

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Доброхотовой Юлии Эдуардовны на диссертацию Могилиной Марины Николаевны на тему «Оптимизация прегравидарной подготовки пациенток с метаболическими нарушениями после несостоявшейся беременности», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 — Акушерство и гинекология

### Актуальность темы исследования

Частота бесплодия в браке колеблется от 6 до 25%, именно ожирение является одной из главных причин бесплодия. Оно неблагоприятно влияет на частоту живорожденности после искусственного оплодотворения, отрицательно сказывается на эффективности лечения в программах экстракорпорального оплодотворения.

На фоне ожирения повышается частота соматической патологии: возрастают риски сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, возрастает частота рака, в том числе молочной железы и эндометрия.

Пациентки с ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup> имеют более высокие риски отрицательных результатов при проведении ЭКО не зависимо от метода оплодотворения. При вспомогательных репродуктивных технологиях ожирение потенцирует воспалительный ответ и повышенную экспрессию провоспалительных факторов, реализуя риски неблагоприятных репродуктивных результатов, включая потерю плода и мёртворожденность. Исследователи призывают исключать женщин с высоким ИМТ из числа участвующих в программах вспомогательных репродуктивных технологий, ограничив верхний предел ИМТ 35,0 кг/м<sup>2</sup>, другие же считают, что потеря веса должна быть включена в лечение бесплодия и предшествовать оплодотворению. Ожирение ассоциируется с нарушениями метаболизма углеводов и жиров, ведущим к развитию инсулинорезистентности, что как раз и характеризует метаболические нарушения. Диета с высоким гликемическим индексом непосредственно связана с бесплодием, потерей плода, врождёнными анома-

лиями, преждевременными родами, равно как и с макросомией, большее поступление углеводов и гликемическая нагрузка ассоциируется с высоким риском развития бесплодия вследствие ановуляции, кроме этого такая диета ассоциируется с 2-кратным повышением риска развития дефектов нервной трубки, а среди женщин с ИМТ > 29,0 кг/м<sup>2</sup> этот риск увеличивается более чем в 4 раза.

Метаболические нарушения, несомненно, остаются серьезной проблемой в глобальном масштабе. Изучение их влияния на соматическую и гинекологическую патологию, частоту наступления беременности, вынашивание и доношивание беременности, оценку состояния детей в динамике, рожденных от матерей с метаболическими нарушениями, все еще остается актуальной задачей. Разработка комплексных программ, направленных на снижение веса, нормализацию липидного и углеводного обмена среди пациенток с метаболическими нарушениями после несостоявшейся беременности, легли в основу научного поиска Могилиной Марины Николаевны.

**Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна**

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации Могилиной Марины Николаевны, обусловлена адекватным дизайном и современными методами исследования, а также достаточным объемом материала (127 пациенток), что обеспечило получение статистически значимых результатов. На основании качественного статистического анализа полученных данных сформулированы основные положения, выносимые на защиту, выводы и конкретные практические рекомендации.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием операционной среды Windows, пакета программ Microsoft Word, Excel, методом вариационной статистики с применением критерия Стюдента-

та, что позволило автору получить достоверные, аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

### **Научная новизна исследования**

В результате исследования особенностей соматического и репродуктивного здоровья, изучения липидного, гормонального, иммунологического и психологического статуса, расширены представления о некоторых патофизиологических механизмах ожирения.

Впервые проведено комплексное исследование биохимического, гормонального, иммунного и психологического статуса у пациенток с метаболическими нарушениями, участвующих в программах ЭКО, что позволило создать математическую модель прогнозирования.

Впервые определены корреляционные связи между антропометрическими данными и показателями липидов крови, гормонов ожирения (лептин, грелин), а также репродуктивными гормонами (пролактин, СТГ, тестостерон), уровнем С-реактивного белка и цитокинами у пациенток с метаболическими нарушениями.

Получены новые убедительные данные о течении беременности, родоразрешении и состоянии детей после ЭКО у пациенток с метаболическими нарушениями, а также впервые выявлена тенденция преждевременного полового созревания у девочек, рожденных мамами с повышенной массой тела.

У пациенток с нормальным весом впервые показано отсутствие корреляции между пищевым поведением и уровнем андрогенов, что нехарактерно для пациенток с метаболическими нарушениями, имеющих впервые выявленную корреляционную зависимость уровней лептина и грелина, а также лептина и СТГ.

**Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации,  
для науки и практики**

Результаты диссертационной работы Могилиной Марины Николаевны имеют значение для решения актуальных проблем в гинекологии, повышение эффективности программ ВРТ. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и ее следует расценивать как серьезный вклад в науку и практику.

Доказана необходимость подготовки пациентов с метаболическими нарушениями к программам ЭКО путем разработанной дифференцированной прегравидарной подготовки, что позволяет повысить частоту наступления беременности у пациенток с повышенным весом на 7,88% и у пациенток с ожирением на 11,88%. При этом донашивание беременности составило у пациенток с ожирением 82,35% и у пациенток с повышенным весом 73,33%.

Внедрение в клиническую практику выводов и рекомендаций, полученных в ходе исследования, позволит повысить эффективность проведения программ ЭКО, а также увеличить процент наступления, вынашивания и донашивания беременностей, как наступивших в результате программ ВРТ, так и спонтанных.

#### **Оценка содержания диссертации.**

Диссертация Могилиной Марины Николаевны изложена на 179 страницах, состоит из введения, обзора литературы, глав, отражающих объем и методы исследования, состояние репродуктивной системы у пациенток с невынашиванием, собственных наблюдений, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, который включает 267 источников: 66 отечественных и 201 зарубежный. В работе представлен алгоритм ведения пациенток с метаболическими нарушениями после несостоявшейся беременности. Диссертационная работа содержит 29 таблиц и 27 рисунков.

Цель представленной диссертационной работы – повысить частоту наступления беременности и ее донашивания в программах ЭКО у пациенток с метаболическими нарушениями путем внедрения разработанного комплек-

са прегравидарной подготовки. Пути ее реализации раскрыты в шести задачах исследования.

В главе «Обзор литературы» детально освещены современные данные об эпидемиологии ожирения, репродуктивных нарушениях у пациенток с метаболическими нарушениями, лечении бесплодия у пациенток с метаболическими нарушениями. Подробно изложены особенности течения беременности, интранатального и антенатального периодов родов, течение послеродового периода, а также влияние на плод и новорожденного повышенной массы тела и ожирения пациенток. Обобщив предыдущий опыт отечественных и зарубежных ученых, диссертант аргументировано обосновывает необходимость проведения настоящего исследования.

Во II главе работы «Программа, объект, материалы и методы исследования» детально описываются структура, принципы, особенности примененных методик, последовательность их выполнения, а также методы статистической обработки полученных результатов. Использованные методы современны, информативны; адекватны поставленным задачам.

В III главе «Состояние репродуктивной системы у пациенток с невынашиванием» проведено подробное сравнение анамнестических данных, репродуктивных данных, данных об общей и гинекологической заболеваемости, а также биохимического, гормонального, иммунологического статуса пациенток из группы исследования и выделены показатели, на которые диссертант опирался при последующей оценке эффективности проводимой прегравидарной терапии. Дается подробное описание и сравнение по таким важным в генезе ожирения показателям как липиды крови, пролактин, индекс инсулинорезистентности, андрогены крови, уровень СРБ, лептин, грелин про- и противовоспалительных цитокинов.

Основываясь на результаты исследования, диссертант убедительно показал, что после проведения прегравидарной терапия в группе исследования произошла нормализация показателей центрального ожирения в виде статистически достоверного снижения индекса массы тела,

окружности талии, нормализации показателей липидного профиля. Отмечено снижение С-пептида и инсулина, на фоне нормализации уровней андрогенов и ЛГ. Снижение СТГ, лептина и грелина может быть маркером пищевого поведения, что подтверждает необходимость проведения прегравидарной подготовки у пациенток с метаболическими нарушениями.

В заключительной главе автор демонстрирует необходимость и результативность прегравидарной терапии пациенток с метаболическими нарушениями и делает вывод, что неудачи ЭКО могут быть связаны с недостаточной подготовкой пациенток к протоколу, без учета ожирения или повышенной массы тела.

Проведенный автором объем исследования достаточен, статистическая обработка материала подтверждает достоверность результатов и делает обоснованными выводы и практические рекомендации, вытекающие из диссертационной работы. Сформулированные выводы соотнесены с поставленными задачами.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации. Материалы диссертации нашли отражение в 11 опубликованных работах, из которых 5 входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК.

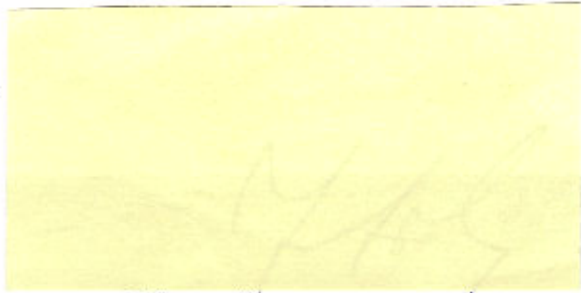
Дискуссионным является термин «Несостоявшаяся беременность», однако, учитывая, что в ряде случаев факт беременности нельзя было подтвердить, данный термин правомочен для отражения данной проблемы.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

**Заключение.** Диссертационная работа Могилиной Марины Николаевны на тему «Оптимизация прегравидарной подготовки пациенток с метаболическими нарушениями после несостоявшейся беременности» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи гинекологии – разработка дифференцированного комплекса прегравидарной подготовки, что имеет существенное научно-практическое значение для акушерства и гинекологии.

Научная новизна, достоверность, теоретическая и практическая значимость полученных результатов исследования позволяют считать, что научная работа Могилиной Марины Николаевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановлений 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.

Заведующая кафедрой акушерства  
и гинекологии лечебного факультета  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
образования «Российский национальный  
исследовательский медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
доктор медицинских наук, профессор  
(специальность 14.01.01 –  
Акушерство и гинекология)



Доброхотова Юлия Эдуардовна

Подпись д.м.н., проф. Ю.Э. Доброхотовой заверяю:  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО  
«Российский национальный исследовательский  
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, доцент /о

Милушкина Ольга Юрьевна

117997, г. Москва,  
ул. Островитянова, д. 1  
Телефон: (495) 434-84-64  
E-mail: [uchsovet@rsmu.ru](mailto:uchsovet@rsmu.ru)

08.05.2018г.