

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Мальгиной Галины Борисовны на диссертационную работу Руденко Ксении Александровны «Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса и исходов беременности, осложненной коронавирусной инфекцией COVID-19», представленную к публичной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия

Актуальность темы диссертационного исследования

Новая коронавирусная инфекция в последние годы одной из наиболее актуальных проблем во всем мире для врачей различных специальностей. Всем известно, с какими трудностями столкнулись врачи всех специальностей при ведении и лечении беременных с коронавирусной инфекцией в период пандемии, однако, даже в постпандемийный период вопросы, касающиеся влияния коронавирусной инфекции на течение беременности и ее исходы, сохраняют высокую актуальность.

Для акушеров-гинекологов, столкнувшихся с новым вызовом в виде особой уязвимости беременных перед инфекцией SARS-CoV-2, увеличением материнской и плодовой смертности, глобальным ухудшением исходов беременности особенно важно определить пути профилактики осложнений для матери и потомства. С течением времени накапливается все больше литературных данных, указывающих на возможную ассоциацию COVID-19 с некоторыми гестационными осложнениями. Предполагаемая общность патогенетических механизмов COVID-19 и гестационных осложнений за счёт эндотелиальной дисфункции привлекла внимание исследователей, однако единая научная позиция пока не выработана.

Опубликованные результаты исследований затрагивают в основном пациенток в период острой инфекции, однако, возможное влияние именно перенесенного COVID-19 на дальнейшее течение беременности представляет собой предмет научно-практического интереса. Учитывая всё

вышесказанное, представленное диссертационное исследование отвечает актуальному запросу науки и клинической практики.

Известно, что морфологические характеристики плаценты определяют ее функциональное состояние при беременности, поэтому оценка гистологических особенностей последа в случае перенесенной на каком-либо сроке гестации коронавирусной инфекции имеет особое значение для лучшего понимания механизмов влияния COVID-19 на перинатальные осложнения и исходы беременности. Плацента является одной из мишеней для SARS-CoV-2 ввиду экспрессии различных ко-рецепторов, однако вопрос, к каким же патологическим изменениям в плаценте приводит COVID-19, остается предметом научной дискуссии.

Учитывая изложенное, представляется обоснованным и актуальным дальнейшее изучение воздействия COVID-19 на течение беременности, с акцентом на клинические и морфологические особенности. Представленная работа Руденко Ксении Александровны нацелена на комплексный анализ данного вопроса и вносит значимый вклад в формирование целостного представления о последствиях перенесенной коронавирусной инфекции для фетоплацентарного комплекса.

Научная новизна и практическая значимость результатов исследования

Новизна выполненного исследования обоснована несколькими факторами. Автором выполнена сравнительная оценка исходов беременности и состояния фетоплацентарного комплекса при беременности, осложненной COVID-19 с акцентом на плацента-ассоциированные осложнения.

Особый интерес не только для науки, но и для практики в данном исследовании представляет статистически подтвержденная взаимосвязь между перенесенной коронавирусной инфекцией и повышенным риском развития преэклампсии, ввиду чего следует рассматривать инфекцию SARS-CoV-2 как самостоятельный фактор риска и проводить стандартную

профилактику преэклампсии. Результаты, полученные автором, демонстрируют более тяжёлое течение преэклампсии у пациенток, перенёсших COVID-19, что требует повышенного клинического внимания, включая наблюдение и родоразрешение в условиях стационаров третьего уровня.

Автором выявлена плацентарная патология, клинически реализующаяся в виде нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, что делает практически ценной рекомендацию о проведении УЗИ с доплерометрией в сроке 24–30 недель гестации с целью своевременного выявления нарушений гемодинамики и аномалий объёма околоплодных вод.

Значимую как для акушеров-гинекологов, так и для патологоанатомов часть исследования составляет морфологическая оценка плацент, позволившая выявить наличие материнских и плодовых стромально-сосудистых нарушений при отсутствии специфических воспалительных паттернов. Наиболее важно при этом, что обнаружение антител к вирусу во всех структурах плаценты, преимущественно - в синцитиотрофобласте, подтверждает его тропность к плаценте. В работе установлено, что выраженность экспрессии VEGF в плацентах пациенток с перенесенной коронавирусной инфекцией не отличается от экспрессии данного маркера в последах группы сравнения. Эти выводы дополняют существующие представления о патогенезе гестационных осложнений после перенесённого COVID-19 и подчёркивают значимость морфологического исследования последа.

Полученные автором данные о перинатальных рисках и морфологических особенностях плацент при COVID-19 вносят ощутимый вклад в систематизацию знаний, необходимых для совершенствования тактики ведения беременных с перенесенной при беременности коронавирусной инфекцией.

Степень достоверности и обоснованность выводов, положений и практических рекомендаций

Автором проанализирован 131 источник литературы, что обеспечило глубину теоретической проработки темы. Цель и задачи сформулированы корректно и реализованы в рамках тщательно продуманного дизайна. Выборка пациенток основной группы представлена 381 женщиной, перенесшей новую коронавирусную инфекцию в различные сроки гестации; корректно выбрана и группа сравнения из 200 пациенток, родоразрешавшихся в «доковидную эпоху», отобранных простым слепым методом. Объем клинического и морфологического материала позволяют уверенно интерпретировать полученные результаты как обоснованные и достоверные. Для всех пациенток, включенных в исследование, произведен комплексный клинико-anamnestический анализ данных, проанализированы лабораторно-инструментальные данные, произведено гистологическое исследование плацент, иммуногистохимическое исследование с использованием трех видов антител. Методы статистического анализа, примененные к полученным данным, адекватны и современны, интерпретация полученных результатов корректна. Выводы, положения и практические рекомендации, сформулированные диссертантом, логично соотносятся с полученными данными и демонстрируют высокую степень достоверности и обоснованности.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором

Диссертационная работа Руденко К.А. имеет высокую значимость для науки и клинической практики в области акушерства и патологической анатомии. Проведенное исследование отличается высоким уровнем методологической проработки.

Результаты данного исследования позволили определить пациенток с перенесенной коронавирусной инфекцией в группу высокого риска

развития преэклампсии, что делает оправданным проведение профилактических мероприятий с первого триместра беременности. Полученные результаты имеют прикладное значение для практикующих врачей акушеров-гинекологов ввиду возможности своевременного предупреждения плацента-ассоциированных осложнений и улучшения перинатальных исходов. Автором установлено более тяжелое течение преэклампсии с высоким риском развития осложнений в случае COVID-19, что определяет необходимость особого наблюдения в условиях перинатальных центров третьего уровня и нецелесообразность пролонгирования беременности при развитии тяжелой преэклампсии после перенесенной коронавирусной инфекции.

Важной практической рекомендацией данного исследования является проведение ультразвукового мониторинга за состоянием плода и, с учетом высокого риска развития нарушений гемодинамики в системе мать-плацента-плод, при выявлении отклонений ведение согласно протоколу «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)».

В работе обоснована целесообразность проведения морфологического исследования последа в случае перенесенного на любом сроке гестации COVID-19. При этом необходимость рутинного иммуногистохимического исследования поставлена под сомнение с позиций клинической значимости.

Содержание, структура и оформление диссертации

Оформление и структура диссертационного исследования соответствуют требованиям ВАК РФ, работа изложена на 132 страницах. Работа четко структурирована, присутствуют все необходимые структурные компоненты, позволяющие воспринять ее как законченную научную работу, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций,

перспектив дальнейшей разработки темы исследования и списка сокращений. Материалы исследования представлены в 23 таблицах и проиллюстрированы 32 рисунками. Список литературы содержит 131 источник (из них 8 отечественных и 123 иностранных), что обеспечивает полное представление о предмете исследования и обоснованное определение его цели и задач.

В разделе «Введение» обоснована актуальность темы исследования, подчеркнута научная новизна и практическая значимость работы. Цель работы сформулирована корректно и точно, а задачи адекватно раскрывают суть проводимых исследований в рамках достижения заданной цели. Положения, выносимые на защиту, отражают содержание диссертационной работы.

В главе «Обзор литературы» отражены современные представления об особенностях коронавирусной инфекции при беременности. В этой главе диссертант раскрывает современные и противоречивые знания об ассоциации гестационных осложнений и COVID-19, его воздействии на фетоплацентарный комплекс. Отражены морфологические аспекты влияния инфекции SARS-CoV-2 на состояние плаценты, неоднозначность публикуемых данных. К достоинствам этого раздела можно отнести хороший научно-литературный стиль написания и использование современной литературы за последние пять лет. Раздел написан в дискуссионном формате, читается с интересом.

Вторая глава «Материалы и методы исследования» включает в себя подробное представление объекта, дизайна и этапов исследования, в том числе с использованием понятных иллюстраций, и описывает комплекс ~~клинических и морфологических методов, применяемых для решения~~ поставленных задач. Статистическая обработка данных проведена с использованием стандартизированных современных методик статистического анализа, что в совокупности обуславливает высокий уровень достоверности полученных материалов и результатов.

В третьей главе «Результаты клинико-анамнестического исследования» автор детально и систематизированно описывает полученные данные о клинико-анамнестической характеристике групп обследования. В данной главе представлены частота и особенности гестационных осложнений при беременности, осложненной COVID-19, функционального состояния фетоплацентарного комплекса и состояние новорожденных. Особенно интересным представляется раздел, где диссертантом описаны результаты сравнительной оценки особенностей преэклампсии в группах обследования.

В четвертой главе «Результаты морфологического исследования» всесторонне и иллюстративно представлены результаты гистологической оценки плацент групп обследования, в частности, морфологические особенности последов у пациенток с преэклампсией после перенесенной коронавирусной инфекции, уточнена выраженность установленных изменений в зависимости от симптомов COVID-19. Существенный акцент сделан на результатах иммуногистохимического исследования плацент групп обследования с использованием трех видов антител.

Глава «Обсуждение результатов исследования» представляет собой анализ полученных результатов в сопоставлении с данными мировой литературы.

В главе «Заключение» автор обобщает полученные данные, расставляя важные акценты. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов и их анализа, полностью соответствуют основным положениям диссертации. Практические рекомендации актуальны и могут быть использованы в практике врачей акушеров-гинекологов и врачей-патологоанатомов.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат содержит все основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации. В нем представлен ряд рисунков,

таблиц, наглядно отражающих результаты работы. Автореферат оформлен с соблюдением требований ГОСТ, раскрывает основные положения, выносимые на защиту.

Личный вклад соискателя в исследование

Вклад соискателя охватывает все ключевые этапы разработки и реализации исследования. Автором диссертационной работы самостоятельно произведен отбор пациенток в исследуемые группы согласно критериям включения, проанализированы клиничко-анамнестические данные и результаты обследования, данные о функциональном состоянии фетоплацентарного комплекса и новорожденных, создана компьютерная база данных. Диссертантом проведены гистологическая оценка последов, а также иммуногистохимическое исследование плацент. Автором самостоятельно выполнена статистическая оценка анализируемых показателей. Диссертантом лично проведена апробация результатов, подготовка публикаций и научных докладов, а также текста и автореферата диссертационного исследования.

Внедрение результатов исследования

По теме диссертационной работы Руденко К.А. опубликовано 6 научных статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий и журналов, рекомендованных ВАК РФ. Результаты исследования представлены в докладах на российских и зарубежных конференциях, внедрены в клиническую практику отделений ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, используются в учебной деятельности кафедры акушерства и гинекологии с клиникой и кафедры патологической анатомии с клиникой НМИЦ им. В.А. Алмазова.

Диссертационная работа Руденко Ксении Александровны не имеет принципиальных замечаний по содержанию и оформлению как диссертации, так и автореферата. Вместе с тем к автору в качестве дискуссии хотелось бы задать несколько вопросов:

1.Почему Вы считаете, что перенесенная новая коронавирусная инфекция снижает риск тяжелой преэклампсии у пациенток с гестационным сахарным диабетом? Что лежит в основе этого?

2.Каковы были причины антенатальной гибели плода у пациенток основной группы? На каком этапе произошли эти случаи (во время заболевания или на постковидном этапе)?

3. Почему для иммуногистохимического исследования плацентарной ткани в числе других был выбран фактор CD-26? Что отражает сниженная экспрессия CD-26 у пациенток после перенесенного Covid-19?

4.В практических рекомендациях Вы рекомендуете стандартную профилактику в рамках клинических рекомендаций, что конкретно нужно рекомендовать, с каких сроков беременности?

Заключение

На основании представленных в исследовании данных можно обоснованно считать диссертационную работу Руденко Ксении Александровны на тему «Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса и исходов беременности, осложненной коронавирусной инфекцией COVID-19», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия, законченной научно-квалификационной работой. В исследовании Руденко К.А. содержится решение важной научно-практической задачи для акушерства и гинекологии, а также патологической анатомии – оценка перинатальных рисков и обоснование профилактических мероприятий при беременности, осложненной COVID-19, на основании изучения морфологических аспектов воздействия SARS-CoV-2 на плацентарные структуры и их связи с перинатальными исходами.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа соответствует критериям, установленным пунктом 9 «Положения о

порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ от 16.10.2024 №1382), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Руденко Ксения Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

Ученый секретарь, ведущий научный сотрудник научного отделения антенатальной охраны плода Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

 /Мальгина Галина Борисовна/

Подпись доктора медицинских наук, профессора Мальгиной Галины Борисовны заверяю:

Начальник отдела кадров Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации



/Макарова Наталья Вячеславовна

«17» июля 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества" Министерства здравоохранения Российской Федерации. 620028, обл. Свердловская, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. Телефон: +7 (343) 371-70-24. Адреса электронной почты: omm@niiomm.ru. Адрес сайта <https://niiomm.ru/>