

## **Отзыв**

**официального оппонента доктора медицинских наук,  
профессора Серовой О.Ф. на диссертацию Кудрявцевой Елены  
Владимировны на тему: «Большие акушерские синдромы: патогенез,  
прогнозирование, тактика», представленной на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и  
гинекология.**

### **Актуальность избранной темы**

Тема диссертационной работы Кудрявцевой Елены Владимировны – «Большие акушерские синдромы: патогенез, прогнозирование, тактика», по-прежнему, является актуальной проблемой современного акушерства, так как данные осложнения беременности ассоциированы не только с ухудшением перинатальных исходов, но и увеличением показателей материнской смертности. Кроме этого, они детерминируют отдаленные последствия для здоровья женщин (например, увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний и даже - преждевременной смерти) и их детей (неврологические нарушения, вплоть до детского церебрального паралича, задержка психомоторного развития, нарушения зрения и слуха, бронхолегочная дисплазия).

Представленная рядом ведущих зарубежных экспертов концепция «больших акушерских синдромов» (R.Romero, G.K.di Renzo) сводится к гипотезе об общности патогенетических механизмов приводящих к развитию разных по клиническим проявлениям нозологий: преэклампсия, плацентарная недостаточность и задержка роста плода, преждевременные роды и невынашивание беременности. Суть этой гипотезы сводится к нарушениям процессов плацентации, которые в свою очередь с высокой долей вероятности имеют генетическую предрасположенность. Значительная часть диссертации

Кудрявцевой Е.В. посвящена обоснованию этого взгляда на генез «больших акушерских синдромов», поиску наиболее значимых полиморфных вариантов генов в разных генных сетях и их сочетаний.

Несмотря на многочисленные исследования в данной области, до сих пор нет единого представления об этиопатогенетических началах «больших акушерских синдромов». При этом известно, что такие состояния, как преэклампсия и плацентарная недостаточность имеют длительную доклиническую стадию, поэтому при своевременной их предикции возможно проведение профилактических мероприятий. Выполненная автором научная работа направлена на установление возможных маркеров, которые могут повлиять на риск осложненного течения гестации, и оценку их диагностической значимости. Известно, что после того, как наличие «больших акушерских синдромов» клинически установлено, их лечение не эффективно. Поэтому лишь максимально раннее прогнозирование нарушений в течении гестации дает надежду на эффективность проводимых профилактических мероприятий. Этой задаче и посвящена значительная часть диссертационной работы Кудрявцевой Е.В.

**Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций.** Объем исследуемой выборки является достаточным для получения достоверных данных. Работа выполнена в 5 этапов: на 1 этапе обследовано 379 пациенток, имевших клинические проявления, обсуждаемой патологии; на 2 этапе, посвященном эффективности неинвазивного пренатального тестирования, в обследование включено 27845 пациенток, из которых 288 были подвергнуты более углубленному обследованию на 3 этапе; на 4 этапе в исследуемую группу составили 1253 пациентки. 5 этап работы был посвящен разработке прогностических моделей «больших акушерских синдромов» с учетом всех полученных данных.

Используемые методы исследования, в частности неинвазивное пренатальное тестирование, хромосомный микроматричный анализ,

молекулярно-генетические исследования современны и высоко информативны.

Выводы и практические рекомендации соответствуют целям и задачам, представленным в диссертации.

**Научная новизна.** Автором были обоснованы представления о «больших акушерских синдромах», как о мультифакториальной патологии, развивающейся вследствие определенной генетической предрасположенности, а также факторов внешней и внутренней среды, таких как никотинозависимость, соматическая патология, антропометрические показатели и другие.

В результате диссертационной работы «Большие акушерские синдромы»: патогенез, прогнозирование, тактика» расширены представления о механизмах развития патологии беременности.

На основании эпидемиологических данных автором впервые проанализирована эффективность неинвазивного пренатального ДНК-скрининга в популяции нашей страны и продемонстрировано, что данное исследование в перспективе может применяться не только для оценки риска хромосомных анеуплоидий у плода, но и для прогнозирования акушерской патологии (в совокупности с другими клиническими параметрами).

Автор также впервые с применением современного диагностического инструментария исследует проблему невынашивания беременности, и доказывает, что геномные мутации у эмбриона широко распространены не только при спорадическом невынашивании, но и при повторных потерях беременности. Это позволяет по-новому взглянуть на данную проблему.

**Практическая значимость.** Автором проделана большая работа, результаты, которой имеют существенную клиническую значимость.

На основании изучения клинико-anamnestических характеристик, результатов клинических анализов, молекулярно-генетического исследования предложены прогностические модели, вошедшие в основу алгоритма ведения беременности, позволяющего начать таргетную профилактику осложнений гестации.

В результате выполненного исследования предложен модифицированный

алгоритм пренатальной диагностики врожденной и наследственной патологии плода, который позволяет увеличить ее эффективность без существенного повышения экономических затрат (учитывая целевое применение НИПС) и использование параметров биохимического скрининга не только для оценки риска хромосомной патологии у плода (трисомии 13, 18 или 21 хромосом), но и с целью прогнозирования «больших акушерских синдромов», в частности, тяжелой преэклампсии и задержки внутриутробного роста плода 2-3 степени.

Показана значимость генетического исследования abortивного материала при невынашивании беременности с применением хромосомного микроматричного анализа. При сравнении различных методов генетического анализа установлены преимущества данного метода по отношению к общепринятому цитогенетическому кариотипированию, что является серьезным основанием к более широкому его внедрению в клиническую практику.

#### **Соответствие темы и содержания диссертации научной специальности.**

Тема и содержание диссертационного исследования Кудрявцевой Е.В. «Большие акушерские синдромы»: патогенез, прогнозирование, тактика» полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к научным работам по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

**Оценка содержания работы.** Диссертация Кудрявцевой Е.В. изложена на 366 страницах, включает в себя введение, обзор научной литературы, главу «Материалы и методы исследования», 4 главы с результатами собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Рисунки и таблицы информативны, наглядны и отражают содержание работы. Работа выполнена на достаточном объеме выборки, в связи с чем статистическая достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Анализ 370 источников литературы, среди которых 112 отечественных и 258 зарубежных, позволил автору логически обосновать цель и поставленные задачи исследования.

В главе 1 (обзор научной литературы) автор отразила наиболее значимые

аспекты проблемы «больших акушерских синдромов» сложившиеся к настоящему времени, а также представила современный взгляд на этиопатогенез данной патологии.

В главе 2 (материалы и методы исследования) подробно описан дизайн исследования, критерии включения и невключения пациенток в исследуемые группы, а также критерии исключения из исследования. Описаны использованные методы исследования – общеклинические, молекулярно-генетические, функциональные, статистические. Представлена подробная клиническая характеристика исследуемых групп.

В 3-6 Главах представлены результаты собственных исследований.

Глава 3 посвящена оценке роли генетических полиморфизмов и их сочетаний в развитии акушерских осложнений. Ценным результатом данного раздела следует считать то, что автор акцентирует внимание не на отдельных генетических полиморфизмах в разных генных сетях, а на комплексной оценке их сочетаний, для чего был разработан и предложен компьютеризированный прогноз.

Глава 4 содержит исследования автора в области пренатальной диагностики с использованием неинвазивного пренатального тестирования на большой по объему популяционной выборке среди населения нашей страны. Проведено эпидемиологическое исследование, демонстрирующее высокую эффективность НИПС в выявлении наиболее типичных анеуплоидий плода. Подробно изучены диагностические возможности обычно не принимавшегося во внимание показателя «уровень фетальной фракции». Показано, что при последующем осложненном течении гестации этот показатель существенно снижается. Представлены описания клинических случаев, объясняющих ложноположительные результаты НИПС.

В главе 5 автором сравниваются генетические методы исследования (хромосомный микроматричный анализ и цитогенетическое исследование) abortивного материала при неразвивающейся беременности в 1 триместре. Показано, что оба метода исследования могут применяться в клинической

практике. Однако хромосомный микроматричный анализ имеет ряд организационных и технологических преимуществ, обосновывающих его более широкое использование в клинической практике.

В главе 6 описываются прогностические модели «больших акушерских синдромов» как обобщенного клинического проявления, так и отдельных нозологических форм, показана их высокая эффективность, предложен алгоритм ведения беременности с использованием данных прогностических моделей.

В главе «Заключение» представлена детальная интерпретация полученных автором результатов, обсуждаются некоторые дискуссионные аспекты работы, намечаются перспективы дальнейших исследований.

Сформулированы автором выводы и практические рекомендации, логично проистекают из полученных результатов научных исследований.

Общая оценка диссертационной работы Кудрявцевой Е.В. – положительная. По теме диссертации опубликовано 33 научных работы, 19 из которых – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК. Материалы диссертационной работы представлены на многочисленных конференциях и конгрессах регионального, всероссийского и международного уровня.

Автореферат диссертации соответствует всем требованиям, предъявляемым Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации.

**Замечания** – отсутствуют.

**Вопросы:**

1. Является ли наличие хромосомных аномалий у плода предиктором «больших акушерских синдромов»?
2. Проводилось ли гистологическое исследование abortивного материала при неразвивающейся беременности?

**Заключение.** Таким образом, диссертационная работа Кудрявцевой Елены Владимировны на тему «Большие акушерские синдромы»: патогенез, прогнозирование, тактика» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной проблемы в акушерстве

– патогенетическое обоснование современной концепции данной патологии, прогнозирование осложнений гестации из группы «больших акушерских синдромов» в 1 триместре беременности на основании молекулярно-генетических маркеров, результатов пренатального скрининга, клиничко-анамнестических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований для оптимизации алгоритма ведения беременности, проведения таргетной профилактики и улучшения перинатальных исходов.

Научная новизна, достоверность и объективность полученных данных, теоретическая и практическая значимость результатов исследования позволяют считать, что диссертационная работа Кудрявцевой Елены Владимировны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842), предъявляемым к докторским диссертациям, а Кудрявцева Елена Владимировна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук (14.01.01 – акушерство и гинекология), профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования Федерального медицинского биофизического центра имени А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства России

О.Ф. Серова

123098, г. Москва, ул. Живописная 46, стр. 8  
телефон: +7 (499) 190-96-92  
e-mail: [ippofmbc@mail.ru](mailto:ippofmbc@mail.ru)

Подпись профессора Серовой О.Ф.

заверяю ученый секретарь

МБУ ИНО ФМБА

к.м.н. Е.В.Голобородько