

«УТВЕРЖДАЮ»

проректор Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения высшего  
образования «Московский государственный медико-  
стоматологический университет имени А.И.  
Евдокимова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

д.м.н., профессор

Крихели Н.И.

12 2022 г.



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертационной работы Калашникова Сергея Аркадьевича на тему: «Беременность, роды и перинатальные исходы у пациенток с многоплодием после вспомогательных репродуктивных технологий», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

#### Актуальность диссертационной работы

В последние годы в Российской Федерации отмечается неуклонный рост распространенности многоплодной беременности, которая, по данным статистики, составляла 0,76% в 2010 году и достигла 2,5% в 2018 году, что соответствует мировым тенденциям. Рост частоты многоплодия связан с широким применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Почти 50% детей после ВРТ рождаются из многоплодной беременности. При многоплодии наблюдаются высокая перинатальная заболеваемость и смертность по сравнению с одноплодной беременностью. Решение проблем, связанных с многоплодной беременностью, является одной из актуальных задач современного акушерства.

Одной из наиболее значимых проблем многоплодия являются преждевременные роды в сроке до 37 недель беременности. В настоящее время именно преждевременные роды становятся ведущей причиной госпитализации в стационар и второй по значимости причиной неонатальной

смертности. При многоплодии, помимо риска преждевременных родов, в 2–3 раза возрастает риск преэклампсии, в 5–7 раз выше смертность плодов, риск неврологических осложнений в этих случаях выше в 4 раза, чем при одноплодной беременности.

Высокая распространенность осложнений многоплодной беременности сопровождается увеличением доли оперативного родоразрешения и рождения недоношенных детей. Частота оперативных родов (кесарева сечения) при двойнях, по данным различных авторов, достигает 55%, низкой массы тела при рождении — до 48%, каждый третий ребенок госпитализируется в отделение реанимации новорожденных, неонатальная заболеваемость составляет 28%.

Актуальным на сегодняшний день является вопрос, могут ли непосредственно ВРТ оказывать негативное воздействие на течение и исходы многоплодной беременности. Некоторые авторы отрицают влияние ВРТ на перинатальные исходы при многоплодии, другие сообщают о более высокой частоте неблагоприятных перинатальных исходов при индуцированном многоплодии, по сравнению со спонтанным.

Особое внимание в современном акушерстве уделяется алгоритмам ведения многоплодной беременности. Большое значение при проведении УЗИ у пациенток с многоплодием придается оценке показателей доплерометрии в артерии пуповины и средней мозговой артерии. Многоплодная беременность может осложниться задержкой роста одного или обоих плодов, дискордантным ростом плодов, внутриутробной гибелью одного или обоих плодов. Ранняя диагностика перечисленных осложнений является весьма актуальной на сегодняшний день.

Особое внимание сегодня уделяется беременным после ВРТ. Однако подходы к тактике ведения пациенток с многоплодной индуцированной беременностью все еще требуют доработки.

В последнее десятилетие в медицинской литературе появляется все больше работ, посвященных изучению состояния здоровья детей, зачатых с

помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Наиболее распространенным методом преодоления бесплодия является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), при котором оплодотворенные яйцеклетки, полученные после гормональной стимуляции женщины, переносят в полость матки, где в дальнейшем и протекает беременность.

При проведении ЭКО важными моментами, оказывающими влияние на здоровье ребенка, являются условия имплантации и формирования плаценты, что, в свою очередь, обусловлено состоянием здоровья, возрастом матери, причинами бесплодия, количеством попыток экстракорпорального оплодотворения, используемой гормональной терапией. Совокупность перечисленных факторов ведет к риску невынашивания в 11–66% случаев

Данные литературы о состоянии физического развития и соматического статуса детей, рожденных в результате экстракорпорального оплодотворения, разноречивы. Большинство авторов сходятся во мнении, что у этих детей достоверно чаще встречаются врожденные пороки развития, недоношенность, синдром дыхательных расстройств, гипоксическое поражение ЦНС, некротически-язвенный энтероколит, гипербилирубинемия. Отмечено, что дети, рожденные после ЭКО, в 6 раз чаще имеют экстремально низкую массу тела при рождении, задержку внутриутробного развития, морфофункциональную незрелость. В то же время, некоторые клиницисты, наоборот, утверждают, что состояние здоровья детей не коррелирует со способом зачатия. Следовательно, окончательный ответ на вопрос о влиянии метода наступления беременности на состоянии новорожденных не получен.

Таким образом, актуальность диссертационного исследования Калашникова С.А., посвященного улучшению перинатальных исходов у пациенток с многоплодием после вспомогательных репродуктивных технологий, не вызывает сомнения в связи с тем, что в работе научно обоснована и экспериментально подтверждена целесообразность разработки дифференцированного подхода к обследованию беременных с индуцированным многоплодием различного порядка (двойни, тройни,

четверти) для прогнозирования и ранней диагностики гестационных осложнений на основании разработанных процентильных шкал предполагаемой массы плода и показателей кровотока в системе мать-плацента-плод.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа Калашникова Сергея Аркадьевича на тему: «Беременность, роды и перинатальные исходы у пациенток с многоплодием после вспомогательных репродуктивных технологий» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Новизна исследования и полученных результатов**

Научная новизна исследования обоснована, прежде всего, тем, что впервые на большом клиническом материале выявлены особенности течения беременности и родов, перинатальных исходов при многоплодии после ВРТ.

В рамках диссертационной работы Калашникова С.А. определены достоверные факторы риска неблагоприятного течения беременности и перинатальных потерь при беременности после ВРТ (преждевременные роды, задержка роста плодов, преэклампсия). Диссертантом научно доказано, что факторами риска ПР при двойне после ВРТ являются: ИЦН, невынашивание в анамнезе, угроза прерывания беременности, тяжелая ПЭ, редукция эмбриона/эмбрионов; факторы риска ЗР одного или обоих плодов: тяжелая форма преэклампсии, анемия тяжелой степени, прибавка веса за беременность менее 10%, токсикоз первой половины беременности, оболочечное прикрепление пуповины - более 2-3 см от края плаценты; факторы риска

развития ПЭ: поздний репродуктивный возраст (37 и более лет), ПЭ в анамнезе, артериальная гипертензия до беременности, высокий паритет, ожирение, анемия, ЭКО с донорской яйцеклеткой. Перинатальные потери при многоплодии после ВРТ обусловлены выраженной ЗР плода/плодов, внутриутробной гипоксией, недоношенностью, анемией тяжелой степени, угрозой прерывания беременности и тяжелой ПЭ.

В диссертационном исследовании Калашникова С.А. обоснована и подтверждена значимость диагностики маловесного для гестационного срока новорожденного при многоплодии после ВРТ на основании разработанных процентильных шкал параметров физического развития детей из индуцированных двоен и троен с целью оптимальной тактики ведения детей в неонатальном периоде.

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

В диссертационной работе Калашникова С.А. доказана необходимость введения в практику рекомендаций о преимущественном переносе одного эмбриона в программах ЭКО, так как показано, что при использовании ВРТ перенос одного эмбриона, по сравнению с переносом двух эмбрионов, сопровождается меньшей частотой наступления различных гестационных осложнений ( $p < 0,05$ ): анемия (21% против 41,6%, соответственно), ИЦН (5,2% против 17,1%), ранние ПР в 22-31 нед. (0% против 13,2%), ПР в 31-37 нед. (14,3% против 46,3%), ЗР плода/плодов (6,9% против 46,2%), ПЭ (17,2% против 35,9%), частота КС (32,8% против 80,2%), перинатальные потери (0% против 6,6%).

### **Значимость для науки полученных автором диссертации результатов**

Значимость проведенной соискателем научно-исследовательской работы определяется, в первую очередь, разносторонним материалом и значительным объемом исследования по изучению течения и исходов беременности и родов у пациенток со спонтанным и индуцированным многоплодием.

Несомненный научный интерес представляют результаты значительной по объему части работы по разработке на большом количестве наблюдений процентильных шкал значений пульсационного индекса в маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии в зависимости от гестационного возраста, а также шкалы предполагаемой массы плодов для двоен и троен, прибавки массы тела беременных, которые позволяют своевременно диагностировать задержку роста плода/плодов, определить группы риска неблагоприятных перинатальных исходов и прогнозировать течение многоплодной беременности.

Другая принципиальная находка диссертационной работы – определение критических сроков для диагностики ранней преэклампсии, раннего выявления дискордантного роста плодов, ранней диагностики выраженной ЗР плода/плодов.

Совокупность перечисленных находок позволяют сделать заключение о том, что научная ценность диссертационной работы заключается, прежде всего, в том, что Сергею Аркадьевичу удалось наглядно обосновать дифференцированный подход к тактике ведения беременности и родов у пациенток с многоплодием после ВРТ, позволяющий снизить частоту осложнений беременности в ЦПСиР, в том числе преждевременных родов (с 61% - в 2013 г. до 29,8% - в 2021 г.) и частоту перинатальных потерь (с 17,2% - в 2016 г. до 0% - в 2021 г.).

Важно подчеркнуть тот факт, что собственные данные получены автором в ходе выполнения корректно сформулированных протоколов исследования и с применением современных лабораторных методов, значимо повышающих научную ценность результатов.

Не менее важной научной составляющей диссертационной работы Калашникова С.А. является доказанная взаимосвязь между числом переносимых эмбрионов в программах ЭКО и частотой гестационных осложнений. Так, установлено, что при использовании ВРТ перенос одного эмбриона, по сравнению с переносом двух эмбрионов, сопровождается

меньшей частотой наступления различных гестационных осложнений ( $p < 0,05$ ): анемия (21% против 41,6%, соответственно), ИЦН (5,2% против 17,1%), ранние ПР в 22-31 нед. (0% против 13,2%), ПР в 31-37 нед. (14,3% против 46,3%), ЗР плода/плодов (6,9% против 46,2%), ПЭ (17,2% против 35,9%), частота КС (32,8% против 80,2%), перинатальные потери (0% и 6,6%).

Тем самым значимость для науки данных, полученных Калашниковым С.А., заключается в разработке дифференцированного подхода к обследованию беременных с индуцированным многоплодием различного порядка (двойни, тройни, четверни) для прогнозирования и ранней диагностики гестационных осложнений на основании разработанных процентильных шкал предполагаемой массы плода и показателей кровотока в системе мать-плацента-плод, позволяющего улучшить перинатальные исходы у пациенток с многоплодием после вспомогательных репродуктивных технологий.

#### **Личный вклад автора**

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Автор принимал участие в выборе направления исследования, постановке цели и задач, участвовал в подготовке к публикации печатных работ по теме научной работы.

Калашников С.А. лично осуществлял набор клинического материала, сбор анамнестических данных, клиническое и инструментальное обследование (фетометрия, трансвагинальная цервикометрия, доплерография в системе мать-плацента-плод, кардиотокография, нейросонографическое исследование), разработку протоколов ведения беременности и родов при многоплодии.

Автор самостоятельно провел систематизацию полученных результатов, их статистическую обработку, лично разработал процентильные шкалы значений пульсационного индекса в маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии, шкалы величин предполагаемой массы плодов из двоен и троен, а также массы новорожденных, шкалы прибавки массы тела

беременных. Диссертант сформулировал научные положения, выводы и практические рекомендации.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Важность и практическую значимость результатов диссертационного исследования Калашникова С.А. для практической медицины нельзя переоценить. Применение разработанной автором программы оздоровления пациенток с многоплодной беременностью в повседневной практике женских консультаций и перинатальных центров будет способствовать значительному улучшению здоровья не только самих беременных с многоплодием, но и их новорожденных.

Разработанные автором диссертационной работы рекомендации по ведению многоплодных беременностей и родов являются частью профилактических мер, направленных на улучшение перинатальных исходов у пациенток с многоплодием после вспомогательных репродуктивных технологий.

Во всех женских консультациях и перинатальных медицинских центрах РФ с целью раннего выявления нарушения роста плода/плодов при спонтанном и индуцированном многоплодии целесообразно использовать разработанные Калашниковым С.А. соответствующие процентильные таблицы ПМП для плодов из двоен и троен.

Пациенткам с многоплодной беременностью, особенно после ВРТ, требуется тщательный динамический контроль за ростом плодов для своевременного выявления ЗРП и клинически значимого дискордантного роста плодов.

Для выявления нарушений гемодинамики в системе МПП и оценки состояния плодов при многоплодии акушерам женских консультаций и перинатальных медицинских центров необходимо применять построенных Калашниковым С.А. процентильных кривых значений ПИ в маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии плодов в

зависимости от гестационного возраста.

Для пациенток с многоплодием целесообразно использование разработанных процентильных автором диссертационной работы таблиц прибавки веса беременными.

Во всех родильных домах и перинатальных центрах при родоразрешении беременных с двойней через естественные родовые пути во избежание развития метаболического ацидоза у второго плода интервал между рождением детей не должен превышать 40 мин.

При затруднении рождения второго плода из двойни и наличии возможности оперативного родоразрешения показано расширение показаний к кесареву сечению на втором плоде.

При многоплодной беременности и суммарной массе плодов  $\geq 6000$  г для снижения риска гипотонического кровотечения родоразрешение следует проводить путем кесарева сечения.

Полученные научные и практические данные внедрены в работу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы», Клинического госпиталя MD GROUP (группа компаний «Мать и Дитя»), Клинического госпиталя «Лапино» (ООО «ХАВЕН», группа компаний «Мать и Дитя»), Государственного Бюджетного Учреждения города Москвы Родильный дом №3, филиал 4.

#### **Рекомендации по использованию материалов диссертационной работы в учебных целях**

На основании научной и практической значимости выполненного исследования рекомендуется применять практические рекомендации в работе врачей акушеров-гинекологов стационарного и амбулаторного звена, а также в педагогическом процессе при обучении студентов, ординаторов, аспирантов, курсантов ФУВ на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность сформулированных соискателем положений определяется комплексным методологическим подходом к решению проблемы по улучшению перинатальных исходов у пациенток с многоплодием после вспомогательных репродуктивных технологий. Все научные положения и выводы, изложенные в диссертационной работе, аргументированы, обоснованы и достоверны.

Для оценки развития плодов и новорожденных из двойни Калашниковым С.А. разработаны нормативные шкалы и процентильные таблицы предполагаемой массы плода (ПМП) и массы новорожденных из спонтанных и индуцированных ДХДА двоен, которые позволяют оценить течение беременности и оптимизировать тактику ведения родов, своевременно диагностировать задержку роста плода/плодов (38,4% и 46,2%, соответственно) и маловесных для гестационного возраста новорожденных (34,1% и 41,5%).

Также в диссертационной работе автором разработаны нормативные шкалы и процентильные таблицы пульсационного индекса в сосудах системы мать-плацента-плод у беременных со спонтанной и индуцированной ДХДА двойней, позволяющие определить группы риска неблагоприятных перинатальных исходов и прогнозировать исходы многоплодной беременности (ЗР плода/плодов – 89,6% и 90%, преэклампсия – 77,9% и 79,2%, экстремально ранние и ранние преждевременные роды в сроки 22-32 нед. гестации – 61% и 63,1%, рождение маловесных для гестационного возраста детей – 84,4% и 85,4%, соответственно).

Проведенный Калашниковым С.А. сравнительный анализ лабораторных показателей венозной крови у 334 новорожденных из ДХДА двоен (уровней гемоглобина и гематокрита, количества эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, дефицита буферных оснований, парциального давления кислорода и углекислого газа, сатурации крови кислородом, стандартного

бикарбоната, уровня тотальной углекислоты) в зависимости от порядка рождения (первый или второй), метода родоразрешения и массы тела при рождении позволил определить критический интервал времени между рождением первого и второго плода при родоразрешении через естественные родовые пути. Увеличение интервала между рождением детей более 40 минут способствует нарастанию метаболического ацидоза и ухудшению перинатальных исходов.

Достоверность данных базируется на достаточном объеме проведенных исследований. В работе использованы современные лабораторные методы. Результаты получены на сертифицированном и откалиброванном оборудовании. Для обработки данных автором использованы адекватные статистические методы.

#### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом**

Диссертационная работа Калашникова С.А. имеет классическую структуру и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, глав результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы, включающего 443 источника, в том числе 127 отечественных и 316 иностранных. Текст изложен на 282 страницах, включает 40 таблиц и 59 рисунков.

Во введении диссертации обоснована актуальность исследования, отражены научная новизна, практическая значимость, а также положения, выносимые на защиту, приведены сведения о публикациях.

В обзоре литературы автор компетентно приводит анализ современных представлений о перинатальных исходах у пациенток с многоплодием различного порядка, наступившим после вспомогательных репродуктивных технологий. В Главе 1 представлены данные современных авторов по течению и исходам беременности, наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий, а также ведению многоплодных родов. Обзор литературы свидетельствует о несомненной

актуальности предпринятого автором исследования и необходимости решения поставленных задач.

В главе «Материалы и методы» приведено описание современных методов исследования, использованных автором, даны характеристики основных групп обследованных беременных с многоплодием и их новорожденных, а также описаны методы статистической обработки полученных данных.

Аналізу течения и исходов спонтанной многоплодной беременности посвящена Глава 3, в которой подробно проанализированы особенности течения беременности и родов при двойнях, тройнях и четвернях. Автором доказано, что даже спонтанная многоплодная беременность входит в группу высокого риска по частоте гестационных осложнений. В Главе 3 изложены разработанные автором нормативы значений пульсационного индекса в маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии в зависимости от гестационного возраста, а также шкалы предполагаемой массы плодов для двоен, прибавки массы тела беременных, которые позволяют своевременно диагностировать задержку роста плода/плодов, определить группы риска неблагоприятных перинатальных исходов и прогнозировать течение спонтанной многоплодной беременности.

Глава 4 посвящена сравнительному анализу перинатальных исходов при спонтанном и индуцированном многоплодии. Калашниковым С.А. показано, что у пациенток с индуцированной ДХДА двойней, по сравнению с беременными со спонтанной ДХДА двойней, отмечается большая частота наступления различных гестационных осложнений. В главе 4 представлены разработанные автором процентильные шкалы доплерометрических показателей в системе мать-плацента-плод, а также шкалы предполагаемой массы плодов для индуцированных двоен и троен.

На основании полученных данных Калашниковым С.А. разработан дифференцированный подход к обследованию беременных с индуцированным многоплодием различного порядка (двойни, тройни,

четверти) для прогнозирования и ранней диагностики гестационных осложнений. Автором корректно изложены собственные данные с их наглядной иллюстрацией в надлежащих таблицах и рисунках.

Обсуждение полностью отражает основные положения диссертации и позволяет оценить весь объем работы, проведенной диссертантом по изучению данной темы.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из проведенной работы. Диссертация читается с большим интересом. Принципиальных замечаний по работе нет. Важность проведенных автором исследований как с научных, так и с практических позиций, неоспорима

По теме диссертации опубликовано 15 статей в медицинских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией.

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

### **Заключение**

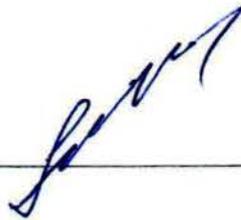
Таким образом, диссертационная работа Калашникова Сергея Александровича на тему «Беременность, роды и перинатальные исходы у пациенток с многоплодием после вспомогательных репродуктивных технологий», является законченным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы - улучшение перинатальных исходов у пациенток с многоплодием после вспомогательных репродуктивных технологий, имеющей важное значение для акушерства и гинекологии.

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.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы Калашникова С.А. обсужден на заседании врачей и научных сотрудников кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол №3 от 6 декабря 2022\_года.

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии  
лечебного факультета  
ФГБОУ ВО «Московский государственный  
медико-стоматологический университет  
имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ,  
доктор медицинских наук, профессор  
14.00.01 – Акушерство и гинекология  
(медицинские науки)  
Манухин Игорь Борисович



Подпись д.м.н., профессора Манухина Игоря Борисовича «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО  
«Московский государственный  
медико-стоматологический университет  
имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ,  
доктор медицинских наук, проф.  
Васюк Юрий Александрович

