

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Доктора медицинских наук, профессора, заведующей отделением вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Калининой Елены Анатольевны** на диссертационную работу Кривонос Марины Ивановны «Патогенетически обоснованная профилактика неблагоприятных исходов экстракорпорального оплодотворения у женщин с наличием антифосфолипидных антител» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01. – акушерство и гинекология

### Актуальность темы исследования

Актуальность представленного диссертационного исследования обусловлена высокой частотой многократных неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения, связанных с аутоиммунной патологией, в частности наличием антифосфолипидных антител. Современные литературные данные говорят о том, что у 8-42,1% пациенток с многократными неудачами экстракорпорального оплодотворения выявляются антифосфолипидные антитела (АФА). Известно, что антифосфолипидные антитела многосторонне влияют на процессы формирования и развития трофобласта с момента установления маточно-плацентарного кровотока, что может являться причиной отсутствия имплантации, невынашивания беременности, антенатальной гибели плода, хронической плацентарной недостаточности и преэклампсии. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о раннем неблагоприятном воздействии АФА на организм женщины: под их действием в эндометрии могут нарушаться процессы ангиогенеза, происходит усиление протромботических механизмов и десинхронизация процессов фибринолиза и фибринообразования, а также АФА могут быть причиной нарушения роста, развития и имплантации эмбрионов. Описанные механизмы могут влиять на снижение результативности вспомогательных репродуктивных технологий у данной категории больных.

На сегодняшний день ответы на вопросы этиологии и патогенеза ранних репродуктивных потерь у женщин с циркуляцией антифосфолипидных антител, а также возможности их профилактики при лечении бесплодия с помощью экстракорпорального оплодотворения остаются важной проблемой современного акушерства, гинекологии и репродуктологии, чему и посвящена данная диссертационная работа.

### **Достоверность полученных результатов**

Диссертационная работа выполнена на современном научно-методическом уровне в соответствии с поставленной целью по изучению роли антифосфолипидных антител в возникновении неблагоприятных исходов экстракорпорального оплодотворения и оценке эффективности применения иммуноглобулинов для внутривенного введения в комплексе лечебных мероприятий для их профилактики.

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертационной работе Кривонос М.И., обусловлена объемом и характером клинического материала, современными методами обследования и лечения сложной группы пациенток с циркуляцией антифосфолипидных антител, наличием отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза и бесплодия, но не имеющих критерияльного антифосфолипидного синдрома.

С целью решения поставленных задач были обследованы 218 женщин. 128 женщин с циркуляцией антифосфолипидных антител составили основную группу и были разделены в зависимости от проводимой терапии на 2 группы: основную группу А (с иммунотерапией) (n=77) и основную группу Б (без иммунотерапии). В качестве группы сравнения (n=63) исследовались сопоставимые по анамнезу женщины с отсутствием АФА, проходящие лечение бесплодия с использованием методов ЭКО. При оценке иммунологических показателей использовали результаты обследования здоровых небеременных женщин с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, имеющих одну и более физиологическую беременность, закончившуюся физиологическими родами (n=27).

Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, определяется достаточным числом наблюдений и объемом современных методов исследования с применением актуальных статистических методик. Диссертация выполнена на хорошем научно-методическом уровне.

### **Научная новизна исследования**

В представленном диссертационном исследовании Кривонос М.И. впервые изучен вклад антифосфолипидных антител в реализацию репродуктивной функции у пациенток без критериального антифосфолипидного синдрома, что является крайне актуальным, так как у женщин с бесплодием отсутствие отягощенного акушерского анамнеза делает иногда затруднительным постановку данного диагноза и приводит к недооценке рисков развития репродуктивных потерь.

На основании анализа данных субпопуляционного состава лимфоцитов определены существенные изменения состава иммунокомпетентных клеток в группе женщин с бесплодием и циркуляцией АФА по сравнению с группой женщин без репродуктивной патологии, о чем свидетельствовало меньшее содержание Т-регуляторных лимфоцитов и большее содержание В-лимфоцитов, что является следствием реализации аутоиммунных процессов.

На современном методическом уровне автором впервые исследованы и подробно описаны динамические изменения в системе гемостаза у женщин с наличием и отсутствием АФА на фоне проведения протокола ЭКО/ИКСИ и обнаружена значимая динамика изменений показателей системы гемостаза в обеих группах в виде нарастания коагуляционного потенциала (рост концентрации фибриногена), активации внутрисосудистого свертывания (увеличение Д-димеров) и уменьшения активности антикоагулянтной системы (снижение содержания антитромбина-III).

Также впервые проанализированы качественные показатели развития эмбрионов у женщин с бесплодием и циркуляцией АФА и обнаружено, что у женщин с АФА доля эмбрионов хорошего качества на 3 день культивирования значимо

меньше, по сравнению с женщинами без АФА.

### **Значимость для науки и практики**

Научная значимость диссертационной работы Кривонос М.И. заключается в многостороннем научном анализе анамнестического, соматического, иммунологического и клинического статуса женщин с бесплодием.

На основе проведённых исследований автором обоснована необходимость обследования пациенток с бесплодием и многократными неудачами ВРТ на наличие антифосфолипидных аутоантител, в том числе неконвенциональных (антитела к фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу и фосфатидиловой кислоте). Определено, что для женщин с циркуляцией АФА и бесплодием характерна высокая частота многократных неудач ЭКО и невынашивания беременности в анамнезе, что является важным с целью прогнозирования групп риска по развитию данных состояний.

Доказательством негативного влияния АФА на исходы лечения бесплодия является увеличение частоты ранних репродуктивных потерь у пациенток с циркуляцией АФА в виде увеличения доклинических прерываний беременности. Было выявлено, что у женщин с циркуляцией АФА значимо ниже частота клинической беременности по сравнению с сопоставимыми по анамнезу женщинами без АФА.

Доказана клиническая эффективность использования внутривенных иммуноглобулинов при проведении программ ВРТ у женщин с наличием антифосфолипидных аутоантител и отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом с целью снижения частоты ранних репродуктивных потерь.

### **Оценка содержания диссертационной работы**

Диссертация построена традиционно, изложена на русском языке на 172 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, клиническую характеристику обследованных больных, результаты собственных исследований и их обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 180 источников, из

них 21 отечественных и 159 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 27 таблицами, 30 рисунками и 2 приложениями, включающими 2 таблицы и 9 рисунков.

**Во введении** обоснованы актуальность темы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, приведены сведения об апробации результатов исследования, данные о структуре диссертации и основных публикациях автора, описана методология исследования и использованные методы исследования.

**Первая глава** представляет собой обзор современной литературы, посвященный изучению роли антифосфолипидных антител в развитии ранних репродуктивных потерь и неблагоприятных исходов экстракорпорального оплодотворения, современным подходам к ведению женщин с антифосфолипидным синдромом и циркуляцией антифосфолипидных антител при проведении экстракорпорального оплодотворения, и описания возможностей иммунокорректирующей терапии при лечении пациенток с антифосфолипидным синдромом.

Представленный обзор литературы написан хорошим литературным языком и в полной мере отражает имеющиеся данные об иммунопатогенезе нарушений репродуктивной функции под действием антифосфолипидных антител и возможных алгоритмах ведения данных пациенток при лечении бесплодия с помощью экстракорпорального оплодотворения.

**Во второй главе** представлена клиническая характеристика пациенток групп исследований, описаны клинико-анамнестические особенности женщин с циркуляцией антифосфолипидных антител, сделаны выводы о сопоставимости сравниваемых групп и возможностей дальнейшего сравнения исходов применения экстракорпорального оплодотворения.

**В главе 3** представлены результаты и анализ собственных исследований. Подробно описаны значимые различия в данных иммунологического обследования у женщин с циркуляцией АФА по сравнению со здоровыми женщинами, а также по сравнению с сопоставимыми по анамнезу женщинами без АФА. На основании анализа данных субпопуляционного состава лимфоцитов определено, что женщины с

АФА характеризуются меньшим содержанием Т-регуляторных лимфоцитов и большим содержанием В-лимфоцитов, по сравнению со здоровыми женщинами. Установлено значимо большее содержание В-лимфоцитов у женщин с АФА по сравнению с сопоставимыми по анамнезу женщинами с бесплодием и отсутствием АФА. Данные различия указывают на то, что даже при отсутствии диагноза АФС женщины с циркуляцией АФА имеют существенные изменения в показателях иммунного статуса, что не может не иметь значения в реализации репродуктивной функции.

На современном методическом уровне исследованы динамические изменения в показателях системы гемостаза на протяжении проведения протокола экстракорпорального оплодотворения и определено значимое влияние концентрации фибриногена и значения волчаночного антикоагулянта на частоту клинической беременности. Выполнен анализ качественных показателей развития эмбрионов у женщин с бесплодием и циркуляцией АФА и определено что у женщин с циркуляцией АФА доля эмбрионов хорошего качества на 3 день культивации значимо меньше, по сравнению с женщинами без АФА, что требует дальнейших исследований.

Наиболее важным результатом является проведение сравнения показателей результативности протоколов экстракорпорального оплодотворения между сравниваемыми группами, на основании чего выявлено увеличение частоты доклинических потерь беременности у женщин с циркуляцией АФА, по сравнению с сопоставимыми по анамнезу женщинами без АФА и сделаны выводы об эффективности применения внутривенных иммуноглобулинов для увеличения частоты клинической беременности. Однако не выявлено значимых различий в частоте родов у женщин с АФА, получавших и не получавших иммунотерапию, что требует последующего анализа.

**Глава 4 «Обсуждение результатов исследования»** содержит анализ основных результатов и их сравнение с исследованиями других авторов. В данной главе анализируются, обобщаются и связываются все полученные в ходе работы результаты, что позволяет оценить данное исследование как законченное.

Диссертация содержит 5 выводов, которые обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертации. Практические рекомендации конкретны.

Все главы проиллюстрированы таблицами и диаграммами, что облегчает восприятие изучаемого материала.

Основные результаты выполненного исследования отражены в 8 печатных работах, из них 5 опубликованы в журналах, рекомендуемых ВАК РФ.

Автореферат соответствует основному содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний, влияющих на положительную оценку представленной диссертации, не имеется.

### **Вопросы по диссертационной работе:**

1. Не проводили ли Вы в данном исследовании предимплантационное генетическое тестирование эмбрионов для оценки их качества у пациенток с неудачными попытками в анамнезе?

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Кривонос Марины Ивановны на тему: «Патогенетически обоснованная профилактика неблагоприятных исходов экстракорпорального оплодотворения у женщин с наличием антифосфолипидных антител» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01. – акушерство и гинекология, является научно-квалификационной работой, в которой приводится решение важной задачи акушерства и гинекологии – разработка методов профилактики неблагоприятных исходов экстракорпорального оплодотворения у женщин с наличием антифосфолипидных антител.

По актуальности, научной и практической значимости, диссертация Кривонос Марины Ивановны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства

Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

### Официальный оппонент:

заведующая отделением вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени Б.В. Леонова  
Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор  
(специальность: 14.01.01 – Акушерство и гинекология)  
117997, г. Москва,  
ул. Ак. Опарина, дом 4.  
+7(495)4381341  
e\_kalinina@oparina4.ru

Калинина Е.А.

Подпись д.м.н., профессора Калининой Е.А. заверяю:

Ученый секретарь  
Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России  
кандидат медицинских наук, доцент



Павлович С.В.

16.03.20