

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Акатъевой А.С. на тему «Клинико-патогенетические особенности различных вариантов тяжелой преэклампсии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

**Актуальность темы выполненной работы.** Диссертационное исследование Акатъевой А.С. посвящено решению весьма актуальной проблемы – выявлению клинико- патогенетических особенностей ранней и поздней тяжелой преэклампсии (ПЭ). Несмотря на множество теорий патогенеза (к настоящему времени более 30), ПЭ остается самым изучаемым по количеству публикаций и, одновременно, в значительной мере «загадочным» акушерским осложнением, приводящим нередко к летальному исходу. В последнее десятилетие появились клинические работы о существовании двух вариантов ПЭ: с ранним (до 34 нед) и поздним (после 34 нед) началом заболевания. Морфологические эквиваленты и патогенетические механизмы данных вариантов практически не изучены, особенно в отношении цитотрофобластической инвазии по данным биопсий плацентарного ложа, взятых во время кесарева сечения. Выбранная диссертантом тема представляет несомненный интерес не только для акушеров, но и для патоморфологов, работающих по данной проблеме. Далее мы акцентируем внимание на патоморфологических аспектах строения сосудов плацентарного ложа при ПЭ.

**Научная новизна работы.** Для подтверждения концепции о двух вариантах ПЭ получены достоверные клинические и патоморфологические данные.

При ранней ПЭ обнаружены более выраженные и раньше возникающие признаки недостаточности первой (1-ый триместр) и второй волн цитотрофобластической инвазии + отсутствие полной гестационной перестройки радиальных (миометриальных) артерий. Выявлено также снижение иммуноэкспрессии маркеров ангиогенеза при сохранении маркера гладкомышечных клеток и появлении маркера незрелых децидуальных клеток. В сумме эти находки объясняют клинические и доплерометрические особенности ранней ПЭ.

Поздняя ПЭ имеет свои характерные черты: частичную недостаточность цитотрофобластической инвазии и перестройки спиральных и радиальных артерий, обратимость этих изменений, средние значения маркеров ангиогенеза и

нормальные параметры плацент. Важно подчеркнуть, что поздняя ПЭ часто причинно связана с наличием экстрагенитальных заболеваний и более благоприятна по исходам беременности.

К новым научным данным следует отнести разное сочетание форм ПЭ с синдромом задержки развития плода (СЗРП), который в 3 раза чаще встречается (68%) при ранней форме, в то время как при поздней форме - только в 22%. Это важный в практическом отношении вывод, особенно для неонатологов.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Биопсийный материал, использованный в работе А.С. Акатъевой, уникален, адекватно подобран, технически правильно взят и достаточен по объему (ранняя форма- 15, поздняя- 15 и группа сравнения- 15 наблюдений); биопсии плацентарного ложа информативны и поэтому полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования. Методы изучения обеспечили объективную морфологию биоптатов на светооптическом, иммуногистохимическом и морфометрическом уровнях с использованием современной статистики, что обеспечивает необходимую достоверность и обоснованность полученных фактических результатов и выводов.

**Значимость для науки и практической медицины.** В работе получены новые данные, свидетельствующие о наличии двух форм ПЭ - ранней и поздней, которые необходимо учитывать при разработке тактики лечения конкретной женщины. Отдельного анализа требует важный вопрос о частоте сочетания СЗРП с этими вариантами ПЭ, поскольку масса плода - это основной показатель «работы» функциональной системы мать – плацента - плод. Данный аспект проблемы ПЭ требует дальнейшего накопления материала и более тщательного исследования плацент. Важным разделом работы А.С. Акатъевой стала представленная схема патогенеза раннего и позднего варианта ПЭ, где четко видна очевидная временная разница и качественные, а также количественные отличия степени ремоделирования спиральных и радиальных артерий, а также маркеров ангиогенеза и других. Среди многих иммуногистохимических маркеров, использованных в данной работе, наиболее информативными оказались:

1) микро – РНК - фактор, осуществляющий посттранскрипционную регуляцию экспрессии генов- мишеней, в частности, инвазивного цитотрофобласта; он оказался максимально высоким при раннем варианте ПЭ в сочетании с СЗРП;

2) гладкомышечный актин, который иллюстрирует сохранность миоцитов в стенках спиральных и радиальных артерий, то есть неполную их гестационную перестройку; максимальная экспрессия этого маркера отмечена в этих артериях при ранней ЛЭ;

3) маркеры ангиогенеза, показавшие резкое снижение их экспрессии при ранней ПЭ;

4) гипоксический фактор (HIF-1 $\alpha$ ), активизирующий цитотрофобластическую инвазию, особенно, в 1-ом триместре беременности: он отсутствовал в биоптатах плацентарного ложа при ранней ПЭ и, напротив, усиливался - при поздней ПЭ.

Диссертационная работа построена по традиционному плану, изложена на 167 страницах, и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов и выводов. Работа написана хорошим литературным стилем, содержит много таблиц, многие микрофотографии дублируются соответствующими количественными графиками, что облегчает их восприятие. Список литературы содержит 151 источник, охватывает все основные публикации по данной проблеме.

Выводы основаны на большом фактическом материале, они отвечают на поставленные задачи, логично вытекают из результатов, полученных лично автором. В автореферате представлены 9 опубликованных работ, в том числе в 3 журналах, рекомендованных ВАК РФ, а также в тезисах международных конференций и съездах. Принципиальных замечаний нет.

Вопрос для дискуссии: как соотносить позднюю ПЭ с устаревшим отечественным термином - «сочетанный гестоз»?

### **Заключение**

Диссертация А.С. Акатъевой является завершенной научно-квалификационной работой, в котором на основании самостоятельно проведенного

исследования автором решена актуальная задача – клинико-патогенетическое обоснование выделения двух форм преэклампсии с ранней и поздней манифестацией клинических проявлений.

Результаты диссертационного исследования имеют большое теоретическое и практическое значение для акушерства и гинекологии.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Акатьевой А.С. «Клинико-патогенетические особенности различных вариантов тяжелой преэклампсии» соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук, профессор,  
Заслуженный деятель науки РФ, рук.  
лаборатории патологии женской репродуктивной системы  
ФГБНУ «НИИ морфологии человека»

Милованов Андрей Петрович.



Адрес: Москва, 117418, ул Цюрупы, 3,

ФГБНУ НИИ МЧ, электронная почта [a\\_p\\_milovanov@mail.ru](mailto:a_p_milovanov@mail.ru) т 8. 499 129 55 01

Личную подпись А.П. Милованова заверяю.  
Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ морфологии человека», д.м.н. Л.П. Михайлова  
12 мая 2015 года

Подпись профессора А.П. Милованова  
Ученый секретарь



Михайлова Л.П.

13.05.2015