

Отзыв

на автореферат диссертации Макухиной Татьяны Борисовны на тему «Врастание плаценты: прогнозирование и ранняя диагностика как стратегия снижения акушерского риска» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность выполненной работы. Рост оперативных родов во всем мире ведет к повсеместному росту распространенности врастания плаценты, вклад которого в структуру причин перипартальной гистерэктомии вследствие массивной кровопотери достигает 48%, несмотря на применение высокотехнологичных методов интраоперационного гемостаза (Баринов С.В. и соавт., 2022; Сухих Г.Т. и соавт. 2024; Shmakov R.G., 2019). Это определяет насущную необходимость разработки эффективных программ скрининга и ранней диагностики для предотвращения серьезных последствий для жизни и здоровья женщины при развитии осложнений патологической плацентации (Jauniaux E. et al., 2019). В то же время в современной мировой практике не достигнут консенсус о ведении таких пациенток, не систематизированы и зачастую противоречивы сведения о патогенезе и прогнозе аномалий прикрепления плаценты, не определена прогностическая роль сывороточных биомаркеров врастания плаценты. Ряд вопросов диагностики и акушерской тактики так же продолжают оставаться спорными.

Все вышеизложенное определяет актуальность цели диссертационного исследования Макухиной Татьяны Борисовны – улучшить прогнозирование и раннюю диагностику врастания плаценты для снижения акушерского риска.

Достоверность и новизна результатов исследования определяются соблюдением методов научного анализа, приоритетностью положений и выводов работы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обусловлена корректным дизайном исследования: ретроспективное сравнительное исследование, поперечное исследование «случай-контроль» с проспективным набором и валидацией данных, проспективное наблюдательное исследование; достаточным количеством объектов исследования; высоким методологическим уровнем и современными методами статистической обработки. Выводы обоснованы результатами исследования, рекомендации сформулированы с учетом оценки эффективности разработанных и внедренных решений проблемы ранней диагностики вращающейся плаценты на базе анализа исходов родов в регионе Краснодарского края за девять лет.

Ценность результатов исследования для науки и практики

Получены приоритетные данные о патогенетических особенностях вращающейся плаценты, определяющихся дисбалансом факторов ангиогенеза (VEGF, PlGF, sFlt-1) как на локальном, так и на системном уровнях.

Расширены представления о предикторах риска акушерских осложнений при прогрессировании беременности с патологической имплантацией/вращением плаценты, включая клиничко-анамнестические факторы риска, сывороточные уровни биомаркеров, ультразвуковые и магнитно-резонансные признаки.

Для клинической практики значимыми являются выводы, что ультразвуковое исследование, выполненное до 11 недель беременности, имеет преимущества в определении высокого риска вращающейся плаценты при прогрессировании беременности перед ультразвуковым исследованием в 11-14 недель. Несомненное прикладное значение имеют разработанные программы для

ЭВМ, которые позволят клиницистам правильно интерпретировать клинико-анамнестические данные, параметры инструментальной диагностики и будут способствовать своевременной маршрутизации беременных группы высокого риска в специализированные центры третьего уровня для оказания высокотехнологичной помощи в полном объеме. Практическому здравоохранению предложена система мер, основанная на использовании математических моделей прогноза и дающая возможность целенаправленно скорректировать индивидуальный план ведения беременной, срок родоразрешения и объем профилактических мероприятий с позиции минимизации акушерского риска.

Диссертация достаточно апробирована: результаты работы доложены, обсуждены и одобрены на съездах и конференциях регионального, национального и международного уровней. По теме диссертации опубликованы 48 печатных работ, в том числе 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, получены 2 патента на изобретение и 5 свидетельств о государственной регистрации программ для ЭВМ и базы данных.

Автореферат написан научным стилем, отражает основные направления исследования и полученные результаты в соответствии с поставленной целью и задачами. Принципиальных замечаний к оформлению автореферата нет.

Заключение. Диссертационное исследование Макухиной Татьяны Борисовны на тему «Врастание плаценты: прогнозирование и ранняя диагностика как стратегия снижения акушерского риска», представленное на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, является законченной научно-квалификационной

работой, содержащее решение актуальной проблемы по улучшению диагностики и исходов родоразрешения беременных с вращением плаценты и имеет важное значение для акушерства и гинекологии. Работа 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.

Главный научный сотрудник
ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ
доктор медицинских наук, профессор
заслуженный врач России
научная специальность:
3.1.4. Акушерство и гинекология

Н.В. Башмакова

Подпись доктора медицинских наук, профессора Башмаковой Надежды Васильевны удостоверяю:

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ведущий научный сотрудник,
доктор медицинских наук, профессор
заслуженный врач России



Г.Б. Мальгина

«12»августа 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 1
тел. +7 (343) 371-00-78, mail@niiomm.ru

Отзыв

на автореферат диссертации Макухиной Татьяны Борисовны на тему «Врастание плаценты: прогнозирование и ранняя диагностика как стратегия снижения акушерского риска» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность избранной темы исследования обусловлена неуклонным ростом распространенности врастания плаценты в России и в мире при отсутствии четко систематизированных сведений об особенностях его патогенеза, возможностях прогнозирования осложнений во время беременности и их профилактики, о сроках родоразрешения и перспективах последующей реализации женщиной детородной функции. Дородовая диагностика врастания плаценты влияет на исход беременности, выбор акушерской тактики, последующую естественную фертильность женщины, что определяет актуальность цели диссертационного исследования Макухиной Т.Б. – улучшить прогнозирование и раннюю диагностику врастания плаценты как стратегию снижения акушерского риска.

Достоверность и новизна результатов исследования обоснованы строгим соблюдением методов научного познания, приоритетностью положений и выводов работы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, высокая, что обусловлено качественным методологическим уровнем и дизайном, применением современных, информативных методов исследования, включая методы статистической обработки полученных данных, достаточным объемом выборки ($n=1057$).

Ценность результатов исследования для науки и практики. Научная новизна исследования состоит в получении приоритетных данных о возможности использования знаний о динамике уровней сывороточных биомаркеров в первом (PAPP-A) и третьем (PlGF, sFlt-1) триместрах беременности для диагностики врастания плаценты при её патологическом прикреплении. Обоснована концепция взаимосвязи системных уровней биомаркеров ангиогенеза и их локальной экспрессии в зоне плацентации при наличии предлежания плаценты и/или врастания плаценты, что дополнило представления о патогенетических особенностях врастания плаценты.

Определены наиболее значимые факторы, влияющие на реализацию риска осложнений врастания плаценты. Получены приоритетные данные о

прогностической значимости ультразвуковых предикторов гипотонического кровотечения у женщин с рубцом на матке. Установлены предикторы массивной кровопотери и неэффективности органосохраняющей операции при родоразрешении беременных с вращением плаценты.

Практическая значимость работы состоит в установлении ранних ультразвуковых предикторов, позволяющих определить высокий риск вращающейся плаценты до срока скринингового ультразвукового исследования в 11-14 недель. Автором предложена модификация действующего алгоритма ведения беременных, основанная на применении нейросетевого моделирования риска вращающейся плаценты, которая позволяет определить и скорректировать индивидуальный план ведения беременности в зависимости от срока гестации с позиции минимизации акушерского риска. Используемые в алгоритме прогностические модели позволяют стратифицировать беременных женщин по риску вращающейся плаценты и реализации его осложнений в виде массивной кровопотери в родах и послеродовом периоде, требующей выполнения гистерэктомии.

Диссертация получила достаточную апробацию: результаты работы 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.). По теме диссертации опубликованы 48 печатных работ, в том числе 9 статей в журналах, индексируемых в базе SCOPUS, 9 – в научных изданиях ВАК РФ (Q1, Q2) или РUDN, рекомендованных для публикации основных результатов исследований на соискание ученой степени доктора медицинских наук, глава в коллективной англоязычной монографии издательства Springer, получены 2 патента на изобретение и 5 свидетельств о государственной регистрации программ для ЭВМ и базы данных.

Автореферат содержит основные направления диссертации. Принципиальных замечаний к структуре, содержанию и оформлению автореферата нет.

Заключение. Диссертационное исследование Макухиной Татьяны Борисовны на тему «Вращающаяся плацента: прогнозирование и ранняя диагностика как стратегия снижения акушерского риска», представленное на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, является законченной научно-квалификационной работой, содержащее решение актуальной проблемы по улучшению

диагностики и исходов родоразрешения беременных с вращением плаценты и имеет важное значение для акушерства и гинекологии. Работа 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.

Заведующий кафедрой перинатологии,
акушерства и гинекологии
лечебного факультета ФГБОУ ВО КрасГМУ
им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
научная специальность:
3.1.4. Акушерство и гинекология



Виталий Борисович Цхай

Подпись доктора медицинских наук, профессора Цхай В.Б. удостоверяю:

Ученый секретарь Ученого Совета ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства Здравоохранения Российской Федерации



доктор медицинских наук, профессор



Надежда Николаевна Медведева

«19» 08 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 660022, Российская Федерация, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1; тел. +7 (391) 228-08-76, rector@krasgmu.ru

Отзыв

на автореферат диссертации Макухиной Татьяны Борисовны на тему «Врастание плаценты: прогнозирование и ранняя диагностика как стратегия снижения акушерского риска» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность выполненной работы. Аномальная инвазия плаценты связана с вероятностью преждевременных родов, массивной кровопотери, потребности в гемотрансфузии, выполнения гистерэктомии по жизненным показаниям и послеоперационных осложнений (Einerson B.D. et al., 2023). Своевременная диагностика и мультидисциплинарный подход к оказанию медицинской помощи в центрах третьего уровня способствуют снижению материнской заболеваемости (Silveira C. et al., 2022; Padilla C.R. et al., 2023). Но ряд вопросов диагностики и акушерской тактики продолжают оставаться предметом дискуссий. Не являются общепризнанными оптимальные сроки скрининга и диагностики врастания плаценты (Coutinho C.M. et al. 2021; Bhide A. et al., 2023; Dar P. et al., 2024), как и подходы к сроку родоразрешения, объему операции и профилактических мероприятий по предотвращению массивной кровопотери (Сухих Г.Т. и соавт, 2024; Sentilhes L. et al., 2022; Palacios-Jaraquemada J.M. et al., 2022; Barinov S.V. et al., 2024).

Несмотря на бурное развитие технологий, только половина случаев врастания плаценты диагностируется до родов (Erfani H. et al., 2020). Диагностическая точность ультразвуковой диагностики недостаточна, особенно при локализации плаценты по задней стенке матки и при избыточной массе пациенток (Morgan E.A. et al., 2019; Shainker S.A. et al., 2021; Tinari S. et al., 2021). Данные магнитно-резонансной томографии также неоднозначны (Ishibashi H. et al., 2020; Finazzo F. et al., 2020;

Капоор Н. et al., 2021), что определяет рекомендации по ее использованию в случае расположения плаценты по задней стенке, либо подозрении на инвазию в мочевого пузырь (Silver R.M. et al., 2018), а также при неубедительных данных ультразвукового исследования (Dighe M. et al., 2021). Исследования новых биомаркеров позволяют углубить понимание патогенеза врастания плаценты и, возможно, повысить качество антенатальной диагностики (Shainker S.A. et al., 2020; Chen S. et al., 2020; Timofeeva A.V. et al., 2024). Однако полученные к настоящему времени данные нуждаются в проверке сопоставлением с известными методами инструментальной диагностики (Ming Y. et al., 2021).

Таким образом, диссертационное исследование Макухиной Т.Б., имеющее целью повышение качества прогнозирования и ранней диагностики врастания плаценты для снижения акушерского риска, безусловно является актуальным.

Обоснованность и достоверность полученных автором результатов.

Цель и задачи исследования четко сформулированы и аргументированы. Дизайн соответствует логике исследования и решению поставленных задач. Объем клинического материала достаточен для достижения поставленной цели исследования. Используются современные информативные методы исследования. Диагностические исследования выполнены на лицензированном оборудовании по стандартизированным методикам. Методы статистической обработки данных соответствуют требованиям к научному анализу. Выводы и практические рекомендации соответствуют полученным результатам и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Научная новизна данной работы заключается в том, что разработана и научно обоснована клинико-патогенетическая концепция акушерского риска, обусловленного врастанием плаценты, с возможностью дифференцированного прогноза в разные сроки гестации на основе приоритетных сведений о значимых предикторах аномальной инвазии и её осложнений и методов математического моделирования.

Дополнены данные о значимых клинико-анамнестических факторах риска вращаения плаценты, относящихся к течению предыдущих беременностей и их осложнениям. Установлены особенности динамики уровней факторов ангиогенеза в сыворотке крови в третьем триместре и однонаправленные изменения их экспрессии в зоне плацентации, что позволило дополнить представления о патогенезе вращаения плаценты. Получены приоритетные данные о возможности диагностики вращаения плаценты у беременных с предлежанием плаценты на основе комплексной оценки уровней PAPP-A в первом триместре, PlGF и sFlt-1 – в третьем триместре. Определены ультразвуковые предикторы вращаения плаценты в 1 триместре беременности, доказана возможность раннего прогнозирования высокого риска вращаения плаценты в ранние сроки беременности. Получены приоритетные данные об ультразвуковых предикторах высокого риска гипотонического кровотечения у беременных с рубцом на матке, о предикторах массивной кровопотери, требующей выполнения оргоуносящей при вращании плаценты.

Практическая значимость работы состоит в разработке моделей математического прогноза риска вращаения плаценты на базе нейронных сетей для разных сроков гестации, доступных для применения в клинической практике в формате программ для ЭВМ, прошедших государственную регистрацию. Практическому здравоохранению предложена модификация рутинного алгоритма ведения беременных, дополненная дифференцированной оценкой риска вращаения плаценты на основе программированного расчета риска, начиная с ранних сроков гестации. Предложенный алгоритм с учетом дополненных знаний о патогенезе позволяет определить план ведения беременной с учетом индивидуального риска вращаения плаценты и его осложнений с целью их упреждения. Высокую практическую значимость имеет разработка математических моделей пренатального расчета риска массивной

кровопотери в родах с конверсией органосохраняющей операции в гистерэктомию и риска послеродового гипотонического кровотечения. Результаты внедрения предложенного алгоритма в клиническую практику определяются снижением материнской заболеваемости и частоты гистерэктомий среди беременных с вращением плаценты на исследованной когорте.

Апробация результатов. Результаты исследования 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. 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.).

В автореферате отражены основные разделы диссертационной работы. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Заключение. Анализ автореферата показывает, что диссертационная работа Макухиной Татьяны Борисовны на тему «Вращение плаценты: прогнозирование и ранняя диагностика как стратегия снижения акушерского риска», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной проблемы – улучшения диагностики и исходов родоразрешения беременных с вращением плаценты, имеющей важное значение для акушерства

Отзыв

на автореферат диссертации Макухиной Татьяны Борисовны на тему «Врастание плаценты: прогнозирование и ранняя диагностика как стратегия снижения акушерского риска» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность выполненной работы. За последние десятилетия заболеваемость, связанная с патологической инвазией плаценты, значительно увеличилась, что обусловлено ростом удельного веса кесарева сечения (Einerson B.D. et al., 2023). По данным одной из оценок, врастание плаценты подвергает женщин более высокому риску, чем заболевания, считающиеся относительным или абсолютным противопоказанием к вынашиванию беременности, включая ранее существовавшую сердечную недостаточность и легочную гипертензию (Leonard S.A. et al., 2020). Гемотрансфузия требуется примерно половине пациенток, а частота операционной травмы мочевыводящих путей составляет 5–30% (Morlando M.S. et al., 2021; Einerson B.D. et al., 2023).

Пренатальная диагностика врастания плаценты позволяет маршрутизировать пациенток в специализированные центры с мультидисциплинарным подходом к оказанию помощи, что улучшает исходы (Donovan B.M. et al., 2021; Moradi B. et al., 2023; Sugai S. et al., 2023; Markfeld E.F. et al., 2024). Ультразвуковая диагностика рассматривается как приоритетная, но исследования последних лет отмечают недостаточную точность метода (Happe S.K. et al., 2020; De Oliveira Carniello M. et al., 2022). Роль магнитно-резонансной томографии дискуссионна, по мнению ряда

авторов она не имеет преимуществ и рекомендуется как вторая линия в отдельных клинических ситуациях (Conturie C.L. et al., 2022; Capannolo G 2023). Важным моментом дискуссии является и вопрос о сроках диагностики вставания плаценты, которые варьируют от первого до третьего триместров (Coutinho C.M. et al. 2021; Conturie C.L. et al., 2022; Bhide A. et al., 2023; Dar P. et al., 2024). Возможности использования биомаркеров в клинической практике для повышения точности пренатальной диагностики вставания плаценты требуют дальнейшего изучения (Лукашевич А.А. и соавт., 2020; Bartels H.C. et al., 2018; Zhang T. et al., 2022).

Таким образом, диссертационное исследование Макухиной Т.Б., имеющее целью повышение качества прогнозирования и ранней диагностики вставания плаценты для снижения акушерского риска, безусловно является актуальным.

Ценность результатов исследования для науки и практики. Научная новизна данной работы заключается в том, что предложена и научно обоснована концепция риска, обусловленного вставанием плаценты, получены приоритетные сведения о комплексной диагностике данного осложнения в разные сроки беременности, предикторах аномальной инвазии и её осложнений.

Научные результаты диссертационного исследования имеют важное фундаментальное и прикладное значение. Показана значимость клиничко-анамнестических факторов риска, относящихся к течению предыдущих беременностей и их осложнениям, для прогнозирования вставания плаценты и его осложнений. Определены особенности динамики уровней факторов ангиогенеза в сыворотке крови и их экспрессии в зоне плацентации, что позволило дополнить знания о патогенезе вставания плаценты. Установлены и обоснованы с позиции новых сведений о патогенезе ультразвуковые

предикторы высокого риска кровотечения в родах и послеродовом периоде при вращении плаценты.

Практическому здравоохранению предложена модификация рутинного алгоритма ведения беременных, дополненная дифференцированной оценкой риска вращающейся плаценты на основе нейросетевого моделирования, начиная с ранних сроков гестации. Предложенный алгоритм с учетом знаний о патогенезе позволяет определить план ведения беременной с учетом индивидуального риска вращающейся плаценты и его осложнений с целью их предупреждения. **Высокую практическую значимость** выполненной работы определяют результаты внедрения алгоритма в клиническую практику. Доказано снижение материнской заболеваемости и частоты гистерэктомий среди беременных с вращающейся плацентой на исследованной когорте.

Обоснованность и достоверность полученных автором результатов.

Цель работы четко сформулирована и раскрыта в поставленных задачах. Объем использованного фактического материала достаточен для решения поставленных задач, использован преаналитический этап подбора материала, проанализированы анамнестические данные пациенток, включенных в исследование, подобраны диагностические методики, последовательно дополняющие друг друга для формирования единой объективной картины. Методы статистической обработки данных в полной мере соответствуют требованиям к научному анализу. Выводы и практические рекомендации соответствуют полученным результатам и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Апробация результатов. Результаты исследования полно представлены в 48 работах, из них 9 статей в журналах, индексируемых в базе SCOPUS; 9 – в научных изданиях ВАК РФ (Q1, Q2) или РUDN, 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. 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.).

В автореферате адекватно отражены все основные разделы диссертационной работы. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Заключение. Анализ автореферата показывает, что диссертационная работа Макухиной Татьяны Борисовны на тему «Вращение плаценты: прогнозирование и ранняя диагностика как стратегия снижения акушерского риска», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, является законченной 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 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.

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой акушерства
и гинекологии с курсом ДПО №1
ФГБОУ ВО «СтГМУ»

Минздрава

Аксененко Виктор Алексеевич

«26» августа 2024

Подпись д.м.н., профессора Аксененко В.А. заверяю:

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО «СтГМУ» Минздрава России

Декан педиатрического факультета,

профессор, д.м.н.

«26» августа 2024

Климов Леонид Яковлевич

ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет
Минздрава России

355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д.310

Тел.: +7 (8652) 35-23-35

e-mail: postmaster@stgmu.ru

Отзыв

на автореферат диссертации Макухиной Татьяны Борисовны на тему «Врастание плаценты: прогнозирование и ранняя диагностика как стратегия снижения акушерского риска» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность выполненной работы. Повышение качества диагностики и прогнозирования врастания плаценты у беременных с целью снижения акушерских рисков и сохранения репродуктивной функции женщины остается очень актуальной проблемой, поскольку повсеместно продолжает расти число оперативных родоразрешений. Это в свою очередь, сопряжено с увеличением количества женщин, планирующих вторую и последующую беременность с рубцом на матке. Локализация плаценты в рубце после кесарева сечения очень часто сопровождается аномалиями прикрепления плаценты, которые являются морфологической основой потенциально летальных осложнений (отслойки хориона, кровотечения, и прочее). Исходы беременности при локализации плаценты в рубце отличаются высоким уровнем репродуктивных потерь и радикальных операций с утратой репродуктивной функции, как это известно по данным многочисленных авторов

Основным методом пренатальной диагностики патологической имплантации/врастания плаценты является ультразвуковое исследование. К сожалению, до настоящего времени единые общепризнанные ультразвуковые признаки так и не разработаны, также отсутствует стандартизация терминологии. Далеко не все пациентки имеют возможность получить экспертный уровень диагностики при рутинном исследовании. Нет единого мнения о том, какой из ультразвуковых признаков является определяющим для ранней диагностики врастания плаценты. точности дородовой диагностики. Приоритетное значение пренатальной диагностики

обусловлено возможностью снижения материнской заболеваемости и смертности.

Научная новизна работы очевидна. Расширены современные представления об особенностях течения беременности у женщин с аномалиями положения и прикрепления плаценты, дополнены знания о клинико-анамнестических факторах риска данной патологии. Доказано, что чувствительность прогноза врастания плаценты на базе ранних ультразвуковых предикторов до 11 недель беременности, выше оценки клинико-анамнестических факторов риска и ультразвуковых предикторов в 11-14 недель беременности. Получены приоритетные данные о значении ультразвуковых признаков у беременных с рубцом на матке в третьем триместре для прогноза высокого риска гипотонического кровотечения.

Установлены новые данные 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. Определено снижение экспрессии антиангиогенного фактора Flt-1 и повышение экспрессии ангиогенного фактора VEGF в зоне плацентации у беременных с гистологически верифицированным врастанием плаценты. Научно обоснована связь дисбаланса факторов ангиогенеза на системном и локальном уровнях. Разработан способ диагностики врастания плаценты при её предлежании на основе комплекса данных об уровнях сывороточных биомаркеров в первом (PAPP-A) и третьем (PlGF, sFlt-1) триместрах беременности, что позволило повысить специфичность диагностики, базирующейся на данных ультразвукового исследования.

Построены дифференцированные модели математического прогноза риска врастания плаценты в разные сроки гестации на основе нейросетевого моделирования с учетом комплекса клинико-анамнестических факторов риска,

ультразвуковых признаков и лабораторных биомаркеров. Определены предикторы риска массивной кровопотери с неэффективностью органосохраняющей операции у беременных с вращением плаценты, построена математическая модель, позволяющая до родоразрешения стратифицировать беременных в зависимости от наличия этих рисков.

По результатам работы научно обоснована модификация тактики ведения беременных с учетом рисков, доказательно ассоциированных с вращением плаценты.

Все вышеизложенное обеспечивает **высокую практическую значимость** выполненной работы, представленную стратификацией беременных по наличию рисков, ассоциированных с вращением плаценты и его осложнений на основе прогностических моделей для разных сроков гестации, которые позволяют персонифицировать тактику ведения беременных в целях минимизации рисков.

Работа Макухиной Т.Б. имеет **высокую степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и заключений диссертации**, которая базируется на большом объеме клинического материала: в клиническое исследование включены 1057 пациенток. Эффективность предложенного алгоритма определена по результатам сравнительного анализа акушерских осложнений и исходов беременностей в Краснодарском крае за 9 лет: 7 лет до внедрения ($n=476\ 086$), 2 года после внедрения ($n=112\ 603$).

Работа имеет логичный дизайн с применением современных методов исследования и медико-биологической статистики. Выводы и практические рекомендации соответствуют заявленной цели и задачам исследования и отражают результаты научной работы.

Личный вклад автора был основным на всех этапах работы и включал планирование исследования, набор клинического материала, его обобщение и представление. Результаты исследования адекватно представлены 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. 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.).

В автореферате адекватно отражены все основные разделы диссертационной работы. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Заключение. Анализ автореферата показывает, что диссертационная работа Макухиной Татьяны Борисовны на тему «Вращение плаценты: прогнозирование и ранняя диагностика как стратегия снижения акушерского риска», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, 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 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.

Доктор медицинских наук,
заведующий отделением ультразвуковой диагностики
диагностической службы клинико-диагностического центра
ГБУЗ ВО «Областная клиническая больница»,
профессор кафедры внутренних болезней
ФГБОУ ВО «НовГУ»



М.Н. Буланов



«Подпись доктора медицинских наук Буланова М.Н. заверяю»:

Начальник отдела кадров

ГБУЗ ВО «Областная клиническая больница»



Е.А. Назарова

15.08.2024

ГБУЗ ВО «Областная клиническая больница» 600023, г. Владимир,
Судогодское шоссе, 41. Телефон/факс (4922) 32-90-14; vlad_okb@vladokb.ru