

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, руководителя акушерского observationalного отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Новиковой Светланы Викторовны 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.

Основой антенатального наблюдения являются программы скрининга состояний, оказывающих отрицательное влияние на течение и исходы беременности. В свою очередь скринирующая диагностика – мощный инструмент современной превентивной медицины. Известно, что целесообразность скрининга должна быть обусловлена рядом положений, которые были сформулированы специалистами ВОЗ Wilson и Jungner еще в 1968 году: важность медицинской проблемы, доступность методов диагностики, наличие эффективных методов лечения, экономическая обоснованность. При отсутствии хотя бы одного из этих положений целесообразность скрининга становится неочевидной.

В структуре перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности внутриутробная инфекция является одной из наиболее важных проблем. Так как единственным источником для вертикальной передачи инфекции является мать, становится очевидным, что основное направление на пути снижения перинатальных потерь – это совершенствование системы оказания помощи беременным и роженицам. Актуальными задачами в этом направлении представляются подготовка женщин к беременности и родам, улучшение пренатальной диагностики, качества обследования и наблюдения пациенток.

Обследование беременных на инфекции является важной частью программы антенатального наблюдения и до настоящего времени в акушерской практике было предпринято несколько попыток создания единой базовой

программы скрининга беременных на инфекции. Однако на сегодняшний день ее так и не существует. Перечень возбудителей, сроки, кратность и методы обследования значительно отличаются не только между государствами, но даже в пределах одной и той же страны, а часто в пределах одного региона или города. Кроме того, не все позиции, включенные в программу скрининга, являются достаточно обоснованными. Вышеперечисленные аспекты явились побуждающим мотивом к выполнению исследования Науменко Н.С, предопределив его цель и задачи.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Автором четко сформулированы цель и задачи исследования. Для получения результатов автором еще на этапе планирования были использованы грамотные методы расчета, учитывающие размер генеральной совокупности, распространенности изучаемых явлений и ошибки выборки. Результаты исследования, выводы и практические рекомендации основаны на достаточном количестве наблюдений беременных женщин и новорожденных (ретроспективный этап – 902 беременных, 321 новорожденный; проспективный этап – 800 беременных; общее количество наблюдений 2023) и являются научно обоснованными. Для получения результатов автором использованы современные методы обследования и эффективные методы интранатальной антибиотикопрофилактики *Streptococcus agalactiae*-ассоциированной инфекции у новорожденных.

Достоверность полученных результатов и научная новизна.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. В диссертационной работе Науменко Н.С. определен перечень инфекций, входящих в программы скрининга на амбулаторном этапе, а также впервые установлена частота выявления инфекционной патологии у беременных, определяемая при постановке на учет при дородовом наблюдении в г. Москве. Проведено сравнение полученных эпидемиологических данных с общемировыми показателями распространенности инфекционной патологии у беременных. Определена частота выявления врожденной инфекционной

патологии, а также изучена этиологическая природа данной группы заболеваний. Что примечательно, в результате исследования было установлено, что большинство случаев (более 60%) остаются этиологически неverified. По результатам скринингового бактериологического обследования беременных на вульвовагинальную инфекцию установлена высокая распространенность бактериального носительства во влагалище в III триместре беременности, а также доказана высокая эффективность интранатальной антибиотикопрофилактики вертикальной передачи *Streptococcus agalactiae*.

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.

Значимость для науки и практики.

Диссертационная работа Науменко Н.С. имеет 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.

Значимость полученных диссертантом результатов данного исследования для науки заключается в уточнении распространенности инфекций у беременных женщин (сифилис, ВИЧ, вирусные гепатиты В и С, краснуха, токсоплазмоз, цитомегаловирус, вирус простого герпеса I и II типов,

вульвовагинальная и цервикальная инфекции), определяемой при первой явке к акушеру-гинекологу для постановки на учет по беременности в г. Москве. Удивительно, но на сегодняшний день, несмотря на широко проводимую диагностику во всех регионах России, существует крайне мало подобных эпидемиологических данных. На основании этих результатов, автором предложены актуальные и обоснованные (с точки зрения эффективности формирования скрининговых программ) практические рекомендации по проведению инфекционного скрининга при нормально протекающей беременности, что является весьма значимым для практической медицины. Отдельно хочется отметить нетривиальный подход исследователя к выполнению этой задачи: рекомендации основаны на эпидемиологических данных о распространенности инфекционных заболеваний среди беременных в сочетании с частотой реализации инфекционной патологии новорожденных. Диссертант постарался учесть все возможные факторы, влияющие на структуру предлагаемого спектра скринингового обследования.

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 иностранных библиографических источников. Текст диссертации изложен на 155 страницах компьютерного 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, при

чем повествование построено на последовательном обсуждении различных инфекционных агентов: 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. Особо интересно, что в Российской Федерации на сегодняшний день имеется крайне скудное количество эпидемиологических данных по распространенности инфекционной патологии среди беременных. А ведь именно распространенность заболевания и значимость его для общественного здравоохранения является одним из наиболее важных критериев включения или невключения исследования в скрининговые программы.

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. После изучения приведенных данных, репрезентативность работы не оставляет сомнений: общее количество наблюдений 2023 – 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. Так, по результатам ретроспективной части исследования, которая проводилась в медицинских учреждениях амбулаторного звена в г. Москве, было установлено, что спектр обследования отличается не только в зависимости от организации, но и в ряде случаев не соответствует приказу Минздрава России №572н от 01.11.2012. На практике объем проводимого обследования оказался шире за счет серологического исследование крови на наличие антител к цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса 1 и 2 типа, микробиологического исследования 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*.

На основании анализа амбулаторных карт беременных автор приводит уточненные эпидемиологические данные по распространенности инфекций в рассматриваемой группе: ВИЧ – 0,48%, HbsAg – 0,2%, anti-HCV – 2,46%, серопозитивными к краснухе оказались 88,3%, к *Toxoplasma gondii* – 24,7%, к цитомегаловирусу – 79,1%, к ВПГ-1 – 81,1%, а к ВПГ-2 – 18%. Частота обнаружения трихомонадной инфекции составила 0,1%, хламидийной – 0,4%. По результатам обследования не отмечено ни одного случая заболевания сифилисом и гонореей во время беременности, также как и случаев первичного инфицирования краснухой, цитомегаловирусом и герпесом 1 и 2 типов. В целом, приведенные данные в большинстве своем соответствуют общемировым. Исключение составляют ВИЧ и вирусный гепатит С, где отмечается значительное повышение заболеваемости. На сегодняшний день Россия признана одним из лидеров по темпам распространения ВИЧ-инфекции среди европейских стран. Распространенность ВИЧ-инфекции среди беременных, полученная диссертантом в ходе исследования (0,48%) практически идентична официальной государственной статистике: распространенность среди беременных 0,57%, а общепопуляционная – 0,64%, что только подтверждает репрезентативность проведенного исследования.

II этап исследования был посвящен уточнению частоты и этиологии врожденной инфекционной патологии. Работа выполнялась на базе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Было установлено, что частота врожденной инфекционной патологии среди детей, нуждавшихся в реанимационных мероприятиях и дальнейшем лечении в отделении интенсивной терапии, 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%). Как уже отмечалось выше, этиологическая верификация диагноза по результатам бактериологического и/или молекулярно-биологического методов исследования была получена лишь в трети случаев (34,1%). Автор предполагает, что это может быть связано как с гипер-, так и с гиподиагностикой инфекционной патологии у новорожденных. Также обращает на себя внимание недостаточное проведение исследований в паре «мать-новорожденный», что казалось бы, должно быть очевидным инструментом в диагностике врожденных инфекций.

Перспективная часть исследования на первый взгляд представляется простой и однозначной, ведь риск интранатального инфицирования новорожденных при бактериальном носительстве *Streptococcus agalactiae* во влагалище известен, изучен и казалось бы не вызывает никаких вопросов. Однако автор снова рассматривает эту проблему с позиций эффективного скрининга. Как итог – среди всех обследованных беременных частота обнаружения *Streptococcus agalactiae* во влагалище в III триместре составила 13,5%, что является относительно низким показателем. На основании этого диссертант предполагает следующее: относительно низкая распространенность носительства *Streptococcus agalactiae* в нижних отделах генитального тракта у беременных, а также невысокая частота их обнаружения у новорожденных при реализации внутриутробной инфекции делают включение *Streptococcus agalactiae* в обязательный «базовый» инфекционный скрининг у беременных в г. Москве в настоящее время недостаточно обоснованным.

В четвертой главе диссертационной работы изложено обсуждение результатов проведенного исследования. В ней отражены все необходимые данные, логично обсуждены результаты выполненной работы, весьма полно освещены спорные вопросы. 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 завершённым научным трудом. Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение:

Таким образом, диссертация Науменко Наталии Сергеевны на тему «Обоснование программы скрининга беременных на инфекции» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи оптимизации программы скрининга беременных на инфекции для снижения частоты неблагоприятных исходов беременности, основанной на эпидемиологии инфекционных заболеваний среди беременных в сочетании с частотой реализации инфекционной патологии у новорожденных, имеющей существенное значение для развития акушерства и гинекологии, что соответствует требованиям к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, установленным п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденное Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук,

руководитель акушерского обсервационного отделения

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский

институт акушерства и гинекологии» 101000, г. Москва, ул. Покровка, д.22а

телефон: 8 (495) 625-08-52 email: guzmoniiag@gmail.com

sv_novikova@list.ru

Novikova
17.02.2020

Новикова Светлана Викторовна

Подпись доктора медицинских наук Новиковой С.В. заверяю

Учёный секретарь ГБУЗ МО «МОНИИАГ»

Доктор медицинских наук



Никольская Ирина Георгиевна

«17» *февраля* 2020 года