

«УТВЕРЖДАЮ»:

Проректор по научной работе
ФГАОУ ВО «Российский
национальный исследовательский
медицинский университет
имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России
академик РАН



Д.В. Ребриков

«27» августа 2024 г.

Отзыв

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации **Макухиной Татьяны Борисовны** на тему «**Врастание плаценты: прогнозирование и ранняя диагностика как стратегия снижения акушерского риска**», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности **3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)**

Актуальность темы диссертационной работы

Врастание плаценты остается актуальной проблемой здравоохранения. Основная клиническая проблематика обусловлена риском массивного неконтролируемого кровотечения, которое может приводить к полиорганной недостаточности, синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания, экстренной гистерэктомии и летальному исходу (Silver R.M. et al., 2018). За 50 лет в период с 1960-х годов наблюдается почти 60-кратный рост частоты этого осложнения беременности (Khong T.Y., 2008).

Стандартных методов хирургического лечения таких пациенток не существует (Barinov S.V. et al. 2024). В настоящее время вращание плаценты является самой частой причиной перипартальной гистерэктомии, составляя до 47% показаний к удалению матки (Rossi A.C. et al., 2008). Среди пациенток с вращанием плаценты частота гистерэктомии достигает 52–61% (Cal M. et al., 2018; Jauniaux E. et al., 2019). При этом частота гистерэктомий в связи с кровотечением, требующем гемотрансфузии, составляет 47% (Jauniaux E. et al., 2019). В то же время отсутствие гистологической верификации вращания плаценты после удаления матки варьирует от 2% до 15% (Happe S.K. et al., 2021; Salmanian B. et al., 2024).

Пренатальная диагностика вращания плаценты имеет первостепенное значение для снижения материнской заболеваемости и смертности, поскольку она позволяет планировать маршрутизацию пациентки, объем, сроки и технику операции, учитывать наличие компонентов крови и оборудования для реинфузии, привлекать смежных специалистов в случае повреждения смежных органов (Silver R.M. et al., 2018). Основными методами пренатальной диагностики являются ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Однако признаки, позволяющие заподозрить вращение плаценты по данным методов визуализации, могут варьироваться и зависеть от срока гестации, расположения плаценты и настроек оборудования. Точность методов в опубликованных работах завышена, поскольку данные получены из специализированных центров с экспертным уровнем исследований (Silver R.M. et al., 2018). Это актуализирует научный поиск дополнительных предикторов и методов для повышения точности дородовой диагностики вращания плаценты.

Оптимальное дородовое ведение и родоразрешение пациенток с вращанием плаценты не стандартизовано, рекомендуемые сроки родов

различаются, наилучшая тактика лечения не определена (Куликов И.А. и соавт., 2023)

В связи с этим диссертационная работа Макухиной Татьяны Борисовны, направленная на улучшение диагностики и прогнозирования вращающейся плаценты у беременных в свете решения проблемы снижения акушерских рисков и сохранения репродуктивной функции женщины, является своевременной и практически значимой.

Связь работы с планами соответствующей отрасли науки и народного хозяйства

Работа Макухиной Т.Б. выполнена в рамках приоритетного направления научно-исследовательской работы кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России по теме «Репродуктивное здоровье семьи в интергенетическом интервале» (тема бюджетная, период реализации – 2020–2025 гг., номер гос. регистрации – АААА-А20-120071690053-6).

Указанная область и способы исследования соответствуют паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (пункты 2, 4) и отрасли науки – медицинские науки.

Выбор направления диссертационного исследования соответствует стратегическим задачам национального проекта «Здравоохранение» и имеет большое социальное значение.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Расширены и углублены современные представления об особенностях течения периода гестации у беременных с аномалиями положения и прикрепления плаценты, определены факторы, их формирующие.

Установлены ультразвуковые предикторы вращаения плаценты в ранних сроках до 11 недель беременности, а также в 11-14 недель беременности.

Получены приоритетные данные о морфологических изменениях в зоне плацентации, выявляемых при ультразвуковом исследовании у беременных с рубцом на матке в третьем триместре, которые определяют высокий риск гипотонического кровотечения (получен патент РФ на изобретение).

Новыми являются сведения о динамике уровней сывороточных биомаркеров ангиогенеза (VEGF, PlGF, sFlt-1) у пациенток с аномальным расположением и прикреплением плаценты в третьем триместре в зависимости от срока беременности и глубины инвазии плаценты. Научно обоснована связь установленного дисбаланса факторов ангиогенеза на системном и локальном уровнях. Выявлено, что экспрессия Flt-1 в зоне плацентации значимо ниже у беременных с вращаением плаценты, а экспрессия VEGF повышается.

Разработан способ диагностики вращаения плаценты при её патологическом прикреплении на основе комплекса данных об уровнях сывороточных биомаркеров в первом (PAPP-A) и третьем (PlGF, sFlt-1) триместрах беременности (получен патент РФ на изобретение).

Определена значимая ассоциация клинико-анамнестических факторов риска, ультразвуковых, магнитно-резонансных предикторов, сывороточных биомаркеров для прогноза массивной кровопотери с неэффективностью органосохраняющей операции у беременных с вращаением плаценты.

Доказана важность раннего определения высокого риска вращаения плаценты для снижения материнской заболеваемости и сохранения репродуктивной функции женщины.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Результаты диссертации вносят серьёзный вклад в науку и практику. Представлена современная научная концепция о прогнозировании, ранней диагностике и тактике ведения беременных с вращением плаценты, которая основана на новых сведениях.

Разработан новый подход к оказанию помощи беременным женщинам, основанные на идее приоритетности раннего определения высокого риска аномалий прикрепления плаценты, доказана перспективность его использования на практике.

Практическая значимость работы заключается в том, что разработаны, научно обоснованы и внедрены в клиническую практику дифференцированные модели математического прогноза вероятности вращающейся плаценты для разных сроков гестации, прогноза риска неэффективности органосохраняющей операции с конверсией в гистерэктомию при родоразрешении беременных с вращением плаценты, риска гипотонического кровотечения у беременных с рубцом на матке (получены 4 Свидетельства Роспатента о государственной регистрации программ для ЭВМ).

Предложена, обоснована и внедрена в практику система мер, направленных на снижение акушерского риска путем антенатального прогнозирования осложнений, позволяющая индивидуализировать ведение беременных с вращением плаценты. Её эффективность выразилась в снижении ($p < 0,001$) частоты перипартальной гистерэктомии в масштабах Краснодарского края за период 2014–2022 гг. на 29,7%, частоты массивной кровопотери при вращении плаценты в 1,8 раза и частоты применения в этой когорте управляемой внутриматочной баллонной тампонады в 5,9 раза, нивелированию необходимости наложения компрессионных швов на матку (15,0% до внедрения и отсутствие необходимости – после внедрения, соответственно); а также снижению ($p < 0,05$) у беременных с вращением плаценты частоты преждевременных родов в 1,9 раза, гемотрансфузий от донора на 25%, частоты

трансфузии свежезамороженной плазмы на 42,6%, частоты применения эмболизации маточных артерий в 8 раз.

Создан региональный регистр беременных с вращением плаценты, родоразрешенных в Краснодарском крае (получено Свидетельство Роспатента о государственной регистрации базы данных).

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность медицинских организаций Краснодарского края в форме информационного письма министерства здравоохранения Краснодарского края «Скрининг и маршрутизация беременных группы риска по вращению плаценты» (№ 48-02.1-32-14839/22 от 24.06.2022 г.).

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

Считаем целесообразным внедрение результатов научно-исследовательской работы Макухиной Татьяны Борисовны в практическую деятельность.

Результаты, представленные в диссертационном исследовании, могут быть внедрены в практическую деятельность врачей акушеров-гинекологов, а также использованы в процессе педагогической деятельности со студентами медицинских ВУЗов, клиническими ординаторами и врачами – слушателями циклов повышения квалификации по специальности «акушерство и гинекология» на факультетах дополнительного профессионального образования.

Результаты, представленные в исследовании Макухиной Т.Б., целесообразно рекомендовать для внедрения в работу амбулаторного и стационарного звеньев медицинских организаций, оказывающих специализированную помощь по профилю «акушерство и гинекология».

Перспективность полученных данных направлена на поиск и уточнение прогностической и диагностической значимости клинико-анамнестических факторов риска, ультразвуковых предикторов и сывороточных биомаркеров риска аномального прикрепления плаценты во время беременности, доступных для использования в рутинной клинической практике.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование основано на достаточной клинической выборке (n=1057), сформированный в соответствии с дизайном. Эффективность предложенного и внедренного алгоритма определена по результатам анализа акушерских осложнений и исходов беременностей в Краснодарском крае за 9 лет (n=588 689).

Цель исследования сформулирована четко и вытекает из состояния изучаемой проблемы – снизить акушерские риски путем улучшения прогнозирования и ранней диагностики вставания плаценты. Задачи (их – 9) конкретны и в полной мере соответствуют цели исследования. Анализ пяти положений, выносимых на защиту, показал, что они отражают ключевые моменты исследования и убедительно доказаны результатами работы. Полученные автором данные отражены в таблицах и рисунках, что позволяет наглядно убедиться в различиях и тенденциях, обозначенных в тексте. Диссертационное исследование подчинено единой логике дизайна, последовательности решения задач. Использованные статистические методы современны и полностью соответствуют требованиям к научному анализу. Выводы, сделанные диссертантом, и практические рекомендации обоснованы и вытекают из полученных данных, отражая достижения в научном и практическом плане.

Достоверность полученных результатов, отраженных в диссертационном исследовании Макухиной Т.Б., не вызывает сомнений.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 348 страницах машинописного текста, оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011, состоит из введения, обзора литературы, описания методологии и методов исследования, трех глав собственных исследований, главы Обсуждение результатов, заключения, указателя литературы, который содержит 370 библиографических источников (75 отечественных и 295 иностранных) и трех Приложений.

Во введении обоснованы актуальность и значимость исследованной проблемы, чётко сформулированы цель и задачи исследования.

Обзор литературы свидетельствует о том, что автор уверенно ориентируется в теме исследования, умеет критически анализировать научные публикации. Обзор завершается резюме, в котором четко обозначены нерешенные вопросы, касающиеся диагностики и тактики ведения беременных с аномалиями прикрепления плаценты.

Во второй главе описаны база, дизайн, контингент и методы исследования, которые автор использовал для достижения поставленной цели.

В третьей главе отражены результаты исследования клинико-анамнестических факторов риска для прогнозирования риска врастания плаценты. Полученные данные содержат научную новизну.

В четвертой главе представлены результаты исследования современных возможностей инструментальной и лабораторной диагностики врастания плаценты. Особый интерес представляют доказательства предиктивного значения параметров ультразвукового исследования матки, выполненного до 11 недель беременности, позволяющие повысить чувствительность прогноза

высокого риска врастания плацента до 61,1%, что существенно выше возможностей оценки риска на основе клиничко-анамнестических данных. Показано, что стандартизированное ультразвуковое исследование после завершения формирования плаценты имеет высокую чувствительность в диагностике врастания плаценты, но имеет недостаточно эффективно для его исключения при наличии предлежания плаценты.

В этой же главе определено снижение локальной экспрессии Flt-1 при наличии врастания плаценты как в зоне инвазии, так и в интактных ворсинах хориона по данным иммуногистохимического исследования зоны плацентации, которое согласуется со статистически значимым ростом уровня PlGF и снижением отношения уровней sFlt-1/PlGF в сыворотке крови у беременных с врастанием плаценты в третьем триместре. Однако обнаружена низкая чувствительность исследованных биомаркеров в сыворотке крови (VEGF, PlGF, sFlt-1) в третьем триместре, как и биомаркеров (PAPP-A, β -ХГЧ, альфафетопротеина) в первом и втором триместрах беременности для прогнозирования врастания плаценты.

Особый интерес для практического акушерства представляет пятая глава диссертации, в которой изложены результаты разработки моделей прогнозирования риска врастания плаценты и его осложнений в разные сроки гестации на основе исследованных клиничко-анамнестических факторов риска, уровней биомаркеров в сыворотке крови, инструментальных (по данным УЗИ и МРТ) признаков врастания плаценты.

Представленный в Главе анализ исходов и осложнений беременностей с патологической имплантацией/врастанием плаценты, доказывает значимость ранней диагностики для предупреждения осложнений и сохранения репродуктивной функции у беременных с данной патологией. Установлены высокие шансы на последующую успешную реализацию детородной функции женщинами после органосохраняющего лечения врастания плаценты.

Определена частота повторной патологической имплантации, которая на исследованной выборке составила 24,1%.

Доказана эффективность предложенной и внедренной автором системы мер по выделению и маршрутизации беременных группы высокого риска вращающейся плаценты, начиная с ранних сроков гестации.

В шестой главе проведено обсуждение полученных результатов.

Выводы и практические рекомендации обоснованы. Освещены перспективы дальнейшей разработки темы.

В Приложениях представлены разработанные автором протоколы ультразвуковых исследований с фокусированной оценкой признаков вращающейся плаценты в разные сроки беременности.

Замечаний по оформлению нет.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Содержание автореферата отражает основные положения диссертации. Автор в полной мере раскрыл актуальность, научную и практическую значимость проведенного научного исследования. Автореферат содержит достаточное количество иллюстрационного материала, который наглядно демонстрирует и в полной мере отражает полученные результаты. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Публикации

Результаты исследования полностью отражены в 48 работах, из них 9 статей в журналах, индексируемых в базе SCOPUS; 9 – в научных изданиях ВАК РФ (Q1, Q2) или РУДН, рекомендованных для публикации основных результатов исследований на соискание ученой степени доктора медицинских наук, глава в коллективной англоязычной монографии издательства Springer. По теме диссертации автором получены 2 патента на изобретение и 5

свидетельств о государственной регистрации программ для ЭВМ и базы данных. Основные положения диссертационной работы доложены, обсуждены и одобрены на 20 всероссийских и международных конгрессах и конференциях.

Заключение

Диссертационное исследование Макухиной Татьяны Борисовны «Врастание плаценты: прогнозирование и ранняя диагностика как стратегия снижения акушерского риска» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной проблемы – улучшения диагностики и исходов родоразрешения беременных с врастанием плаценты, имеющей важное значение для медицины, а именно для акушерства и гинекологии.

Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, согласно п. 2.1 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Макухина Татьяна Борисовна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Макухиной Т.Б. на тему: «Врастание плаценты: прогнозирование и ранняя диагностика как стратегия снижения акушерского риска» обсужден и утвержден на заседании сотрудников кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский

медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации 27 августа 2024 года (Протокол
заседания кафедры №1).

Заведующий кафедрой акушерства и
гинекологии лечебного факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
доктор медицинских наук, профессор
заслуженный врач РФ
научная специальность:
3.1.4. Акушерство и гинекология



Ю.Э. Доброхотова

Подпись доктора медицинских наук, профессора Доброхотовой Юлии
Эдуардовны удостоверяю:

Подпись д.м.н. профессора
Доброхотовой Ю.А. заверяю:
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ
им.Н.И. Пирогова Минздрава России
к.м.н. доцент
«24» августа 2024 г.



Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования «Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Тел.: (495) 434-03-29,
e-mail: rsmu@rsmu.ru, электронный адрес сайта: <http://rsmu.ru>