

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России Базиной Марины Ивановны на диссертационную работу 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, 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки).

Актуальность темы исследования. Поиск решений для преодоления бесплодия и улучшения перинатальных исходов для новорожденных от матерей с индуцированной беременностью является одной из актуальных задач здравоохранения Российской Федерации. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в мире около 17,5 % пар имеют бесплодие (по данным на апрель 2023). Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), занимают свое значительное место в преодолении бесплодия, и рассматриваются как один из резервов повышения рождаемости в современных демографических условиях. Проведение лечения бесплодия методами ВРТ является одним из направлений национального проекта «Демография» в разделе «Финансовая поддержка семей при рождении детей».

Использование ВРТ является наиболее эффективным методом зачатия, в то время, когда остальные методы восстановления фертильности оказываются менее успешны. Широкое внедрение ВРТ в реальную практику преодоления бесплодия способствует существенному увеличению числа индуцированных беременностей и родов у женщин с бесплодием в анамнезе. При этом сохраняется проблема поиска оптимальных подходов к тактике ведения беременности и родоразрешению у женщин этой группы, обеспечивающих минимизацию перинатальных потерь, а также способствующих рождению здорового ребенка и сохранению здоровья

матери. Здоровье матери и ребёнка, рождённого при индуцированной беременности, должны служить основными показателями эффективности лечения бесплодия. 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.

Вместе с тем, получение объективных данных, с возможностью оценить факторы риска, связанные как с исходным соматическим и репродуктивным здоровьем матери, особенностях течения индуцированной беременности и родов, так и их влияние на здоровье детей, рождённых при использовании ВРТ, в современных условиях затруднено по ряду причин. Достаточно часто, этапы лечения бесплодия, инициация беременности с помощью ВРТ, ведение беременности и родов, и ведение детей после неонатального периода разобщено. Поэтому не у всех медицинских центров, которые занимаются лечением бесплодия родителей, есть потенциальная возможность оценить эффективность лечения в полной мере. Данные о детях в национальном регистре ВРТ Российской ассоциации репродукции человека ограничены моментом рождения и включают в себя лишь основные показатели (срок гестации при рождении, массу тела, рождение детей при одно- или многоплодной беременности и некоторые другие), в то время как полной информации врачи акушеры-гинекологи и репродуктологи бывают лишены. Если проводить оценку эффективности лечения бесплодия по данным научных исследований, то здесь также могут быть некоторые особенности, поскольку часть родителей может скрывать факт проведения ВРТ на момент рождения детей и позже, а большинство исследований по оценке состояния здоровья детей после ВРТ проводится на группах, оставшихся под более длительным наблюдением в связи с преждевременным рождением или с имеющейся неонатальной заболеваемостью. Поэтому исследования, с оценкой всех этапов лечения от момента обращения

родителей с бесплодием в клинику до получения потомства и в дальнейшие периоды детства, возможны лишь в специализированных центрах, имеющих возможность обеспечить преемственность на всех этапах в условиях одного учреждения.

Таким образом, диссертационное исследование Киншт Дарьи Александровны, в котором представлено систематизированное и динамическое исследование факторов, которые могут оказать влияние на течение индуцированной беременности, в зависимости от использованного метода ВРТ, с выявлением факторов, повышающих риск преждевременного прерывания беременности и патологических состояний внутриутробного плода, особенностях течения родового акта, а также здоровье детей на протяжении первого года жизни, посвящена одной из актуальных проблем перинатологии и педиатрии.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Целью исследования Киншт Д.А. было определить особенности течения индуцированной беременности, родов и развития детей на первом году жизни при использовании вспомогательных репродуктивных технологий, в зависимости от использованного метода (ЭКО, ИКСИ). Убедительные выводы и заключения, сформулированные в диссертации Киншт Д.А., а также выявленные статистически значимые закономерности, обусловлены правильно выбранным дизайном исследования, точными критериями формирования групп наблюдения и достаточным объёмом выборки. Общее количество наблюдений: 619 детей и их родителей (общее количество пациентов, включенных в исследование, составило 1857 человек). Использована комплексная оценка состояния здоровья родителей и детей в возрасте от рождения до года (включающая в общей сложности около 250 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 репродуктологов и акушеров-гинекологов.

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.

Было выявлено, что часть соматических заболеваний (артериальная гипертензия, анемия, венозная недостаточность) ассоциированы с поздним репродуктивным возрастом матери; но при этом не выявлено значимого влияния возраста женщины, вынашивающей беременность, на угрозу преждевременного прерывания беременности.

На основе проведенных сравнительных характеристик с оценкой особенностей течения ante- и интранатального периодов при одноплодной беременности, были определены характерные факторы риска для преждевременного прерывания беременности и патологических состояний внутриутробного плода (нарушение внутриутробного роста и развития, а также дистресс-синдром плода), в зависимости от использованного метода ВРТ. Показано, что риск прерывания беременности в I и II триместрах не зависит от использованного метода ВРТ; в III триместре угроза прерывания беременности в группе с использованием метода ИКСИ значительно ниже по сравнению со спонтанно возникшей беременностью, а в группе ЭКО – сопоставима со спонтанной беременностью.

Значение полученных в диссертации выводов и рекомендаций для науки и практики. Результаты, полученные Киншт Д.А. могут использоваться в практике врача акушера-гинеколога в женских

консультациях, отделениях ЭКО при подготовке пациенток в программах ВРТ, в практике врачей акушеров-гинекологов родильных домов.

Выявленные особенности, позволяют в предгравидарной подготовке пар, с использованием метода ИКСИ, большее внимание уделять коррекции психоэмоциональных нарушений партнеров.

В программах ВРТ, осложнившихся СГЯ, следует рассматривать возможность сегментирования цикла с последующим переносом размороженных эмбрионов, после купирования симптомов гиперстимуляции, поскольку при переносе «свежих» эмбрионов это осложнение прогрессирует и увеличивает риск тромбогенных осложнений и частоту прерывания беременности как в I, так и в III триместрах.

Имеют значение выявленные особенности течения индуцированной беременности, в зависимости от использованного метода ВРТ. При проведении лечения женщинам с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и воспалительными заболеваниями органов малого таза в анамнезе с использованием метода ЭКО в 1,5 раза увеличивается частота развития истмико-цервикальной недостаточности, и в 3 раза чаще встречается угроза преждевременных родов в сравнении с группой ИКСИ. Среди пациенток, проходивших лечение с использованием метода ИКСИ отмечен более высокий риск развития плацентарных нарушений и замедление внутриутробного роста плода, что ухудшает прогнозы для здоровья детей. Учтённые дополнительные факторы риска преждевременного прерывания беременности в I, II и III триместрах беременности, также могут способствовать её пролонгированию, снижая риск рождения недоношенных детей.

Выявленная более низкая толерантность плода к процессу родов с развитием дистресс-синдрома плода, при индуцированной беременности с мужским фактором бесплодия в анамнезе родителей, также имеет значение для перинатальных исходов, позволяя у женщин этой группы более обосновано подходить к расширению показаний для оперативного

родоразрешения при отклонениях от физиологического течения родов

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

Оценка оформления и содержания 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.

Первая глава диссертации посвящена обзору литературы, с анализом современных сведений о вспомогательных репродуктивных технологиях, методах оценки их эффективности, влияние вида использованных методов ВРТ на течение беременности и здоровье детей. Библиографический список содержит 194 источника, из которых 147 в зарубежных изданиях.

В глава «Материалы и методы исследования» представлена подробная характеристика обследуемых групп женщин и детей, а также методов статистического анализа полученных данных. Исследование было проспективным, сравнительным и было организовано в несколько этапов. В исследование были включены все исходы индуцированной с помощью методов ВРТ одноплодной беременности, завершившиеся родами, за период с 2006 по 2017 гг. ($n = 409$). В группу сопоставления включены дети, рождённые от одноплодной СБ, в парах без бесплодия в анамнезе, где gravidность и паритет были равны ($n = 210$). В последующем основная

группа была разделена в зависимости от использованного метода ВРТ: ЭКО (n = 205) и ЭКО-ИКСИ, в последующем ИКСИ (n = 204). Критерии исключения: дети от одноплодной СБ, наступившей после лечения бесплодия родителей без использования ВРТ.

Главы, включающие результаты собственных исследований, последовательно описывают основные характеристики состояния здоровья родителей, особенности течения индуцированной беременности и родов, состояние новорождённых и детей первого года жизни, рождённых 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.

Данные, полученные в ходе исследования, положены в основу формулировки выводов и практических рекомендаций. Выводы вытекают из основных положений диссертационной работы и логично подводят её итоги. Ценность практических рекомендаций определяется возможностью их использования в практике репродуктологов и акушеров-гинекологов для улучшения перинатальных исходов.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертационной работы.

Основные положения диссертации нашли отражение в 15 опубликованных работах, включая 1 свидетельство о регистрации базы данных и 9 статей в научных журналах и изданиях из перечня 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.

Замечания по диссертационной работе. Замечаний по представленному научно-квалификационному труду нет. Но возникают следующие вопросы к диссертанту:

- 1) По каким показаниям выполнялось проведение программ ВРТ с использованием методики ЭКО/ИКСИ?
- 2) С чем связана структура гестационных осложнений при индуцированной беременности у пациенток исследованных групп?

Заключение о соответствии диссертации требованиям Положения о присуждении учёных степеней. 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 законченным научно-квалификационным трудом, в котором 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, рождённых от индуцированной с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий беременности, в последующие периоды жизни, с учётом использованных методов ВРТ.

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, а именно пункту 2 «Физиологические и осложненные 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».

Диссертационное исследование по своей актуальности, объёму выполненных исследований, новизне полученных данных, теоретической и практической значимости соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013 г. № 842, в части требований, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуждения ему учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Базина Марина Ивановна

Доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Института последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научная специальность 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Адрес: 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1

Тел.: +7 (391) 220-11-75, +7 (391) 236-06-21

E-mail: rector@krasgmu.ru, sonya189@mail.ru

«_27_» октября 2023 г.

Подпись д.м.н., доцента М. И. Базиной заверяю

Учёный секретарь совета, профессор



Н.Н.Медведева