

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Кубанский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

Алексеевко Сергей Николаевич

« 10 » 2023 г.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Диссертация Макухиной Татьяны Борисовны на тему «Врастание плаценты: прогнозирование и ранняя диагностика как стратегия снижения акушерского риска» по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология выполнена на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Макухина Татьяна Борисовна, гражданка Российской Федерации, в 1988 году окончила с отличием Кубанский государственный медицинский институт имени Красной Армии (ныне - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» министерства здравоохранения Российской Федерации) по специальности 31.05.01 — лечебное дело.

В 1990 году окончила ординатуру по специальности 14.00.01 — акушерство и гинекология на кафедре акушерства и гинекологии Кубанского государственного медицинского института имени Красной Армии.

С 1990 по 2009 гг. работала акушером-гинекологом гинекологического отделения муниципального учреждения здравоохранения Городской клинической больницы № 1 г. Краснодара.

В 2004 году в диссертационном совете К 208.038.02 Кубанской государственной медицинской академии (ныне - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» министерства здравоохранения

Российской Федерации) соискатель защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Клинико-эхографическая диагностика внутреннего эндометриоза тела матки» по специальности 14.00.01 Акушерство и гинекология. Диплом кандидата медицинских наук КТ № 128661 от 10 сентября 2004 года.

С 2009 г. является основным сотрудником ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России: с 2009 по 2018 г. – доцентом кафедры ультразвуковой (далее реорганизованной в 2010 г. в кафедру лучевой диагностики); с 2018 г. по настоящее время – доцентом кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС. На условиях внешнего совмещения продолжает работу как акушер-гинеколог и как врач ультразвуковой диагностики (с 2009 по 2018 г. в муниципальном бюджетном учреждении здравоохранения Городской клинической больницы № 1 г. Краснодара, с 2018 г. по настоящее время – в ООО «ОКСИ-центр»).

В период подготовки диссертации Макухина Татьяна Борисовна являлась доцентом кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, где и работает по настоящее время.

Научный консультант – Пенжоян Григорий Артёмович, доктор медицинских наук (специальность 3.1.4. Акушерство и гинекология), профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Тема диссертационного исследования была утверждена на заседании Ученого совета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России 27.01.2022, протокол № 1.

Название темы диссертационного исследования в окончательной редакции было утверждено Приказом «О внесении изменений в диссертационную работу» № 448 от 31 мая 2023 года ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

#### **Оценка выполненной соискателем диссертации**

Врастание плаценты является причиной массивных кровотечений, угрожающих жизни как матери, так и плода. За последние 70 лет частота ВП выросла в 100 раз [Wu S. al., 2005; Matsuzaki S. et al., 2021]. Данное осложнение беременности занимает 2-е место в структуре материнской смертности от кровотечений, повышает число случаев критических акушерских состояний «near miss» вследствие профузного кровотечения с массивной кровопотерей [Гуменюк

Е. Г. и соавт., 2020; Оленев А. С., 2022]. При этом ВП является самым частым показанием к удалению матки в родах [Баринов С. В. и соавт., 2022; Pettersen S. et al., 2022; Tsolakidis D. et al., 2021]. Гистерэктомия (ГЭ) в родах осложняется ранениями смежных органов, коагулопатиями, повреждениями легких, связанными с массивной трансфузией, инфекцией и острой почечной недостаточностью, а риск смерти в 25 раз выше, в сравнении с ГЭ вне беременности [Tsolakidis D. et al., 2021].

Современная диагностика базируется на данных методов визуализации (УЗИ, МРТ) с учетом оперативного анамнеза. Согласно опубликованным данным, ВП не диагностируется до родов в 1/2-2/3 случаев, а в специализированных центрах – в 1/3 случаев во время беременности [Jauniaux E. et al., 2019]. Согласно мета-анализам последних лет, специфичность УЗИ составляет 83,0-83,4%, а специфичность МРТ – 83,1-87,0% [De Oliveira Carniello M. et al., 2022; Hong S. et al., 2022], что предполагает вероятность ложноположительного диагноза с последующим досрочным родоразрешением пациентки без вставания плаценты. Частота гистерэктомии, при отсутствии вставания плаценты по данным гистологического исследования, варьирует от 2% до 15% [Salmanian B. et al., 2021; Harpe S. K. et al., 2021].

Мультифакторность патологической инвазии трофобласта определяет перспективы повышения точности моделей оценки риска и прогнозирования осложнений беременности с учетом специфичных биомаркеров аномальной инвазии. Одними из наиболее предпочтительных представляются факторы ангиогенеза (сосудисто-эндотелиальный фактор роста, растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1, плацентарный фактор роста), как потенциальные индикаторы инвазивного потенциала плаценты [Zhang F. et al., 2022; Schwickert A. et al., 2021; Faraji A. et al., 2022].

К настоящему времени остается проблемой прогнозирование успешного деторождения без серьезных осложнений при выявлении случаев патологической плацентации в 1-м триместре [Jauniaux E. et al., 2022; D'Antonio F. et al., 2018].

Основанием для выполнения настоящего исследования явилась настоятельная необходимость совершенствования антенатального скрининга и диагностики вставания плаценты с индивидуализированной оценкой рисков. Автором впервые исследован вклад экспрессии сосудисто-эндотелиальных факторов роста в патогенез вставания плаценты для оценки реального инвазивного потенциала плаценты; определены возможности прогнозирования и профилактики осложнений при родоразрешении беременных с вставанием плаценты на основе комплекса методов визуализации и данных биомаркеров. Полученные автором данные позволяют повысить качество наблюдения беременных женщин с высоким риском вставания плаценты, своевременно определить срок родоразрешения с учётом интересов матери и плода,

планировать объем вмешательства при родоразрешении с целью профилактики осложнений и неблагоприятных исходов [Einerson B. D. et al., 2023; Ahmadzia H. K. et al., 2021; Hortu I. et al., 2023].

Диссертация является завершенной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, содержащей новые теоретические положения о патогенезе патологического прикрепления плаценты и возможностях прогнозирования отдельных её видов, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной проблемы совершенствования антенатальной диагностики вращающейся плаценты за счет использования новых знаний о биомаркерах.

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. Соискатель расширил представления о локальной экспрессии факторов ангиогенеза в зоне плацентации при наличии предлежания и вращающейся плаценты и их роли в патогенезе вращающейся плаценты. Положительной оценки заслуживает использование математического моделирования для создания программ, адаптированных к применению в клинической практике, с целью повышения качества антенатальной диагностики тяжелого осложнения беременности. Внедрение изложенных в работе новых научно обоснованных решений вносит значительный вклад в развитие теории и практики в области медицины и акушерства и гинекологии в частности, позволяет предупредить осложнения вращающейся плаценты и сохранить репродуктивную функцию женщины, что имеет существенное значение не только для здоровья и благополучия женщин и их семей, но также и значимый эффект для народного хозяйства, т.к. позволит экономить в масштабах страны значительные материальные средства. Сохранение репродуктивного здоровья имеет важное значение для стабилизации и улучшения демографической ситуации в стране.

Научная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, согласно п. 9 раздела II Положения о порядке присуждения учёных степеней, утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. N 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями и дополнениями), а так же согласно п. 2.1 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № 12 от 23.09.2019 г.

### **Степень личного участия соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автором самостоятельно запланированы и выполнены все этапы диссертационного исследования. Методология, направление научного поиска, дизайн исследования разработаны автором лично. Автор самостоятельно определил цели и задачи работы, систематизировал литературные данные по теме исследования. Автор лично формировал клинические группы исследования, проводил сбор клинико-anamnestических, инструментальных и лабораторных данных, вел пациенток с диагностированной патологической имплантацией (беременностью в рубце) в 1-м триместре беременности, собирал данные катамнеза (консультации, телефонный опрос). Автором самостоятельно выполнены анализ медицинской документации, статистическая обработка и интерпретация данных, обобщение, анализ, внедрение в практику результатов. Автором лично подготовлены публикации по теме исследования, написан текст диссертации, сформулированы выводы и положения работы. Личный вклад автора составляет в сборе первичного материала – не менее 90%; участие в обобщении, анализе, внедрении в практику результатов – 100%.

### **Достоверность результатов исследования**

Соискателем использованы современные, информативные и адекватные задачам методы исследования. Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным объемом выборки обследованных и адекватным статистическим анализом данных. Объем анализируемого материала включает достаточное количество наблюдений – всего 1057 пациенток ретроспективного и проспективного этапов исследования. Результаты морфологических, иммуногистохимических, биохимических, ультразвуковых, магнитно-резонансных исследований получены на сертифицированном оборудовании. Результаты исследования грамотно обработаны статистически с помощью пакета прикладных программ «SPSS Version 26» (IBM Analytics, Chicago, USA). Выбор инструментов статистического анализа и методов прогноза (метод логистической регрессии, ROC-анализ, нейросетевое моделирование) позволили автору полно и убедительно решить поставленные задачи. В процессе нейросетевого моделирования для конструирования нейронной сети использована программа Automated Neural Networks (SANN), Version 2,0 STATISTICA 12,0 (StatSoft Russia 1999-2022). Диагностические параметры разработанных моделей прогнозирования на основе нейронных сетей, а также с использованием биомаркеров ангиогенеза в третьем триместре беременности подтверждены результатами, полученными на группе валидации. Основные положения,

выводы и рекомендации автора логически обоснованы и полностью вытекают из полученных фактов. Работа написана чётким научным языком с использованием таблиц и иллюстраций.

Основные результаты исследования по теме диссертации отражены в публикациях в рецензируемых научных изданиях, в том числе перечня рекомендуемых ВАК, а также в изданиях, цитируемых в международных научных базах Scopus, Springer. Результаты диссертационного исследования апробированы на российских и международных конференциях, соответствующих тематике научной работы.

Обоснованность результатов исследования подтверждается их успешным применением в клинической практике. Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу в Перинатальном центре в структуре ГБУЗ «ККБ № 2», Перинатальном центре в структуре 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», а также в учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС года ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию (протокол № 449 от 31 мая 2023 года).

Работа является самостоятельно выполненным исследованием, текст диссертации проверен системой «Антиплагиат» (ЗАО «Форексис») на наличие заимствований, в результате чего оценка оригинальности составила 94, 95%.

### **Новизна результатов исследования**

Результаты исследования обладают достаточной новизной. В обсуждаемой работе впервые:

- представлены новые данные о диапазоне значений и динамике серологических факторов ангиогенеза в 3-м триместре беременности у женщин с предлежанием и вращением плаценты;
- обоснована концепция взаимосвязи системного уровня биомаркеров ангиогенеза с их локальной экспрессией в зоне плацентации при наличии предлежания и вращении плаценты;
- сформулированы патогенетические детерминанты макроскопических особенностей вращающейся плаценты, доступных выявлению инструментальными методами исследования;
- получены приоритетные данные о возможности совместного использования знаний об изменении уровня сывороточных биомаркеров в 1-м и 3-м триместрах беременности для диагностики вращающейся плаценты при её патологическом прикреплении;

- разработаны модели математического прогнозирования вращающейся плаценты в 1-м триместре беременности, учитывающие наряду с клиническими и инструментальными данными уровень сывороточных биомаркеров;
- создан нейросетевой алгоритм дифференциальной диагностики вращающейся плаценты при её патологическом прикреплении в 3-м триместре;
- получены приоритетные данные о значении морфологических изменений в зоне плацентации, выявляемых методами инструментальной диагностики, для прогнозирования риска гипотонического кровотечения у женщин с рубцом на матке;
- определены предикторы и разработана математическая модель прогнозирования риска неэффективности органосохраняющей операции при родоразрешении беременных с вращающейся плацентой.

### **Теоретическая значимость исследования**

Расширены знания о патогенезе патологического прикрепления плаценты и возможностях прогнозирования отдельных её видов, опираясь на полученные знания. Определен вклад структурных изменений в зоне плацентации и биомаркеров, регулирующих инвазивную активность хориона, в реализацию риска вращающейся плаценты. Научно обоснована возможность дородовой диагностики вращающейся с использованием сывороточных биомаркеров

### **Практическая значимость исследования**

Разработана, апробирована и внедрена в клиническую практику эффективная система мер по определению и маршрутизации беременных группы высокого риска вращающейся плаценты, начиная с ранних сроков беременности. Её эффективность выразилась в снижении за период 2014–2022 гг. в масштабах Краснодарского края частоты гистерэктомий на 29,7% (1,48 / 1000 родов в 2014–2020 гг. до внедрения, 1,04 / 1000 родов в 2021–2022 гг. после внедрения,  $p < 0,001$ ).

Практическому здравоохранению предложен научно обоснованный алгоритм прогнозирования осложнений вращающейся плаценты, позволяющий персонализировать тактику ведения, улучшить исходы родов. Его эффективность подтверждает снижение за период 2014–2022 гг. у беременных с вращающейся плацентой частоты преждевременных родов (36,5% до внедрения системы мер, 19,2% – после внедрения,  $p = 0,002$ ); частоты применения эмболизации маточных артерий (8,2% до внедрения, 1,0% – после внедрения,  $p = 0,013$ ); частоты применения внутриматочной баллонной тампонады (41,6% до внедрения, 7,1% – после внедрения,  $p < 0,001$ ); частоты применения

компрессионных швов на матке (15,0% до внедрения, 0% – после внедрения,  $p < 0,001$ ); частоты массивной кровопотери (49,4% до внедрения, 27,3% – после внедрения,  $p < 0,001$ ); частоты гемотрансфузии от донора (57,9% до внедрения, 43,4% – после внедрения,  $p = 0,016$ ); частоты трансфузии свежезамороженной плазмы (35,2% до внедрения, 20,2% – после внедрения,  $p = 0,07$ ).

По результатам разработано и внедрено в практическую деятельность медицинских организаций Краснодарского края информационное письмо министерства здравоохранения Краснодарского края «Скрининг и маршрутизация беременных группы риска по вращанию плаценты» (№ 48-02.1-32-14839/22 от 24.06.2022 г.).

### **Полнота изложения материалов диссертации в печати и ценность научных работ соискателя**

Основные результаты исследования в полном объеме отражены в 41 публикации соискателя, изложенных на 15,9 печатных листах печатных изданий, из них 7 – в изданиях, цитируемых в Scopus, 10 статей в журналах, рецензируемых ВАК РФ, 1 глава в коллективной монографии издательства Springer. Общая характеристика работ (вид, количество, объем в страницах, творческий вклад в %): статьи в журналах – всего 18 (160 страниц, творческий вклад 95%); материалы и тезисы центральных или всероссийских научных конференций – всего 2 (3 страницы – творческий вклад 95%); тезисы на мировых Конгрессах – всего 13 (всего 18 страниц – творческий вклад 95%); патенты на изобретение – всего 2 (3 страницы, творческий вклад 95%); программы для ЭВМ – всего 4 (4 страницы, творческий вклад 80%); глава в коллективной англоязычной монографии – одна (17 страниц, творческий вклад 95%), учебно-методическое пособие – одно (49 страниц, творческий вклад 85%).

### **Список наиболее значимых работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Макухина, Т. Б. Возможности сывороточных маркеров ангиогенеза в прогнозировании вращающейся плаценты у беременных с предлежанием плаценты / Т.Б. Макухина, Г.А. Пенжоян, А.М. Амирханян // Акушерство и гинекология. – 2022. – №.1. – С. 62–71. (Перечень ВАК).
2. Диагностическая ценность ранней эхографии у беременных группы риска по вращающейся плаценты / Т. Б. Макухина, Г. А. Пенжоян, М. В. Донцова [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 5. – С.73–81. (Перечень ВАК).



3. Менеджмент пациенток с вращением плаценты на разных сроках гестации / Г. А. Пенжоян, Т. Б. Макухина, Н. В. Мингалева [и соавт.] // *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение.* – 2019. – Т. 7. – №1. – С. 79–84. (Перечень ВАК).
4. Penzhoyan, G. A. Significance of the routine first-trimester antenatal screening program for aneuploidy in the assessment of the risk of placenta accreta spectrum disorders / G. A. Penzhoyan, T. B. Makukhina // *Journal of Perinatal Medicine.* – 2019. – № 48 (1). – P. 21– 26.
5. Способ диагностики вращаения плаценты в стенку матки у женщин с предлежанием плаценты: патент РФ № 2771874 / Т.Б. Макухина, Г.А. Пенжоян, заявка № .2021126869 от 10.09.2021, опубл. 13.052022. Бюл. № 14.
6. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022619082. Определение риска вращаения плаценты у женщин в раннем сроке беременности (до 11 +0 недель) / Т. Б. Макухина, Г. А. Пенжоян, М. В. Донцова [и соавт.]. – Заявка № 2022616261. Дата поступления 07.04.2022. Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 19.05.2022, опубл. Бюл. № 5.
7. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022664845. Определение риска вращаения плаценты у женщин в 11-14 недель беременности / Т. Б. Макухина, Г. А. Пенжоян, М. В. Донцова [и соавт.]. – Заявка № 2022663326. Дата поступления 12.07.2022. Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ от 05.08.2022, опубл. Бюл. № 8.
8. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022683974. Определение риска вращаения у женщин с предлежанием плаценты / Т. Б. Макухина, Г. А. Пенжоян, М. В. Донцова [и соавт.]. – Заявка № 2022683391. Дата поступления 29.11.2022. Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 09.12.2022, опубл. Бюл. № 12.
9. Роль факторов ангиогенеза в патогенезе вращаения плаценты у женщин с предлежанием плаценты / Т. Б. Макухина, Г. А. Пенжоян, Р. В. Морозова [и соавт.] // *Акушерство и гинекология.* – 2022. – № 9. – С. 42-53. (Перечень ВАК).
10. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023660483. Определение вероятности неэффективности органосохраняющей операции конверсией в гистерэктомию у женщин с вращаением плаценты / Т.Б. Макухина, Г. А. Пенжоян, М. В. Донцова [и соавт.]. – Заявка №2023619251. Дата поступления 10.05.2023. Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 22.05.2023, опубл. Бюл. № 6.
11. Способ прогнозирования гипотонического кровотечения в раннем послеродовом периоде у женщин с рубцом на матке: патент РФ № 2791142 / Т.Б. Макухина, заявка № 2022112327 от 04.05.2022. – Опубл. 03.03.2023, Бюл. № 7.

### Соответствие диссертации научной специальности

Основные научные положения диссертации соответствуют п. 2. «Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины» и п. 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний» паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

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

Заключение принято на совместном заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов и кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовало на заседании 13 чел.

Результаты голосования: «за» – 13 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 16 от 16 июня 2023 г.

Профессор кафедры акушерства,  
гинекологии и перинатологии  
ФПК и ППС ФГБОУ ВО  
КубГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук (специальность 3.1.4. Акушерство и гинекология),  
профессор \_\_\_\_\_ Л. Ю. Карахалис  
«19» июня 2023 г.

Подпись профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России доктора медицинских наук, профессора Карахалис Людмилы Юрьевны заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России  
д.ф.н., профессор \_\_\_\_\_ Т. А. Ковелина  
«19» июня 2023 г.

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

Почтовый адрес: 350063, Российская Федерация, Краснодарский край г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д.4, Телефон: +7 (861) 262-97-59. E-mail: corpus@ksma.ru