

ОТЗЫВ

официального оппонента, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Курцера Марка Аркадьевича 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) остаются одной из самых актуальных проблем современного акушерства. Частота ПР в мире составляет около 11% с колебаниями от 5% в некоторых странах Европы до 18% в Африке. В России ежегодно рождает около 100 тысяч недоношенных детей. Недоношенные дети являются серьезной медико-социальной проблемой для любой страны. Среди недоношенных новорожденных очень высока перинатальная смертность, которая на сроках до 28 недель беременности достигает 380%. Эти дети требуют серьезной медицинской помощи с первых мгновений своей жизни. В детском возрасте у них чаще встречаются инфекционные заболевания, патология дыхательной системы, астма, неврологические и/или психические проблемы (детский церебральный паралич, нарушения зрения, слуха, поведенческие расстройства) в сравнении с доношенными детьми. В последующем эти дети испытывают сложности с обучением в школе, социальной адаптацией.

Изучение патогенеза ПР позволяет не только понять механизм начала как своевременной, так и преждевременной родовой деятельности, но и проводить патогенетически обоснованную профилактику и терапию ПР.

Около 40% ПР являются спонтанными, и именно патогенез спонтанного преждевременного начала родовой деятельности представляет огромный интерес для изучения. Многие ученые едины во мнении, что спонтанные ПР являются процессом воспалительной этиологии. Поэтому изучение механизмов активации воспалительной реакции в маточно-плацентарном комплексе при исключенной инфекции является крайне актуальным и интересным.

Многочисленные исследования показали важнейшую роль цитокинов во время беременности. Их роль в генезе ПР в настоящее время не вызывает сомнений. Механизм повышенной выработки провоспалительных цитокинов в маточно-плацентарном комплексе понятен и связан с активацией toll-подобных рецепторов инфекционным агентов. Однако остается вопрос, почему при отсутствии инфекции мы также наблюдаем повышенную продукцию провоспалительных цитокинов в маточно-плацентарном комплексе? Автором для исследования выбрана одна из вероятных причин этой повышенной продукции цитокинов - генетически детерминированная склонность к повышенной выработке провоспалительных цитокинов в результате полиморфизма их генов, а также впервые исследованы комбинации полиморфизмов генов сразу нескольких цитокинов и влияние этих комбинаций на частоту и срок прерывания беременности.

ПР являются одним из ключевых синдромов, входящих в так называемые «большие акушерские синдромы», наряду с преэклампсией, плацентарной недостаточностью. Общим для них является то, что они имеют множественную этиологию, длительный доклинический период, адаптивный характер, вовлечение плода и являются результатом сложных взаимодействий между геномом матери и плода и окружающей средой. Именно поэтому изучение процессов, происходящих в плаценте при «больших акушерских синдромах», является крайне актуальным направлением в исследованиях на сегодняшний день.

Кроме того, среди акушеров-гинекологов нет единого мнения об оптимальной тактике родоразрешения при ПР. Поэтому изучение этого вопроса в диссертации Белоусовой В.С. имеет важное клиническое значение.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Критический анализ мировой и отечественной литературы по вопросу преждевременных родов, позволили автору четко сформулировать цели своего исследования. Для достижения поставленных целей были сформулированы 11 задач. Для их решения автором использованы и применены самые современные методы изучения патогенеза – генетические и иммунологические методы исследования, помимо общепринятых общеклинических и инструментальных. Изучение патогенеза ПР проведено по трем направлениям проспективного исследования:

- изучение полиморфизма генов цитокинов у женщин с ПР (основная группа, n=66) и с неосложненными своевременными родами (контрольная группа, n= 42);
- оценки экспрессии генов toll-подобных рецепторов эпителием цервикального канала при угрожающих спонтанных ПР (основная группа, n=42) и при нормально протекающей беременности (контрольная группа, n=32);
- исследование апоптоза плаценты при спонтанных ПР (основная группа, n=86) и при своевременных неосложненных родах (контрольная группа, n=73).

С целью анализа перинатальных исходов и определения оптимальной тактики родоразрешения при ПР проведено ретроспективное исследование 764 историй одноплодных беременностей и родов, закончившихся на сроке 22-36 недель и 6 дней.

В работе Белоусовой В.С. было показано, что полиморфизм генов цитокина *IL-1β* -3953C/T, *IL-1Ra VNTR* (интрон 2) и *IL-4 VNTR* (интрон 3), являются факторами риска спонтанных преждевременных родов, а сочетание полиморфизмов генов нескольких цитокинов - факторам риска экстремально ранних и ранних ПР. Автором установлено, что повышенная экспрессия генов toll-подобных рецепторов (в частности TLR2 и TLR4) эпителием цервикального канала при спонтанных ПР при исключении инфекционного фактора свидетельствует о реализации «стерильного» воспаления в маточно-плацентарном комплексе. Также выявлена высокая активность апоптоза в плаценте при спонтанных ПР, что проявлялось повышением экспрессии генов каспаз (инициаторной каспазы-8 и эффекторной каспазы-3).

Достаточный материал (1105 пациенток), современный комплекс исследований, четкая статистическая обработка результатов позволили автору сделать аргументированный вывод и представить основные звенья патогенеза спонтанных ПР. На основании полученных данных Белоусова В.С. разработала алгоритм предгравидарной подготовки, ведения беременности и родов у женщин с преждевременными родами в анамнезе. Внедрение данного алгоритма в работу перинатального центра ГКБ имени С.С.Юдина, позволило достичь значительного улучшения перинатальных исходов в этой группе пациенток и снизить перинатальную заболеваемость в 10,8 раз, а перинатальную смертность до 0.

Достоверность полученных результатов

Работа выполнена в соответствии с дизайном исследования. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку в исследование Белоусовой В.С. вошли 1105 пациенток с преждевременными родами, 764 из которых составили группу ретроспективного, а 341 – группу проспективного исследования, что позволяет говорить о высокой степени достоверности полученных результатов. Для статистического анализа применялись компьютерные статистические программы BioStat и SPSS Statistics, также

программу Excel. Статистически значим считались различия значимости $p < 0,05$.

Научная новизна

Автором впервые проведено комплексное изучение основных звеньев патогенеза спонтанных преждевременных родов при исключении инфекционного фактора и разработан алгоритм предгравидарной подготовки, профилактики, ведения беременности и тактики родоразрешения женщин группы риска ПР.

Впервые выявлено, сочетание полиморфизмов генов нескольких цитокинов статистически значимо повышает риск ПР, особенно ранних и экстремально ранних ПР. Впервые изучена экспрессия ряда toll-подобных рецепторов (TLR2, TLR4 и TLR 9) эпителием шейки матки при спонтанных ПР при исключении инфекции и определено ее значение в патогенезе преждевременных родов. Определено значение toll-подобных рецепторов в механизме запуска 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) и установлен триггерный механизм для преждевременной родовой деятельности.

Значимость для науки и практики

В работе Белоусовой В.С. впервые был изучен вклад сочетания полиморфизма генов цитокинов в генез преждевременного начала родовой деятельности. Было убедительно показано, что пациентки с наличием 3 и более полиморфных вариантов являются группой высокого риска экстремально ранних и ранних ПР. Данное исследование открывает новые возможности для изучения других сочетаний полиморфизмов генов

цитокинов и их вклад в развитие не только ПР, но и других патологических состояний воспалительной этиологии.

Автором впервые изучен апоптоз в плаценте при своевременных и преждевременных родах. Выявлено, что при ПР активность апоптотических изменений в плаценте в несколько раз выше, чем при физиологически протекающей беременности. Данное исследование приоткрыло новое направление в изучении патогенез родовой деятельности, как своевременной, так и преждевременной.

В результате проведенных исследований автором предложена схема патогенеза спонтанных ПР при исключении инфекционного фактора.

На основании полученных данных о патогенез ПР, анализе перинатальных исходов ПР в зависимости от метода родоразрешения, автором предложен алгоритм ведения беременности и родов у пациенток группы риска ПР. Данный алгоритм был внедрен в практику в перинатальном центре при ГБУЗ ГКБ имени С.С.Юдина. 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% ($p < 0,05$).

Характеристика публикаций по теме диссертации

Содержание диссертационной работы Белоусовой В.С. отражено в 45 печатных работах, из которых 22 опубликовано в журналах рецензируемых ВАК и базе Scopus.

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, включает в себя введение, 4 главы, выводы, практические рекомендации и список литературы. Для достижения поставленной цели данной диссертационной работы автором четко сформулировано 11 задач. Все они последовательно решены в ходе диссертационного исследования и их результаты нашли отражение в 12 выводах.

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

Диссертация соответствует требованиям п.19 Положения о присуждении ученых степеней Университета, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Заключение

Диссертационная работа 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, является законченным научно-квалификационным исследованием. Результаты проведенного изучения патогенетических механизмов спонтанных ПР, а также перинатальных исходов в зависимости от тактики ведения ПР позволили автору разработать и внедрить в практическое здравоохранение алгоритм ведения ПР и тем самым улучшить материнские и перинатальные исходы у группы риска ПР. 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, заведующий кафедрой
акушерства и гинекологии педиатрического факультета
ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации**


_____ Курцер Марк Аркадьевич

«02» 09 2021г

Подпись академика РАН, д.м.н. Курцера М.А.. «заверяю»

Ученый секретарь ФГАОУ ВО
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И.Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
кандидат медицинских наук


_____ Демина О.М.

Контактная информация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
Телефон: +7 (495) 434-03-29, +7 (495) 434-61-29
Email: rsmu@rsmu.ru
Сайт: <https://rsmu.ru/>