

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «Ив НИИ М и Д им.
В.Н. Городкова» Минздрава России

д.м.н., профессор

Малыш
А.И. Малышкина

20 2019 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы
Менжинской Ирины Владимировны на тему «Антитела к гормонам,
фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам у женщин с
привычным невынашиванием беременности», представленной на соискание
ученой степени доктора медицинских наук по специальности
14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Актуальность темы исследования

Проблема невынашивания беременности занимает одно из первых мест в практическом акушерстве и имеет высокую медико-социальную и экономическую значимость при современной демографической ситуации. Около 80% репродуктивных потерь приходится на I триместр беременности, при этом в половине случаев причина невынашивания беременности остается невыясненной, а при каждом повторном случае риск потери возрастает более чем в два раза. Это определяет высокую частоту привычного выкидыша в структуре невынашивания беременности.

Этиология невынашивания разнообразна и зависит от многих факторов. К ведущим причинам привычного невынашивания беременности относятся иммунологические, аутоиммунные и аллоиммунные. При нарушении механизмов ауто толерантности в организме могут вырабатываться антитела к собственным антигенам органов и тканей, гормонам, фосфолипидам и другим молекулам, которые могут участвовать в

патогенезе аутоиммунных заболеваний. Женщины репродуктивного возраста наиболее подвержены аутоиммунным заболеваниям, что может оказывать влияние на оогенез, имплантацию и беременность, однако механизмы данного воздействия остаются недостаточно выясненными. Аутоиммунные нарушения наблюдаются у 20% женщин с привычным невынашиванием беременности, при этом наиболее частым аутоиммунным этиологическим фактором является наличие антифосфолипидных антител. Лабораторными критериям антифосфолипидного синдрома служат определение волчаночного антикоагулянта, а также антител к кардиолипину и β 2-гликопротеину-I. Но в настоящее время существует необходимость поиска главных антигенных мишеней антифосфолипидных антител и новых эффективных диагностических маркеров антифосфолипидного синдрома, изучения их клинико-диагностического и патогенетического значения. Наряду с этим, большой научный и практический интерес представляет исследование роли антител к гонадотропным и половым стероидным гормонам в нарушении репродуктивной функции и патологии беременности. Имеющиеся единичные сообщения о наличии антител к хорионическому гонадотропину и прогестерону у женщин с невынашиванием беременности свидетельствуют об их значимости в развитии патологических реакций при данном осложнении беременности. Исследование распространенности, свойств и роли данных антител в развитии привычного невынашивания сдерживается из-за отсутствия объективных диагностических тест-систем.

Все выше перечисленное свидетельствует о том, что исследование Менжинской И.В. связано с решением актуальной научной и практической задачи, так как направлено на совершенствование диагностики и расширение знаний об иммунных механизмах, участвующих в патогенезе привычного невынашивания беременности у женщин. Особую клиническую важность имеет исследование диагностической значимости этих антител для привычного невынашивания беременности и их прогностического значения для осложнений беременности. Внедрение в клиническую практику

комплексной диагностики привычного невынашивания беременности, включающей определение профиля антител к гормонам и антифосфолипидных антител, обеспечит уточнение патогенеза ПНБ, прогнозирование течения и исхода беременности, персонафицированный подход к назначению терапии и в итоге повышение эффективности диагностики и лечения привычного невынашивания беременности.

Новизна, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Новизна работы не вызывает сомнений, получены новые данные об иммунных механизмах развития привычного невынашивания беременности, о формировании иммунопатологического процесса, ассоциированного с антителами к гормонам, фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам, у женщин с осложненным течением и потерей беременности. Выявлены наиболее важные диагностические критерии привычного невынашивания на ранних сроках и прогностические критерии для течения и исхода беременности у пациенток с этой патологией.

Впервые показано, что привычное невынашивание беременности у женщин ассоциируется с повышенным образованием поликлональных высокоавидных IgG1 и IgG2 к хорионическому гонадотропину человека и прогестерону, а также гетерогенных антител, взаимодействующих с эпитопами β -субъединицы хорионического гонадотропина человека. Установлено, что наличие антител к хорионическому гонадотропину человека свидетельствует о высоких рисках прерывания беременности в I триместре, плацентарной недостаточности и хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Установлена ассоциация между наличием антител к прогестерону и высоким риском гипоплазии хориона в I триместре беременности.

Исследование широкого спектра антифосфолипидных антител, впервые выявило ассоциации привычного невынашивания беременности с IgG2-антителами с высоким и средним уровнем авидности к кардиолипину и β 2-гликопротеину-I, с высокоавидными IgG к аннексину A5. Установлено, что

IgG-антитела к β 2-гликопротеину-I и аннексинуA5 являются независимыми факторами риска привычного невынашивания беременности на ранних сроках. У женщин с привычным невынашиванием беременности, имеющих высокие и средние уровни IgG-антител к β 2-гликопротеину-I, выявлена повышенная вероятность наличия антител к домену I.

Впервые показано, что у женщин с привычным невынашиванием беременности повышенные уровни антител к хорионическому гонадотропину человека и антифосфолипидных антител сочетаются с активацией системы комплемента по классическому пути и высоким риском образования анти-C1q антител.

Научная новизна диссертационной работы Менжинской И.В. подтверждается также получением патентов РФ на изобретения «Способ определения антифосфолипидных антител» (№ 2128343, 27.03.1999), «Способ определения аутоантител к прогестерону в сыворотке и плазме крови человека методом иммуноферментного анализа» (№2567724, 10.11.2015).

Связь новизны исследования с планами соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Менжинской И.В. выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России и являлась частью тем «Разработка комплекса высокотехнологичных иммунологических и молекулярно-биологических методов диагностики и лечения репродуктивной патологии» № гос. регистрации 0 20.0 800492; «Изучение молекулярно-биологических и клеточно-иммунологических предикторов формирования патологии гестационного процесса» № гос. регистрации 01201256339; «Изучение диагностической и прогностической роли молекулярно-генетических, иммунологических, митохондриальных факторов в преждевременных родах и невынашивании беременности» № гос. регистрации АААА-А15-115123110116-1.

Значимость для науки и производства полученных автором диссертации результатов

Теоретическая значимость работы заключается в том, что на основании результатов исследования выдвинута научная концепция формирования иммунопатологического процесса, ассоциированного с антителами к хорионическому гонадотропину человека, прогестерону, фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам, у женщин с осложненным течением и потерей беременности, что способствует более полному пониманию патогенеза привычного невынашивания беременности. Выполненная работа открывает перспективное направление для дальнейших исследований в области иммунологии репродукции, связанное с изучением иммунных механизмов нарушения функции репродуктивной системы и развития патологии беременности, опосредованных антителами к гормонам, фосфолипидам и фосфолипид-связывающим белкам, поиском новых серологических маркеров и созданием эффективных диагностических тестов.

Работа имеет несомненную практическую значимость. Разработаны и адаптированы для практического использования модификации иммуноферментного анализа для определения антител к хорионическому гонадотропину человека, пептидным последовательностям β -субъединицы гормона и прогестерону разных изоформ в сыворотке (плазме) крови человека. Показана высокая диагностическая значимость антител к этим гормонам для привычного невынашивания беременности и угрожающего выкидыша на ранних сроках беременности, их прогностическое значение для течения беременности. Выявлены наиболее информативные диагностические критерии привычного невынашивания и прогностические критерии осложнений беременности. Показана высокая диагностическая значимость для привычного невынашивания беременности на ранних сроках IgG-антител к β 2-гликопротеину-I и аннексинуA5. Установлено, что определение антител к аннексинуA5, фосфатидилэтаноламину и комплексу фосфатидилсерин/протромбин повышает эффективность диагностики антифосфолипидного синдрома у женщин с привычным невынашиванием,

серонегативных на антитела к кардиолипину и β 2-гликопротеину-I. Показано, что оценка avidности антител, подклассов IgG и специфичности к домену I β 2-гликопротеина-I имеет важное значение для стратификации женщин по риску развития тромбоза и осложнений беременности.

На применение разработанной автором новой медицинской технологии «Способ определения антител к хорионическому гонадотропину человека в сыворотке (плазме) крови методом иммуноферментного анализа» получено Разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития ФС № 2010/437 от 30 декабря 2010 года.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Определение антител к хорионическому гонадотропину человека и прогестерону в сыворотке (плазме) крови показано женщинам с привычным невынашиванием беременности на ранних сроках и данными анамнеза об инфекционно-воспалительных заболеваниях органов малого таза, искусственном прерывании беременности, применении гормональных препаратов или гормональных контрацептивов, аллергических и аутоиммунных заболеваниях, частых инфекционных заболеваниях и носительстве возбудителей вирусных инфекций.

Антитела к хорионическому гонадотропину человека и прогестерону рекомендуется исследовать у женщин с привычным невынашиванием на этапе планирования беременности, что позволяет провести предгестационную подготовку женщин. Из-за высокого риска развития осложнений беременности серопозитивным женщинам во время беременности рекомендуется мониторинг уровня антител к гормонам (1 раз в месяц). Патогенетическое значение антител оценивается по уровню IgM- и IgG-антител (>30 Ед/мл), avidности IgG-антител (индекс avidности $>70\%$), преобладанию функционально активных подклассов IgG1 и IgG2, специфичности антител к эпитопу C109-145, ответственному за биологическую активность хорионического гонадотропина человека.

Для диагностики антифосфолипидного синдрома женщинам с привычным невынашиванием рекомендуется в период планирования или на ранних сроках беременности проводить определение антител (IgM, IgG) к кардиолипину, β 2-гликопротеину-I и волчаночному антикоагулянту с подтверждением положительного результата в повторном исследовании с интервалом времени не менее 12 недель. В случае отрицательных результатов данных тестов рекомендуется проводить дополнительное исследование антител (IgM, IgG) к аннексину А5, комплексу фосфатидилсерин/протромбин и фосфатидилэтаноламину. При положительном результате тестов на антифосфолипидные антитела проводится предгестационная подготовка женщин. Патогенетическое значение антифосфолипидных антител оценивается по уровню IgM- и IgG-антител, авидности IgG-антител (индекс авидности >70%), преобладанию антител подкласса IgG2 к кардиолипину и β 2-гликопротеину-I, специфичности антител к домену I. Во время беременности выполняются повторные исследования для контроля эффективности проводимой терапии.

Для дополнительной оценки активности аутоиммунного процесса у женщин с антителами к хорионическому гонадотропину человека, прогестерону и антифосфолипидными антителами рекомендуется проводить исследование состояния системы комплемента по уровню компонентов комплемента C3 и C4, циркулирующих иммунных комплексов и анти-C1q антител, способных усиливать активацию комплемента. Комплексная диагностика позволяет уточнить патогенез привычного невынашивания беременности и активность аутоиммунного процесса, прогнозировать течение и исход беременности.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу 1-ого и 2-ого акушерских отделений патологии беременности и отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Определение антител к хорионическому гонадотропину, кардиолипину и

фосфолипидам включено в стандарт первичной медико-санитарной помощи при привычном невынашивании беременности (приказ Минздрава России N 1273н от 20 декабря 2012 года). Полученные результаты могут быть внедрены в практику профильных стационарных и амбулаторных учреждений всех уровней.

Предложенная комплексная диагностика, основанная на определении профиля антител к гормонам, фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам, способствует персонифицированному подходу к назначению терапии и улучшению перинатальных исходов. Медико-экономическая эффективность внедрения результатов исследования состоит в снижении частоты акушерских осложнений, повышении частоты живорождения, оптимизации материальных расходов в медицинских учреждениях.

Достоверность и апробация результатов исследования, в том числе публикации в рецензируемых изданиях

Достоверность положений и выводов диссертации подтверждается достаточным объемом клинического материала, тщательным отбором пациенток с идиопатическим привычным невынашиванием беременности в исследуемую группу, сравнением результатов с контрольной группой здоровых женщин и беременных с физиологическим течением беременности, применением комплекса современных методов и подходов для решения поставленных задач, объективностью и адекватностью использованных методов, соответствием их задачам исследования, широким спектром современных иммунологических методов, включающим автоматические анализаторы, обеспечивающие высокую точность определения. Для проведения иммунологических исследований использовалось поверенное оборудование и сертифицированные реагенты. Для оценки прогностического значения антител для течения и исхода беременности проводилось проспективное исследование, включающее динамическое наблюдение и неоднократное определение уровня антител на этапе подготовки и во время беременности. Статистический анализ полученных результатов выполнялся с использованием современных математических программ и адекватных

методов статистического анализа и показателей. В диссертационной работе решены все поставленные задачи, проведено обсуждение и анализ полученных результатов в сравнении с данными научной литературы. Все вышеизложенное подтверждает обоснованность сформулированных в диссертации положений, выводов и рекомендаций.

Результаты диссертационного исследования достаточно полно отражены в опубликованных по теме 43 печатных работах, в том числе в 27 статьях в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, и полученных 2 патентах РФ. Работа обсуждена на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 6 от 4 июня 2018 года). Материалы исследования достаточно широко представлены и обсуждены на Российских и зарубежных конгрессах, конференциях и симпозиумах.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация написана грамотным научным языком и построена по традиционной форме, состоит из введения и четырех глав, а именно «Литературный обзор», «Материал и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение полученных результатов», заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 376 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 46 таблицами и 46 рисунками. Библиография включает 606 источников литературы, 26 отечественных и 580 иностранных, содержит основные работы прошлых лет и широко представляет последние работы.

Представляется целесообразным продолжить исследования иммунных механизмов развития нарушений репродуктивной функции и патологии беременности, в частности иммунопатогенетических аспектов привычного невынашивания беременности, для повышения эффективности лечения акушерско-гинекологической патологии.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и отражает основные результаты диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Однако имеется ряд вопросов:

- 1) Какие патогенетические механизмы потери беременности возможны у женщин, серопозитивных на антитела к гормонам?
- 2) Определение каких из исследованных серологических показателей, является наиболее важным для женщин с привычным невынашиванием на этапе планирования беременности?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ирины Владимировны Менжинской на тему «Антитела к гормонам, фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам у женщин с привычным невынашиванием беременности» является законченным научным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное научное достижение в области клинической иммунологии: определено значение иммунных механизмов, ассоциированных с антителами к гормонам (хорионическому гонадотропину, прогестерону), фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам в патогенезе привычного невынашивания беременности, разработаны методы выявления антител и изучены их свойства, установлено значение данных антител для диагностики и прогнозирования патологии и потери беременности, что обеспечивает основу для персонифицированного подхода к назначению терапии и имеет большое научно-практическое значение для медицины.

Диссертационная работа Ирины Владимировны Менжинской на тему «Антитела к гормонам, фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам у женщин с привычным невынашиванием беременности», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология, по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, объему проведенных исследований соответствует требованиям п. 9

Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 № 335, от 02 августа 2016 года № 748, от 29 мая 2017 года № 650, от 28 августа 2017 № 1024, от 01 октября 2018 года № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Ирина Владимировна Менжинская заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология.

Отзыв на диссертационную работу Менжинской И.В. обсужден и одобрен на заседании сотрудников лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России (протокол №3 от 27 сентября 2019 года).

Заведующая лабораторией
клинической иммунологии ФГБУ «Ив НИИ М и Д
им. В.Н. Городкова» Минздрава России,
д.м.н., профессор

Сотникова Наталья Юрьевна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Сотниковой Натальи Юрьевны заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «Ив НИИ М и Д
им. В.Н. Городкова» Минздрава России,
к.м.н.

Матвеева Екатерина Александровна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации,
адрес: 153045, г. Иваново, ул. Нобель, д. 20.

Тел. (4932) 33-62-56, адрес электронной почты: ivniimid@inbox.ru

