

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Зазерской Ирины Евгеньевны на диссертационную работу Макухиной Татьяны Борисовны «Врастание плаценты: прогнозирование и ранняя диагностика как стратегия снижения акушерского риска», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3. 1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования. Проблема сохранения репродуктивного здоровья женщин, у которых беременность осложнилась патологической плацентацией, в настоящее время все еще далека от своего решения. Наряду с общей тенденцией роста распространенности врастания плаценты вследствие неуклонного повышения частоты кесаревых сечений, это осложнение остается самой частой причиной гистерэктомий в родах (Баринов С.В. и соавт., 2022; Сухих Г.Т. и соавт., 2024). Исход с необратимой утратой детородной функции имеет негативные последствия как для возможности в полной мере реализовать репродуктивный потенциал, так и для последующего физического здоровья женщины (Yuk J. S. et al., 2023; Shen R. et al., 2023).

Несмотря на достижения визуализирующих методов диагностики (ультразвуковых исследований, магнитно-резонансной томографии), эффективная система скрининга врастания плаценты у беременных все еще отсутствует (Jauniaux E. et al., 2017; De Oliveira Carniello M. et al., 2022). Не определены надежные предикторы данного осложнения беременности в первом триместре беременности, как и значение раннего определения высокого риска для прогноза акушерских осложнений (D'Antonio F. et al., 2018; Jauniaux E. et al., 2022). Отсутствие стандартизированной оценки в интерпретации данных инструментальной диагностики имеет следствием выполнение

многочисленных дополнительных исследований, что увеличивает нагрузку на систему здравоохранения.

Актуальны вопросы дифференциальной диагностики различных вариантов патологической плацентации (предлежания плаценты и её вращаения) с учетом общности факторов риска (Бреслав И.Ю., 2018; Jauniaux E. et al., 2021). Несмотря на большое число исследований, посвященных роли биомаркеров в патогенезе вращаения плаценты (Timofeeva A.V. et al., 2021; Schwickert A. et al., 2021; Alzoubi O. et al., 2022), вопросы возможностей клинического применения данных об их сывороточных уровнях для предикции вращаения остаются дискуссионными. Отсутствие стандартизации в исследованиях, выполненных на разном оборудовании, ограничивает широкое применение лабораторных методов диагностики вращаения плаценты.

Возможность исключить наличие аномальной инвазии на этапе прогрессирувания беременности имеет важное значение для выбора срока и планирования метода родоразрешения (Shazly S.A. et al. 2023; Sugai S. et al., 2023). К настоящему времени не разработаны надежные алгоритмы дородового определения степени рисков осложнений, связанных с родоразрешением (массивной кровопотери, конверсии в гистерэктомию, послеродового кровотечения) (Marsoosi V. et al., 2020; Hussein A.M. et al., 2020; Shazly S.A. et al., 2022; Zheng W. et al. 2022). Требуется совершенствования система своевременной маршрутизации беременных высокого риска в специализированные центры с возможностью мультидисциплинарного подхода к оказанию высокотехнологичной помощи при вращаении плаценты (Jauniaux E. et al., 2019).

Поэтому диссертационная работа Макухиной Татьяны Борисовны, имеющая целью улучшить диагностику и прогнозирование вращаения плаценты у беременных с позиции решения проблемы снижения акушерских

рисков и сохранения репродуктивной функции, крайне актуальна, своевременна и практически значима.

Обоснованность и достоверность полученных автором результатов.

Степень достоверности и обоснованность научных положений и выводов и практических рекомендаций, представленных в диссертации, не вызывает сомнений. Цель работы сформулирована четко и полно раскрыта в поставленных научных задачах, заложивших основу ее внутреннего единства. Для решения этих задач в рамках диссертационного исследования были предусмотрены три последовательных этапа – ретроспективное сравнительное исследование, разработка математических моделей прогнозирования вращения плаценты и его осложнений, проспективное сравнительное исследование с оценкой эффективности предложенных моделей.

Представленные в работе выборки достаточно репрезентативны. Так, ретроспективный этап исследования охватил 848 беременных, родоразрешенных в Перинатальном центре 3 уровня, в том числе 233 пациенток с вращением плаценты, а также 67 пациенток с патологической имплантацией / вращением плаценты, у которых беременность завершилась до срока жизнеспособности плода. В проспективный этап исследования вошли 99 пациенток с вращением плаценты. В поперечное исследование «случай-контроль» с проспективным набором данных для оценки прогностических возможностей сывороточных биомаркеров вошли 178 пациенток с патологической плацентацией. Первичные результаты подтверждались при исследовании на валидационной выборке. Мощность выборки рассчитывалась с учетом требований к достоверности статистического анализа. Оценка эффективности предложенных и внедренных автором в клиническую практику моделей прогнозирования и ранней диагностики выполнена при сравнительном анализе акушерских осложнений и исходов 588 689 беременностей в масштабах Краснодарского края за 9 летний период.

Методы исследования, использованные в работе, современны, адекватны поставленным задачам и высокоинформативны. В ходе выполнения работы были задействованы все методы диагностики исследованной патологии, применяемые в клинической практике, а также лицензированные лабораторные тесты, позволяющие расширить представления о патогенезе вращающейся плаценты и сравнить полученные данные с имеющимися сведениями по проблематике работы.

Следует подчеркнуть выбор современных и информативных инструментов статистического анализа и прогноза (метод логистической регрессии, нейросетевое моделирование), что позволило автору выявить ранее неизвестные взаимосвязи и углубить существующие представления по проблематике работы, полно и убедительно ответить на поставленные задачи, обосновать положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации.

Научная новизна результатов диссертационной работы очевидна. Применительно к проблематике диссертации впервые результативно использован весь комплекс необходимых диагностических визуализирующих и лабораторных методов, включая оценку уровней сывороточных биомаркеров в течение беременности, иммуногистохимическое исследование экспрессии факторов ангиогенеза в зоне плацентации.

Представлены новые данные о диапазоне значений и динамике уровней в сыворотке крови факторов ангиогенеза в третьем триместре беременности у женщин с предлежанием плаценты и её вращением. Обоснована концепция взаимосвязи системных уровней биомаркеров ангиогенеза и их локальной экспрессии в зоне плацентации при наличии предлежания плаценты и/или вращающейся плаценты. Эти данные аргументировали применение знаний об уровне сывороточных биомаркеров в моделях прогнозирования вращающейся плаценты. Автором получены приоритетные данные о возможности использования динамики уровней сывороточных биомаркеров в первом и

третьем триместрах беременности для диагностики вращающейся плаценты при её патологическом прикреплении, что существенно дополняет имеющиеся разрозненные сведения об отличиях уровней сывороточных биомаркеров при вращении плаценты в разные сроки гестации.

Автором с позиции знаний о патогенезе обоснованы и сформулированы макроскопические особенности вращающейся плаценты, доступных выявлению инструментальными методами исследования в разные сроки гестации, дополнены сведения о клиническо-анамнестических факторах риска вращающейся плаценты как осложнения гестации. Эти данные позволили разработать модели математического прогнозирования вероятности вращающейся плаценты, дифференцированно учитывающие клинические и инструментальные данные, а также уровни сывороточных биомаркеров для разных сроков гестации, включая первый триместр беременности. Автором впервые создан нейросетевой алгоритм дифференциальной диагностики вращающейся плаценты в третьем триместре при её патологическом прикреплении.

Автором получены приоритетные данные о прогностической значимости морфологических изменений в зоне плацентации, выявляемых методами инструментальной диагностики, для риска гипотонического кровотечения у женщин с рубцом на матке. Определены предикторы и разработана математическая модель прогнозирования риска неэффективности органосохраняющей операции при родоразрешении беременных с вращающейся плацентой. На основании полученных результатов предложена и обоснована концепция снижения акушерского риска путем антенатального прогнозирования осложнений и построены математические модели прогноза, позволяющие стратифицировать популяцию беременных в зависимости от наличия этих рисков.

Ценность результатов диссертационного исследования для науки и практики. В работе концептуально обоснован персонифицированный подход

к ведению беременных с позиции минимизации акушерского риска и вероятности необратимой утраты детородной функции вследствие осложнений вращающейся плаценты. Расширены представления о патогенезе вращающейся плаценты, начиная с патологической имплантации плодного яйца в полости матки, определен вклад структурных изменений в зоне плацентации и биомаркеров, регулирующих инвазивную активность хориона, в реализацию риска вращающейся плаценты.

Разработка программ оценки персонального риска осложнений позволила определить эффективную систему мер по выделению и маршрутизации беременных группы высокого риска ВП, начиная с ранних сроков гестации. Внедрение этой системы доказало относительную управляемость риска необратимой утраты детородной функции женщиной при вращающейся плаценте – определено значимое снижение удельного веса гистерэктомий в масштабах территории Краснодарского края за период внедрения разработок автора.

Диссертация 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). Материалы исследования широко используются в учебном процессе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России в системе непрерывного последипломного образования врачей акушеров-гинекологов, внедрены в клиническую практику лечебных учреждений Краснодарского края (ГБУЗ «ККБ № 2»; ГБУЗ ДККБ, ГБУЗ «ПЦ» МЗ КК, ГБУЗ Роддом г. Краснодара МЗ КК, ГБУЗ «ГКБ № 1 г. Краснодара» МЗ КК, ООО «Современные диагностические технологии», ООО «ОКСИ-центр»).

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, содержащих результаты собственных исследований, главы Обсуждение результатов, заключения, указателя литературы, который содержит 370 библиографических источников (75 отечественных и 295 иностранных). Работа адекватно иллюстрирована, в том числе описаниями клинических наблюдений.

Обзор литературы соответствует теме диссертации и достаточно полно раскрывает грани проблемы, которую решает автор.

Глава 2 описывает базу, дизайн, контингент и методы выполненного исследования, которые представлены вполне адекватно для возможного воспроизведения, и содержит всю необходимую информацию для оценки достоверности полученных результатов.

В Главе 3 отражены результаты ретроспективного сравнительного исследования клинико-анамнестических факторов риска для прогнозирования риска вращаения плаценты как при первой явке беременной женщины для постановки на учет по беременности, так и в процессе наблюдения за течением беременности. В ходе исследования установлены общие факторы риска для предлежания и вращаения плаценты, в то же время выделены значимые факторы, имеющие отличия при сравнении пациенток с вращаением плаценты с беременными без вращаения, независимо от наличия либо отсутствия предлежания плаценты. Но выполненный автором анализ обнаружил низкие прогностические возможности моделей, опирающихся исключительно на клинико-анамнестические данные, от 16,9% на основе оценки анамнестических ФР при первой явке беременной для постановки на учет в раннем сроке беременности до 54,7% при оценке факторов риска в третьем триместре. Эти

данные аргументировали необходимость исследования потенциала дополнительных диагностических методов для повышения точности прогноза.

Глава 4 посвящена исследованию возможностей инструментальной и лабораторной диагностики вращающейся плаценты.

Значимыми для науки и практики следует считать полученные диссертантом данные доказательства предиктивного значения данных ультразвукового исследования матки, выполненного до срока комбинированного скрининга первого триместра, что позволило построить модель прогноза персонального риска вращающейся плаценты. Чувствительность разработанной модели составила 61,1%, что определило преимущества раннего УЗИ в сравнении с оценкой клинико-анамнестических факторов риска.

Автором доказано, что стандартизированная оценка известных ультразвуковых признаков аномальной инвазии во втором и третьем триместрах у пациенток с предлежанием плаценты либо плацентацией по рубцу на матке позволяет надежно выявлять наличие вращающейся плаценты, но имеет недостаточно эффективна для исключения патологической инвазии при специфичности, равной 83,7%.

В этой же Главе представлены результаты исследования уровней потенциальных сывороточных биомаркеров вращающейся плаценты в разные сроки гестации. Определены пороговые значения для β -ХГЧ, белка, ассоциированного с беременностью (PAPP-A), альфафетопротеина в 1 и 2 триместрах беременности, значимо повышающие вероятность вращающейся плаценты. Но регрессионный анализ показал недостаточную чувствительность указанных биомаркеров для прогнозирования вращающейся плаценты.

Несомненный интерес представляют данные исследования сывороточных уровней VEGF, PlGF, sFlt-1 в третьем триместре у пациенток с патологической плацентацией. Обнаружен рост уровня PlGF у беременных с вращающейся плаценты со статистически значимой разницей в сравнении с

пациентками без ВП, начиная с 34 недель, и снижение отношения уровней sFlt-1/PlGF со значимой разницей в сроке доношенной беременности. Определена прямая корреляция высокого уровня PlGF с глубиной инвазии плаценты. По данным иммуногистохимического анализа зоны плацентации у этих же пациенток определено снижение локальной экспрессии Flt-1 при наличии врастания плаценты как в зоне инвазии, так и в интактных ворсинах хориона. Это позволило автору обосновать оценку соотношения уровней биомаркеров про- и антиангиогенеза на системном уровне в качестве диагностического критерия врастания плаценты.

В Главе 5 представлены результаты разработки моделей прогнозирования риска врастания плаценты и его осложнений в разные сроки гестации. Следует отметить высокий уровень доказательности выполненных исследований с подтверждением полученных результатов на валидизирующих выборках. Обосновано использование отношения сывороточных уровней sFlt-1/PlGF для диагностики врастания плаценты в третьем триместре. Специфичность разработанной автором модели комплексной оценки сывороточных уровней PAPP-A в 1 триместре и отношения sFlt-1/PlGF в 3 триместре составила 87,8% и превысила аналогичные параметры визуализирующих методов диагностики.

Разработаны программы определения риска врастания плаценты в разные сроки гестации на основе нейросетевого моделирования с высокими параметрами эффективности прогноза. Простота в использовании определила возможности их практического применения в клинике.

Предложенные модели оценки риска гипотонического кровотечения, риска конверсии органосохраняющей операции в гистерэктомию обоснованы достаточной доказательной базой, иллюстрированы наглядными клиническими примерами.

Представленный в Главе сравнительный анализ исходов и осложнений беременностей с патологической имплантацией/врастанием плаценты, завершившихся в различные сроки гестации, доказывает значение ранней диагностики для предупреждения осложнений у беременных группы высокого риска.

Интересны представленные в Главе данные репродуктивного катамнеза пациенток после завершения беременностей с врастанием плаценты/патологической имплантацией. Установлено, что женщины после органосохраняющего лечения сохраняют высокие шансы на последующую успешную реализацию детородной функции, а частота повторной патологической имплантации согласно представленным наблюдениями составила 24,1%.

Далее в Главе аргументирована эффективность предложенных и внедренных автором методов предикции и диагностики врастания плаценты на сравнительном анализе показателей исходов беременностей за 9 летний период в масштабах региона Краснодарского края. Доказано, что использование предложенных мер привело к существенному снижению частоты гистерэктомий в родах в масштабах края.

В Обсуждении результатов представлена оценка полученных данных с позиции их значимости для применения в практической работе клинициста. Также проведено сопоставление с результатами исследований и мнениями других авторов. Глава изложена формате дискуссии со ссылками на литературные источники.

В целом диссертация создает впечатление об авторе как о состоявшемся исследователе, способном к формулированию актуальных научных задач, разработке научно обоснованных технических алгоритмов и интеграции этих алгоритмов в концепцию решения научной проблемы, актуальной для акушерства и гинекологии в масштабах страны.

В Заключении представлены выводы, соответствующие поставленным задачам, и практические рекомендации, отражающие возможности использования на практике теоретических положений авторской концепции снижения акушерского риска на базе эффективного прогнозирования и ранней диагностики вращающейся плаценты. Освещены перспективы дальнейшей разработки темы.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати. Материалы диссертации нашли отражение в 48 научных трудах, из которых 9 статей опубликованы в журналах международной базы данных SCOPUS; 9 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ (Q1, Q2) и перечне РУДН; глава в коллективной англоязычной монографии издательства Springer. По теме диссертации автором получены 2 патента на изобретение и 5 свидетельств о государственной регистрации программы для ЭВМ и базы данных. Основные положения диссертационной работы доложены, обсуждены и одобрены на 20 всероссийских и международных конгрессах и конференциях.

Содержание автореферата отражает основные положения диссертации. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Однако в рамках научной дискуссии хотелось бы задать вопросы:

1. Какие сроки беременности и пороговые значения конкретных сывороточных биомаркеров следует рекомендовать для использования в практической деятельности врачу с целью определения индивидуального риска вращающейся плаценты у беременной?

2. Возможно ли использовать полученные Вами данные об отличиях уровней сывороточных биомаркеров ангиогенеза в третьем триместре у беременных с предлежанием и вращающейся плаценты для прогнозирования риска антенатальных кровотечений у пациенток с патологическим прикреплением плаценты?

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

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
с клиникой ИМО ФГБУ
«НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
доктор медицинских наук
(3.1.4. Акушерство и гинекология),
профессор

И.Е. Зазерская

Подпись доктора медицинских наук, профессора Зазерской Ирины Евгеньевны удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБУ
«НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



А.О. Недошивин

« 13 » августа 2024 года

197341, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2,
тел. +7 (812) 702-37-49, education@alim.ru