллогенной беременности отличаются от таковых при беременности после ЭКО с собственными ооцитами тенденцией к дальнейшему увеличению количества иммунных клеток в местах контакта материнских и плодовых тканей. При этом различия в количестве плазматических клеток и CD8+ Т-лимфоцитов становятся статистически достоверными.

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. Используя результаты исследования, проведение HLA-типирования в клинической практике на предимплантационном этапе, поможет снизить частоту гипертензивных осложнений беременности.

На основании полученных результатов автором предложен алгоритм тактики ведения беременных после ЭКО с использованием донорских ооцитов и суррогатных матерей, а также представлены рекомендации по отбору женщин для суррогатного материнства, сформулированы предложения по усовершенствованию схемы обследования доноров и реципиентов яйцеклеток.

Результаты проведенного исследования могут составить основу для дальнейших научных работ по улучшению перинатальных исходов после различных методов ВРТ. Материалы диссертационной работы могут быть использованы в образовательной деятельности для студентов, ординаторов и врачей акушеров-гинекологов.

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: оглавление, введение, 5 глав, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы. Библиографический указатель включает 532 источника литературы (49 отечественных и 483 зарубежных). Диссертационная работа изложена на 318 страницах компьютерного текста, содержит 20 рисунков и 57 таблиц.

Текст диссертационной работы написан грамотным литературным языком и стилистически выдержан. Материал изложен в логичной последовательности, результаты исследования базируются на обширной выборке. Иллюстративный материал нагляден и выполнен на высоком уровне. В работе использовались современные научные методы, соответствующие поставленным задачам. Результаты исследования и выводы логично связаны с

текстом диссертации и соответствуют задачам работы. Положения, выносимые на защиту, обоснованы и четко сформулированы.

Во введении автор продемонстрировала текущее состояние проблемы осложнений беременности после различных методов ВРТ, определила цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования.

В обзоре литературы, изложенном в первой главе, дана интересная историческая справка от первых попыток экстакорпорального оплодотворения до донорских программ, подробно отражены современные научные данные по особенностям течения беременности и родов после ЭКО с использованием донорских ооцитов, патогенезу осложнений периода гестации у женщин с аллогенным плодом. В главе 2 приведены методы исследования и обоснование их выбора, критерии включения и исключения, описаны использованные методы статистической обработки данных. В 3 главе приведены клинико-демографические характеристики и анамнестические данные пациенток исследуемых групп. Автором представлена подробная клиническая характеристика 1101 беременной, из них 305 беременных женщин после ЭКО с использованием донорских ооцитов (ЭКО-ДО), 379 беременных женщин по программе «Суррогатное материнство» (ЭКО-СМ), 211 женщин, беременность у которых наступила после ЭКО с использованием собственных ооцитов (ЭКО-СО) и 206 женщин с самопроизвольно наступившей беременностью (СБ). У женщин с индуцированной беременностью было выявлено большое количество исходных неблагоприятных факторов риска, которые имели место до применения ВРТ. Проведенный Трифоновой Н.С. анализ факторов риска на основе анамнестических данных показал, что в группе ЭКО-ДО высокая частота неблагоприятных предикторов. В главе 4 изложены результаты изучения и анализа течения беременности, родов, послеродового периода и перинатальных исходов в исследуемых группах. Автор провела подробный анализ всех выявленных осложнений и особенностей периода гестации и родов. Несомненным большим достоинством работы являются проведенные

морфологическое и иммуногистохимическое исследования плацент и плацентарных площадок, которые помогли выявить новые патофизиологические механизмы развития акушерских осложнений при беременности аллогенным плодом. Проведенный анализ психологических особенностей состояния женщин после ЭКО-ДО и ЭКО-СМ не выявил значимых различий между ними и показал, что пациентки этих групп обладают хорошей эмоциональной стабильностью и психосоциальной адаптацией.

В 5 главе приведено подробное обсуждение полученных результатов в сопоставлении с данными, полученными другими авторами.

В главах, посвященных результатам собственного исследования, полученные данные изложены последовательно, достаточно подробно, доказательно обсуждены и отличаются научной новизной.

Выводы логически вытекают из поставленных в исследовании задач. Практические рекомендации сформулированы четко и имеют важное практическое значение для акушерства и гинекологии.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Трифоновой Натальи Сяитовны нет. Отдельные моменты можно отметить в качестве некоторых недочетов представленной диссертационной работы. К числу недостатков можно отнести небольшое количество грамматических, пунктуационных и стилистических погрешностей. Указанные замечания не являются принципиальными и не снижают ценности проведенной работы. Важность проведенного автором исследования, как с научной точки зрения, так и с практических позиций, не вызывают сомнений.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК, его содержание соответствует основному содержанию диссертации. Замечаний по оформлению автореферата нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Трифоновой Натальи Сяитовны на тему «Особенности течения беременности, родов, послеродового периода и перинатальные исходы у женщин с полностью аллогенным плодом»,

представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология, является завершенной научно-квалификационной работой, имеющей важное медицинское и социальное значение, в которой содержится решение актуальной научной проблемы – улучшение перинатальных исходов у беременных с аллогенным плодом, имеющей важное значение для развития акушерства и гинекологии и практического здравоохранения, 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),
руководитель акушерского обсервационного
отделения ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии» Новикова Светлана Викторовна
«13» 11 2020г.

101000, г. Москва, ул. Покровка, д.22а,
8 (495) 544-46-17; 8 (495) 625-05-38
guzmoniiag@gmail.com; http://moniiag.ru/

Подпись д.м.н. Новиковой С.В. «заверяю»
Ученый секретарь ГБУЗ МО «МОНИИАГ»
Доктор медицинских наук Никольская И.Г.