

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Кузьмина Владимира Николаевича на диссертацию Науменко Наталии Сергеевны «Обоснование программы скрининга беременных на инфекции» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования.

Врожденная инфекционная патология в современном мире все еще остается одной из наиболее важных и острых проблем акушерства и перинатологии, составляя существенную долю (до четверти всех потерь в раннем и позднем неонатальных периодах по данным Всемирной Организации Здравоохранения) в структуре перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности. Основной и очевидный способ снижения перинатальной заболеваемости и смертности – совершенствование оказания помощи беременным и роженицам, так как единственным источником для вертикальной передачи инфекции является мать. Таким образом, именно прегравидарная подготовка, улучшение пренатальной диагностики, качества обследования и наблюдения пациенток становятся основополагающими.

В Российской Федерации объем рекомендуемого обследования беременных регламентируется приказом Минздрава России от 12 ноября 2012г. № 572н Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», однако по ряду параметров эта программа значительно отличается от используемых в других развитых странах (США, Великобритания, Канада и др.). Кроме этого, на практике в Российской Федерации программы обследования беременных на инфекции, применяемые в государственных бюджетных учреждениях и частных медицинских

организациях, также имеют ряд отличий и часто не соответствуют не только общемировым рекомендациям, но и приказу МЗ РФ. Существующие разночтения усложняют процесс антенатального наблюдения и как следствие выбор практикующим врачом акушером-гинекологом тактики ведения пациенток с выявленной инфекционной патологией во время беременности. Вышеперечисленные аспекты явились побуждающим мотивом к выполнению исследования Науменко Н.С, предопределив его цель и задачи.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации основаны на достаточном количестве наблюдений (как ретроспективных, так и проспективных) беременных и новорожденных (общее количество наблюдений 2023 – 1702 беременных и 321 новорожденный). Для получения результатов автором использованы современные диагностические методы обследования и эффективные методы интранатальной антибиотикопрофилактики *Streptococcus agalactiae*-ассоциированной инфекции у новорожденных. Приведенные результаты исследования и выводы являются научно обоснованными.

Достоверность полученных результатов и научная новизна.

Достоверность полученных данных основана на репрезентативности групп наблюдения и не вызывает сомнений. Особо хотелось бы подчеркнуть, что степень достоверности полученных результатов была достигнута в том числе и за счет использования грамотно спланированной программы исследования. Четкое построение работы соответствует современному уровню и позволяет в полной мере охватить вопросы, входящие в изучаемую проблему. Расчет объема исследования был проведен с учетом размера генеральной совокупности, распространенности изучаемых явлений, ошибки выборки (<5%) и стандартного нормального распределения для двухстороннего теста с достоверностью 0,01. Достоверность полученных результатов исследования

подтверждена проведенным статистическим анализом с использованием специальных программ обработки материала.

На основании весьма обширного (902 пациентки) многоцентрового когортного ретроспективного исследования впервые был проведен детальный анализ структуры антенатального скрининга беременных на инфекции, применяемый в государственных бюджетных учреждениях и коммерческих медицинских организациях г. Москвы. Определен перечень инфекций, входящих в программы скрининга на амбулаторном этапе, установлена частота выявления инфекционной патологии у беременных, определяемая при постановке на учет на амбулаторном этапе дородового наблюдения в г. Москве.

По результатам скринингового бактериологического обследования беременных на вульвовагинальную инфекцию (800 человек), вызванную условно-патогенной микрофлорой, была установлена высокая распространенность бактериального носительства во влагалище в III триместре беременности, а также доказана высокая эффективность интранатальной антибиотикопрофилактики вертикальной передачи *Streptococcus agalactiae*.

Значимость для науки и практики.

Значимость полученных диссертантом результатов данного исследования для науки заключается в уточнении распространенности инфекций у беременных женщин, определяемой при первой явке к акушеру-гинекологу для постановки на учет по беременности в г. Москве. До настоящего времени существовало крайне скудное количество подобных эпидемиологических данных по РФ.

На основании этих результатов, автором предложены практические рекомендации по проведению инфекционного скрининга при нормально протекающей беременности, что является значимым уже для практической медицины. Особо ценным является тот факт, что эти рекомендации основаны на эпидемиологических данных о распространенности инфекционных заболеваний среди беременных в сочетании с частотой реализации

инфекционной патологии новорожденных. То есть использован комплексный разносторонний подход к решению поставленной задачи.

Результаты диссертационной работы Науменко Н.С. имеют важное значение для развития медицинской науки и в частности акушерства и гинекологии. Результаты проведенного исследования могут быть успешно использованы для дальнейшего изучения этой, несомненно, сложной и актуальной научной проблематики.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа выполнена в соответствии с требованиями ВАК РФ ГОСТ Р 7.0.11-2011, построена по классическому принципу, представлена в традиционной для научных трудов структуре и включает в себя: оглавление, введение, 4 главы (обзор литературы, характеристика пациентов и методов исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), выводы, практические рекомендации и список литературы, содержащий 63 отечественных и 113 зарубежных библиографических источников. Текст диссертации изложен на 155 страницах машинописного текста, иллюстрирован 32 таблицами и 4 рисунками. Кроме этого, изложение результатов исследования сопровождается подробным описанием клинических примеров.

Обзор литературы построен по проблемному принципу и разделен на 9 подразделов, в каждом из которых всесторонне рассмотрено влияние различных инфекционных заболеваний на беременных и новорожденных. В обзор включены: сифилис, вирус иммунодефицита человека, вирусные гепатиты В и С, токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция, вирусы простого герпеса 1 и 2 типов, хламидийная и гонококковая инфекция, вульвовагинальная инфекция и бактериальное носительство во влагалище. Особое внимание автор уделяет общемировым эпидемиологическим показателям распространенности этих нозологий, а также тактике, применяемой для выявления инфекционной патологии у беременных в разных

странах, сравнивая ее с используемой в России. В итоге базовый скрининг беременных на инфекции в РФ включает существенно больше позиций, чем в США и Великобритании. При этом коэффициент младенческой смертности в РФ (6,8 смертей на 1000 живорожденных) до сих пор превосходит показатели ряда развитых стран (США (5,8‰), Великобритании (4,3‰), Германии (3,4‰), Франции (3,2‰)).

Вторая глава диссертации посвящена характеристике пациентов и методов исследования и содержит 4 подраздела. Подразделы сформированы в соответствии с этапами исследования. В данной главе автором подробно дается общая характеристика клинического материала и данные клинико-лабораторного и инструментального обследования беременных и новорожденных. Особое впечатление производит большой объем проделанной работы: 902 беременных на I этапе исследования, 321 новорожденный на II этапе, 800 беременных и 86 пар мать-новорожденный на III этапе.

Третья глава самая объемная, содержит 7 подразделов и является основной в данном диссертационном исследовании. В ней приводятся полученные результаты исследования и их обсуждение. На I этапе работы было установлено, что спектр обследования, применяемый во всех рассматриваемых учреждениях, имеет ряд отличий не только друг от друга, но и оказался значительно шире регламентированного приказом Минздрава России №572н. Дополнительно проводилось серологическое исследование крови на наличие антител к цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса 1 и 2 типа, микробиологическое исследование отделяемого половых органов и молекулярно-биологической диагностики на *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*.

Распространенность ВИЧ-инфекции среди беременных составила 0,48%. Этот результат практически идентичен официальной статистике по РФ (распространенность среди беременных – 0,57%), что только подтверждает

репрезентативность проведенного исследования. Истинная распространенность вирусных гепатитов В и С в России на сегодняшний день достоверно неизвестна, что подробно изложено автором в соответствующем разделе обзора литературы. По результатам проведенного исследования наличие HbsAg было выявлено у 0,2% беременных. Распространенность хронического гепатита С составила 2,46%, что в 2–3 раза выше, чем в развитых странах. Серопревалентность к вирусу краснухи оказалась достаточно высока – 88,3%. Серопревалентность *Toxoplasma gondii* среди беременных составила 24,7%, что в принципе соответствует показателям большинства стран Европы: Швеция (18%), Испания (22,8%), Греция (24,5%), Дания (27,8%). Такая серопревалентность (до 30%) соответствует низкому уровню распространенности заболевания, при котором скрининг беременных нецелесообразен. Серопозитивность к цитомегаловирусу (79,1%) превышает уровень заболеваемости в США и Западной Европе. Тем не менее, не было зафиксировано ни одного случая острой ЦМВ-инфекции, при которой наиболее высока вероятность внутриутробного инфицирования. Серопозитивными к ВПГ-1 были 81,1% обследованных беременных, а к ВПГ-2 – 18%. По результатам обследования не отмечено ни одного случая заболевания сифилисом и гонореей во время беременности. Частота обнаружения трихомонадной инфекции составила 0,1%, хламидийной – 0,4%. Таким образом согласно представленным результатам, большинство показателей распространенности инфекций у беременных в г. Москве соответствует общемировым за исключением ВИЧ и вирусного гепатита С.

На II этапе исследования после обследования 321 новорожденного было установлено, что частота врожденной инфекционной патологии составляет 38,3% (57 случаев внутриутробной инфекции, 66 случаев врожденной пневмонии). Экстраполируя эти данные на общее количество детей, родившихся за тот же период наблюдения в клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева – частота врожденной инфекционной патологии у детей составила 3,75% (внутриутробная инфекция – 1,74%, врожденная пневмония –

2,01%). Особо важным является тот факт, что этиологическая верификация диагноза по результатам бактериологического и/или молекулярно-биологического методов исследования была получена лишь у 34,1% детей (n=42), что может свидетельствовать по мнению автора как о гипер-, так и о гиподиагностике инфекционной патологии у новорожденных.

На III этапе исследования было установлено, что частота бактериального носительства во влагалище у беременных в III триместре достаточно высока – 55,7%. При этом наличие стрептококков группы В всего было зафиксировано у 108 беременных. Среди всех обследованных беременных частота обнаружения *Streptococcus agalactiae* во влагалище в III триместре составила 13,5%, что является относительно низким показателем (для сравнения: США 19,7%, Европейские страны 19%). Учитывая известный высокий риск интранатального инфицирования новорожденных, при родоразрешении через естественные родовые пути всем пациенткам с установленным носительством стрептококков группы В во влагалище, включенным в исследование, проводилась антибиотикопрофилактика вертикальной передачи инфекции в родах. В итоге частота вертикальной передачи *Streptococcus agalactiae* при применении интранатальной антибиотикопрофилактики составила только 2%.

Четвертая глава посвящена обсуждению результатов исследования и изложена на 24 страницах. В ней отражены все необходимые данные, интересно и логично обсуждены результаты выполненной работы. Выводы логически вытекают из поставленных задач исследования. Практические рекомендации четко сформулированы и представляются клинически значимыми для использования в повседневной клинической деятельности. Резюмируя, можно заключить, что представленная диссертация является завершенным научным трудом.

Принципиальных замечаний по работе нет.

