

О Т З Ы В

официального оппонента д.м.н., профессора Цхай Виталия Борисовича о научно-практической значимости диссертационной работы Лукашевича Артёма Алексеевича на тему: «Врастание плаценты: клиничко-биохимические аспекты», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – акушерство и гинекология

Актуальность темы

Предлежание плаценты и врастание плаценты вызывают значительную материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность. С увеличением частоты как кесарева сечения, так и беременностей, достигнутых с использованием вспомогательных репродуктивных технологий, эти состояния, связанные с патологической инвазивной плацентацией, становятся всё более распространенными [Calí G., Timor-Tritsch I.E., 2020; Лисицына О.И., Низяева Н.В., 2021]. Частота аномальной инвазии плаценты увеличилась во всем мире с 1 из 2500 беременностей в 1980 г. до 1 из 500 беременностей в 2011 г. [Fitzpatrick K.E., Sellers S., 2012].

В настоящее время по инициативе Международной федерацией гинекологии и акушерства (FIGO) введена совершенно новая и более точная терминология расстройства спектра приращения плаценты (*placenta accreta spectrum*), охватывающая как аномально адгезивные, так и инвазивные плаценты [Jauniaux E., Ayres-de-Campos D., Langhoff -Roos J., Fox K.A., Collins S., 2019]. *Placenta accreta spectrum (PAS)* несёт в себе большое бремя неблагоприятных исходов для матери, прежде всего таких как потеря детородного органа и значительная потеря крови, что может быть опасно для жизни. Глубина и площадь врастания плаценты являются главными факторами, определяющими хирургическую тактику и исходы для пациенток [Шмаков Р.Г., Пирогова М.М., Васильченко О.Н., 2020].

Несомненные успехи в теории и практике PAS, достигнутые за последнее десятилетие, в настоящее время включены в руководящие

принципы на национальном уровне в Соединенном Королевстве, Канаде, Соединенных Штатах [Jauniaux E., Al. revic Z., Bhide A.G., 2019; Hobson S.R., Kingdom J.C., Murji A., 2019; Cahill A.G., Beigi R., Heine R.P., Silver R.M., 2018] и Российской Федерации [Российское общество акушеров-гинекологов. 13. Клинические рекомендации (проект) «*Патологическое прикрепление плаценты (врастание плаценты)*». 2022]. Несомненно, что все эти национальные алгоритмы и протоколы дополняют недавнюю серию руководящих принципов, выпущенных Международной федерацией гинекологии и акушерства (FIGO) и Международным обществом по аномально инвазивной плаценте (IS-PAS) [Collins S.L., Alemdar B., van Beekhuizen H.J., 2019].

В 2010 г. специалисты из Великобритании (университетские клиника Святого Георгия, Лондон) предложили оперативный метод Triple-P, который следует рассматривать как консервативную, менее рискованную альтернативу интраоперационной гистерэктомии (ГЭ) у пациенток с врастанием плаценты [Chandrabaran E., Rao S., Belli A.M., 2012]. Эта процедура включает в себя три основных этапа — периоперационную локализацию верхнего края плаценты, деваскуляризацию органов малого таза (посредством временной баллонной окклюзии внутренней подвздошной артерии) и отделение плаценты с иссечением миометрия и последующим устранением дефекта миометрия.

По мере роста частоты PAS и повышения точности пренатальной диагностики этого осложнения развитие ряда навыков и практик, основанных на междисциплинарных командных действиях, существенно улучшило клинические результаты [Shamshirsaz A.A., Fox K.A., Erfani H., 2017]. В последние годы были предложены различные стратегии ведения и оперативного лечения беременных женщин с PAS, но проблема минимизации кровопотери во время кесарева сечения остаётся нерешённой [Schwickert A., van Beekhuizen H.J., Bertholdt C., Fox K.A., Kayem G., 2021].

Рост частоты формирования врастания плаценты при несвоевременном и некачественном оказании им акушерской помощи может стать причиной

повышения доли акушерских кровотечений в структуре причин материнской смертности. С этих позиций крайне важным является разработка алгоритма ведения пациенток группы высокого риска вращения плаценты, своевременная диагностика и благоприятное родоразрешение пациенток с этой патологией.

Исходя из вышеизложенного исследование Лукашевича А.А., направленное на изучение новых методов диагностики вращения плаценты, разработку алгоритма ведения пациенток на амбулаторном и стационарном этапах представляется весьма актуальным. Именно с этих позиций автором сформулирована **цель** исследования - улучшить исходы родов при вращении плаценты путем усовершенствования методов прогнозирования плацентарной инвазии.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Результаты и выводы работы определяются адекватностью использованных методик, статистических исследований, корректностью задач исследования, которые методически правильно и последовательно решены в работе. Основные научные положения и выводы логически вытекают из содержания диссертации. Практические рекомендации, предложенные автором, научно обоснованы и клинически значимы.

Объемы выборок репрезентативны, группы сформированы рандомизировано. Работа основана на изучении достаточной выборки – 248 беременных с предлежанием плаценты, из которых 53 беременные с предлежанием и вращением плаценты. Проведен анализ выписок из карт ведения беременных в женской консультации, историй родов, индивидуальных карт обследования пациенток, журналов регистраций лабораторных анализов, протоколов функциональных исследований. Пациентки обследованы методом УЗИ с использованием цветовой доплерометрии на гравидарном этапе. Полученные результаты тщательно

проанализированы и документированы в виде текстового описания, цифровых таблиц и рисунков в главах собственных исследований.

Научная новизна работы

Лукашевич А.А. впервые в своем исследовании оценил данные иммуноферментного анализа уровней содержания в крови беременных с вращением плаценты Kisspeptin-1, MMP-2, TIMP-2 и MMP-9, TIMP-1 с определением их взаимной корреляции. Исходя из результатов проведенного статистического анализа предложенный новый способ прогнозирования вращающейся плаценты при беременности научно обоснован, обладает высокой диагностической значимостью. Результаты иммуноферментного анализа подтверждены данными морфологического и иммуногистохимического исследований строения плацент, экспрессии трофобластом изучаемых факторов. Таким образом расширены представления о патогенезе вращающейся плаценты. Автором доказана высокая чувствительность и специфичность нового лабораторного метода диагностики вращающейся плаценты, особенно в сочетании с применением УЗИ.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики

В работе успешно решены определенные автором задачи и получен целый ряд данных, имеющих конкретное научно-практическое значение, ранее не представленных в литературе.

Проведен анализ анамнеза, течения беременности, частоты встречаемости вращающейся плаценты у пациенток в Ставропольском крае. Данный эпидемиологический анализ позволил автору выявить наиболее значимые факторы риска патологической плацентации, что стало одним из звеньев предложенного в результате исследования алгоритма ведения пациенток с инвазивной плацентой.

Автором была проведена комплексная оценка статистических корреляций сывороточных концентраций исследованных биохимических предикторов вращающейся плаценты (Kisspeptin-1, MMP-2, TIMP-2 и MMP-9, TIMP-1), с различными параметрами (объемом кровопотери, глубиной вращающейся плаценты, массой новорожденного при рождении, длительностью родоразрешения и т.д.). На основании тщательного статистического анализа предложены пороговые значения изученных биохимических предикторов вращающейся, при превышении значения которых с точностью 81,4%, чувствительностью 78,8% и специфичностью 84,0% прогнозируют возникновение патологической плацентарной инвазии при настоящей беременности, что способствует оптимизации амбулаторного менеджмента пациенток высокой группы риска изучаемой патологии.

Выполнена оценка предлагаемой методики снижения кровопотери путем наложения сосудистых зажимов на собственные связки яичников, круглые маточные связки, показавшей хорошие результаты с благополучным родоразрешением пациенток с вращающейся плацентой.

Полученные данные позволили Лукашевичу А.А. разработать и внедрить в практическое здравоохранение новый алгоритм ведения пациенток высокой группы риска вращающейся плаценты на амбулаторном и стационарном этапах.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 188 страницах компьютерного текста, имеет традиционную структуру: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», главы собственных исследований, «Обсуждение полученных результатов», «Выводы», «Практические рекомендации» и «Список литературы».

Во «Введении» четко сформулирована цель и задачи исследования, определена новизна работы и ее научная значимость, обозначены основные положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» Лукашевичем А.А. подробно описан патогенез и известные на данный момент факторы, способствующие вращанию плаценты. Большой раздел занимают методы родоразрешения и профилактика кровотечений при вращении плаценты, а также осложнения при родоразрешении. Подробно затронуты вопросы использования биомаркеров в диагностике выбранной патологии.

В главе «Материалы и методы исследований» четко и системно описаны критерии формирования групп и проводимые автором исследования с обоснованием целесообразности их проведения. Наглядно представлен дизайн исследования.

В главах собственных исследований тщательно проанализированы и документированы полученные результаты в виде текстового описания, таблиц и рисунков.

Библиография насчитывает всего 225 литературных источников: 46 отечественных и 179 зарубежных. В иллюстративный материал работы вошли 21 таблица и 46 рисунков, наглядно показывающих результаты проведенных исследований.

Во всех фрагментах работы проведен логический анализ фактического материала, статистическая обработка данных с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дискриминантного анализа с четким изложением полученных результатов.

Правильный методологический подход автора к решению поставленных задач, достаточное число наблюдений, статистическая обработка с последующим анализом позволили получить новые, значимые как для теоретического, так и для практического акушерства данные, что делает выводы и практические рекомендации обоснованными.

Оформление диссертационной работы, распределение материала, качество таблиц и иллюстраций в работе Лукашевича А.А. заслуживают положительной оценки. Работа написана хорошим литературным языком,

автор владеет в достаточном объеме терминологией, что характеризует его высокий профессиональный уровень.

Автореферат соответствует тексту диссертации и в полной мере отражает основные разделы диссертационной работы.

Основные результаты диссертации представлены в 10 публикациях, в том числе 4 – в изданиях, рецензируемых ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.4. – акушерство и гинекология (медицинские науки).

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению выполненной диссертационной работы нет. В тексте диссертации имеются стилистические погрешности, которые не снижают научно-практической значимости работы в целом.

При ознакомлении с диссертационной работой возникли вопросы, который возможно обсудить в порядке дискуссии:

1. В каком сроке Вы рекомендуете определять уровень сывороточных маркеров вставания плаценты?
2. Есть ли в Вашем исследовании данные о концентрации изучаемых факторов в первом и втором триместре беременности?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Лукашевича А.А. «Врастание плаценты: клиничко-биохимические аспекты», является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Аксененко Виктора Алексеевича, содержащей новое решение актуальной научной задачи - менеджмента пациенток группы высокого риска формирования вставания плаценты на амбулаторном и стационарном этапах, имеющей существенное значение для акушерства и гинекологии (3.1.4.). По актуальности, новизне исследования, методическим

подходам, научной и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней...», утвержденного постановлением Правительства России от 24 сентября 2013 г. №842 (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.), а ее автор Лукашевич А.А. заслуживает присуждения степени кандидата медицинский наук по специальности 3.1.4. – акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой перинатологии,
акушерства и гинекологии лечебного
факультета Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования "Красноярский
Государственный медицинский
университет имени профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого" Минздрава России

Цхай Виталий Борисович

Подпись доктора медицинский наук, профессора Цхай В.Б. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО "Красноярский Государственный
медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого"
Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор



Медведева Надежда Николаевна

«24» января 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России). Адрес: 660022, Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1. Тел. +7 (391) 220-13-95, e-mail: rector@krasgmu.ru

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте

Заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации Цхай Виталий Борисович назначен официальным оппонентом по кандидатской диссертации Лукашевича Артёма Алексеевича на тему: «Врастание плаценты: клиничко-биохимические аспекты», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – акушерство и гинекология.

Полное название организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное наименование организации	ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
Адрес организации	Россия, 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1
Телефон	+7 (391) 228-08-76
Адрес электронной почты	tchai@yandex.ru
Адрес официального сайта в сети интернет	https://krasgmu.ru
Фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание официального оппонента, предоставившего отзыв	Цхай Виталий Борисович, заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор
Список основных публикаций официального оппонента, близких к теме рецензируемой диссертационной работы	1. Сравнительный анализ эффективности различных методов хирургического гемостаза у пациенток с вращением плаценты / Цхай В.Б., Бакунина А.А. // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т.13. - №3. – С. 161-172

2. Предлежание и вращаения плаценты в миометрий нижнего сегмента и цервикальный канал с наличием маточной аневризмы у беременных без рубца на матке / Цхай В.Б., Глызина Ю.Н., Яметов П.К., Леванова Е.А., Лобанова Т.Т., Грицаева Е.А., Чубко М.А. // Акушерство и гинекология. – 2019. – Т. 5. – С.194-199
3. Беременность в рубце на матке после кесарева сечения. Современное состояние проблемы. Диагностика. Клиника. Врачебная тактика / Цхай В.Б., Яметов П.К., Вергунов Н.А. // Акушерство и гинекология. – 2017. – Т. 3. – С. 5-10
4. Беременность в рубце на матке после кесарева сечения (описание случая) / Цхай В.Б., Яметов П.К., Нефедьева И.М., Леванович Е.В. // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23. - №2. – С. 92-95.
5. Эффективность и безопасность применения терлипессина при кесаревом сечении у беременных с высоким риском кровотечения: многоцентровое всенаправленное когортное исследование Terli-Bleed. Часть I / Распопин Ю.С., Шифман Е.М., Белинина А.А., Ростовцев А.В., Артымук Н.В., Оленев А.С., Цхай В.Б., Александрович Ю.С., Молчанова И.В., Новикова О.Н. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20. - № 1. – С. 11-21.
6. Эффективность и безопасность применения терлипессина при кесаревом сечении у беременных с высоким риском кровотечения: многоцентровое всенаправленное когортное исследование Terli-Bleed. Часть II / Распопин Ю.С., Шифман Е.М., Белинина А.А., Ростовцев А.В., Артымук Н.В., Оленев А.С., Цхай В.Б., Александрович Ю.С., Молчанова И.В., Новикова О.Н., Пылаева Н.Ю. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20. - №2. – С. 26-33.
7. Эффективность и безопасность применения терлипессина при кесаревом сечении у беременных с высоким риском кровотечения: многоцентровое всенаправленное когортное исследование Terli-Bleed. Часть III / Распопин

	<p>Ю.С., Шифман Е.М., Белинина А.А., Ростовцев А.В., Артымук Н.В., Оленев А.С., Цхай В.Б., Александрович Ю.С., Молчанова И.В., Новикова О.Н., Пылаева Н.Ю. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20. - №6. – С. 20-29.</p>
--	---

Доктор медицинских наук, профессор,
 заведующий кафедрой перинатологии,
 акушерства и гинекологии лечебного
 факультета федерального государственного
 бюджетного образовательного учреждения
 высшего образования «Красноярский
 Государственный медицинский
 университет имени профессора
 В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России



Цхай Виталий Борисович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Цхая В. Б. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Красноярский Государственный
 медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
 Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор



Медведева Надежда Николаевна

«21» декабря 2022 г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
 высшего образования «Красноярский Государственный медицинский
 университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава
 России. 080022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1 Тел:
 +7 (391) 212 53 94, e-mail: rector@krasgmu.ru

Председателю
Диссертационного совета
21.2.005.04 при ФГБОУ ВО
«Волгоградский государственный
медицинский университет» МЗ РФ
д.м.н., профессору Стаценко М.Е.

ЗАЯВЛЕНИЕ

Уважаемый Михаил Евгеньевич!

Я, Цхай Виталий Борисович, заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России), доктор медицинских наук, профессор, согласен выступить в качестве официального оппонента по диссертации Лукашевича Артёма Алексеевича на тему «Врастание плаценты: клинико-биохимические аспекты» по специальности 3.1.4. – акушерство и гинекология, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в Диссертационном совете 21.2.005.04 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного
факультета федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Красноярский Государственный медицинский
университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Цхай Виталий Борисович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Цхая В. Б. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Красноярский Государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор



Медведева Надежда Николаевна

«21» декабря 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский Государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 080022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1 Тел: +7 (391) 212 53 94, e-mail: rector@krasgmu.ru