

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Михайлова Антона Валерьевича на диссертационную работу Калашникова Сергея Аркадьевича на тему: «Беременность, роды и перинатальные исходы у пациенток с многоплодием после вспомогательных репродуктивных технологий», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

1. Актуальность темы

Многоплодная беременность является беременностью высокого риска и относится к разделу патологического акушерства. Материнская заболеваемость и смертность при многоплодии увеличиваются в 3–7 раз, при этом перинатальная смертность в 5 раз выше по сравнению с одноплодной беременностью. Известно, что вынашивание беременности при многоплодии сопряжено со значительным увеличением частоты осложнений со стороны матери, а высокий уровень преждевременных родов у этой группы пациенток приводит к увеличению перинатальной и ранней детской заболеваемости, и смертности, что позволяет считать многоплодную беременность патологической.

Основным фактором, определяющим перинатальные исходы многоплодной беременности, является тип хориальности. Так частота антенатальной гибели второго плода при монохориальном типе многоплодия достигает 12%, что в три раза превышает таковую при дихориальном многоплодии.

В последние десятилетия получили широкое распространение вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), что привело к значительному увеличению частоты многоплодной беременности в популяции. При индукции овуляции частота многоплодия варьирует от 16 до

39%, а при ЭКО она достигает 23% и четко зависит от количества переносимых эмбрионов. ВРТ считается фактором, влияющим на течение и исходы многоплодной беременности, так как ряд авторов сообщают о более высокой частоте неблагоприятных перинатальных исходов при индуцированном многоплодии, по сравнению со спонтанным. В то же время, некоторые исследователи отрицают влияние ВРТ на перинатальные исходы при многоплодии. Таким образом единого мнения среди ученых по данному вопросу к настоящему времени не сформировано.

Актуальной клинической проблемой, связанной с применением методов ВРТ, является значительное повышение частоты развития беременностей с числом три и более плодов. В литературе описаны отдельные случаи успешного рождения большого количества плодов, как, например, рождение "флорентийской шестерки". В то же время, уровень перинатальной смертности среди троен достигает 16%, при этом в течение периода новорожденности смертность среди троен составляет 15%. При четырех- и пятиплодной беременности эти показатели равны соответственно 21 и 22%. При шестиплодной беременности погибают 41% плодов и 50% новорожденных. Эти данные свидетельствуют о высокой актуальности оценки особенностей течения и вероятности перинатальных потерь при многоплодной беременности высокого порядка, которые в настоящее время тоже неоднозначно установлены.

Одним из наиболее часто встречающихся осложнений, характерных для многоплодной беременности, является синдром замедления роста плода. Данный синдром является одним из наиболее тяжелых осложнений как при дихориальной, так и при монохориальной двойнях, и сочетается с высокой частотой внутриутробной гибели одного или обоих плодов. Частота манифестации синдрома замедления роста одного из плодов и нарушений у него плодово-плацентарной гемодинамики при многоплодии в 9 раз выше по сравнению с таковыми при одноплодной беременности.

Диагностика замедления темпов роста основывается на выявлении отклонений биометрических параметров у одного или обоих плодов, снижении показателей предполагаемой массы менее 10-ой перцентиля при проведении двух последовательных фетометрий с периодичностью 1 раз в 1 или 2 недели. Дискуссия о правомерности применения номограмм, разработанных для плодов при одноплодной беременности, в целях оценки динамики роста плодов при многоплодии продолжают до настоящего времени.

В связи с вышесказанным, диссертационная работа Калашникова Сергея Аркадьевича, посвященная улучшению перинатальных исходов у пациенток при многоплодной беременности, наступившей в следствие применения вспомогательных репродуктивных технологий, является чрезвычайно актуальной ввиду широкой теоретической проработкой проблемы, имеет высокую клиническую значимость, что определяет ее высокую медико-социальную ценность для решения данной проблемы.

Новизна исследования, научных положений, выводов и рекомендаций, достоверность полученных результатов

Научная новизна исследования Калашникова С.А. заключается в обоснованном дифференцированном подходе определению тактики обследования и ведения беременных при развитии в результате ВРТ беременности двумя, тремя и четырьмя плодами. Этот подход основан на разработке процентильных шкал для величин предполагаемой массы плодов и показателей кровотока в системе мать-плацента-плод в различные сроки при «неосложненной» многоплодной беременности в целях раннего выявления синдрома замедления роста плодов, оценки величины риска неблагоприятных перинатальных исходов, выбора времени и метода родоразрешения.

На большом клиническом материале разработаны процентильные шкалы значений пульсационного индекса в маточных артериях, артерии

пуповины и средней мозговой артерии плодов у беременных при индуцированных диоральных диамниотических двойнях, которые представляют научно обоснованную возможность своевременно определить наличие и степень выраженности нарушений фето-плацентарной гемодинамики и принять клинически взвешенное решение о дальнейшей тактике ведения индуцированной многоплодной беременности.

Следует особо подчеркнуть, что в рамках диссертационной работы при многоплодии после ВРТ выявлена достоверная взаимосвязь таких осложнений беременности, как преждевременные роды, замедление роста плодов, преэклампсия с частотой перинатальных потерь.

Доказано, что не метод наступления многоплодной индуцированной беременности, а число вынашиваемых плодов влияет на перинатальные исходы при данной беременности.

Необходимую степень достоверности результатов диссертационной работы обеспечили научно обоснованные цель и задачи исследования, обширный клинический материал и адекватный выбор современных методов исследования. Все научные положения, изложенные в диссертационной работе Калашникова С.А., аргументированы, обоснованы и достоверны.

2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Калашникова С.А. основаны комплексного тщательно спланированного обследования 758 беременных при многоплодии различного порядка и их 1533 новорожденных. Результаты исследования получены на сертифицированном оборудовании, выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках обладающих статистической достоверностью, и закономерно

вытекают из результатов исследования, полностью подтверждая положения, выносимые на защиту.

В ходе проведенного исследования Калашниковым С.А. были изучены и проанализированы течение и исходы беременности у 423 пациенток, у которых многоплодная беременность наступила спонтанно, у 335 – после ВРТ. У 669 из 758 (88,3%) беременных вариантом многоплодия была двойня, у 82 (10,8%) – тройня, у 7 (0,9%) – четверня.

В работе Калашникова С.А. на основании анализа лабораторных показателей клинического анализа и кислотно-основного состояния крови новорожденного достоверно доказано, что при родоразрешении беременных с двойней через естественные родовые пути интервал между рождением детей не должен превышать более 40 минут. При синдроме замедления роста и появлением признаков нарушений состояния плода/плодов обосновано и целесообразно оперативное родоразрешение путем операции кесарева сечения.

3. Значимость для науки полученных автором диссертации результатов

Научная ценность диссертационной работы Калашникова С.А. заключается, в установлении достоверного повышения частоты развития осложнений беременности после ВРТ у пациенток с ДХДА двойней, по сравнению с таковыми у беременных со спонтанной ДХДА двойней. Так, частота анемий возрастала до 29,3% по сравнению с 19,1% при спонтанном развитии многоплодия; позднего выкидыша почти в 7 раз - 3,4% против 0,5%; истмикоцервикальной недостаточности более, чем в 3 раза - 17,1% против 5,2%; ранние, в том числе экстремально ранние, преждевременные роды 59,5% и 10,6% против 40,9% и 4,6%, синдром замедления роста плода/плодов - 46,2% против 38,4%; маловодие - 6,6% против 2,7%, гестационный сахарный диабет - 13,6% против 8,5%; и общие перинатальные потери при

индуцированной ДХДА двойнях превышали величину таковых более, чем в два раза - 6,6% и 2,4%, соответственно.

Важной научной составляющей диссертационной работы является разработанные автором подходы к ранней диагностике синдрома замедления роста плодов при многоплодии после ВРТ при двух и трехплодных беременностях. Калашниковым С.А. убедительно показано, что при суммарной массе плодов ≥ 6 кг в целях снижения рисков массивных гипотонических кровотечений беременных целесообразно родоразрешать путем операции кесарева сечения.

Особый научный интерес представляют результаты по прогнозированию плацента-ассоциированных осложнений многоплодной беременности. Выявлено, что важным критерием высокого риска развития преэклампсии является выявление дикротической выемки в раннюю диастолу на доплерографических кривых скоростей кровотока с одной или обеих маточных артериях в сроки беременности 15-17 недель. Автором установлено, что клиническая реализация преэклампсии при наличии данного доплерографического признака наблюдалась у пациенток в 2 раза чаще, по сравнению с теми, у которых он отсутствовал.

Научную значимость для науки, полученных Калашниковым С.А. данных, дополняет разработка автором дифференцированного подхода к тактике ведения беременности и родов у пациенток с многоплодием после ВРТ, результатом которого стало снижение частоты преждевременных родов более чем на 30 % - с 61% в 2013 г. до 29,8% в 2021 г., и величины перинатальных потерь - с 17,2‰ в 2016 г. до 0‰ в 2021 г.

4. Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертационная работа Калашникова Сергея Аркадьевича изложена на 283 страницах в соответствии с требованиями, предъявляемыми к докторским диссертационным работам, и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав результатов

собственных исследований, главы обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 443 источника: 127 – отечественных, 316 – зарубежных.

Несомненный интерес вызывает обзор литературы, в котором на основании всестороннего анализа мировой литературы описаны современные позиции ведущих отечественных и зарубежных исследователей в отношении решения проблем у пациенток с многоплодием, наступившим после вспомогательных репродуктивных технологий. Подача литературных данных в доступной для полного восприятия форме в совокупности с корректным сопоставлением результатов разных авторов дает основание согласиться с актуальностью, сформулированной автором цели и задачами научно-исследовательской работы.

В Главе 2 даны характеристики основных групп обследованных детей, описаны использованные автором современные методы исследования и методы статистической обработки полученных результатов.

В Главах 3 и 4, посвященных результатам собственных наблюдений, автором проанализированы течение и исходы как спонтанной, так и индуцированной многоплодной беременности. Подробно описаны перинатальные исходы у беременных в зависимости от количества вынашиваемых плодов. Проведен сравнительный анализ перинатальных исходов при спонтанном и индуцированном многоплодии у пациенток с двумя, тремя и четырьмя плодами. Показано, что у беременных с индуцированной ДХДА двойней, по сравнению со спонтанной ДХДА двойней, отмечается большая частота наступления различных гестационных осложнений: анемии, позднего выкидыша, ИЦН, ПР, ЗР плода/плодов, маловодия, ГСД, перинатальных потерь.

Собственные данные изложены корректно, наглядно иллюстрированы 40 таблицами и 59 рисунками, что логично подводит к сформулированным С.А. Калашниковым выводам и практическим рекомендациям.

В главе «Обсуждение» проведен анализ собственных результатов в сопоставлении с данными российских и зарубежных авторов, демонстрирующий высокий профессиональный уровень соискателя.

Выводы диссертации соответствуют сформулированной цели и поставленным задачам. Работа является завершенной и логичной. Принципиальных замечаний к диссертации нет. Важность проведенных автором исследований, как с научных, так и с практических позиций, неоспорима.

Автореферат полностью соответствует представленному тексту диссертации и отражает все этапы исследования, а иллюстративный материал достаточен для получения полного представления о выполненной научной работе.

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией.

5. Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней

Таким образом, диссертация Калашникова Сергея Аркадьевича на тему: «Беременность, роды и перинатальные исходы у пациенток с многоплодием после вспомогательных репродуктивных технологий» является законченным трудом и содержит новое решение актуальной научной проблемы – улучшение перинатальных исходов у пациенток с многоплодием после вспомогательных репродуктивных технологий, имеющей существенное значение для практического здравоохранения. Разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное достижение в развитии перспективного направления в акушерстве и гинекологии.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация диссертационная работа Калашникова Сергея Аркадьевича

отвечает всем требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, и может быть представлена к защите по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:

главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом №17»,
главный научный сотрудник ФГБНУ "НИИ акушерства,
гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта"
профессор кафедры акушерства, гинекологии и
репродуктологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
доктор медицинских наук,
профессор

Михайлов Антон Валерьевич

Подпись доктора доктор медицинских наук,
профессора Михайлова А.В. заверяю

Заместитель главного врача
по кадровой работе

Державина А.Н.

192174, г. Санкт-Петербург, ул. Леснозаводская 4.
8(812)7774877, e-mail:rd17@zdrav.spb.ru

«01» февраля 2023 г.