

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Макухиной Татьяны Борисовны на диссертационную работу Поникаровой Наталии Юрьевны «Комплексная диагностика плацентарной адгезивно-инвазивной патологии у пациенток с рубцом на матке», представленную к публичной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Согласно данным Минздрава Российской Федерации частота кровотечений в родах и послеродовом периоде в РФ выросла за последние 10 лет с 10,8 / 1000 родов в 2015 году до 12,7 / 1000 родов в 2024 году.

Патологическое прикрепление плаценты, включая врастание плаценты, ассоциировано с наиболее тяжелыми случаями массивных кровотечений, которые вносят значительный вклад в материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность (Giouleka S. et al., 2024; Nieto-Calvache A.J. et al., 2024, Einerson B.D. et al., 2025). Риск осложнений растет при экстренном оперативном родоразрешении (Lucidi A, et al. 2024). Соответственно своевременное прогнозирование и диагностика врастания плаценты для предупреждения осложнений является одной из наиболее актуальных проблем современного акушерства (Sugai S. et al., 2023; Jauniaux E. et al., 2025; Adu-Bredu T.K. et al., 2025).

Невзирая на выявленные ранее многочисленные факторы риска врастания плаценты, их взаимодействие и влияние на акушерские исходы остаются недостаточно изученными (Радзинский В.Е, и др., 2024). Сложность и многообразие вариантов аномальной инвазии, объединяемых термином «спектр расстройств приращения плаценты» (Placenta Accreta Spectrum Disorders – PAS) определяют различия клинических данных, пренатальной визуализации и гистопатологических заключений (Adu-Bredu T.K. et al., 2025). Имеющиеся алгоритмы диагностики, основанные на анализе клинических

данных, факторов риска и параметрах инструментальных методов (УЗИ, МРТ) недостаточно эффективны, результатом чего является как пропуск инвазивных форм PAS, так и гипердиагностика, несущая существенный риск неоправданного досрочного родоразрешения и избыточных гистерэктомий (Salmanian B. et al., 2021; Happe S.K. et al., 2021; Adu-Bredu T.K. et al., 2025).

Современные исследования проблемы сфокусированы на совершенствовании методов инструментальной диагностики аномалий плацентации (Семенова Е.С. и др., 2022; Ральникова А.Ю. и др., 2023; Ефимова В.А. и др., 2024; Jauniaux E. et al., 2023; Hessami K. et al., 2024; Yang Q.M. et al., 2025), поиске эффективных предикторов (Артемьева К.А. и др., 2024; Каюмова А.В. и др., 2025; Wihakarat A. et al., 2024; Wu Q. et al., 2024; Wang Z. et al., 2025) и разработке способов надежного гемостаза при родоразрешении (Шмаков Р.Г. и др. 2020; Цхай В.Б. и др., 2022; Куликов И.А. и др., 2023; Palacios-Jaraquemada J.M., et al., 2022; Barinov S.V. et al., 2024; Aryananda R.A. et al., 2025; Paping A. et al., 2025).

Эффективность инструментальных методов диагностики (УЗИ и МРТ) варьирует и зависит от срока гестации, расположения плаценты, настроек оборудования, глубины инвазии (Jauniaux E. et al., 2017; Zosmer N. et al., 2018; Maged A.M. et al., 2023; Bhide A. et al., 2023; Meyers M.L. et al., 2024; Dellapiana G. et al., 2024; Hessami K. et al., 2024).

Это актуализирует научный поиск, направленный на исследование патогенетических аспектов возникновения аномального прикрепления плаценты и роли биологических маркеров в процессе инвазии трофобласта в миометрий для выделения потенциальных предикторов с целью разработки прогностических моделей определения риска аномалий плацентации и своевременного выбора оптимальной тактики родоразрешения беременных с данной патологией (Каюмова А.В. и др., 2023; Zhang T. et al., 2022; Arakaza A. et al., 2023; Guo, Z. et al., 2023; Wihakarat A, et al., 2024; Karatasli V. et al., 2025).

Ввиду вышеизложенного тема диссертационного исследования Поникаровой Наталии Юрьевны, его цель и задачи являются, несомненно актуальными.

Научная новизна и практическая значимость результатов исследования

Научная новизна результатов диссертационной работы не вызывает сомнений. Автором впервые выполнено систематическое описание морфологии миометрия у женщин с врастанием плаценты не только в зоне рубца на матке после кесарева сечения, но и за пределами зоны инвазии, установлены отличия интактного миометрия, выражающиеся в признаках отека, разволокнения, гиперваскуляризации и полнокровия сосудов, и продуктивного воспаления

Дополнены сведения о патогенезе врастания плаценты, как результате дисбаланса антиангиогенных и проангиогенных факторов, следствием которого является гиперваскуляризация и инвазия плаценты в стенку матки. Эти результаты обоснованы исследованием и сопоставлением уровней факторов ангиогенеза в сыворотке крови и их экспрессией в биоптатах миометрия.

Расширены представления о значении цитотоксической активности НК-клеток периферической крови в отношении клеток трофобласта у женщин с физиологической гестацией и при расположении плаценты в области рубца на матке в третьем триместре беременности. Полученные данные вносят значимый вклад в систематизацию знаний о патогенезе аномалий плацентации, необходимую для определения дальнейшего вектора перспективных исследований, направленных на совершенствование имеющихся алгоритмов диагностики PAS.

Степень достоверности и обоснованность научных выводов и практических рекомендаций

Дизайн исследования продуман, полностью соответствует поставленной цели и задачам. Исследование включает как проспективный этап набора данных, так и ретроспективную оценку с гистологической верификацией результатов выполненных исследований.

Работа имеет внутреннее единство, что отражено в соответствии цели работы и подчиненных ей достижению научных задач. Задачи соответствуют выводам, которые концептуально сведены в положения, выносимые на защиту.

Достоверность полученных результатов определяется репрезентативным объемом выборки (160 пациенток, включая сопоставимые по численности группы основную, сравнения и контроля) и использованием комплекса высокоинформативных современных методов исследования: клинических, лабораторных (в том числе иммуноферментного, культурального), инструментальных (в том числе ультразвуковых, магнитно-резонансную томографию), морфологических, иммуногистохимических, метода морфометрического анализа. Работу отличает высокий уровень статистической обработки данных, что позволило объективно обосновать выводы исследования. По материалам диссертационного исследования опубликовано 3 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий и журналов, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Результаты диссертационного исследования представлены, обсуждены и одобрены на российских и международных научных форумах.

Ценность результатов диссертационного исследования для науки и практики

Диссертационная работа Поникаровой Н.Ю. является серьёзным вкладом в науку и практику современного акушерства. Исследование выполнено на базе

кафедры акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в рамках Государственного задания 123 021 000 051-2 «Разработка шкалы по оценке риска патологической инвазии плаценты у беременных с рубцом на матке» на высоком научно-методическом уровне и имеет значение для решения актуальной проблемы сохранения жизни и здоровья матери и её ребенка при наличии аномальной плацентации.

Результаты данного исследования позволили выделить дополнительные к известным клинико-анамнестические предикторы PAS у беременных с плацентацией по рубцу на матке, включая угрозу прерывания беременности после 17 недель гестации, анемию во II триместре и кровотечение после 26 недель беременности. Практическая значимость определяется возможностью прогнозирования инвазивных форм PAS (2 и 3) у беременных с плацентацией по рубцу и подозрением на вращение согласно результатам УЗИ в третьем триместре на основе разработанной автором дискриминантной функции, учитывающей клинико-анамнестические факторы риска, с точностью прогноза, равной 88%.

В исследовании установлено, что повышенная активность ингибиторов металлопротеиназ и сниженная цитотоксическая активность НК-клеток препятствуют деградации внеклеточного матрикса и глубокой инвазии плаценты у беременных с плацентацией по рубцу, а повышение локальной экспрессии ММП-2 при снижении тормозящего влияния ингибиторов определяет повышенный инвазивный потенциал трофобласта.

Автором установлены проявления дисбаланса процессов ангиогенеза при формировании PAS на локальном уровне, выражающиеся в гиперваскуляризации и полнокровии сосудов, повышенной интенсивности экспрессии VEGF, указывающей на локальное повышение его синтеза. Впервые получены данные о сывороточной концентрации и локальной экспрессии основного фактора роста фибробластов, (bFGF) у беременных с аномалиями плацентации. Поникаровой Н.Ю. обнаружено увеличение

сывороточной концентрации bFGF при плацентации по рубцу, независимо от наличия врастания плаценты, и увеличение процента bFGF окрашенных структур в миометрии при наличии PAS. Полученные данные о локальной активации процессов ангиогенеза указывают на дополнительные риски кровотечения при метропластике у пациенток с PAS, что определяет практическую значимость полученных результатов.

Автором дополнены имеющиеся сведения о системном уровне факторов ангиогенеза у беременных с рубцом на матке при наличии и отсутствии признаков врастания плаценты в сравнении с аналогичными параметрами у пациенток с неосложненной беременностью. Определено высокое содержание PlGF и низкое отношение sFlt-1/PlGF в третьем триместре у пациенток с PAS в сравнении с группой беременных с плацентацией по рубцу без инвазии. Установлена пороговая сывороточная концентрация PlGF в третьем триместре, повышающая вероятность PAS более чем в 115 раз. Практическое значение полученных данных определяется разработкой автором математических моделей прогнозирования наличия PAS в третьем триместре на основании определения сывороточной концентрации sFlt-1 и PlGF у беременных группы высокого риска с чувствительностью 97%, специфичностью 96% и объема кровопотери при кесаревом сечении с метропластикой с чувствительностью 70,0%, специфичностью 75,5%. Это несомненно важно для акушеров-гинекологов при определении оптимальных сроков и методов родоразрешения беременных группы высокого риска PAS.

Конкретные рекомендации по использованию результатов диссертационного исследования

Результаты исследования могут быть рекомендованы для использования как в практической, так и в научно-исследовательской работе врачей акушеров-гинекологов акушерских стационаров и амбулаторного звена медицинских организаций, оказывающих специализированную медицинскую

помощь по профилю «акушерство и гинекология», а также в учебном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии высших учебных заведений для обучения клинических ординаторов и повышения квалификации врачей акушеров-гинекологов.

Структура и объем диссертации

Диссертация Н.Ю. Поникаровой изложена в традиционном для научной работы стиле, состоит из введения; обзора литературы; главы с описанием методологии и методов исследования; главы, содержащих результаты собственных исследований; главы с обсуждением результатов; заключения; выводов; практических рекомендаций; перспектив дальнейшей разработки темы; списка сокращений и списка использованной литературы. Труд изложен на 165 страницах машинописного текста, оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011. Работа содержит 35 таблиц, адекватно иллюстрирована 54 рисунками.

Во введении кратко, но ёмко отражены актуальность и степень разработанности темы исследования, изложены цель и задачи работы, положения, выносимые на защиту. Также представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость научной работы.

Систематический подход к анализу проблематики исследования отражен в литературном обзоре, который соответствует идее исследования и в достаточном объеме раскрывает особенности проблемы, которую решает автор. Обзор включает 13 отечественных и 116 англоязычных публикаций, более 80% которых опубликованы в течение 5 лет, предшествующих защите.

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

Третья глава посвящена результатам собственных исследований автора. Поникарова Н.Ю. подробно и структурированно представляет результаты

клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных исследований, включенных в работу со сравнительным анализом диагностических параметров методов инструментальной диагностики PAS (УЗИ и МРТ) в третьем триместре беременности при различной глубине инвазии. Значительное место отведено анализу показаний, сроков, методов родоразрешения, интраоперационного и послеоперационного этапов оказания медицинской помощи и их осложнений, как и неонатальным исходам новорожденных детей пациенток, включенных в исследование.

Следует отметить прекрасно иллюстрированный раздел морфологического исследования биоптатов миометрия пациенток в группах сравнения.

Анализ отличий сывороточных концентрация факторов ангиогенеза выполнен на сопоставимых по объему наблюдений выборках пациенток из трех исследованных групп, иллюстрирован графическим материалом. Ясно и четко изложен процесс разработки математических моделей прогнозирования как наличия вставания, так и объема интраоперационной кровопотери на базе дискриминантного анализа.

Далее автором выполнено исследование экспрессии матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF) и основного фактора роста фибробластов (bFGF) в биоптатах миометрия с последующим сопоставлением с системным уровнем факторов ангиогенеза и основного фактора роста фибробластов. Отличительной особенностью работы следует признать выполнение культурального исследования цитотоксичности NK-клеток. Данные раздел исследования также отличает высокий уровень иллюстративного материала.

Четвертая глава, посвященная обсуждению результатов исследования, изложена в дискуссионном формате. Выполнено сравнение полученных данных с результатами и мнениями других исследователей. Представлен развернутый анализ полученных автором данных с позиции их клинической значимости, обосновано последующее заключение работы.

В Заключении обобщены результаты проведенного исследования. представлены выводы, соответствующие поставленным задачам, и практические рекомендации, отражающие возможности использования на практике теоретических положений авторской концепции снижения интраоперационной кровопотери на базе эффективного прогнозирования и ранней диагностики вращающейся плаценты.

Автором в полной мере освещены перспективы дальнейшей разработки темы.

Личный вклад соискателя в исследование

Вклад соискателя состоит в реализации запланированного исследования. Автор самостоятельно выполнил аналитический обзор литературы, отбор пациенток в исследование в соответствии с критериями включения, сбор и анализ клинико-анамнестических данных. Автор принимал участие в заборе образцов периферической крови и биоптатов миометрия у пациенток, включенных в исследование, осуществлял морфологическую оценку в сотрудничестве с профильными специалистами и последующий анализ полученных данных. Автор участвовал в создании базы данных пациенток с плацентарной адгезивно-инвазивной патологией, родоразрешенных путем операции кесарева сечения с применением временной эмболизации маточных артерий в ФСПЦ НМИЦ им. В.А. Алмазова в 2016-2022 годах. Автор самостоятельно выполнил систематизацию и обобщение полученных результатов. Автор лично выполнил подготовку публикаций, текста и автореферата диссертационного исследования.

Содержание автореферата отражает содержание и основные положения диссертации. Оформление автореферата соответствует ГОСТу Р 7.0.11-2011 и требованиям ВАК РФ. Стиль изложения научный, с соблюдением литературных норм, отражает эрудицию автора и уверенное владение излагаемым материалом.

Содержание диссертационной работы полностью соответствует паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Замечания к диссертационной работе

Принципиальных замечаний по содержанию, формату представления данных и оформлению диссертации и автореферата Поникаровой Н.Ю. нет. Единичные опечатки и неточности не имеют принципиального значения.

Однако в рамках научной дискуссии хотелось бы задать вопросы:

1. Для формирования контрольной группы исследования «случай-контроль» в качестве критерия Вы выбрали расположение плаценты по передней стенке матки у беременных без рубца на матке. Почему Вы не включали в контрольную группу беременных с расположением плаценты по задней стенке и беременных с рубцом на матке при условии, что плацентация имела место вне зоны рубца?
2. Чем можно объяснить, что в дискриминантной функции, определяющей наличие инвазивных форм PAS (2, 3) у беременных с плацентацией по рубцу и положительным заключением УЗИ о наличии PAS в 3-м триместре, использованы признаки «рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей», «число рубцов после кесарева сечения», а также «наличие реакций гиперчувствительности 1-ого типа в анамнезе», не имевшие статистически значимых отличий между группами сравнения при анализе клинико-анамнестических факторов риска, но не «работают» признаки, указанные Вами как предикторы: «угроза прерывания беременности после 17 недель гестации», «угроза преждевременных родов», «анемия во II триместре»?
3. В основной группе Вашей выборки пациентки с PAS 1 составили 9% (5 из 55 пациенток), при том что чувствительность УЗИ, как основного метода при включении пациенток в исследование для PAS 1 составила 80%. Чем Вы объясните столь низкую распространенность этой категории PAS

среди беременных в медицинской организации, где осуществлялся набор пациенток в исследование?

4. Согласно полученным Вами данным совпадение степени PAS согласно интраоперационному диагнозу и установленной по данным МРТ составило 67,3% случаев. А какова частота совпадений заключений УЗИ с интраоперационным диагнозом? Какие МРТ-признаки, по Вашим наблюдениям оказались наиболее информативными для дифференциальной диагностики глубины инвазии плаценты?

5. Как с Вашей точки зрения можно объяснить отсутствие значимых отличий в сывороточном уровне PlGF между пациентками с PAS и контрольной группой при наличии высоко достоверных отличий указанных групп по данному показателю от пациенток с плацентацией по рубцу, но без PAS?

6. Удалось ли Вам к настоящему времени внедрить в клиническую практику оценку соотношения sFlt-1/PlGF для уточнения наличия PAS в сыворотке крови в третьем триместре у беременных группы высокого риска с плацентацией по рубцу или это предстоит сделать в процессе дальнейшей работы по развитию научной идеи диссертационного исследования?

Заключение

Таким образом, диссертационное исследование Поникаровой Наталии Юрьевны «Комплексная диагностика плацентарной адгезивно-инвазивной патологии у пациенток с рубцом на матке» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое научно обоснованное решение актуальной научно-практической задачи — обосновано использование комплекса методов диагностики вставания плаценты для прогнозирования объема интраоперационной кровопотери и выбора тактики применения кровесберегающих технологий, имеющей важное значение для медицины, а именно для акушерства и гинекологии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Поникаровой Н.Ю. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор, Поникарова Наталия Юрьевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук
(3.1.4. Акушерство и гинекология),
доцент

Т.Б. Макухина

Подпись профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 2
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России доктора медицинских наук, доцента
Макухиной Татьяны Борисовны удостоверяю:

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования "Кубанский
государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения
Российской Федерации

доктор философских наук, профессор

Т.А. Ковелина

«10» октябре 2025 г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Адрес: 350063, Российская Федерация, Краснодарский край г. Краснодар, ул. Митрофана Седина,
д. 4; тел. +7 (861) 262-97-59, e-mail: corpus@ksma.ru