

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Холодовой Ирины Николаевны на диссертацию Киншт Дарьи Александровны на тему: «Факторы риска, исходы родов и здоровье детей при использовании вспомогательных репродуктивных технологий», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям

3.1.4. - Акушерство и гинекология и 3.1.21. – Педиатрия.

Актуальность темы исследования. Бесплодие – глобальная проблема мирового сообщества: согласно последним данным в мире около 17,5 % взрослых людей считаются бесплодными (ВОЗ, 2023). Активно развивающиеся вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) являются одним из методов решения этой проблемы. Основные показатели состояния здоровья детей, рождённых от индуцированной беременности с использованием методов ВРТ, могут и должны служить одним из основных способов оценки эффективности проведённого лечения при бесплодии родителей. В связи с этим, улучшение перинатальных исходов индуцированной (с помощью методов ВРТ) беременности и оценка состояния здоровья детей в течение первого года жизни являются актуальной задачей. В России, занимающей 1 место среди европейских стран по количеству циклов ВРТ, распространённость бесплодия составляет от 17 до 24 % в разных регионах, а число детей, рождённых после использования ВРТ, в 2020 году составило 2,4 % от всех новорождённых (В.С. Корсак, 2022), что подтверждает актуальность данного исследования.

В тоже время получение объективных данных о состоянии здоровья детей, рождённых при использовании ВРТ, а также комплексная оценка всех факторов риска, которые могут повлиять на эти показатели, в современных условиях затруднена по нескольким причинам. С одной стороны, не у всех медицинских центров, которые занимаются лечением бесплодия родителей, есть потенциальная возможность оценить все этапы оказания медицинской помощи от момента обращения родителей с бесплодием в клинику до получения потомства и в дальнейшие периоды детства. С другой стороны, часть родителей скрывают факт использования ВРТ после рождения детей, что, безусловно, затрудняет создание унифицированной системы изучения состояния здоровья детей, рождённых при применении ВРТ. Нельзя также игнорировать и тот факт, что большинство исследований по оценке состояния здоровья этих детей проводится на группах, оставшихся под более длительным наблюдением в связи с преждевременным рождением или с имеющейся соматической и/или врождённой патологией, что в целом затрудняет получение объективных данных о состоянии здоровья всех детей, рождённых при применении ВРТ.

Таким образом, диссертационное исследование Киншт Дарьи Александровны, в котором представлено систематизированное и динамическое исследование факторов, которые могут оказать влияние на здоровье детей, начиная от этапа лечения бесплодия родителей и оценка здоровья детей, родившихся после ВРТ технологий, в течение первого года жизни, посвящена одной из актуальных проблем перинатологии и педиатрии, а научная направленность работы соответствует стратегии развития отечественного здравоохранения, основной целью которого является не только повышение рождаемости, но и формирование основ здоровья будущих поколений.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертационная работа выполнена на достаточном клиническом материале (общее количество наблюдений: 619 детей и их родителей: 409 – от индуцированной, 210 – от спонтанной беременности; общее количество пациентов, включенных в исследование, составило 1857 человек). Использована комплексная оценка состояния здоровья родителей (включающая 96 показателей), и детей в возрасте от рождения до года (включающая 150 признаков). Сформулированные научные положения и выводы основаны на результатах собственных исследований, проанализированы с помощью современных и адекватных цели и задачам исследования методов статистического анализа. Практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы и доступны для применения в практике врачей неонатологов и педиатров.

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании проблемных комиссий «Охрана здоровья детей и подростков» и «Охрана здоровья женщины» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2023).

Научное исследование выполнено в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Совершенствование патогенетически обоснованной системы профилактики, терапии заболеваний и реабилитации детей и подростков Сибирского региона», номер государственной регистрации 121061800116-1 и «Молекулярно-биологические маркеры прогрессирования пролиферативных и атрофических процессов в органах женской репродуктивной сферы, подходы к диагностике, лечению и реабилитации», номер государственной регистрации 121061700026-4.

Цель работы сформулирована четко и корректно, задачи соответствуют цели и определяют направление исследования. Выводы логично вытекают из полученных

результатов и отвечают поставленным задачам. Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа (пакет статистических программ «Excel» (версия 7.0 Microsoft Office), «Statistica» (версия 7.0, «StatSoft», США, программного обеспечения R версия 4.2.1), что позволило аргументировать результаты проведенного исследования.

Научная новизна диссертационной работы. Впервые в условиях одного центра рассмотрены результаты лечения бесплодия с использованием ВРТ, завершившиеся рождением детей, и динамического наблюдения за детьми в течение первого года жизни. Установлено, что основные показатели состояния здоровья детей от одноплодной индуцированной беременности сопоставимы с параметрами здоровья детей, рождёнными при одноплодной спонтанной беременности (СБ) без отягощённого репродуктивного анамнеза родителей.

Так, на основе проведенных сравнительных характеристик с оценкой особенностей течения ante- и интранатального периодов при одноплодной спонтанной и ИБ, были определены характерные факторы риска для детей, рожденных от ИБ в зависимости от использованного метода ВРТ. Показано, что для детей, рожденных от ИБ с использованием метода ЭКО, риск преждевременного рождения сопоставим со спонтанно наступившей беременностью, в то время как для детей, рождённых при использовании метода ИКСИ, этот риск ниже.

Выявлена более низкая толерантность плода к процессу родов при индуцированной беременности с мужским фактором бесплодия в анамнезе родителей.

Показано, что особенностью детей, рождённых в парах с использованием метода ИКСИ, является более частая заболеваемость острыми респираторными заболеваниями (в том числе повторными) в течение первого года жизни.

Полученный результат о том, что репродуктивный анамнез родителей и выбранный метод ВРТ оказывает влияние на состояние здоровья детей преимущественно в раннем неонатальном периоде жизни, нивелируясь к концу первого года жизни, также представляет интерес.

Значение для науки и практики результатов диссертационного исследования и возможность конкретных путей их использования. При динамическом наблюдении за детьми были получены данные о влиянии на состояние здоровья детей, рожденных от ИБ с использованием метода ЭКО, таких факторов, как очаги хронической инфекции, особенно женской половой сферы, угрозы прерывания беременности, в первую очередь, вследствие истмико-цервикальной недостаточности. А в парах с использованным методом ИКСИ выше риск развития плацентарных нарушений, что может отразиться на замедлении

внутриутробного роста плода. Полученные данные позволяют персонифицировать рекомендации при подготовке и к сопровождению беременности для формирования более благоприятного исхода для детей.

Выявленная более низкая толерантность плода к процессу родов при ИБ именно с мужским фактором бесплодия в анамнезе, которая проявляется большей частотой рождения детей в состоянии средней степени тяжести, и более высоким риском развития у них аспирационного синдрома, позволяет дифференцированно прогнозировать вероятность рождения тяжелого пациента и определять готовность неонатологической бригады к проведению реанимационных мероприятий в условиях родильного зала у детей этой группы.

Выявленный более высокий уровень заболеваемости острыми респираторными заболеваниями в течение первого года жизни у детей, рождённых от индуцированной беременности, с использованием метода ИКСИ, должен быть использован в практике врача педиатра при составлении плана профилактических мероприятий у детей этой группы.

Установленная закономерность по большей частоте регистрации врожденных аномалий развития у плодов и детей, рожденных от ИБ при использовании метода ИКСИ, дает основания для организации раннего (скрининг) обследования детей, что позволит своевременно выявлять все возможные аномалии развития и обосновано подходить к составлению плана диспансерного наблюдения ребёнка на первом году жизни с учётом его индивидуальных особенностей.

В результате исследования были также выявлены определенные тенденции в особенностях физического развития детей, рожденных от индуцированной беременности, в зависимости от использованного метода ВРТ, которые должны быть учтены в работе педиатра. Так, недоношенные дети, рождённые от индуцированной беременности с использованием метода ИКСИ, имеют более низкие, но находящиеся в пределах физиологических значений для данного возраста, показатели физического развития к 12 месяцам жизни. При оценке опережающих показателей в группе детей с ЭКО отмечена тенденция к преобладанию массы тела относительно роста, что может служить обоснованием для проведения профилактических мероприятий в отношении избыточной массы тела у детей этой группы. Эти данные необходимо учитывать врачу педиатру при оценке физического развития и составлении индивидуальных программ питания.

Качество оформления диссертационного исследования Киншт Д.А. соответствует стандартам представления результатов научно-исследовательских работ. Диссертация выполнена в классическом формате и состоит из стандартных глав: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, собственных результатов,

изложенных в 3 главах, а также обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций, списка использованной научной литературы. Работа изложена на 165 страницах машинописного текста, иллюстрирована 14 рисунками и 54 таблицами. Библиографический список содержит 194 источника, из которых 147 в зарубежных изданиях.

Во введении автор доказывает необходимость комплексного изучения основных показателей здоровья детей, рождённых от индуцированной беременности, их взаимосвязь с видами бесплодия родителей, определяющими выбор метода ВРТ.

В обзоре литературы дан подробный анализ имеющихся в научной медицинской литературе современных сведений о вспомогательных репродуктивных технологиях, методах оценки их эффективности, влиянии видов бесплодия родителей и использованных технологий ВРТ, основных показателях здоровья новорождённых и детей первого года жизни при индуцированной беременности. Автор в объеме, достаточном для проведения анализа имеющихся данных и обоснования диссертационного исследования, приводит результаты исследований отечественных и зарубежных авторов о необходимости комплексной оценки влияния пре- и антенатальных факторов на перинатальные исходы при индуцированной беременности. Анализ литературы свидетельствует о том, что, несмотря на имеющиеся достижения, изучаемая проблема, требует проведения дальнейших комплексных исследований, особенно по оценке состояния здоровья детей, рожденных после ИБ и не только в периоде новорожденности.

В работе использованы достаточные выборки клинического материала. Методы анализа и статистической обработки цифрового материала корректны, соответствуют цели и задачам исследования и свидетельствуют о достоверности полученных результатов.

Заключение диссертации отражает этапы выполненной научной работы, проведён анализ как уже известных, так и вновь полученных данных, при сопоставлении данных научной литературы и данных собственных исследований, представлена научная новизна и практическая значимость. Выводы и рекомендации автора диссертации не вызывают сомнений и доступны для внедрения в практику центров репродуктивной медицины и для разработки методических рекомендаций для врачей неонатологов и педиатров.

В автореферате и опубликованных работах в полной мере отражены основные положения диссертации.

При анализе материала, представленного в диссертационной работе, принципиальных замечаний нет, но при изучении работы возникли следующие вопросы:

1. Чем Вы можете объяснить, что для детей, рожденных от ИБ с использованием метода ЭКО, риск преждевременного рождения сопоставим со спонтанной

наступившей беременностью, в то время как для детей, рождённых при использовании метода ИКСИ, этот риск ниже?

2. Как Вы думаете почему у детей при индуцированной беременности с мужским фактором бесплодия в анамнезе родителей более низкая толерантность плода к процессу родов?

3. В целом как Вы считаете какой метод из изученных Вами вспомогательных репродуктивных технологий лучше для плода и ребенка?

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 1 свидетельство о регистрации базы данных (Свидетельство о государственной регистрации базы данных «Бесплодие родителей и новорожденные от индуцированной беременности» (№ 2018620839, дата государственной регистрации в Реестре баз данных 09.06.2018)) и 9 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 2 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международных и общероссийских научно-практических конференциях.

Заключение о соответствии диссертации требованиям Положения о присуждении учёных степеней. Диссертация является законченной научно-квалификационной работой и соответствует паспортам специальностей «акушерство и гинекология» и «педиатрия».

Диссертационное исследование Киншт Дарьи Александровны на тему «Факторы риска, исходы родов и здоровье детей при использовании вспомогательных репродуктивных технологий», выполненное под руководством доктора медицинских наук, профессора Маринкина Игоря Олеговича и доктора медицинских наук, профессора Соболевой Марии Константиновны, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи – оптимизация оценки состояния здоровья и медицинского сопровождения детей, родившихся от индуцированной беременности, в зависимости от вида ВРТ; поиск новых оптимальных подходов, позволяющих повысить эффективность лечения бесплодия родителей с учётом особенностей, лежащих в его основе и определяющих выбор метода ВРТ для получения здорового потомства и сохранения оптимального состояния здоровья детей в последующих периодах их жизни.

Диссертационное исследование по своей актуальности, объёму выполненных исследований, новизне полученных данных, теоретической и практической значимости

соответствует требованиям п. 9 «Положения ВАК РФ о порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 101 от 26.01.2023 г.), в части требований, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Киншт Дарья Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. - Акушерство и гинекология и 3.1.21. – Педиатрия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (14.00.09), доцент, профессор
кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования Минздрава России»
Даю согласие на обработку персональных данных
chin5@yandex.ru

И.Н.Холодова

Подпись д.м.н., доцента Холодовой И.Н. заверяю:

Учёный секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
Д.м.н., профессор



Т.А.Чеботарева

«19» октября 2023

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Тел.: +7 (499) 252-21-04;

Факс: +7 (499) 254-98-05; e-mail: rmapo@rmapo.ru