



МИНЗДРАВ РОССИИ
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Омский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России)
ул. Ленина, д. 12, г. Омск, 644099
т. (3812) 957-001, т/ф (3812) 957-002
E-mail: rector@omsk-osma.ru
ОКПО 01963321 ОГРН 1035504001500
ИНН/КПП 5503018420/550301001
17 ОКТ 2023 № 5343
На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор, член-корреспондент РАН, доктор
медицинских наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Омский государственный
медицинский университет»
Минздрава России
М.А. Ливзан
« 17 » октября 2023 г



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Киншт Дарьи Александровны на тему: «Факторы риска, исходы родов и здоровье детей при использовании вспомогательных репродуктивных технологий», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям

3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность темы исследования. Проблема бесплодия в современном мире, в том числе и в России, где распространённость бесплодия составляет от 17 до 24 % в разных регионах является весьма актуальной. Это обуславливает необходимость поиска решений для её преодоления, одним из которых является использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Активно используемые методы ВРТ за последнее время привели к существенному увеличению числа беременностей и родов у женщин с бесплодием в анамнезе, но признать лечение бесплодия эффективным возможно лишь при получении здорового потомства. Россия занимает первое место среди европейских стран по количеству циклов ВРТ, что приводит также к прогрессивному увеличению количества детей, рожденных от индуцированной беременности. В 2020 г по данным Российской ассоциации репродукции человека 2,4 % всех новорождённых детей были рождены в

парах с бесплодием в анамнезе, у которых для достижения беременности использовались методы ВРТ (В. С. Корсак, 2022). Улучшение перинатальных исходов индуцированной, с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий беременности, является одной из актуальных и приоритетных задач здравоохранения, а также важной социальной задачей, поскольку вклад репродуктивных потерь, связанных с бесплодием, приводит к снижению числа потенциальных рождений детей в России на 17-21 %.

Таким образом, высокая распространённость бесплодия, активно развивающиеся методы репродуктивной медицины и рост числа детей, рождённых при их использовании, определяют необходимость постоянного пополнения базы данных для комплексной оценки ситуации и улучшения перинатальных исходов, оптимизации нормативно-правовых актов в вопросах медицинского сопровождения детей, рожденных от индуцированной беременности.

В настоящее время сохраняется определённый дисбаланс между количеством накопленных научно-практических данных по проблемам лечения бесплодия и особенностям течения индуцированной беременности, и объёмом информации о характеристиках здоровья детей, рождённых после ВРТ. Кроме этого, одной из значимых причин, является отсутствие потенциальной возможности многих центров, занимающихся лечением бесплодия, оценить все этапы оказания медицинской помощи от момента обращения будущих родителей в клинику до получения потомства и дальнейшего наблюдения за здоровьем детей в катамнезе. Это затрудняет получение объективных данных о состоянии здоровья детей, рождённых при успешном лечении бесплодия родителей. С другой стороны, часть родителей после рождения детей скрывают факт использования ВРТ, что также существенно затрудняет создание унифицированной системы изучения состояния здоровья этих детей. Имеет значение и то, что большинство исследований по оценке состояния здоровья детей после ВРТ проводится на группах пациентов, оставшихся на более длительное время под наблюдением специалистов неонатального/педиатрического профиля: детей, родившихся недоношенными, или имеющих соматическую и врождённую патологию.

В этой связи, выполненная диссертационная работа КинштДарьи Александровны, в которой представлено систематизированное и динамическое исследование состояния здоровья детей, начиная от этапа лечения бесплодия родителей и до завершения первого года жизни, родившихся после использования ВРТ технологий, в условиях одного центра посвящена одной из актуальных проблем перинатологии и педиатрии, а научная направленность работы соответствует стратегии развития отечественного здравоохранения.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов.

Диссертационная работа выполнена на достаточном клиническом материале (общее количество наблюдений: 619 детей и их родителей: 409 – от индуцированной, 210 – от спонтанной беременности без бесплодия в анамнезе родителей, где gravidность и паритет были равны; общее количество пациентов, включенных в исследование, составило 1857 человек). Достоверность результатов обусловлена применением адекватного объёма доступных для широкой практики методов обследования. Достоинством работы является комплексная оценка состояния здоровья родителей (включающая 96 показателей), и детей в возрасте от рождения до года (включающая 150 признаков), а также комплексный подход в оценке факторов риска. Использована современная методология и критерии доказательной медицины, статистический анализ полученных результатов проведен с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа (пакет статистических программ «Excel» (версия 7.0 MicrosoftOffice), «Statistica» (версия 7.0, «StatSoft», США, программного обеспечения R версия 4.2.1), что позволило аргументировать результаты проведённого исследования.

Результаты, полученные Д. А. Киншт, отличаются новизной. Комплексная оценка факторов риска, особенностей течения индуцированной беременности и родов, а также оценка основных характеристик здоровья детей, рождённых от индуцированной беременности, проведена в условиях одного центра с обеспечением преемственности на всех этапах от момента обращения родителей с бесплодием в клинику до 12 месяцев жизни детей. Установлено, что основные показатели состояния здоровья детей от одноплодной индуцированной беременности, сопоставимы с параметрами здоровья детей, рождёнными при одноплодной спонтанной беременности без отягощённого репродуктивного анамнеза родителей.

Автором диссертационной работы получены новые данные об особенностях внутриутробного развития и состоянии плода при течении индуцированной беременности в зависимости от использованных методов ВРТ, учитывая которые можно сформировать группы риска среди родившихся детей и определить стратегии их персонализированного дальнейшего наблюдения.

На основе проведенных сравнительных характеристик с оценкой особенностей течения ante- и интранатального периодов при одноплодной беременности, были определены характерные факторы риска для детей, рожденных от ИБ в зависимости от использованного метода ВРТ. Было показано, что риск прерывания беременности в I и II триместрах не зависит от использованного метода ВРТ; а в III триместре риск преждевременного рождения для детей, от индуцированной с использованием метода

ИКСИ беременности, ниже по сравнению со спонтанной беременностью, в то время как для детей, от индуцированной методом ЭКО беременности он сопоставим со спонтанной беременностью. Впервые выявлено, что наличие мужского фактора бесплодия в анамнезе родителей ассоциировано с более низкими адаптационными возможностями плода, в 3 раза повышая риск развития дистресс-синдрома плода. 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, что следует учитывать при составлении индивидуального плана профилактических мероприятий у детей этой группы.

Обоснованность научных положений и выводов. Для достижения поставленной цели Киншт Д. А. чётко сформулированы задачи, выбран адекватный дизайн и методы исследования, позволило получить достоверные результаты и правильно интерпретировать выявленные закономерности.

Достоверность результатов, полученных в диссертационной работе Д. А. Киншт, обусловлена применением современной методологии анализа данных, базирующейся на предварительном всестороннем теоретическом исследовании проблемы. В работе использованы достаточные выборки клинического материала. Методы статистической обработки корректны, что позволило автору сделать обоснованные выводы, в полной мере отвечающие на поставленные цель и задачи исследования.

Научные положения подтверждены фактическими результатами собственного исследования, лаконично изложены и не противоречат данным как отечественных, так и зарубежных источников. Практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы и доступны для применения в рутинной практике врачей акушеров-гинекологов, неонатологов и педиатров.

Диссертация выполнена в классическом формате и состоит из стандартных глав: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, собственных результатов, изложены в 3 главах, а также обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций, списка использованной научной литературы. Работа изложена на 164 страницах машинописного текста, иллюстрирована достаточным количеством таблиц и рисунков. Библиографический список содержит 194 источника, из 47 отечественных и 147 иностранных.

В обзоре литературы дан подробный анализ имеющихся в научной медицинской литературе современных сведений о вспомогательных репродуктивных технологиях, методах оценки их эффективности, влияние видов бесплодия родителей и использованных методов ВРТ на течение беременности и здоровье детей. 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, с помощью методов ВРТ, беременности. Анализ литературы подтверждает, что, несмотря на накопленный опыт и имеющиеся достижения, изучаемая проблема, требует проведения дальнейших исследований, особенно изучению взаимосвязи здоровья родителей, использованных методов ВРТ и перинатальных исходов, в том числе оценке состояния здоровья детей, рожденных при использовании вспомогательных репродуктивных технологий не только в периоде новорожденности.

В глава «Материалы и методы исследования» представлена подробная характеристика обследуемых групп женщин и детей, а также методов статистического анализа полученных данных. Исследование было организовано в несколько проспективных этапов. Формирование клинических групп и группы сопоставления было основано на конкретных критериях включения и исключения.

Работа построена на комплексном анализе данных, полученных в ходе научного исследования с применением специальных методов, основанных на современных принципах клинической, лабораторной и инструментальной диагностики. Следует отметить, что период исследования, составляющий 10 лет является достаточным для решения поставленных в работе задач, а выборка пациентов (619 детей и их родителей; общее количество пациентов, включенных в исследование - 1857 человек) - весьма репрезентативной.

Главы, включающие результаты собственных исследований, последовательно описывают основные характеристики состояния здоровья родителей, особенности течения индуцированной беременности и родов, состояние новорожденных и детей первого года жизни, рожденных при одноплодной индуцированной беременности. Результаты исследования представлены доступно, снабжены достаточным количеством таблиц и рисунков.

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.

Соответствие содержанию диссертации паспорту специальности. Область диссертационного исследования включает комплексную оценку факторов риска неблагоприятных исходов индуцированной беременности (преждевременного прерывания беременности и патологических состояний внутриутробного плода), особенности течения

родов, учитывая которые можно улучшить перинатальные исходы и персонифицированно подойти к ведению детей, рождённых от индуцированной с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий беременности, в раннем неонатальном периоде и в течение первого года жизни. Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, а именно пункту 2 «Физиологические и осложнённые беременность, роды и послеродовой период у женщины» и пункту 3 «Перинатальный период жизни ребенка»; и формуле специальности 3.1.21. Педиатрия, а именно пункту 1 «Изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений, роста, физического, полового, нервно-психического и когнитивного развития, состояния функциональных систем детей в различные периоды жизни: внутриутробного периода, новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста».

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики.

Полученные результаты имеют важное значение для повышения эффективности лечения бесплодия, поскольку могут способствовать улучшению перинатальных исходов и способствовать рождению детей, по основным показателям здоровья практически не отличающихся у рождённых от спонтанной беременности. В результате проведения исследования обосновано, что медицинское сопровождение пар с бесплодием следует проводить в условиях специализированных центров, имеющих достаточный опыт не только проведения ВРТ, но и ведения индуцированной беременности, родоразрешения и наблюдения детей, рождённых в результате ВРТ. Поскольку соблюдение преемственности на всех этапах лечения бесплодия родителей в условиях специализированного центра, улучшает перинатальные исходы, способствует пролонгированию беременности до сроков гестации более 34 недель, и, следовательно, способствует более благополучному развитию детей в течении их первого года жизни.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Целесообразно продолжение внедрения результатов диссертационной работы в практическую деятельность врачей репродуктологов, акушеров-гинекологов, неонатологов и педиатров.

Для врачей репродуктологов следует рассматривать возможность удлинения программы с переносом размороженных эмбрионов, в программах ВРТ, осложнившихся СГЯ, поскольку при переносе «свежих» эмбрионов это осложнение увеличивает риск прерывания беременности не только в I триместре, но и в III триместре.

Врачам женских консультаций при ведении женщин с индуцированной беременностью, следует учитывать следующие особенности ведения беременности в

зависимости от использованного метода ВРТ. В парах с использованным методом ИКСИ в предгравидарной подготовке следует больше внимания уделять коррекции психоэмоциональных нарушений партнеров; в антенатальном периоде у женщин этой группы - профилактике плацентарной недостаточности, которая может отразиться на замедлении внутриутробного роста плода. При ведении беременности следует учитывать дополнительные неявные факторы, повышающие риск преждевременного прерывания беременности в III триместре: вирусные гепатиты В и С; обнаружение CMV методом ПЦР во время беременности; наличие кардиомиопатии у матери. Полученные данные позволяют персонафицировать рекомендации при подготовке и к сопровождению беременности для формирования более благоприятного исхода для детей.

Для врачей акушеров-гинекологов родильных домов при ведении родов у женщин с имеющимся мужским фактором бесплодия в анамнезе, вне зависимости от использованного метода ВРТ, рекомендуется уделять особое внимание профилактике дистресс-синдрома плода. Учитывая более низкую толерантность плода к родам, целесообразно расширение показаний для оперативного родоразрешения при отклонениях от физиологического течения родов.

Неонатологам и врачам педиатрам при ведении детей следует учитывать, что преходящие нарушения адаптации новорожденных в виде синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости чаще встречаются у детей группы ИКСИ. В практике врача педиатра при составлении персонафицированного плана диспансерного наблюдения у детей, рожденных при применении метода ИКСИ, необходимо учитывать у них большую распространенность врожденных пороков и аномалий развития, и более высокий уровень заболеваемости острыми респираторными заболеваниями в течение первого года жизни.

Результаты исследования могут быть рекомендованы в качестве обучающего материала на кафедрах акушерства и гинекологии, педиатрии и неонатологии для подготовки практикующих врачей по вопросам оптимизации лечения бесплодия и первичной профилактики врожденной патологии, особенностей медицинского сопровождения детей, рожденных от индуцированной беременности на этапах оказания им как неонатологической, так и педиатрической помощи.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 1 свидетельство о регистрации базы данных 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.

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

При анализе материала, представленного в диссертационной работе, принципиальных замечаний не было, но при изучении работы возникли следующие вопросы, которые стоило бы обсудить при её защите:

1. Как Вы можете объяснить выявленную Вами взаимосвязь между наличием мужского фактора бесплодия и более низкими адаптационными возможностями плода в интранатальном периоде, а также младенцев?
2. Как можно объяснить то, что в группе женщин с ИКСИ в III триместре риск ниже по сравнению со спонтанно наступившей беременностью?
3. Какие методы были использованы для оценки нервно-психического развития детей наблюдаемых групп?
4. Как вы считаете, каков генез частых ОРЗ у детей, рожденных с помощью метода ИКСИ?

Заключение. Диссертация Киншт Дарьи Александровны на тему: «Факторы риска, исходы родов и здоровье детей при использовании вспомогательных репродуктивных технологий», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.1.21. Педиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной задачи – оптимизации ведения индуцированной беременности и родов, с целью улучшения перинатальных исходов и сохранения здоровья детей, рожденных от индуцированной с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий беременности, в последующие периоды жизни, с учётом использованных методов ВРТ.

Диссертационная работа Киншт Д. А. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки).

Отзыв на диссертационное исследование Киншт Д.А. заслушан, обсуждён и одобрен на совместном заседании кафедры акушерства и гинекологии №1 и кафедры госпитальной педиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России «12» октября 2023 г, протокол № 3.

Отзыв составлен:

Д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

 Елена Николаевна Кравченко

Заведующий кафедрой госпитальной педиатрии с курсом ДПО, д.м.н., профессор ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

 Елена Борисовна Павлинова

Подпись доктора медицинских наук, профессора Кравченко Е.Н. и доктора медицинских наук, профессора Павлиновой Е.Б. заверяю

«12» октября 2023 г



Первый проректор

И.Г. Штейнборн

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, 12

Тел.: (8-3812) 95-70-01, (8-3812) 20-90-07

E-mail: rector@omsk-osma.ru