

ОТЗЫВ

официального оппонента, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника отдела научно-образовательных программ ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Президента Российского общества акушеров-гинекологов Серова Владимира Николаевича на диссертационную работу Белоусовой Веры Сергеевны «Преждевременные роды: патогенез, прогнозирование, акушерская тактика», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования

Преждевременные роды (ПР) - одна из основных проблем своевременного акушерства. Наряду с преэклампсией и плацентарной недостаточностью они составляют понятие «больших акушерских синдромов». В мире ежегодно происходит около 15 миллионов преждевременных родов, в результате на свет появляются недоношенные дети, которые являются серьёзной медико-социальной проблемой ввиду высокой перинатальной заболеваемости и смертности, а также тяжёлыми отдалёнными последствиями недоношенности. Согласно данным ВОЗ за последние 20 лет отмечается тенденция увеличения частоты ПР в мире. Осложнения ПР являются основной причиной смерти детей в возрасте до 5 лет и ежегодно это около 1 миллиона человек.

С целью снижения частоты ПР в мире, а также улучшения перинатальных и отдалённых исходов ПР, в 2015 году ВОЗ разработало ряд рекомендаций для стран «О мерах по улучшению исходов преждевременных родов». В них говорится о необходимости стимулировать проведение исследований причин преждевременных родов, а также подходов к родоразрешению при ПР и их эффективности, регулярного обновления клинических руководств по ведению беременных с ПР, а также руководств по уходу за недоношенными детьми.

Ведущие исследователи мира пытаются решить проблему ПР, однако несмотря на их усилия в мире не только не наблюдается снижения частоты ПР, а наоборот отмечается увеличение их частоты. Именно поэтому изучение проблемы преждевременного начала родовой деятельности является крайне актуальной.

В настоящее время многое сделано для снижения частоты ПР: выделены факторы риска, определены диагностические критерии ПР и препараты для проведения токолиза и профилактики респираторного дистресса синдрома (РДС) плода. Однако подход к токолитической терапии и ведению ПР существенно отличаются в разных странах мира. Это связано с недостаточно четким пониманием патогенеза ПР. Именно поэтому диссертационная работа Белоусовой В.С. посвященная изучению проблемы преждевременных родов является крайне актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

В работе Белоусовой В.С. представлен анализ состояния изучаемой проблемы по данным отечественной и мировой литературы и включает 328 источников. Автор убедительно обосновывает актуальность изучения патогенеза спонтанных ПР при исключённом инфекционном факторе как наименее изученного раздела ПР. Целью данного исследования было разработать патогенетически обоснованный подход к профилактике, ведению беременности и родоразрешению при спонтанных преждевременных родах на основании изучения механизмов их развития для снижения частоты ПР, улучшения перинатальных и отдаленных исходов ПР. Для достижения данной цели автором было сформулировано 11 задач, решение которых последовательно изложены в диссертационной работе и представлены в выводах и практических рекомендациях. Итогом данной диссертационной работы является крайне важный для практического здравоохранения результат - патогенетически обоснованный алгоритм профилактики, ведения беременности и родоразрешения женщин с ПР в анамнезе. Внедрение данного

подхода в практику родильного дома ГКБ имени С.С.Юдина г.Москвы позволили достичь прекрасных результатов: снижения частоты преждевременных родов в группе риска в 10,8 раза, снижению частоты перинатальной заболеваемости в 10,8 раз, перинатальной смертности до 0%.

Достоверность полученных результатов и научная новизна

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку в исследование было включено 1105 пациенток, из которых 341 составили группу проспективного исследования, а 764 – ретроспективного исследования. Автором впервые было изучение не просто влияние полиморфизма генов ряда цитокинов на течение беременности и родов, а также исследовано сочетания ряда полиморфизма некоторых генов на течение беременности и сроки ее прерывания. Впервые было установлено, что пациентки с наличием полиморфизмов 3 и более цитокинов являются группой риска экстремально ранних и ранних ПР.

Также в диссертационной работе впервые изучена экспрессия toll-подобных рецепторов при спонтанных ПР и исключении инфекционного фактора. Полученные результаты этого этапа исследования позволили показать, что даже при исключенном инфекционном факторе ПР являются процессом воспалительной природы. Далее автором был поставлен следующий вопрос патогенеза ПР – что же активирует данные рецепторы. Впервые был изучен апоптоз плаценты при спонтанных ПР и произведено сравнение изменений в плацентах во время беременности, при ПР и своевременных родах. Установлена высокая активность апоптоза в плаценте при спонтанных ПР. Так, в начале спонтанных ПР отмечено статистически значимое повышение маркеров апоптоза: 10-кратное повышение экспрессии инициаторной каспазы-8 (161 и 1728; $p < 0,01$) и эффекторной каспазы-3 в 2,5 раза (261 и 650; $p < 0,05$) в сравнении с экспрессией во время беременности.

Полученные данные позволили автору сделать выводы, что при спонтанных ПР происходит «стерильное» воспаление в маточно-плацентарном комплексе, сопровождающееся повышенными концентрациями провоспалительных цитокинов и простагландинов. И эти результаты позволили обосновать использование нестероидных противовоспалительных препаратов на этапе предгравидарной подготовки (аспирин), во время беременности (аспирин) и в качестве токолитика (индометацин) является патогенетически обоснованным.

Анализ перинатальных исходов ПР в зависимости от тактики родоразрешения позволил автору определить оптимальную тактику ведения ПР и рекомендовать ведение преждевременных родов через естественные родовые пути на сроках до 28 и после 31 недели гестации, а в сроках 28-30 недель 6 дней оптимальной тактикой родоразрешения считать операцию кесарева сечения и извлечение плода в целом плодном пузыре. Такой дифференцированный подход позволяет улучшить перинатальные исходы ПР прежде всего за счет снижения частоты ВЖК у недоношенных новорождённых.

Значимость для науки и практики

Исследования, начатые в работе Белоусовой В.С. представляют большой интерес для исследователей. Автором впервые был изучен вклад сочетания полиморфизма генов цитокинов в генез преждевременного начала родовой деятельности. Было достоверно показано, что у пациенток с наличием полиморфизмов нескольких цитокинов повышен риск экстремально ранних и ранних ПР. Проведение дальнейших исследований в данном направлении, изучение апоптоза плаценты, позволит разработать и внедрить в практику акушера-гинеколога новые патогенетически обоснованные препараты, которые позволят эффективно приостановить преждевременно начавшуюся родовую деятельность и пролонгировать беременность. Это приведет к снижению частоты ПР, особенно экстремально ранних и ранних и позволит

снизить частоту перинатальной заболеваемости и смертности и улучшить отдаленные исходы ПР.

Характеристика публикаций по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 45 научных работ, отражающих содержание диссертации, из них 16 статьи в журналах, входящих в международную базу цитирования Scopus и включенных в перечень ведущих периодических изданий ВАК Минобразования и науки РФ.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа Белоусовой В.С. выполнена в соответствии с требованиями ВАК РФ ГОСТ Р 7.0.11-2011. Работа построена по классическому принципу и включает в себя введение, 4 главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и их обсуждения), выводы, практические рекомендации и список литературы.

Обзор литературы написан с анализом 328 источников отечественной и мировой литературы, что показывает серьезное владение материалом данной проблемы диссертантом. Автор показывает умение анализировать материал. Обзор литературы раскрывает актуальность изучаемой проблемы и показывает неизученные и неисследованные проблемы преждевременного начала родовой деятельности.

Изучение проблемы ПР проведено автором на стыке специальностей: акушерства и гинекологии, генетики, иммунологии, что делает настоящее исследование фундаментальным, приоткрывающим сложные патогенетические механизмы ПР.

Результаты собственных исследований изложены последовательно, опираясь на поставленные задачи диссертации. Выводы четко сформулированы и соответствуют поставленным задачам исследования. Текст

диссертации написан грамотным литературным языком. Диссертационная работа изложена на 236 страницах, содержит 20 таблиц и 33 рисунка.

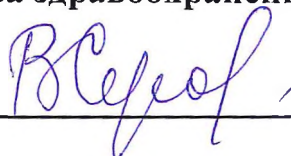
Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Белоусовой Веры Сергеевны на тему «Преждевременные роды: патогенез, прогнозирование, акушерская тактика», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология, является завершенным научно-квалификационным трудом. Данная диссертационная работа соответствует критериями, установленным требованиям п.16 «Положения о присуждении ученых степеней Университета», утверждённого приказом ректора от 31.01.2020 год №0094/Р, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Белоусова Вера Сергеевна достойна искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Отзыв составлен для предоставления в диссертационный совет ДСУ208.001.03 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

**Официальный оппонент
академик РАН, д.м.н. (14.01.01- Акушерство и гинекология),
профессор, главный научный
сотрудник отдела научно-образовательных
программ ФГБУ «НМИЦ акушерства,
гинекологии и перинатологии
имени академика В.И.Кулакова»
Министерства здравоохранения РФ**



Серов Владимир Николаевич

«07» июля 2021г

Подпись академика РАН, д.м.н. Серова В.Н. «заверяю»

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ акушерства,
гинекологии и перинатологии
имени академика В.И.Кулакова»,
кандидат медицинских наук



С.В. Павлович
Павлович С.В.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Телефон: +7(495) 531 44 44

Email: rsmu@rsmu.ru

Сайт: <https://ncagp.ru>