

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук Чечневой Марины Александровны 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. Частота оперативного родоразрешения неуклонно растет во всем мире. Количество кесаревых сечений в несколько раз превышает частоту наиболее распространенных хирургических вмешательств, таких, как аппендэктомия и холецистэктомия. По данным Министерства здравоохранения РФ доля кесаревых сечений сейчас составляет около 30 %, а в некоторых акушерских стационарах – до 40 %. Все работы последних лет отражают очевидное: течение беременности после оперативных родов невозможно отнести к физиологическому. Оно отличается высокой частотой осложнений, в том числе аномалиями расположения и прикрепления плаценты, врастанием плаценты в рубец, разрывом матки (Латышкевич О.А. 2015; Леваков С.А. и соавт., 2015; Цхай В.Б. и соавт., 2017; Киселевич М.Ф. и соавт., 2019). Все возрастающее число женщин с рубцом на матке, подвергающихся риску опасных для их жизни и даже летальных осложнений, делают проблему актуальной не только в научном, но и социальном аспекте. Социально значимым является вопрос о сохранении естественной фертильности, которая для большинства женщин в мире является синонимом сохранения репродуктивной функции из-за крайне высокой стоимости такой технологии, как суррогатное материнство.

Классификация FIGO 2019 г. предусматривает клинические, макроскопические и микроскопические признаки вставания плаценты, то есть подразумевает, что признаки аномальной инвазии плаценты могут быть впервые обнаружены при проведении оперативного родоразрешения.

Основным методом антенатальной диагностики вставания плаценты во время беременности в настоящее время является ультразвуковой. Однако к настоящему моменту нет единого мнения как об оптимальном сроке беременности для выполнения ультразвуковой диагностики, так и о кратности исследований при подозрении на аномальную инвазию (D'Antonio F. et al., 2018). Согласно данным мультицентровых исследований средний срок беременности на момент установления диагноза вставания плаценты составил 27 недель (Schwickert A., et al., 2021). Хотя ультразвуковое исследование (УЗИ) обнаружило высокую точность при выполнении опытным оператором уже во втором триместре при наличии факторов риска, но нет опубликованных данных об эффективности ультразвукового скрининга вставания плаценты во втором триместре беременности в неспециализированных центрах (Jauniaux, E. et al., 2017). Таким образом, актуальна разработка протокола пренатального скрининга с учетом все большей распространенности патологии с высоким риском акушерских осложнений (Jauniaux, E. et al., 2017). Это особенно значимо для ранних сроков беременности. Хотя принятыми в 2023 году Клиническими рекомендациями определено выполнение ультразвукового исследования при первой явке женщины для постановки на учет по беременности, но отсутствует общепринятый протокол УЗИ для этих сроков гестации. Нет согласия, какой из признаков является определяющим для ранней диагностики вставания плаценты (D'Antonio F. et al., 2018). G.M. Baldini et al. (2024г) утверждают, что основным предиктором акушерских осложнений, связанных с рубцом на матке, служит дефект

рубца, истмоцеле. Требуется стандартизация протоколов УЗИ с детализацией особенностей в зависимости от срока беременности, а также признаков патологической имплантации, характерных для последующего врастания плаценты при прогрессировании (Jauniaux E. et al. 2022). Раннее определение высокого риска осложнений у беременных с рубцом на матке позволит активизировать усилия по предотвращению неблагоприятных исходов (Земскова Н.Ю. и соавт., 2023).

К настоящему времени отсутствуют однозначные рекомендации о тактике ведения беременных с рубцом на матке и низкой имплантацией плодного яйца в первом триместре в отсутствие клинических жалоб. Ввиду редкости диагностики этой патологии не стандартизированы методы прерывания беременности в рубце в первом триместре (Буянова С.Н. и соавт., 2020; Long Y. et al., 2020; Diakosavvas M. et al., 2022). Учитывая достижения органосохраняющих технологий при родоразрешении женщин с инвазивными формами врастания плаценты, требуют переосмысления данные, опубликованные по результатам ретроспективных исследований, в которых частота гистерэктомии в третьем триместре при прогрессировании беременности с патологической имплантацией плодного яйца, диагностированной в первом триместре, достигала 44,4%–60,6% (Calì G. et al., 2018; Jauniaux E. et al., 2022).

Перспективным направлением безусловно является использование технологий искусственного интеллекта на основе машинного обучения для оценки множественных факторов риска в их взаимосвязи с объективизацией расчета индивидуального риска программой для ЭВМ. Совершенствование процесса принятия решений на базе этих технологий имеет следствием уменьшение количества диагностических ошибок, что находят все более широкое применение в различных отраслях медицины,

включая акушерство (Итинсон К.С., 2020; Барташук А.Е., 2021; Туценко К.О. и соавт., 2022; Shazly S.A. et al., 2021; Zheng X. et al., 2021; Dormer J.D. et al., 2022; Yang X. et al., 2022).

Сообразно с этим диссертационная работа Макухиной Татьяны Борисовны, направленная на повышение точности прогноза и диагностики вращающейся плаценты у беременных, начиная с ранних сроков беременности, с целью снижения акушерских рисков и сохранения репродуктивного здоровья женщины, актуальна и практически значима.

Обоснованность и достоверность сформулированных автором научных положений, выводов и рекомендаций определяется логичным дизайном исследования, применением современных высокоинформативных методов обследования, анализом полученных данных с помощью соответствующих статистических методов исследования и выявлением статистически значимых связей и закономерностей. Выполненный объем исследования представляется достаточным для подтверждения достоверности данных в соответствии с поставленными задачами. Методологическая часть работы соответствует основным требованиям научного исследования. Сформулированные автором пять положений, выносимых на защиту, вытекают из полученных результатов, соответствуют выводам и отражают позицию автора в изучаемой проблеме. Обоснованность рекомендаций подтверждается положительными результатами их внедрения в клиническую практику медицинских организаций на территории Краснодарского края.

Научная новизна результатов диссертации. Автором разработана и научно обоснована клиничко-патогенетическая концепция рисков, ассоциированных с аномальной инвазией плаценты у беременных в разные сроки гестации.

Получены новые данные о факторах, определяющих риски массивной кровопотери, неэффективности органосохраняющей операции при родоразрешении беременных с вращением плаценты, гипотонического послеродового кровотечения.

Обоснована патогенетическая роль дисбаланса факторов ангиогенеза в формировании вращающейся плаценты, подтвержденная однонаправленными изменениями (снижение экспрессии Flt-1, усиление экспрессии VEGF) в зоне плацентации и уровней соответствующих маркеров в сыворотке крови (снижение уровня sFlt-1, повышение уровня PlGF).

Автор дополнил сведения о патогенетическом вкладе низкой имплантации плодного яйца в полости матки в формирование аномального прикрепления плаценты, выявил взаимосвязи между ультразвуковыми, клиническими и лабораторными предикторами, что позволило разработать модели прогнозирования риска вращающейся плаценты для разных сроков гестации. Предложена и научно обоснована концепция модификации тактики ведения беременных с учетом рисков, ассоциированных с аномальной инвазией плаценты.

Ценность результатов диссертационного исследования для науки и практики.

Автором дополнены существующие представления о ранних ультразвуковых предикторах акушерских рисков, включая необратимую утрату детородной функции. Установлены преимущества ранней хирургической элиминации плодного яйца в случае необходимости завершения беременности в первом триместре. Доказана возможность последующей успешной реализации репродуктивных планов, независимо от срока завершения беременности, осложнившейся патологической имплантацией плодного яйца либо вращением плаценты. Определена частота рецидивов патологической имплантации при последующих

беременностях. Прикладное значение установленных особенностей позволяет клиницисту в консультировании пациенток с высоким риском осложнений с целью минимизации риска необоснованных инвазивных вмешательств и обеспечения успешной реализации женщиной её репродуктивных планов.

Предложена модификация стандартного алгоритма ведения беременных с использованием моделей прогноза, позволяющих на базе комплексной оценки множественных предикторов с использованием нейронных сетей выделить контингенты риска по вращению плаценты и его осложнениям в разные сроки беременности. Представленный автором алгоритм несомненно имеет практическую ценность, поскольку дает возможность целенаправленно и своевременно скорректировать индивидуальный план наблюдения беременной женщины с позиции предотвращения возможных 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 нашли применение 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).

Обзор литературы соответствует теме диссертации и демонстрирует знакомство автора с результатами всех ключевых современных исследований по теме диссертации.

Глава 2 описывает базу, методологию и методы выполненного исследования. Детально представлен дизайн исследования, критерии включения/исключения, подробно изложена методология статистического анализа данных.

Глава 3 посвящена анализу клинико-анамнестических факторов риска для прогнозирования вращающейся плаценты в разные сроки беременности. Выделены значимые общие факторы риска для предлежания и вращающейся плаценты. Подтверждена высокая значимость повторных кесаревых сечений для формирования вращающейся плаценты при последующей беременности. Определена значимость выполнения кесарева сечения в анамнезе до активной фазы родов как фактора риска вращающейся плаценты. Установлена низкая чувствительность моделей прогноза вращающейся плаценты, основанных на клинико-анамнестических предикторах, независимо от срока гестации.

В главе 4 изложены результаты исследования потенциальных ультразвуковых предикторов вращающейся плаценты. Особой оценки заслуживает доказанное диссертантом значение раннего ультразвукового исследования матки, выполненного до срока комбинированного скрининга

первого триместра, для определения высокого риска вращения плаценты до завершения второй волны инвазии хориона. Определено, что чувствительность модели на базе ранних ультразвуковых предикторов выше, чем у модели, учитывающей ультразвуковые предикторы, определяемые в 11-14 недель беременности.

Установлено преимущество стандартизированной оценки данных ультразвукового исследования, выполненного во 2 и 3 триместрах беременности в диагностике вращения плаценты перед магнитно-резонансной томографией (МРТ). В то же время определены возможности МРТ в диагностике вращения плаценты, расположенной по задней стенке матки.

В этой же главе подробно изложены результаты исследования потенциальных сывороточных биомаркеров вращения плаценты в разные сроки гестации. Доказаны недостаточные возможности прогнозирования и диагностики вращения плаценты при изолированной оценке биомаркеров, независимо от срока гестации, несмотря на выявленные статистически значимые отличия в их уровнях для PAPP-A и β -ХГЧ в первом триместре, АФП – во втором триместре, PlGF – в третьем триместре.

Эти данные согласуются с результатами иммуногистохимического анализа зоны плацентации, обнаружившими снижение локальной экспрессии Flt-1 при наличии вращения плаценты как в зоне инвазии, так и в интактных ворсинах хориона. Также определена избыточная васкуляризация с увеличением плотности сосудистой сети с увеличением глубины инвазии, что позволило автору обосновать значение данных УЗИ с использованием цветового доплеровского картирования для диагностики вращения плаценты.

В главе 5 представлены приоритетные данные использования комплексной оценки сывороточных уровней PAPP-A в 1 триместре и

отношения sFlt-1/PlGF в 3 триместре у пациенток с предлежанием плаценты, позволившие повысить специфичность диагностики в сравнении с УЗИ.

Определены высокие параметры эффективности прогноза риска вставания плаценты в разные сроки беременности с помощью разработанных и внедренных программ для ЭВМ на базе нейронных сетей.

Разработаны модели дородовой оценки риска гипотонического кровотечения с учетом данных ультразвукового исследования, риска неэффективности органосохраняющей операции с конверсией в гистерэктомию.

Представленный в главе анализ исходов и осложнений беременностей с патологической имплантацией, определенной в ранних сроках, отражает большой личный опыт автора, иллюстрирован клиническими примерами, определяет значение ранней диагностики для сохранения фертильности и успешной реализации репродуктивной функции у беременных группы риска. Это подтверждают данные репродуктивного катамнеза пациенток после завершения беременностей с вставанием плаценты/патологической имплантацией.

Далее в главе 5 обоснован модифицированный алгоритм выявления и ведения беременных с высоким риском вставания плаценты на базе сертифицированных авторских разработок (патентов и компьютерных программ) с индивидуализированным выбором срока дородовой госпитализации и планового родоразрешения. Эффективность предложенных мер убедительно подтверждена анализом акушерских исходов в группе проспективного наблюдения (n=99) пациенток с верифицированным вставанием плаценты, а также анализом данных об исходах и осложнениях беременностей на территории Краснодарского края за 9 летний период наблюдений.

В обсуждении результатов, чему посвящена глава 6, автором продемонстрирована клиническая эрудиция, глубокое знание литературы по данной проблеме, умение критически анализировать научные и клинические данные.

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

В приложениях представлены разработанные автором стандартизированные протоколы ультразвуковых исследований с фокусированной оценкой признаков патологической имплантации/вставания плаценты дифференцированно с учетом гестационного срока беременности.

Работе присуща целостность, завершенность и логическое единство. Изложение текстового и иллюстративного материала полноценно передает содержание работы, отличается научным подходом.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати. Материалы диссертации отражены в 48 печатных работах, из которых 18 статей опубликованы в журналах международной базы данных SCOPUS, журналах, рекомендованных ВАК РФ и 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 диссертации доложены, обсуждены и одобрены

на 20 всероссийских и международных конгрессах и конференциях, включая 6 выступлений на Конгрессах ISUOG.

Содержание автореферата отражает основные положения диссертации. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Имеются единичные стилистические опечатки. При знакомстве с диссертацией возникли вопросы, которые хотелось бы задать в рамках научной дискуссии:

1. Какую патогенетическую связь вы усматриваете между неправильным положением плода и вращением плаценты?
2. На исследованной выборке установлены сонографические предикторы аномальной плацентации, определяемые при УЗИ до 11 недель беременности: низкое положение плодного яйца, ретрохориальная гематома. Не считали ли вы целесообразным анализ истмоцеле в данной когорте пациенток для прогнозирования вращаения плаценты?
3. Считаете ли вы клинически обоснованным введение ультразвукового скринингового исследования на прегравидарном этапе или в ранние сроки беременности у пациенток с рубцом на матке? Или выполнение данного исследования может носить рекомендательный характер?

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 её автор, Макухина Татьяна Борисовна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры клинической
ультразвуковой и функциональной диагностики
ФУВ МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
доктор медицинских наук
(3.1.4. Акушерство и гинекология)

М.А. Чечнева

Подпись доктора медицинских наук Чечневой Марины Александровны
удостоверяю:

Ученый секретарь Государственного бюджетного
учреждения здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
доктор медицинских наук, профессор



Н.Ф. Берестень

30 августа 2024 г.

129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 1,,
тел. +7(495) 684-57-63, moniki@monikiweb.ru