

были зафиксированы тяжелые случаи заболевания и летальные исходы при гриппе A(H1N1)pdm09, стал Забайкальский край. С первых дней эпидемии стало очевидно, что группу высокого риска тяжелого течения гриппа представляют беременные женщины. В этот период заболела каждая четвертая беременная женщина - 27,9%. Практически у каждой десятой беременной инфекционное заболевание осложнилось вирусно-бактериальной пневмонией – 9,4 %, из них в состоянии крайней степени тяжести находились 8,9 % пациенток, летальность от гриппа среди беременных составила 0,12 %, в общей популяции 0,05 %. Важность исследования обусловлена тем, что вирус A(H1N1)pdm09 продолжает циркулировать по настоящее время, вызывая тяжелые случаи заболевания со смертельными исходами (Малеев В.В. и др., 2013; Карпова Л.С. и др., 2015; Бурцева Е.И. и др., 2016). В связи с этим чрезвычайную актуальность приобретает системный анализ проблем, связанных с гриппом A(H1N1)pdm09 у беременных: особенностей клинической картины, акушерских и перинатальных исходов, профилактики и лечения гриппа, а также поиск факторов риска тяжелого течения у «едва не умерших» от гриппа и его осложнений беременных, которые позволили бы своевременно проводить необходимые лечебные мероприятия. Немаловажным является анализ полиморфизмов генов-кандидатов тромбофилий и гена *HLA DRB1**, который позволяет расширить возможности индивидуального прогнозирования риска тяжелого течения гриппа у беременных.

Таким образом, актуальность темы, выбранной автором в качестве направления научного исследования, не вызывает сомнений, поскольку в настоящее время идет активный поиск предикторов, позволяющих выделить группы риска по тяжелому течению гриппа для проведения своевременных профилактических и лечебных мероприятий при гриппе A(H1N1)pdm09 у беременных.

Цель диссертационного исследования Д.А. Тарбаевой – установить особенности акушерских и перинатальных исходов у беременных с гриппом

A(H1N1)pdm09 и определить прогностические критерии развития тяжелых форм гриппа A(H1N1)pdm09.

Указанная цель и определила 9 задач исследования, которые конкретны и логически вытекают из поставленной цели работы и последовательны.

Исходя из изложенного, проблема, разрабатываемая Д.А. Тарбаевой, посвящена актуальной медико-социальной проблеме, имеет важное значение для практического акушерства и представляется нам актуальной и значимой в теоретическом, практическом и медико-социальном аспектах.

Связь выполненной работы с планами отраслей науки

Диссертация «Беременность и роды при гриппе A(H1N1)pdm09: клиничко-эпидемиологическое исследование в Забайкальском крае», соответствует специальности 14.01.01. – акушерство и гинекология. Работа проведена в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Новизна исследования, полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна данного диссертационного исследования неоспорима и заключается в том, что автором впервые охарактеризованы особенности клинической картины гриппа A(H1N1)pdm09 и его осложнений у беременных женщин. Выделены группы риска среди беременных по осложненному течению гриппа. Автором показано, что тяжелое течение гриппа A(H1N1)pdm09 у беременных ассоциировано с развитием плацентарных нарушений, хронической гипоксии плода, гестационной анемии, маловодия, преждевременных родов, острого дистресса плода в родах, послеродовых геморрагических осложнений и эндометрита.

Впервые установлено, что дети, рожденные от матерей, перенесших грипп A(H1N1)pdm09, относятся к группе риска по осложненному течению постнатальной адаптации и перинатальной заболеваемости. Высокая частота заболевания гриппом среди беременных, повышенный риск акушерских и перинатальных осложнений после перенесенного гриппа A(H1N1)pdm09 определили значимость своевременных профилактических и лечебных мероприятий.

Впервые проведен глубокий анализ материнской смертности и случаев, едва не закончившихся летальным исходом (near miss) при гриппе A(H1N1)pdm2009. Установлены факторы материнской смертности при гриппе A(H1N1)pdm09: позднее обращение за медицинской помощью и позднее начало этиотропной терапии, госпитализацию в профильный стационар спустя 5 сут от начала заболевания, отсутствие химиопрофилактики, отягощенный преморбидный фон. Выявлены конфаундеры тяжелого течения гриппа у беременных, переживших критические состояния: отсутствие профилактических мероприятий, второй и третий триместр гестации, избыточная масса тела и ожирение, курение, сопутствующие заболевания органов дыхания, наличие инфекций, передающихся половым путем.

Приоритетными являются данные об ассоциации носительства генотипов *DRB1*07*15*, *PAI-1:675 4G/4G* и *F7:10976 G/A* с высоким риском тяжелого течения гриппа A(H1N1)pdm09 при беременности.

Доказана взаимосвязь геморрагических осложнений при тяжелом гриппе A(H1N1)pdm09 с носительством *F7:10976 G/A* и генотипа *PAI-1:675 4G/4G*.

Впервые предложены математические модели, разработанные на основе логистического регрессионного анализа, для индивидуального прогнозирования риска тяжелого течения гриппа A(H1N1)pdm09 у беременных.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обусловлена корректным и достаточно трудоёмким дизайном исследования, с применением современных

статистических методов. Автором проведено когортное проспективное и ретроспективное, сравнительное на параллельных группах беременных и детей исследование и проводилось в 4 этапа: 1 этап – изучение клинико-лабораторных особенностей течения гриппа A(H1N1)pdm09 у 394 беременных; 2 этап – ретроспективно изучены случаи материнской смертности и факторы риска тяжелого течения пандемического гриппа A(H1N1)pdm09, случаев, едва не закончившихся летальным исходом («near miss»); 3 этап – проспективный анализ клинического течения беременности, родов и послеродового периода в зависимости от степени тяжести гриппа и срока гестации, на котором был перенесен грипп, течения раннего неонатального периода у новорожденных. На 4 этапе проведено типирование полиморфизма генов 8 факторов свертывания крови и полиморфизма гена *DRB1* системы HLA.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций обоснована, во-первых, достаточным объемом выборки исследуемых групп; во-вторых, выбранные диссертантом клинические и лабораторные методы исследования современны и полностью соответствуют поставленным задачам; в-третьих, автором использованы адекватные характеру распределения изучаемых признаков современные методы статистического анализа, которые выполнены с помощью сертифицированных компьютерных программ.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

В диссертационной работе раскрыты особенности клинической картины гриппа A(H1N1)pdm09 у беременных и определены критерии тяжелых форм заболевания, оценка которых возможна с момента обращения за медицинской помощью и поступления в стационар, со стратификацией групп риска среди беременных по осложненному течению гриппа. Предложены мероприятия для снижения материнской смертности и уменьшения числа случаев тяжелых форм гриппа у беременных: вакцинация женщин от гриппа со II триместра или на

этапе прегравидарной подготовки, медикаментозная профилактика в очаге эпидемии, раннее начало этиотропной терапии и своевременная госпитализация беременных со среднетяжелыми и тяжелыми формами гриппа.

С целью улучшения исходов лечения и родоразрешения беременных с осложненными формами гриппа целесообразно госпитализировать их в многопрофильные больницы на специально созданные акушерские койки, ведение пациенток осуществлять согласно Клиническому протоколу по лечению гриппа и его осложнений у беременных.

Важными с практической точки зрения являются сведения о распространенности полиморфизма гена *DRB1* системы HLA и генов-кандидатов нарушений гемостаза у беременных с гриппом, которые позволяют определять категории лиц с высоким риском развития тяжелых форм гриппа до его манифестации.

Приоритетными прогностическими критериями в оценке риска тяжелого течения гриппа A(H1N1)pdm09 у беременных являются срок гестации на момент манифестации гриппа, индекс массы тела, заболевания сердечно-сосудистой системы, профилактические мероприятия, а также полиморфизмы *F7:10976G/A*, *PAI-1:675 4G/4G* и аллели *15, *04, *03, *01, *07, *08, *11, *13 гена *DRB1*. Предложенные модели прогнозирования тяжелого течения гриппа у беременных позволят усовершенствовать тактику ведения беременных с гриппом на ранних сроках заболевания, а также выявление лиц с наибольшим риском развития неблагоприятных исходов заболевания в межэпидемический период.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов
диссертационной работы в других научных и образовательных
учреждениях**

Данное исследование имеет практическую направленность и выполнено на большом клиническом материале. Целесообразно внедрение полученных

результатов в лечебную практику акушерских стационаров. Основные результаты работы могут быть использованы в виде печатных изданий, методических рекомендаций для медицинских специалистов различных профилей и преподавания в медицинских ВУЗах.

Автореферат написан в соответствии с требованиями ВАК Минобразования РФ и отражает основные направления исследования и полученные результаты в соответствии с поставленными целью и задачами.

Результаты работы достаточно широко апробированы и внедрены в лечебную практику. Автором получен 1 патент на изобретение по теме диссертации и опубликовано 50 печатных работ, из них 20 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобразования РФ, 2 монографии.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

Отзыв обсужден на заседании кафедры Акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 22.05.2017 г., протокол №11.

Заключение

Диссертационная работа Тарбаевой Долгормы Александровны на тему: «Беременность и роды при гриппе А(Н1N1)pdm09: клинико-эпидемиологическое исследование в Забайкальском крае», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, позволяющей решить актуальную научную проблему акушерства – усовершенствовать тактику ведения беременных с гриппом. Работа Тарбаевой Долгормы Александровны соответствует критериям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями от 21.04.2016 г. № 335), а её автор заслуживает присуждения

ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Заведующий кафедрой Акушерства и гинекологии
Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Южно-Уральский
государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор по специальности
14.01.01 — Акушерство и гинекология

Долгушина Валентина Федоровна

Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д.64

Тел/факс: +7 (351) 232-73-71

E-mail: kanc@chelsma.ru

Подпись профессора В.Ф. Долгушиной заверяю:

