



МИНЗДРАВ РОССИИ  
федеральное государственное  
образовательное учреждение высшего  
образования «Омский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России)  
ул. Ленина, д. 12, г. Омск, 644099  
т. (3812) 957-001, т/ф (3812) 957-002  
E-mail: rector@omsk-osma.ru  
ОКПО 01963321 ОГРН 1035504001500  
ИНН/КПП 5503018420/550301001  
27 АВГ 2024 № 4341  
На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

### Отзыв

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Баринова Сергея Владимировича 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.** Послеродовое акушерское кровотечение остается одной из основных проблем в современном акушерстве из-за его потенциально разрушительного воздействия на будущий репродуктивный потенциал тех пациенток, которым предстоит пройти гистерэктомию, и его общего вклада в материнскую заболеваемость и смертность (Сухих Г.Т. и соавт., 2024). Считается, что только 62–65% вагинальных родов сопровождаются физиологической кровопотерей, треть больных теряет от 500 до 1000 мл крови, а в 3–8 % случаев наблюдается массивное кровотечение с превышением 1,5% от массы тела роженицы (Knight M. 2007; Doumouchtsis S.K. et al., 2007; Majumdar A. et al., 2010; Butwick A. et al., 2011; Rajpal G. et al., 2011). В рамках этой категории наиболее тяжелые случаи кровотечений связаны с расстройствами плацентарного

спектра, особенно при доношенных беременностях; массивное кровотечение может привести к негативным исходам для матери и плода, включая значительный вклад в материнскую и перинатальную смертность (Jauniaux E. et al., 2019; Giouleka S. et al., 2024; Nieto-Calvache A.J. et al., 2024).

Встречаемость аномального расположения плаценты или предлежания плаценты (*placenta praevia*) в мире составляет 0,4–0,5% от общего количества родов (Jain V. et al., 2020). В связи с отсутствием чёткого представления об этиологии аномального расположения плаценты выделено множество факторов риска, но основной причиной возрастания частоты этого осложнения беременности в мире считается увеличение числа абдоминальных оперативных родоразрешений (Панова И.А. и соавт., 2022; Чуланова Ю.С. и соавт., 2023; Cresswell J.A. et al., 2013). В 3–4% случаев аномальное расположение плаценты осложняется аномальным прикреплением плаценты (АПП), а при наличии повторных операций кесарева сечения в анамнезе частота аномального прикрепления плаценты может достигать 55,9% (Jauniaux E. et al., 2019). Несмотря на современные научные разработки, количество таких осложнений как кровотечение при беременности, кровотечение в послеродовом периоде и преждевременные роды, остается крайне высоким и может достигать 51,6%, 27,5% и 43,5% соответственно (Fan D. et al., 2017; Pinton A. et al. 2023; Vahanian S.A. et al. 2015). При отсутствии аномального прикрепления плаценты у пациенток с аномальным её расположением частота гистерэктомий составляет 1,4–6,3% (Balachandar K. et al. 2020; Pettersen S. et al. 2022), а при наличии АПП гистерэктомии выполняют в 52–68% случаев (Schwickert A. et al., 2021; Pettersen S. et al. 2022). При этом более половины осложнений после гистерэктомии в родах развиваются у пациенток с аномальным прикреплением плаценты (Pettersen S. et al. 2022).

В последние годы частота расстройств, связанных с аномальным прикреплением плаценты увеличилась. Некоторые авторы связывают это с увеличением числа родов путем кесарева сечения в большинстве развитых стран (Einerson V.D. et al., 2021). Другие источники сообщают о повышении риска нарушений с аномальным прикреплением плаценты у беременных после применения вспомогательных репродуктивных технологий и у женщин с аномальным прикреплением плаценты в анамнезе во время предыдущей беременности (Carusi D.A., 2018; Javinani A. et al., 2023). Ранняя диагностика нарушений прикрепления плаценты с помощью ультразвуковых методик, включая цветное доплеровское картирование, активно исследуется наряду с более современным подходом к использованию магнитно-резонансной томографии (МРТ) для оценки глубины инвазии в миометрий (Семенова Е.С. и соавт., 2022; Pagani G. et al., 2018; Tinari S. et al., 2021; Hong S. et al., 2022). До 2/3 случаев инвазии ворсинчатого слоя плаценты остаются не выявленными во время беременности (Jauniaux E. et al., 2019), в связи с чем основное направление проводимых исследований направлено на поиск дополнительных информативных маркеров аномального прикрепления плаценты (Каюмова А.В. и соавт., 2023; Afshar Y. et al., 2021; Zhang T. et al., 2022; Arakaza A. et al., 2023).

Таким образом, одним из наиболее актуальных научных направлений в настоящее время является исследование патогенетических аспектов возникновения аномального прикрепления плаценты с исследованием потенциальных биологических маркеров и их роли в процессе инвазии ворсинчатого слоя в миометрий, разработка прогностических моделей определения риска аномалий плацентации и своевременного выбора оптимальной тактики родоразрешения беременных с данной патологией. Ввиду вышеизложенного, тема диссертационного исследования Макухиной Татьяны Борисовны, его цель и задачи, несомненно, являются актуальными.

### **Обоснованность и достоверность полученных автором результатов.**

Работа имеет внутреннее единство, что отражено в соответствии цели работы и подчиненных её достижению научных задачах. Задачи соответствуют выводам, которые концептуально сведены в положения, выносимые на защиту. Достоверность полученных результатов обоснована использованием комплекса высокоинформативных современных методов исследования, включая лабораторные, иммуногистохимические и математико-статистические.

Ретроспективное сравнительное исследование (n=848) позволило автору установить основные клинико-анамнестические факторы риска, ультразвуковые предикторы, пороговые уровни сывороточных биомаркеров, определяемых в первом и втором триместрах беременности (PAPP-A,  $\beta$ -ХГЧ, АФП), имеющих значимость для дородовой диагностики аномального прикрепления плаценты. Двухэтапное поперечное исследование сывороточного уровня биомаркеров в третьем триместре (VEGF, PlGF, sFlt-1) с проверкой первичных результатов на выборке валидации (n=178) определило отличительные особенности динамики биомаркеров ангиогенеза у беременных с аномальным прикреплением плаценты. Исследование эффективности разработанных математических моделей прогнозирования врастания плаценты и его осложнений выполнено как на группе беременных с аномальным прикреплением плаценты проспективного этапа исследования (n=99), так и при анализе акушерских исходов и осложнений в масштабах Краснодарского края за исследованный период.

**Научная новизна результатов** диссертационной работы не вызывает сомнений.

Расширены представления об уровнях факторов ангиогенеза в сыворотке крови в третьем триместре у беременных с предлежанием плаценты и её врастанием в зависимости от срока гестации и глубины инвазии. Обоснована возможность использования данных о сывороточных уровнях биомаркеров

ангиогенеза в моделях прогнозирования вращающейся плаценты путем сопоставления полученных результатов с исследованием локальной экспрессии данных биомаркеров в зоне плацентации при наличии предлежания плаценты и/или вращающейся плаценты.

Приоритетный характер носят сведения о комплексной оценке сывороточных уровней белка PAPP-A в первом триместре и отношения sFlt-1/PIGF в третьем триместре беременности для диагностики аномального прикрепления плаценты у беременных с предлежанием плаценты.

Автором дополнены и обоснованы сведения о клиническо-анамнестических факторах риска аномального прикрепления плаценты. Определены информативные ультразвуковые предикторы аномального прикрепления плаценты уже в ранние сроки беременности. На основе полученных данных с использованием метода нейросетевого моделирования разработаны программы для ЭВМ, позволяющие прогнозировать вероятность аномального прикрепления плаценты в разные сроки гестации с учетом клинических, ультразвуковых и лабораторных данных.

Приоритетный характер имеют данные о возможности дородового прогнозирования гипотонического кровотечения у женщин с рубцом на матке на основе анализа высокоинформативных ультразвуковых признаков, указывающих на вероятность нарушения сократительной способности матки после родов.

На основе анализа комплекса клинических, визуализирующих и лабораторных методов исследования автором определены предикторы и разработана математическая модель антенатального прогнозирования вероятности неэффективности органосохраняющей операции с конверсией в гистерэктомию у беременных с аномальным прикреплением плаценты.

На базе исследований, включая методы математического моделирования, разработана стратегия снижения акушерского риска путем раннего выявления

группы беременных с высоким риском аномального прикрепления плаценты и его осложнений и обеспечения им индивидуализированной программы наблюдения.

**Ценность результатов диссертационного исследования для науки и практики.** В результате проведенного исследования сформулирована клиничко-патогенетическая концепция ведения беременных на основе стратификации степени акушерского риска и вероятности утраты детородной функции. Показано, что низкая имплантации плодного яйца в полости матки у женщин с рубцом после кесарева сечения значительно повышает вероятность акушерских осложнений при прогрессировании беременности. Определена возможность интеграции данных об уровнях сывороточных биомаркеров в программы прогнозирования риска аномального прикрепления плаценты на основе комплекса методов, начиная с первого триместра беременности.

Определение индивидуального риска осложнений на базе программного расчета позволило сформировать систему мер по отбору, консультированию и маршрутизации пациенток с высоким риском аномального прикрепления плаценты, начиная с первой явки для постановки на учет по беременности. Эффективность предложенной системы подтверждена снижением частоты гистерэктомий в Краснодарском края за период внедрения авторских предложений. В группе пациенток с аномальным прикреплением плаценты проспективного этапа исследования определено значимое снижение частоты массивной кровопотери, частоты гемотрансфузий при применении авторских методов прогнозирования акушерских осложнений.

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 используются в учебном процессе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России, 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 идее исследования и в достаточном объеме раскрывает особенности проблемы, которую решает автор.

Глава 2 включает описание методологии и дизайна, методы исследования, критерии отбора пациенток и всю необходимую информацию, позволяющую оценить достоверность полученных результатов.

В Главе 3 посвящена результатам ретроспективного сравнительного исследования клинико-anamnestических факторов риска аномального прикрепления плаценты, в ходе которого определено, что несмотря на большое количество известных статистически значимых факторов риска, основанный на них прогноз аномального прикрепления плаценты отличается низкой чувствительностью в любом сроке беременности.

В Главе 4 автор продолжает поиск потенциальных предикторов аномальной инвазии плаценты, исследуя возможностей визуализирующих и лабораторных методов диагностики.

Установлено преимущество ультразвукового исследования (УЗИ) матки, выполненного до срока комбинированного скрининга первого триместра в сравнении с оценкой клинико-анамнестических факторов риска у беременных с рубцом на матке, что позволило разработать модель раннего прогноза риска аномального прикрепления плаценты, учитывающую данные о положении плодного яйца в полости матки и наличии ретрохориальной гематомы.

Доказана высокая чувствительность УЗИ в определении аномального прикрепления плаценты во втором и третьем триместрах у пациенток с предлежанием плаценты либо плацентацией по рубцу на матке, достигающая 100% при использовании стандартизированной оценки известных ультразвуковых признаков. В то же время установлено, что специфичность УЗИ для исключения патологической инвазии недостаточна, надежна и ведет к ложноположительному заключению у каждой 6 пациентки с предлежанием плаценты без аномалий прикрепления.

Определена высокая чувствительность МРТ, равная 88,9%, в выявлении аномального прикрепления плаценты при её локализации по задней стенке матки. Представлены данные по сопоставлению эффективности УЗИ и МРТ в антенатальной диагностике аномального прикрепления плаценты. Установлено, что без учета локализации плаценты параметры диагностической эффективности УЗИ на исследованной выборке оказались выше, чем аналогичные параметры МРТ.

Заслуживают внимания исследования потенциальных сывороточных биомаркеров аномального прикрепления плаценты. Автором определено, что повышение уровней PAPP-A,  $\beta$ -ХГЧ и альфафетопротеина в 1 и 2 триместрах беременности выше пороговых значений статистически значимо отличает



пациенток с аномальным прикреплением плаценты. Однако модели прогнозирования, основанные на этих параметрах, имели низкую чувствительность. В то же время результаты исследования сывороточных уровней биомаркеров ангиогенеза (VEGF, PlGF, sFlt-1) в третьем триместре у пациенток с предлежанием плаценты определили отличительные статистически значимые особенности у беременных с аномальным прикреплением плаценты. С увеличением срока гестации обнаружены разнонаправленные векторы динамики уровней про- и антиангиогенных факторов. У беременных с аномальным прикреплением плаценты в сравнении с пациентками с предлежанием плаценты зафиксирован значимый рост уровня PlGF и снижение уровня sFlt-1 на уровне тенденции к статистической значимости. Для отношения уровней sFlt-1/PlGF также была определена значимая разница в сроке доношенной беременности.

Выполненный комплекс иммуногистохимических исследований экспрессии факторов ангиогенеза в зоне плацентации на исследованной выборке установил однонаправленные изменения на системном и локальном уровнях, включая как зону инвазии у пациенток с аномальным прикреплением плаценты, так и интактные ворсины хориона.

Таким образом, автором установлены взаимосвязи дисбаланса уровней биомаркеров про- и антиангиогенеза в сыворотке крови и в зоне плацентации, что определило применение полученных данных для диагностики аномального прикрепления плаценты.

В Главе 5 подробно изложены результаты разработки моделей прогнозирования аномального прикрепления плаценты и его осложнений в разные сроки гестации. Заслуживает особой оценки совместное использование данных о сывороточных уровнях PAPP-A в 1 триместре и отношения sFlt-1/PlGF в 3 триместре, что определило высокую специфичность прогноза

аномального прикрепления плаценты у пациенток с предлежанием плаценты, которая превысила аналогичные параметры как МРТ, так и УЗИ.

Автором разработаны эффективные дифференцированные программы определения риска вставания плаценты на основе нейросетевого моделирования для разных сроков беременности, включающие наряду с клиническими и ультразвуковыми предикторами, данные об уровнях сывороточных биомаркеров. Созданы модели прогнозирования гипотонического кровотечения, неэффективности органосохраняющей операции в гистерэктомию.

На базе разработанных моделей предикции и диагностики в Главе 5 сформулирована и аргументирована система мер по снижению акушерского риска у беременных с аномальным прикреплением плаценты. Эффективность предложенной системы мер обоснована сравнительным анализом показателей исходов беременностей за 9 летний период, включая 2 летний период внедрения указанной системы на территории Краснодарского края. Доказано, что использование предложенной системы мер имело следствием значимое снижение частоты гистерэктомий в родах в масштабах края, а также снижение частоты случаев массивной кровопотери, частоты потребности в гемотрансфузии у пациенток с аномальным прикреплением плаценты.

В Обсуждении результатов представлен анализ полученных данных с позиции их клинической значимости. Выполнено сравнение полученных в исследовании данных с результатами и мнениями других авторов. Глава изложена в дискуссионном формате со ссылками на современные литературные источники.

В Заключение 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. Имеются стилистические опечатки. Однако в рамках научной дискуссии хотелось бы задать вопросы:

1. Уточните, почему при разработке прогностической модели предикторов риска патологического прикрепления плаценты не учитывались инфекционно-воспалительные заболевания послеродового периода, в частности, послеродовый эндометрит при предыдущих родах?

2. Уточните диагностические маркеры инструментальных методов в диагностике pl. percreta? С чем связано, по Вашим данным, преимущество ультразвукового метода диагностики вращающейся плаценты, при выполнении исследования в центре третьего уровня, перед методом МРТ?

3. По Вашему мнению, для прогнозирования и диагностики вращающейся плаценты в разные сроки беременности приоритетным является определение молекулярно-биологических маркеров таких как: белка, ассоциированного с беременностью (PAPP-A), свободной бета-единицы хорионического

гонадотропина человеческого ( $\beta$ -ХГЧ), альфа-фетопротеина (АФП), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), плацентарного фактора роста (PlGF), растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1)?

4. Почему при проведении иммуногистохимического исследования Вами учитывалась локальная экспрессия маркеров ангиогенеза без изучения экспрессии маркеров апоптоза и экспрессии маркеров пролиферации?

5. Для определения риска массивной кровопотери у беременных с патологическим прикреплением плаценты учитывалась Вами площадь инвазии плаценты?

6. По Вашему мнению, какой метод лечения является приоритетным при беременности в рубце на матке в первом триместре (хирургический или консервативный)?

7. По Вашему мнению, возможно ли вынашивание беременности после метропластики при вращении плаценты, уточните течение беременности в этих случаях?

**Заключение.** Диссертационное исследование Макухиной Татьяны Борисовны «Вращение 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 вращением 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 ее 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 № 2  
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук  
(3.1.4. Акушерство и гинекология),  
профессор

С.В. Баринов

Подпись доктора медицинских наук, профессора Баринова Сергея Владимировича удостоверяю:

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук, доцент



Г.П. Арамых

«27» августа 2024 года

644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

тел. 8(3812) 957001, rector@omsk-osma.ru