

**«Утверждаю»**  
**Директор государственного бюджетного**  
**учреждения здравоохранения**  
**Московской области Московский областной**  
**научно-исследовательский институт**  
**акушерства и гинекологии,**  
**доктор медицинских наук, профессор,**  
**Заслуженный врач Российской Федерации**



В.А.Петрухин

08 \_\_\_\_\_ 2021г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ**

**государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии о научно-практической значимости диссертационной работы 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 в диссертационный совет ДСУ 208.001.03**

#### **Актуальность темы исследования**

Преждевременные роды (ПР) остаются одной из самых актуальных проблем современного акушерства. Частота ПР в мире составляет около 11%. Ежегодно в мире рождается около 15 миллионов недоношенных детей. В РФ каждый год на свет появляется около 100 тысяч преждевременно рожденных. Согласно данным ВОЗ за последние 20 лет отмечается тенденция увеличения частоты ПР в мире, а осложнения ПР являются основной причиной смерти детей в возрасте до 5 лет.

Перинатальная и детская заболеваемость среди недоношенных также очень высоки. Недоношенные дети часто имеют инвалидность, связанную с ДЦП, потерей слуха и/или зрения, нарушениями когнитивного развития. В

последующем при обучении эти дети имеют серьезные трудности с освоением материала, что требует специализированного обучения. Поэтому снижение частоты преждевременных родов является крайне актуальной задачей современного здравоохранения.

В настоящее время многое сделано для снижения частоты ПР. Выделены факторы риска, установлены диагностические критерии ПР, определены препараты, рекомендованные для проведения токолиза и профилактики респираторного дистресса синдрома плода. Однако подход к токолитической терапии и ведению ПР существенно отличаются в разных странах мира. Кроме того, большинство препаратов, рекомендованных для проведения токолиза, действуют уже на конечное звено патогенеза ПР – на маточные сокращения и потому, к сожалению, не всегда оказываются эффективными. Тактика ведения преждевременных родов также является дискуссионным вопросом. Среди акушеров-гинекологов нет единого мнения о том, какой метод родоразрешения оптимален в случае преждевременного начала родовой деятельности – кесарево сечение или роды через естественные родовые пути.

Поэтому изучение патогенеза спонтанных ПР, патогенетическое обоснование выбора токолитической терапии и тактики родоразрешения при ПР, представленные в диссертационной работе Белоусовой В.С., являются крайне актуальным в настоящее время.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей наук и народного хозяйства**

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 преждевременных родах и их эффективности, регулярного обновления

клинических руководств по ведению беременных с ПР. Кроме того, снижение частоты перинатальной и детской заболеваемости и смертности является первоочередной задачей здравоохранения любого государства.

Исследования, выполненные Белоусовой В.С., направлены именно на решение этих крайне важных задач: снижения частоты ПР, пролонгирования беременности и оптимизации тактики родоразрешения недоношенных детей с целью улучшения перинатальных и отдаленных исходов ПР.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов**

Диссертационная работа Белоусовой В.С. характеризуется несомненной новизной и фундаментальностью проведенных исследований. Автором впервые проведено изучение патогенеза спонтанных преждевременных родов с применением генетических и иммунологических методов исследования. Впервые изучено влияние сочетания полиморфизмов генов цитокинов *TNF- $\alpha$* , *IL-1 $\beta$* , *IL-1Ra*, *IL-4* на течение беременности и сроки ее прерывания.

Впервые изучена экспрессия ряда toll-подобных рецепторов (TLR2, TLR4 и TLR 9) эпителием шейки матки при спонтанных ПР и определено значение toll-подобных рецепторов в механизме активной выработки провоспалительных цитокинов в маточно-плацентарном комплексе при спонтанных ПР.

Впервые исследован апоптоз в плаценте во время беременности, в начале и в исходе преждевременных и своевременных родов на основании изучения экспрессии генов основных маркеров апоптоза (каспаза-8, каспаза-3 и XIAP).

Проведенные исследования позволили установить основные звенья патогенеза спонтанных ПР и разработать алгоритма предгравидарной подготовки, профилактики, ведения беременности и тактики родоразрешения женщин группы риска ПР.

## **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

В исследование Белоусовой В.С было включено 1105 пациенток, что обусловило достоверность полученных результатов. Статистическая обработка результатов произведена с использованием компьютерных статистических программ BioStat и SPSS Statistics, а также программы Excel.

Для количественных данных, имеющих нормальное распределение, были рассчитаны среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD), которые представлены в формате M(SD). Качественные показатели представлены в абсолютных (n) и/или в относительных (%) величинах. Для анализа качественных показателей использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. Основой статистической обработки данных был  $\chi^2$  – анализ четырехпольных таблиц распределения в основной и контрольной группах. Помимо достоверности различия частот, вычисляли отношение рисков (RR), с расчетом 95% доверительного интервала (95%CI).

Экспрессию генов оценивали в относительных единицах (OE). При описании показателей использовали медианы (Me) и квартили Q1 и Q3 в формате Me (Q1;Q3). Для оценки статистической достоверности различий экспрессии генов в исследуемых группах использовали непараметрический критерий Манна – Уитни.

Статистически значимым считались различия при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## **Значимость полученных результатов для наук и практики**

Исследование звеньев патогенеза спонтанных ПР, проведенное в работе Белоусовой В.С., является крайне значимым для понимания механизма

спонтанного преждевременного начала родовой деятельности. Понимание причин и механизмов ПР позволило автору разработать алгоритм предгравидарной подготовки женщины группы риска экстремально ранних и ранних ПР, проводить профилактику ПР, а в случае развития преждевременной родовой деятельности определить оптимальную тактику их ведения, выбирая патогенетически обоснованную терапию. Внедрение патогенетически обоснованного подхода к предгравидарной подготовке, профилактике, ведению беременности, выбору токолитического препарата у женщин группы риска ПР позволило снизить частоту преждевременных родов в 10,8 раз (с 100% до 9,3%;  $p < 0,05$ ), в том числе экстремально ранних и ранних ПР до 0%, перинатальную заболеваемость в 10,8 раз (с 100% до 9,3%;  $p < 0,05$ ), а перинатальную смертность с 395‰ до 0% ( $p < 0,05$ ).

Полученные данные позволяют говорить о высокой практической значимости результатов, представленных в диссертационной работе Белоусовой В.С.

### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в выборе направления исследования, разработке дизайна, определении целей и задач исследования, лично провел все случаи ведения беременных с угрожающими преждевременными родами в условиях стационара, 76% преждевременных родов и всех беременных, включенных в контрольную группу. Автором осуществлялись забор, подготовка, хранение биологического материала для проведения всех видов исследований. Статистическая обработка полученных данных проведена автором лично, анализ полученных результатов проведен самостоятельно.

### **Внедрение результатов диссертации в практику**

Материалы диссертационной работы Белоусовой В.С. и разработанные на их основании рекомендации по тактике ведения и родоразрешения при преждевременных родах внедрены в практическую работу перинатального центра ГБУЗ Городская клиническая больница имени С.С. Юдина г. Москвы. Использование предложенного автором алгоритма предгравидарной подготовки и ведения беременности и родов у женщин с ПР в анамнезе, позволило значительно улучшить материнские и перинатальные исходы в данной группе риска.

### **Характеристика публикаций автора**

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 Минобрнауки России.

### **Оценка содержания диссертации и ее завершенности**

Диссертационная работа Белоусовой В.С. выполнена на высоком современном уровне. Проведённые исследования звеньев патогенеза ПР выполнены на стыке специальностей: акушерства и гинекологии, генетики, иммунологии, что позволило разносторонне изучить патогенетические механизмы преждевременного начала родовой деятельности. Работа выполнена на масштабном клиническом материале: 341 пациентка проспективного исследования и 764 – ретроспективной группы.

Полученные результаты лабораторных исследований позволили автору не только понять причину преждевременного начала спонтанной родовой деятельности. Проведенные исследования имели важнейшее клиническое значение. На основании полученных данных о патогенезе ПР автор обосновал

выбор токолитической терапии, применение предгравидарной подготовки женщин группы риска экстремально ранних и ранних ПР, а также тактики ведения ПР. Очень важным клиническим итогом работы явился разработанный алгоритм ведения беременности и родов у женщин с ПР в анамнезе, что позволили в данной группе высокого риска снизить частоту ПР в 10,8 раза и перинатальную смертность до 0.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работа изложена на 236 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель включает 328 источников: 39 отечественных и 289 зарубежных. Текст иллюстрирован 20 таблицами и 33 рисунками. Принципиальных замечаний к работе нет. Имеются единичные стилистические ошибки и опечатки, не снижающие ее значимость. Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

### **Рекомендации по использованию материалов в образовательных целях**

Материалы диссертационной работы Белоусовой В.С. и разработанные на их основании рекомендации по тактике ведения и родоразрешения при преждевременных родах внедрены в учебный процесс на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии Института Клинической Медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) в виде лекций и учебно-методических пособий для студентов и клинических ординаторов. Они могут быть также рекомендованы для использования для обучения ординаторов и врачей акушеров-гинекологов.

## **Заключение**

Диссертационная работы 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 самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, которая ставит своей целью решение важнейшей проблемы современного акушерства – проблемы преждевременных родов.

По актуальности решаемых проблем, новизне и объему выполненных исследований, научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций диссертация полностью соответствует требованиям пункта 15 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденным приказом ректора Сеченовского университета от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор, Белоусова В.С., заслуживает искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.



Настоящий отзыв и диссертационная работа Белоусовой Веры Сергеевны обсуждены и одобрены на заседании ГБУЗ МО «Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии».

Протокол № 27 от «07» июля 2021 г.

Рецензент:

руководитель акушерского обсервационного отделения

ГБУЗ МО МОНИИАГ

доктор медицинских наук



С.В.Новикова

подпись д.м.н. Новиковой Светланы Викторовны, заверяю

ученый секретарь

ГБУЗ МО МОНИИАГ

доктор медицинских наук



И.Г.Никольская

Государственное бюджетное учреждение

здравоохранения Московской области Московский областной

научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии

Адрес организации: 101000 г. Москва, ул.Покровка, д.22а

Телефон: +7(495) 011-0042

Электронный адрес: [guzmoniiag@gmail.com](mailto:guzmoniiag@gmail.com)

Официальный сайт: [moniiag.ru](http://moniiag.ru)