

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Цхай Виталия Борисовича на диссертацию Кошмелёвой Елены Александровны «Грипп А (H1N1) в период гестации: течение беременности, родов, профилактика и лечение», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология (медицинские науки)

Актуальность

Эпидемия сезонного гриппа 2009 года характеризовалась значительно большей, чем обычно летальностью. Это обусловлено тем, что возбудителем был штамм вируса гриппа АН1N1, последняя эпидемия которого была зарегистрирована в 1976 – 1979 гг. и соответственно у значительной части переболевших людей к этому вирусу не было иммунитета. Подавляющее число заболевших (до 95%) – это лица моложе 50 лет, в том числе дети. В 50-80% случаев тяжелые формы гриппа А (H1N1) встречаются у контингента «высокого риска», к которым относят беременных и рожениц в первые две недели послеродового периода; детей моложе пяти лет; людей с сопутствующей патологией (сахарный диабет, бронхиальная астма, болезни сердца, почек, иммунной системы, нервно-мышечные заболевания, ожирение). Следует отметить, что при тяжелых вариантах течение этой разновидности гриппа, особенно у беременных женщин, нередко осложняется быстро прогрессирующей первичной вирусной пневмонией с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и тяжелой дыхательной недостаточностью. По данным Минздрава РФ в 2009 г. впервые за последние 10 лет на фоне непрерывной положительной динамики отмечался рост материнской смертности с 22,2 до 26,1 ‰, что напрямую было связано с летальностью беременных и родильниц, заболевших тяжелыми формами гриппа А (H1N1).

Несмотря на большое количество научных исследований и публикаций по проблеме влияния гриппа А(H1N1) на течение и исходы беременности, состояние плода и новорожденного, эффективность профилактических мероприятий

остаются до конца не изученными. Что и определило выбор цели исследовательской работы Кошмелевой Е.А.: изучить клиническое течение и исходы беременности и родов у женщин в очаге пандемического гриппа в зависимости от сроков гестации, методов профилактики и лечения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

В проведенном соискателем исследовании показаны особенности течения беременности и родов, акушерские и перинатальные исходы в зависимости от гестационного срока в момент инфицирования и заболевания вирусом А (H1N1). Изучена, проанализирована и продемонстрирована эффективность медикаментозной профилактики и лечения гриппа А (H1N1) у беременных. Установлено, что своевременно начатая противовирусная терапия умифеновиром или осельтамивиром, или интерфероном альфа-2b в виде суппозиторий обладает высокой эффективностью при лечении гриппа А (H1N1)09 у беременных, не оказывает тератогенного эффекта, способствует более благоприятному течению беременности, снижению акушерских и перинатальных потерь.

Положения, представленные в диссертации, носят конкретный характер и отражают то основное, что защищает соискатель.

Оценка новизны и достоверности выносимых на защиту результатов

Достоверность исследования и полученных результатов определяются методическим подходом с позиций клинической медицины. Достоверность и новизна основных положений и выводов диссертации не вызывает сомнений, так как используются современные методы диагностики, применяемые в акушерстве и общей клинической практике.

По результатам проведенного исследования выявлены факторы риска высокой восприимчивости гриппа А (H1N1)09 у беременных в Забайкальском крае. Установлено, что различные (осложненные и неосложненные) формы гриппа А (H1N1)09 у беременных в постэпидемический период повышают риск таких акушерских и перинатальных осложнений, как угроза прерывания беременности в 11,7 раза, плацентарных нарушений в 11,9 раза, внутриутробной гипоксии плода в 1,6 раза, патологии амниона в виде многоводия в 1,6 раза,

гестационной анемии в 2,2 раза, ПОНРП, врожденных аномалий развития плода. Получены новые данные об эффективности фармакологической профилактики гриппа А(H1N1)-2009 у беременных умифеновиром, интерфероном альфа-2b в виде назальных капель и ректальных суппозиториев; а также лечения гриппа А (H1N1)09 умифеновиром, осельтамивиром, интерфероном альфа-2b в виде суппозиториев.

Статистическая обработка материала обеспечила надежность интерпретации данных и является логичным и необходимым звеном между поставленными задачами и выводами.

Теоретическая и практическая значимость

Выявлены факторы риска высокой восприимчивости гриппа А (H1N1)09 у матерей, способствующие более неблагоприятному течению и исходов беременности и родов, которыми являются фоновые заболевания органов дыхания (бронхиальная астма, хронические бронхиты), лор-органов (хронические тонзиллиты, хронические гаймориты) и сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, нейроциркуляторная дистония), инфекционные заболевания, передающиеся преимущественно половым путем в анамнезе, курение, дефицит или избыток массы тела. Определены наиболее эффективные методы фармакологической профилактики и лечения гриппа у беременных противовирусными препаратами – умифеновир, интерферон α -2 β в виде назального спрея и ректальных суппозиториев, осельтамивир. Установленная высокая частота заболевания гриппом А (H1N1)09 у беременных, увеличение репродуктивных нарушений и потерь после перенесенного гриппа А (H1N1)09 служит основанием для своевременного начала противовирусной терапии. Кошмелёвой Е.А. даны обоснованные и апробированные схемы медикаментозной профилактики и лечения гриппа А (H1N1)09 и других острых респираторных вирусных инфекций у беременных.

Оценка содержания работы

Диссертация выполнена в традиционном стиле, изложена на 113 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, главы собственных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников, содержит 18 таблиц, иллюстрирована 5 рисунками. Указатель литературы включает 143 источника, из которых 60 отечественных и 83 зарубежных. Выводы диссертации содержательны и вытекают из существа представленных данных.

В литературном обзоре отражены вопросы эпидемиологии гриппа А (H1N1) – 2009 года, а также – этиологии, патогенеза и клиники этого заболевания и его осложнений у беременных женщин. Подробно рассмотрена проблема особенности течения и исходов беременности при пандемическом гриппе А (H1N1), достаточно полно представлены данные, касающиеся профилактики и лечения. Данная глава написана грамотно с использованием современных источников литературы, преимущественно за последние пять лет. Вместе с тем, считаю, что диссертант недостаточно уделил внимания собственному анализу этих источников, в частности, существующим противоречиям и до сих пор нерешенным проблемам.

В главе 2 «материалы и методы исследования» подробно дана характеристика обследованных больных с приведением методов исследования. Диссертантом проведен ретроспективный анализ медицинской документации, изучено течение беременности, и исходы родов для матери и плода у 504 женщин города Читы, находившихся на диспансерном учете по беременности в ноябре – декабре 2009 года. Исследование производилось в трех основных группах (1 группа – 126 беременных, заболевших гриппом А (H1N1)09 в I триместре; 2 группа – 236 беременных, заболевших гриппом А (H1N1)09 во II триместре; 3 группа – 142 беременных, заболевших гриппом А (H1N1) в III триместре) и одной контрольной группе, представленной 100 беременными женщинами.

Обследование беременных проводилось в соответствии со стандартами обследования больных гриппом, при этом применялись современные методы

20

исследования, включающие: лабораторные, инструментальные, клинико-анамнестические и статистические.

Можно отметить, что в этой главе автор чересчур подробно описал клинические проявления и критерии различных осложнений беременности (например: угрозы прерывания беременности, преэклампсии, синдрома задержки развития плода и т.д.), так как все эти критерии являются общепринятыми и стандартными.

Третья глава «Результаты исследований и их обсуждение» состоит из 6 подразделов. В первом из них «Медико – социальные аспекты факторов риска» приведены сравнительные данные о возрасте пациенток, времени заболевания – по триместрам гриппом А (H1N1), частоте экстрагенитальных заболеваний и заболеваний из группы ИППП, распределении беременных по индексу массы тела. Следует отметить, что название этого раздела не в полной мере соответствует его содержанию, так как социальные факторы (к ним относятся – социальное положение, материальная обеспеченность, брачность и т.д.) по существу не изучались и не анализировались.

В этой же главе проанализированы особенности течения и исходы беременности у женщин, переболевших гриппом А (H1N1). Реализована задача изучения в динамике клинического течения беременности, а также выявления частоты гестационных осложнений у исследуемых женщин, перенесших различные в определенные сроки беременности. В тоже время, вызывает сожаления, что диссертант только констатирует наличие таких осложнений как плацентарные нарушения, маловодие, многоводие, синдром задержки развития плода, хроническая гипоксия плода. Было бы логичным, чтобы констатация этих осложнений была подтверждена фактическими данными дополнительных и инструментальных методов исследования (УЗИ, КТГ, доплерометрия), что не только бы украсила работу, но и позволило получить ценную информацию в плане диагностики и дальнейшего прогноза.

Изучив и проанализировав особенности течения родов, их исходов, течения послеродового периода у женщин, переболевших гриппом А (H1N1), автор делает

заклучение, что частота большинства интра- и послеродовых осложнений в основной группе сравнения выше, чем в контрольной. Вместе с тем, не вполне корректно утверждать о высокой частоте осложнений в родах (частота кесарева сечения – 11,3%, преждевременный разрыв плодных оболочек – 8,4%, слабость родовой деятельности – 4,7%, слабость потуг – 4,3%) и послеродовом периоде (эндометрит – 1,8%, субинволюция матки – 2%) у пациенток, переболевших гриппом, если все эти показатели ниже среднестатистических по данным большинства отечественных авторов и официальным данным статистики.

Несомненный интерес и большую практическую значимость представляет, проведенный в этой главе, анализ эффективности профилактических мероприятий у беременных, в период пандемии гриппа А (H1N1), а также анализ эффективности противовирусной терапии у беременных в период пандемии гриппа и влияние препаратов на течение, и исход беременности и родов. Безусловная ценность представленного материала заключается и в том, что диссертант проанализировал полученные данные, основанные на богатом собственном материале в период пандемии гриппа в г. Чита в 2009 году.

Обсуждению полученных результатов посвящена четвертая глава, в которой в кратком виде резюмируются все полученные данные научных исследований. Выводы диссертации содержательны и вытекают из существа представленных данных и соответствуют поставленным задачам.

По материалам диссертации опубликовано 22 печатных работы, из которых 7 статей в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК Министерства образования и науки РФ. В этих работах отражены основные положения и сущность диссертационной работы.

Содержание автореферата соответствует основным положениям и отражает основные результаты диссертации. В целом на основании изучения диссертации, автореферата и работ, опубликованных Кошмелевой Еленой Александровной можно сделать выводы, что тема диссертации является актуальной; научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации,

обоснованы и достоверны. содержание опубликованных работ соискателя и автореферата соответствуют основным положениям диссертации.

Замечания

1. Вероятно, что не совсем корректно называть анемию, выявленную у достоверно большего числа беременных в основной группе, «гестационной анемией». Тем более, что диссертант не проводил детального изучения генеза анемии по дополнительным лабораторным показателям. В данном случае у беременных, переболевших гриппом, в большом числе случаев имела место так называемая «анемия воспаления», обусловленная острым вирусным инфекционным заболеванием.
2. В разделе «Материалы и методы исследования» при описании принципов формирования групп исследования среди беременных женщин было бы целесообразно представить конкретные критерии включения и исключения пациенток в группы сравнения.
3. Название раздела 3.1 в главе №3 «Медико – социальные аспекты факторов риска» – не вполне соответствует содержания этого раздела, так как социальные факторы, по существу, не изучались и не анализировались.
4. В разделе 3.2. «Особенности течения и исходы беременности у женщин, переболевших гриппом А (H1N1)» представлены данные о высокой частоте плацентарных нарушений у беременных, переболевших гриппом, – от 82,2 до 92,6%. В тоже время, не совсем понятно о каких плацентарных нарушениях идет речь, а также не представлены объективные критерии этих нарушений (ультразвуковое исследование плаценты, доплерометрия маточно-плацентарного кровообращения, морфометрия плаценты и т.д.).
5. Разделы 3.5 и 3.6 из Главы 3 «Результаты собственных исследований» заканчиваются ссылками на литературные источники, что неправильно, так как в конце этих разделов диссертант должен в лаконичной форме дать анализ полученных результатов и сформулировать собственное заключение.
6. В выводе №3 терминология «интактные беременные» - представляется не совсем корректной.

Вместе с тем указанные замечания не носят принципиального характера и не умаляют общего благоприятного впечатления о диссертации.

Вопросы к диссертанту

1. Как можно объяснить полученные Вами данные, которые свидетельствуют о том, что при высокой частоте плацентарных нарушений (от 82,2 до 92,6%) у беременных, переболевших гриппом, частота синдрома ЗВРП была низкой – на уровне 6,6% ?
2. Можно ли утверждать о высокой частоте осложнений в родах (частота кесарева сечения – 11,3%, преждевременный разрыв плодных оболочек – 8,4%, слабость родовой деятельности – 4,7%, слабость потуг – 4,3%) и послеродовом периоде (эндометрит – 1,8%, субъинволюция матки – 2%) у пациенток, переболевших гриппом А (H1N1), если все эти показатели ниже среднестатистических по данным большинства отечественных авторов и официальным данным статистики ?
3. Чем вы объясняете низкий уровень антенатальной гибели плода – 0,59% (3 из 504) и перинатальных потерь у беременных, переболевших гриппом ? При том, что отмечается низкий процент кесарева сечения, высокий процент плацентарных нарушений и хронической гипоксии плода, отсутствие острой гипоксии плода в родах.

Заключение

Диссертационная работа Кошмелёвой Елены Александровны «Грипп А (H1N1) в период гестации: течение беременности, родов, профилактика и лечение», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Т.Е. Белокриницкой, является завершённой научно-исследовательской и практической работой, в которой содержится решение актуальной задачи акушерства и гинекологии – совершенствование профилактики, лечения и подходов к ведению беременности и родов у женщин, переболевших во время беременности гриппом А (H1N1).

Диссертация Кошмелёвой Елены Александровны соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Цхай Виталий Борисович, заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Красноярского государственного медицинского университета» им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава РФ доктор медицинских наук, (14.01.01 акушерство и гинекология), профессор



[Handwritten signature]
В.Б. Цхай

ГБОУ ВПО Красноярский гос. мед. ун-т им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Подпись *[Handwritten signature]*
Имя *[Handwritten signature]*
Мяч. Удостоверение подписи И.П. Мешетяева
« 6 » 10 2014 г.
Подпись *[Handwritten signature]*

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет» им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации. 660022, Россия, Красноярский край, г. Красноярск, улица Партизана Железняка, дом 1; телефон: +7 (391) 220 13 95; Em-l: rector@krasgmu.ru