

## ОТЗЫВ

**на автореферат 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**

Диссертационное исследование Белоусовой В.С. посвящено актуальной проблеме акушерства – преждевременным родам (ПР), которые наряду с преэклампсией и плацентарной недостаточностью, входят в состав «больших акушерских синдромов» (Great Obstetrical Syndromes), внедренных для переосмысления концепции акушерских заболеваний. Несмотря на выделение в настоящее время четких факторов риска ПР, диагностических критериев и наличие большого выбора препаратов для осуществления токолиза, частота ПР в мире составляет около 11%, а перинатальная смертность на сроках до 28 недель беременности – 380‰. Также крайне высокими среди недоношенных детей остаются перинатальная и детская заболеваемость. Известно, что основными причинами преждевременного прерывания беременности являются: преждевременное излитие околоплодных вод (20-30%), тяжелые состояния материи или плода (20-30%), а также спонтанное начало родовой деятельности (40-50%), изучение генеза которого представляет научную новизну и является целью настоящего исследования.

Автором впервые установлено, что полиморфизмы генов цитокинов *IL-1β -3953C/T*, *IL-1Ra VNTR* (интрон 2) и *IL-4 VNTR* (интрон 3) являются факторами риска ПР, а их сочетание – ранних и экстремально ранних ПР. Впервые определено значение toll-подобных рецепторов в механизме запуска активной выработки провоспалительных цитокинов в маточно-плацентарном комплексе при спонтанных ПР, триггерным механизмом которых является преждевременный апоптоз клеток плаценты.

Проведенное автором исследование экспрессии генов toll-подобных рецепторов эпителием слизистой цервикального канала – TLR2, TLR4 и TLR9 – при нормально протекающей беременности и при угрожающих спонтанных ПР показало, что при угрожающих ПР происходит повышение экспрессии генов поверхностных рецепторов, в особенности TLR2 и TLR4. На основании

полученной высокой экспрессии данных генов, учитывая, что критерием исключения из исследования являлся инфекционный фактор, автор сделал вывод о том, что при спонтанных угрожающих ПР имело место, так называемое, «стерильное воспаление». Автор предположил, что важнейшим патогенетическим механизмом, запускающим процесс активации toll-подобных рецепторов с повышением продукции цитокинов, простагландинов и развитием «стерильного воспаления», является не что иное, как преждевременный апоптоз клеток плаценты, и оказался прав. Если на протяжении беременности в плаценте выявилась достаточно низкая экспрессия генов-активаторов апоптоза (каспазы-3 и -8) и высокая экспрессия гена-ингибитора апоптоза (XIAP), то при развитии преждевременной родовой деятельности была обнаружена обратная ситуация: наблюдалась высокая экспрессия генов-активаторов и низкая экспрессия гена-ингибитора апоптоза.

До настоящего времени среди акушеров-гинекологов не существовало единого мнения об оптимальном методе родоразрешения в условиях преждевременных родов. Эту задачу автор решил при помощи анализа перинатальных исходов в зависимости от срока и метода родоразрешения. Проведенное Белоусовой В.С. ретроспективное исследование показало, что у детей, родившихся до 28 и после 31 недели гестации, частота ВЖК и СДР не зависит от способа родоразрешения, поэтому в данных сроках целесообразно ведение родов через естественные родовые пути. В период с 28 до 31 недели беременности частота выявления СДР не зависела от способа родоразрешения, а частота ВЖК была в 2,5 раза выше у детей, родившихся через естественные родовые пути, что предполагает в качестве оптимального способа родоразрешения – кесарево сечение.

На основании доказанного провоспалительного генеза преждевременных родов автором разработан алгоритм ведения пациенток высокого риска преждевременных родов, который включал санацию очагов хронической инфекции, назначение аспирина в дозе 100 мг ежедневно, препаратов прогестерона интравагинально с момента установления факта маточной беременности. Также автором патогенетически обоснован и рекомендован токолиз индометацином по схеме, что в большинстве наблюдений позволило пролонгировать беременность до доношенного срока, а внедрение разработанного алгоритма привело к снижению частоты ПР в 10,8 раз, а также к улучшению перинатальных и отдаленных исходов преждевременных родов.

Значительный объем клинического материала и использование современных средств статистического анализа не вызывает сомнений в достоверности полученных результатов. В работе были проанализированы данные 1105 пациенток, из которых 341 составили группу проспективного исследования и 764 – ретроспективного исследования. Полученные результаты представлены в 45 печатных работах, среди которых 16 – опубликованы в журналах, входящих в наукометрическую базу Scopus 6 – в журналах, рекомендованных ВАК, а 23 – в материалах Международных, Европейских и Всероссийских конгрессов и форумов. В представленном материале прослеживается широкая эрудиция автора, глубокое понимание методов клинического, лабораторного и системного анализа. Данная работа представляет несомненную теоретическую и практическую ценность. В автореферате представлено основное содержание всех проведенных исследований. Структура и логика изложения выглядят достаточно обоснованными. Выводы в полной мере соответствуют поставленным цели и задачам.

Автореферат написан логично, доказательно, ясным научным языком, состоит из введения, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка печатных работ и условных сокращений, иллюстрирован 1 таблицей и 7 рисунками.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата диссертационной работы Белоусовой Веры Сергеевны нет.

Таким образом, диссертационная работа Белоусовой Веры Сергеевны на тему «Преждевременные роды: патогенез, прогнозирование, акушерская тактика» является законченной научно-квалификационной работой, имеющей важное медицинское и социальное значение, в которой решена актуальная научная и практическая проблема – разработан патогенетически обоснованный подход к профилактике, ведению беременности у пациенток группы риска преждевременных родов, выбору токолитической терапии, а также срокам и методам родоразрешения в рамках снижения перинатальной заболеваемости и смертности среди недоношенных детей, что 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), утвержденного приказом

ректора от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к диссертациям, а ее автор 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, заместитель директора института акушерства  
ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр акушерства,  
гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»  
Минздрава РФ, руководитель 2-го родильного  
отделения ФГБУ НМИЦ акушерства,  
гинекологии и перинатологии  
имени академика В.И. Кулакова»  
Минздрава РФ

О.Г.Пекарев

Подпись д.м.н., профессора О.Г.Пекарева «заверяю»  
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ акушерства,  
гинекологии и перинатологии  
имени академика В.И.Кулакова»,  
кандидат медицинских наук



С.В.Павлович

«15» 09 2021г