УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор -
проректор по научной работе
ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»
член-корреспондент РАН,
д.м.н., профессор
А.А. Костин

«28» [illegible] 2020 г.

ОТЗЫВ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» о научно-практической значимости диссертации 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 ДИССЕРТАЦИИ

Беременность после вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), относится к актуальным медицинским, социальным и экономическим проблемам мирового здравоохранения в связи с высокой частотой акушерских осложнений, возможностью неблагоприятных исходов беременности и родов для матери и плода.

По данным ВОЗ, число бесплодных пар во всем мире достигает 15%, а в России этот показатель достигает 24% [Корсак В.С., 2018]. ВОЗ признала экстракорпоральное оплодотворение самым эффективным методом лечения

бесплодия. По данным отчета Российской ассоциации репродукции человека [РАРЧ, 2019] за последние 10 лет количество циклов ВРТ в России увеличилось в 5 раз. Использование донорских яйцеклеток в программе ЭКО позволило многим женщинам забеременеть и родить ребенка, который является для них биологическим (если женщина не выступает в роли суррогатной матери), но не генетическим. В тех случаях, когда детородный орган у женщины отсутствует или беременность для нее противопоказана, прибегают к использованию суррогатного материнства.

После первого успешного использования донорских ооцитов в 1984 году, число циклов ВРТ с использование донорских яйцеклеток в США и Европе продолжает расти из года в год. Сегодня ЭКО с использованием донорских ооцитов (ЭКО-ДО) – один из распространенных методов, с помощью которого рождаются тысячи детей в год по всему миру.

Результаты зарубежных научных исследований показали, что полученные этим методом беременности сопровождается увеличением частоты акушерских осложнений [Dior U, 2018; Dude A., 2016; Levron Y., 2014]. Несмотря на то, что в этих работах были получены иногда противоречивые результаты, наиболее часто регистрируемыми осложнениями признаны гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия и кровотечения в первом триместре.

Беременности после донорства яйцеклеток представляют собой уникальную группу беременностей, поскольку они достигаются с помощью иммунологически чужеродного эмбриона. Полная аллогенность плода может лежать в основе наблюдаемой высокой частоты акушерских осложнений, связанных с этими беременностями. Однако в этой группе беременных чаще встречаются и другие факторы риска: поздний возраст матери, ожирение и многоплодная беременность.

Немногочисленные исследования по данной проблеме были направлены на изучение акушерских осложнений (преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия), а также способов родоразрешения и

перинатальных исходов у женщин после ЭКО и ДО [Guilbaud L., 2015; Wennerholm U., 2015; Elenis E., 2015]. Однако причина более высокой частоты акушерских осложнений при беременности после ЭКО и ДО до сих пор не установлена.

Беременности, достигнутые использованием донорских яйцеклеток можно считать уникальными, так как весь геном плода является полностью аллогенным для матери. Поэтому такие беременности представляют собой интересную структурно-функциональную модель, в том числе для изучения сложных иммунологических взаимодействий между плодом и беременной женщиной. 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.

ДО становится всё более востребованным методом ВРТ как в мире, так и в России. Однако, если на одной чаше весов находится возможность обрести долгожданного ребенка, то на другой – высокая частота акушерских осложнений. Возможно, повышенная частота осложнений может быть связана с полностью аллогенной природой плода. Более глубокое понимание материнско-плодовых отношений, механизмов развития осложнений беременности с ДО и их профилактики может увеличить вероятность благоприятного течения и завершения беременности у таких женщин.

Остается неясным, в какой степени повышенные акушерские и перинатальные риски могут быть связаны с иммунологическими механизмами или с вышеупомянутыми смешанными факторами риска. Прогнозирование – наиболее важное направление медицины 21 века. В представленной работе оно может стать фундаментальным основанием профилактики нарушений гестации у женщин после донорства ооцитов в программах ВРТ; расширения диагностических и терапевтических подходов к ведению таких пациенток.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Диссертационная работа Трифоновой Н.С. выполнена в соответствии с планом научной работы ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом выполняемых в ФГАОУ ВО Первом МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) исследований по теме «Разработка и внедрение современных технологий для профилактики, диагностики и лечения различных нарушений репродуктивного здоровья женщины». Номер госрегистрации: № 01.200.110457

Выполненная на обширном клиническом материале работа позволила определить особенности течения беременности и родов у женщин после ЭКО с использованием донорских ооцитов, а также у суррогатных матерей.

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. Результаты диссертации позволяют концептуально связать структурные изменения плацент при беременности аллогенным плодом с иммунологическими нарушениями связи между матерью и эмбрио-фетальной системой. 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, преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременная отслойка плаценты.

Показано, что беременность аллогенным плодом относится к группе высокого риска по развитию акушерских и перинатальных осложнений, обосновывает их направление в медицинские учреждения III группы оказания медицинской помощи для углубленного мультидисциплинарного обследования, включая оценку клинико-лабораторных параметров,

проведение допплерометрии, анализ суточных биоритмов АД (СМАД), консультирование смежными специалистами, что дает возможность своевременно начать профилактические и оздоровительные мероприятия, уменьшить число неблагоприятных материнских и перинатальных исходов. Представлены рекомендации по отбору женщин для суррогатного материнства, сформулированы предложения по усовершенствованию схемы обследования доноров и реципиентов яйцеклеток.

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.

Полученная автором в ходе исследования информация явилась научной основой создания комплексной системы ведения беременности у пациенток с аллогенным плодом.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Диссертация является результатом самостоятельной работы автора с литературными источниками и медицинской документацией с последующей формулировкой цели и задач исследования, обоснованием критериев включения и невключения и формированием групп пациенток. Автор провел сравнительный анализ анамнестических, клинико-лабораторных и функциональных показателей. Проанализированы патоморфологические изменения в плацентах и плацентарных площадках с клинической точки зрения. На основании анализа большого клинического материала разработана и обоснована современная концепция патогенеза гестационных осложнений при беременности аллогенным плодом. Автором предложен алгоритм тактики ведения беременных после ЭКО с использованием донорских ооцитов, а также даны рекомендации по отбору женщин, включаемых в программу суррогатного материнства, сформулированы предложения по

усовершенствованию схемы обследования доноров и реципиентов яйцеклеток. Лично автором проведена обработка, оценка и систематизация данных клинического исследования, подготовка основных публикаций по теме диссертационного исследования.

РЕАЛИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Разработанные алгоритмы ведения беременности у женщин с аллогенным плодом, а также рекомендации по отбору женщин, включаемых в программу суррогатного материнства, используются в клинической практике Клиники 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.

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.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ И ЕЕ ЗАВЕРШЕННОСТЬ

Диссертация построена по классическому принципу: состоит из введения, обзора литературы, глав, содержащих описание клинической характеристики обследованных, материалов и методов исследования, их результатов. Завершается работа обсуждением полученных данных, выводами, практическими рекомендациями и указателем литературы. Работа изложена на 318 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 57 таблицами и 20 рисунками. Список использованной литературы состоит из 532 работ, из них на русском языке – 49.

В диссертационной работе обоснована актуальность, представлены ведущие направления научных исследований по проблеме беременности с донорскими ооцитами и суррогатного материнства, оговорены основные проблемы в клинической практике, подчеркнута необходимость разработки научно обоснованного подхода к ведению указанных пациенток.

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). Проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических факторов, лабораторных и функциональных показателей в указанных группах пациенток, проведена оценка перинатальных исходов.

Автором четко определены особенности течения беременности и родов у женщин после ЭКО-ДО и у суррогатных матерей, выделены основные осложнения периода гестации в этих группах, описан морфологический субстрат этих осложнений у женщин после ЭКО с использованием донорских ооцитов и у женщин, вступивших программу «Суррогатное материнство»; научно обоснован и разработан алгоритм ведения беременных с аллогенным плодом. Для подтверждения клинической значимости выявленных факторов риска неблагоприятного исхода индуцированной беременности автором проведена выборка по возрасту в группах ЭКО-ДО, ЭКО-СО и СБ, были выделены подгруппы возрастной категории до 35 лет, а также старше 40 лет. Даны рекомендации по отбору женщин для суррогатного материнства, сформулированы предложения по усовершенствованию схемы обследования доноров и реципиентов яйцеклеток.

В диссертационной работе детально оценены осложнения беременности при аллогенном плоде: особое внимание уделено

гипертензивным осложнениям, в частности преэклампсии, выделены особенности ранней и поздней преэклампсии. Отмечена высокая частота ранней преэклампсии, как правило тяжелой и быстро прогрессирующей, часто сочетающейся с плацентарной недостаточностью, имеющей наиболее неблагоприятные материнские и перинатальные исходы. Интересен для клиницистов тот факт, что после ЭКО-ДО преобладали индуцированные преждевременные роды, а у суррогатных матерей - спонтанные.

Большую клиническую ценность представляет проведенное молекулярно-генетическое исследование аллельных полиморфизмов генов HLA II класса (DRB1, DQA1, DQB1) при беременности аллогенным плодом. Анализ влияния частоты совпадений или несовпадений по HLA-системе между матерью и плодом на течение беременности, в частности на развитие таких осложнений, как гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия и преждевременная отслойка плаценты, показал, что при отсутствии HLA-совпадений число осложнений беременности было ниже. Кроме того, рост числа HLA-совпадений не оказывал влияния на количество осложнений. В крови матери и плода был выявлен ряд протективных аллелей, при наличии которых вероятность развития гипертензивных осложнений была достоверно ниже. То есть, наличие протективных аллелей в паре мать-ребенок может иметь прогностическое значение для риска развития гипертензивных осложнений беременности, а наличие у новорожденных аллеля DQB1 *0301 в 66,7% было сопряжено с развитием гипертензивных осложнений беременности.

Выводы последовательно отражают основные результаты диссертации, четко согласуются с поставленными задачами и свидетельствуют о достижении цели диссертационного исследования. Применение практических рекомендаций позволит обеспечить снижение рисков развития гестационных осложнений при беременности аллогенным плодом.

Все главы диссертации хорошо иллюстрированы, содержат достаточно большое число нужных таблиц, диаграмм и рисунков. Статистический анализ полученных результатов соответствует требованиям медицинской статистики.

ДОСТОИНСТВА И НЕДОСТАТКИ В СОДЕРЖАНИИ И ОФОРМЛЕНИИ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертационная работа базируется на глубоком анализе современного состояния проблемы течения беременности после вспомогательных репродуктивных технологий, построена на анализе клинического материала с современных позиций и требований практического акушерства. Результаты исследования получены на сертифицированном оборудовании. Использованы современные методики сбора и обработки информации. В работе четко сформулированы цель и задачи исследования, которые методически грамотно и последовательно решены и доказаны, отражены в выводах и практических рекомендациях.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Следует отметить излишне большой объем аналитического обзора литературы и обилие литературных источников, что хотя и не умаляет ценности диссертационного исследования, но должно стать предупреждением автору о необходимости «простора мысли при тесноте слов». Диссертация и автореферат написаны грамотно, легко и с интересом читаются.

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 решена актуальная научная проблема – прогнозирование и снижение частоты акушерских осложнений и улучшение перинатальных исходов у беременных с аллогенным плодом,

имеющая важное значение для практического здравоохранения, что соответствует требованиям пункта 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении 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).

Отзыв на диссертационную работу Трифоновой Натальи Сяитовны обсужден на заседании кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РУДН» под председательством зав. кафедрой проф. В.Е. Радзинского (Протокол № 4 от 21 октября 2020 г.).

Заведующий кафедрой
акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии
МИ ФГАОУ ВО «РУДН»
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук
(14.01.01 – акушерство
и гинекология), профессор

Виктор Евсеевич
Радзинский

Директор Медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов», доктор медицинских наук

Алексей Юрьевич
Абрамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru