

ОТЗЫВ

официального оппонента о научно-практической значимости диссертационной работы Тарбаевой Д.А. «Беременность и роды при гриппе А(Н1N1)pdm09: клинико-эпидемиологическое исследование в Забайкальском крае», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность проблемы. Грипп и другие ОРВИ являются актуальной проблемой современного здравоохранения, в связи с высокой распространенностью и заболеваемостью. В связи с прошедшей эпидемией вируса гриппа А(Н1N1) pdm09 в ряде регионов России, большой интерес представляет эпидемиологический, клинический, генетический анализ этой инфекции у различных групп населения, особенно у беременных женщин, что, несомненно, связано с риском тяжелого течения и высокой летальностью этого контингента. В Забайкальском крае, первом регионе на территории Российской Федерации, вступившем в пандемию гриппа, за период эпидемии 2009 года переболели 11,8% населения гриппом 27,9% беременных, что в 2,5 раза больше, чем в общей популяции. у беременных недостаточно изучены. В связи с тем, что недостаточно изучены особенности клинической картины, факторы риска тяжелого течения у «едва не умерших» от гриппа и его осложнений беременных, акушерские и перинатальные исходы, профилактические и лечебные мероприятия при гриппе, работа Д.А. Тарбаевой является, безусловно, актуальной.

Научная новизна работы не вызывает сомнений, показывает приоритет данного исследования по многим позициям. В работе Д.А. Тарбаевой впервые изучены клинико-лабораторные особенности течения гриппа А(Н1N1)pdm09 у беременных женщин, проведена проспективная оценка эффективности профилактических мероприятий в отношении гриппа, ретроспективно

проанализировано лечение гриппа. Автором выделены приоритетные конфаундеры тяжелого течения гриппа у едва не умерших беременных: отсутствие профилактических мероприятий, II и III триместр гестации, избыточная масса тела и ожирение, курение, сопутствующие заболевания органов дыхания, наличие инфекций, передающихся половым путем. Выявлено, что материнская смертность при гриппе A(H1N1)pdm09 связана с поздним обращением за медицинской помощью и началом этиотропной терапии, предшествовавшим самолечением, отсутствием вакцинации от сезонного гриппа и химиопрофилактики.

Диссертантом доказано, что после, перенесенного при беременности гриппа A(H1N1)pdm09, возрастает частота акушерских и перинатальных осложнений на 41,5% и 23,7% соответственно.

Впервые изучены особенности полиморфизма генов 8 факторов свертывания крови и 14 групп аллелей гена *DRB1** главного комплекса тканевой совместимости человека. Особый интерес представляют выявленные при исследовании генотипы, которые ассоциированы с тяжелым течением гриппа A(H1N1)pdm09.

Представлены математические модели прогнозирования риска развития тяжелого течения гриппа A(H1N1)pdm09 у беременных женщин.

Теоретическая и практическая значимость работы несомненна, так как разработанные диссертантом подходы и полученные данные позволят оптимизировать существующие алгоритмы диагностики, прогнозирования, лечения и профилактики гриппа A(H1N1)pdm09 у беременных. Анализ распространенности полиморфизма гена *DRB1* системы HLA и генов-кандидатов нарушений гемостаза позволяет определить категории лиц с высоким риском развития тяжелых форм гриппа до его манифестации.

Структура и содержание работы. Диссертация Д.А. Тарбаевой выполнена в традиционном стиле, на высоком методическом уровне. Она состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, главе,

посвященной, собственным исследованиям, обсуждению полученных результатов, 9 выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Работа изложена на 281 странице машинописного текста, иллюстрирована 47 таблицами и 25 рисунками. Список литературы включает 202 работы отечественных и 229 зарубежных авторов.

Цели и задачи исследования соответствуют теме представленной диссертации, сформулированным выводам, полностью достигнуты.

В представленной работе демонстрируется хорошее знание состояния проблемы, умело используется современная литература для обсуждения полученных результатов. Положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно, в достаточной мере отражают основные полученные автором данные.

В обзоре литературы отражены современные сведения отечественных и зарубежных авторов по эпидемиологии, факторах риска, особенностях клинического течения гриппа у беременных, акушерских и перинатальных исходах после гриппа у беременных. Подробно описана роль молекулярно-генетических конфаундеров в развитии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. Определены недостатки и пробелы в имеющихся сведениях по указанной проблеме.

Достоверность представленных в работе данных подтверждается достаточным объемом проведенных исследований, использованием современных методов статистической обработки полученных результатов.

Обследование беременных осуществлялось комплексно по общепринятым схемам в соответствии со стандартами обследования больных гриппом и пневмониями, проведены общеклинические, акушерские и клинико-лабораторные методы исследования. Для оценки частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов-кандидатов развития осложненных форм гриппа проведено типирование полиморфизма генов 8 факторов свертывания крови и полиморфизма гена *DRB1* системы HLA.

В результатах исследования подробно описаны противоэпидемические мероприятия в условиях пандемии гриппа A(H1N1)pdm09 в Забайкальском крае, дана клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа A(H1N1)pdm09 у беременных, представлены осложнения тяжелых и крайне тяжелых вариантов течения гриппа, проведен анализ эффективности профилактических и лечебных мероприятий в отношении гриппа A(H1N1)pdm09.

Последовательно отражены акушерские осложнения во время беременности, родов и в послеродовом периоде, проведен анализ материнской смертности и случаев, едва не закончившихся летальным исходом (near miss) при гриппе A(H1N1)pdm2009.

Далее автор описывает результаты морфологического исследования плаценты и перинатальные исходы после перенесенного гриппа A(H1N1)pdm09.

Автором убедительно показаны результаты исследования генетических предикторов тяжелого осложненного гриппа A(H1N1)pdm09 у беременных. Значительный интерес представляют модели прогнозирования тяжелого течения гриппа A(H1N1)pdm09, полученные с помощью логистического регрессионного анализа.

4 глава посвящена обсуждению полученных и литературных данных. Следует указать, что данный раздел написан с высокой степенью научной доказательности, умением обобщать и анализировать как собственный фактический материал, так и сведения современной отечественной и зарубежной литературы.

9 выводов представляют основные результаты исследования.

Степень обоснованности. Представленная соискателем диссертация включает большой фактический материал и является итогом многолетних исследований и тщательного статистического анализа результатов. Результаты исследований обсуждены на целом ряде российских и международных научных конференций, опубликованы в отечественных журналах: «Акушерство и

гинекология», «Бюллетень ВСНЦ СО РАМН», «Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии», «Врач», «Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии», «Инфекционные болезни», «ДокторРУ», «Клиническая медицина» и др.

Основные результаты работы отражены в 50 научных работах, из которых 20 журнальные статьи, в изданиях, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов докторской диссертаций, получен 1 патент, 2 монографии.

Научная и практическая ценность решаемых диссертантом вопросов не вызывает сомнения, так как в результате проведенного Д.А. Тарбаевой исследования были получены новые научные данные об особенностях клинической картины гриппа A(H1N1)pdm09 у беременных с выделением критериев тяжелых форм заболевания, оценка которых возможна с момента обращения за медицинской помощью и поступления в стационар. Проведена стратификация групп риска среди беременных по осложненному течению гриппа. Представлены характерные осложнения гестации, родов, послеродового периода у беременных женщин с гриппом A(H1N1)pdm09, неонатального периода, которые обосновывают целесообразность своевременных профилактических и лечебных мероприятий при гриппе A(H1N1)pdm09 у беременных. Носительство *DRB1*07*15, F7:10976 G/A, PAI-1:6754 G/4G* ассоциировано с тяжелым течением гриппа, что позволяет определить категории лиц с высоким риском развития осложненных форм гриппа до его манифестации. Развитие геморрагических осложнений при тяжелом гриппе у беременных связано с носительством генов *F7:10976 G/A* и *PAI-1:6754 G/4G*. Разработанные на основе логистического регрессионного анализа модели могут использоваться для прогнозирования тяжелого течения гриппа у беременных, что позволит усовершенствовать тактику ведения беременных с гриппом на ранних сроках заболевания, а также выявление лиц с

наибольшим риском развития неблагоприятных исходов заболевания в межэпидемический период.

Замечания

1. В выводе №6 отмечено, что новорожденные от матерей с тяжелым течением гриппа А(Н1N1)рdm09 имели более низкий гестационный возраст, массу тела и оценку по шкале Апгар и прочих неонатальных осложнений. Не исключено, что все эти осложнения были связаны, в том числе, и с более ранним гестационным сроком, а не только с тяжестью течения заболевания.
2. В практических рекомендациях (№4) указано, что грипп А(Н1N1)рdm09, перенесенный во время беременности, является фактором риска различных гестационных, перинатальных и послеродовых осложнений. Вместе с тем, диссертантом не представлены адресные мероприятия, направленные на профилактику, своевременную диагностику и лечение данных осложнений.

Высказанные замечания не носят принципиального характера и не умаляют достоинств и значимость данного диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Тарбаевой Долгормы Александровны на тему «Беременность и роды при гриппе А(Н1N1)рdm09: клинико-эпидемиологическое исследование в Забайкальском крае», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, позволяющей решить актуальную научную проблему акушерства и гинекологии – улучшить исходы лечения беременных с гриппом. Работа Тарбаевой Долгормы Александровны соответствует критериям, установленным п. 9 «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.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации 22 мая 2017 г., протокол № 8.

Заведующий кафедрой перинатологии,
акушерства и гинекологии лечебного факультета
ФГБОУ ВО "Красноярский государственный
медицинский университет имени профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого" Минздрава РФ,
доктор мед. наук, профессор
Научная специальность –14.01.01

Виталий Борисович Цхай

Подпись доктора медицинских наук, профессора Цхая В.Б. заверяю:
Ученый секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный
медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
Доктор медицинских наук, профессор

Надежда Николаевна Медведева

660022, Россия, Красноярский край, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 1.
Факс: +7 (391) 265 -35-84, e-mail: rector@krasgmu.ru

