

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Гзгзяна Александра Мкртчичевича на диссертационную работу Гутуевой Чачар Гаджимурадовны на тему «Особенности и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с заболеваниями щитовидной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Все более актуальной в последние годы становится проблема влияния заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) на репродуктивную функцию женщины. Это обусловлено с одной стороны ростом количества бесплодных пар, с другой стороны лидирующим положением тиреоидной патологии в структуре эндокринных заболеваний. В связи с тем, что заболевания ЩЖ встречаются в 10 раз чаще у женщин по сравнению с мужчинами и что манифест тиреоидной патологии зачастую происходит именно в молодом, репродуктивном возрасте, это может сказаться на последующую реализацию репродуктивной функции.

В структуре тиреоидной патологии следует выделить аутоиммунный тиреоидит (АИТ) ввиду его распространенности среди пациенток с бесплодием. К тому же есть многочисленные данные о негативном влиянии аутоиммунных реакций у пациенток с АИТ на параметры овариального резерва, качество созревающих ооцитов и генерируемых из них эмбрионов, на рецептивные свойства эндометрия, процесс имплантации и течение спонтанной и индуцированной беременности. В мировой литературе недостаточно изучено влияние носительства антител к ЩЖ при эутиреозе и субклинического гипотиреоза на фертильность. Это обусловлено различиями в референсных значениях тиреотропного гормона (ТТГ) для популяций и тем, что в настоящее время отсутствует единый подход к диагностике и лечению субклинического гипотиреоза на прегравидарном этапе и во время беременности, а также в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Особое внимание в структуре эндокринной патологии следует уделить диффузному токсическому зобу (ДТЗ). Несмотря на небольшую

распространенность данного заболевания его осложнения при беременности вследствие плохо контролируемого тиреотоксикоза включают ранние репродуктивные потери, преэклампсию, преждевременные роды, сердечную недостаточность матери, гипертиреоз плода, ведущий к задержке внутриутробного развития, в то время как прием тиреостатиков связан с повышенным риском развития врожденных пороков плода. В последнее время все большее число исследований сосредоточено на изучении влияния радиойодтерапии (РЙТ) у пациенток с ДТЗ и раком ЩЖ в анамнезе на репродуктивную функцию. Однако, отсутствуют достоверные данные об особенностях и исходах программ ВРТ среди пациенток данной группы.

Несмотря на то, что вопросы взаимосвязи функции ЩЖ и репродуктивной системы женщин в последние годы вызывают большой интерес клиницистов и ученых, исследования на данную тему немногочисленны, а результаты их неоднозначны.

В связи с вышеперечисленным, диссертационная работа Гутуевой Чачар Гаджимурадовны «Особенности и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с заболеваниями щитовидной железы», направленная на улучшение исходов программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у пациенток с тиреоидной патологией, является чрезвычайно актуальной.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Гутуевой Чачар Гаджимурадовны, обусловлена адекватной программой и современными методами исследования, объемом исследований, обеспечивающим статистически значимыми положения, заключения и выводы. Обследованы 145 пациенток с тем или иным заболеванием ЩЖ, проходящих лечение бесплодия методом ЭКО в ГБУЗ МО МОНИИАГ, а также 60 пациенток контрольной группы без сопутствующей тиреоидной патологии. Пациентки,

включенные в исследование, составили достаточную по объему выборку, логично разбиты на группы и подгруппы, что позволило провести анализ исходов программ ВРТ в группах.

Автором подробно изучены данные гинекологического и общего анамнезов, репродуктивные проблемы и эндокринологическая патология обследованных пациенток, проведен анализ клинических наблюдений и результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Выводы, сформулированные в диссертации, обоснованны и конкретны, вытекают из полученных автором данных, раскрывают цель исследования и поставленные задачи. Практические рекомендации обоснованы и подтверждены результатами исследования. Анализ полученных результатов проведен с использованием современных методов статистической обработки, с учетом условий и ограничений их применения, что определяет достоверность выводов и обоснованность практических рекомендаций.

Научная новизна исследования

Новизна данного исследования состоит в том, что автором исследована динамика уровня ТТГ на разных этапах протокола ЭКО у пациенток с заболеваниями ЩЖ и определены реперные точки, при которых отмечается повышение его уровня с целью своевременной диагностики гипотиреоза и его декомпенсации. Также обнаружена взаимосвязь гиперэргического ответа яичников на ССО с повышением значений ТТГ в протоколах ЭКО у пациенток без сопутствующей тиреоидной патологии.

Впервые проведена оценка эффективности программ ЭКО среди пациенток с ДТЗ и раком ЩЖ в анамнезе (по показателям частоты отмен переноса эмбрионов, частоты наступления беременности и ранних репродуктивных потерь), а также определены характеристики прегравидарной подготовки, временные промежутки до вступления в программу ЭКО и отслежена вероятность рецидива заболевания в течении 9 лет. На этом основании даны рекомендации по тактике лечения тиреотоксикоза у пациенток с ДТЗ в зависимости от репродуктивных планов.

Вместе с тем, автором определена взаимосвязь между гипотиреозом и гиповитаминозом D, даны рекомендации по исследованию уровня витамина D на прегравидарном этапе.

Значение выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, для науки и практики

Результаты проведенного исследования, практические рекомендации и выводы представляют значительный интерес для медицинских учреждений, проводящих обследование и лечение пациенток с бесплодием, а также для практики эндокринологов. В материалах Гутуевой Чачар Гаджимурадовны представлены результаты, которые позволили улучшить исходы программ ВРТ у пациенток с заболеваниями ЩЖ путем оптимизации прегравидарной подготовки и дополнительным методам исследования функции ЩЖ в протоколах ЭКО и при беременности.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Гутуевой Чачар Гаджимурадовны изложена и оформлена в научном стиле на 133 страницах машинописного текста с наглядной иллюстрацией хода исследования и полученных результатов в виде 11 рисунков и 16 таблиц.

В введении отражена актуальность проведенного исследования, освещены основные вопросы взаимосвязи тиреодной патологии и бесплодия. Автором подробно изучены, структурированы и последовательно изложены данные современных и фундаментальных литературных источников, системный анализ которых позволил четко сформулировать цель, определить задачи исследования, обосновать его актуальность, научную новизну и практическую значимость полученных результатов.

В обзоре литературы автором проанализированы российские и зарубежные источники, исчерпывающе изложены патогенетические основы влияния различных заболеваний ЩЖ на репродуктивную функцию женщин. Автор указывает на важную роль АИГ в структуре эндокринной патологии, наличие которого даже при условии его успешной гормональной компенсации

ассоциируется с достоверной редукцией овариального резерва, снижением частоты выхода бластоцист и частоты наступления беременности.

Во второй главе представлены материалы и методы ключевых этапов исследования. В исследование включено 205 пациенток, получавших лечение методом ЭКО. Обследованные были разделены на 3 группы в зависимости от наличия/отсутствия той или иной тиреоидной патологии. Автором была выделена группа пациенток с носительством аутоантител к ЩЖ, аргументировано сформулированы критерии включения и исключения.

Всем пациенткам исходно проводилось обследование в рамках приказов №107н и №803н, дополнительно определялся уровень общего 25(ОН)D в сыворотке крови. Пациенткам с заболеваниями ЩЖ на прегравидарном этапе совместно с эндокринологом проводилось специализированное обследование. Последующее включение в программу ЭКО после проведенного лечения тиреоидной патологии допускалось при соблюдении определенных условий: уровень ТТГ у пациенток не должен был превышать 2,5 мЕд/л; женщинам, получавшим РИТ, разрешалось проведение ЭКО не ранее, чем через 6 месяцев после завершения терапии. Вторым этапом проводилась стандартная программа ЭКО, на различных этапах которой и при беременности проводилась дополнительная оценка функции ЩЖ.

В третьей главе автор подробно проводит оценку исходных данных (ведущий фактор бесплодия, средний возраст пациенток, уровень АМГ, количество антральных фолликулов, вид протокола ЭКО) и результатов программ ЭКО (ответ яичников на ССО, частота оплодотворения и выхода бластоцист, частота наступления беременности и ранних репродуктивных потерь) у пациенток с различной тиреоидной патологией. Также автором определены реперные точки, при которых отмечалось повышение уровня ТТГ в протоколах ЭКО.

В главе 4 автором проведено обсуждение полученных результатов. Результаты проведенного исследования подтверждают достаточно высокую распространенность заболеваний ЩЖ среди пациенток с бесплодием,

вступающих в протоколы ЭКО (у 25% пациенток). Следует отметить важную роль АИТ в неблагоприятных исходах программ ВРТ, тогда как среди пациенток с носительством АТ-ТПО и эутиреозом, гипотиреозом иного генеза в стадии компенсации исходы не отличались от среднестатистических данных женщин без заболеваний ЩЖ. По мнению автора низкая эффективность программ ЭКО у пациенток с АИТ связана не только с наличием антитиреоидных антител, но и с длительно текущим и порой не компенсированным гипотиреозом.

Диссертационная работа имеет внутреннее единство, отражает большой личный вклад соискателя. Рукопись завершается выводами и практическими рекомендациями, которые соответствуют ее цели, задачам и содержанию.

Материалы диссертации нашли отражение в 3 опубликованных работах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы и вытекают из полученных автором результатов, полностью раскрывая поставленные задачи исследования, и имеют научно-практическое значение.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет. Автореферат диссертации составлен наглядно с акцентом на полученные результаты исследования и в полном объеме отражает материалы диссертационной работы. Замечаний по оформлению автореферата нет.

Заключение

Диссертационная работа Гутуевой Чачар Гаджимурадовны на тему «Особенности и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с заболеваниями щитовидной железы» является

завершенной научно-квалифицированной работой, в которой на основании проведенного исследования, содержится решение актуальной задачи акушерства и гинекологии – улучшение исходов программ экстракорпорального оплодотворения у пациенток с тиреоидной патологией, что имеет существенное значение для практического здравоохранения. Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного правительством Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановлений Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335; от 30.08.2017 г. № 1024; от 26.05.2020 г. № 751 и от 20.03.2021 г. № 426), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Заведующий отделом репродуктологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта»