

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ГБУЗ МО МОНИИАГ им.

академика В. И. Краснопольского,

доктор медицинских наук, профессор

РАН, профессор Шмаков Роман

Георгиевич

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского» (ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского) 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А



« 26 » июня 2025г.

ОТЗЫВ

государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского» о научно-практической значимости диссертации Руденко Ксении Александровны на тему «Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса и исходов беременности, осложненной коронавирусной инфекцией COVID-19», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Актуальность темы выполненной диссертации

Несмотря на завершение пандемии COVID-19 в 2023 году, новая коронавирусная инфекция остается значимой проблемой, в особенности в контексте перинатальных рисков и беременности. По данным различных мета-анализов и систематических обзоров (Karimi L. и соавт., 2021; Chmielewska B. и соавт., 2021; Villar J. и соавт., 2021), во время пандемии COVID-19 в мире значительно выросли показатели материнской смертности и мертворождений, а в Российской Федерации материнская смертность вследствие COVID-19 увеличилась в 3 раза в 2021 году по сравнению с 2020 годом (Шмаков Р.Г., 2021). Были разработаны российские методические и краткие клинические

рекомендации по ведению беременных с новой коронавирусной инфекцией, однако не все вопросы профилактики перинатальных осложнений решены (Петрухин В.А. и соавт., 2023).

Публикуемые данные об ассоциации COVID-19 и гестационных осложнений до сих пор остаются противоречивыми. Часть авторов склоняется к тому, что коронавирусная инфекция является фактором риска невынашивания беременности, в то время как другие исследователи описывают отсутствие повышения риска преждевременных родов. Данные литературы о связи коронавирусной инфекции с преэклампсией также контраверсионны (Parageorghiou A. T. и соавт., 2021, Conde-Agudelo A. и соавт., 2022, Mendoza M. и соавт., 2020), в том числе в отношении патогенеза, лежащего в основе предполагаемой ассоциации COVID-19 и преэклампсии.

О функциональном состоянии фетоплацентарного комплекса при беременности, осложненной коронавирусной инфекцией, данные литературы также противоречивы, указывая на возможное влияние COVID-19 на показатели гемодинамики (G. Rizzo и соавт., 2021), при этом не приходя к единому мнению в отношении риска возникновения задержки роста плода (Magawa S. и соавт., 2023).

В контексте таких неоднозначных данных литературы об исходах беременности при COVID-19, важным аспектом является изучение морфологического состояния плаценты, которое может улучшить понимание механизмов негативного влияния инфекции SARS-CoV-2 на состояние плода и возможные пути профилактики, однако и данный вопрос остается спорным. Часть плацент пациенток с коронавирусной инфекцией демонстрирует значимые морфологические изменения, в том числе признаки плодовой и материнской мальперфузии, в то время как другая часть не отличается от плацент здоровых матерей, при этом остается неясной связь данных изменений с перинатальными осложнениями, в том числе с преэклампсией, и вклад именно коронавирусной инфекции в выраженность плацентарной патологии.

Таким образом, диссертационная работа Руденко Ксении Александровны на тему «Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного

комплекса и исходов беременности, осложненной коронавирусной инфекцией COVID-19», направленная на оценку перинатальных рисков при беременности, осложненной коронавирусной инфекцией COVID-19, для проведения своевременной профилактики гестационных осложнений, является актуальной и современной.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.

По результатам настоящего исследования установлено отсутствие значимого влияния COVID-19, перенесенного во время беременности, на риск задержки роста плода, а также росто-весовые показатели новорожденного и оценку по шкале Апгар при родоразрешении, независимо от срока гестации и степени тяжести коронавирусной инфекции.

Данная работа продемонстрировала, что плаценты пациенток с COVID-19 не обладают специфическими воспалительными изменениями.

Кроме того, впервые установлено, что морфологическое исследование плацент после перенесенной во время беременности коронавирусной инфекции и развившейся впоследствии преэклампсией демонстрирует более выраженные признаки материнских и плодовых стромально-сосудистых нарушений, что коррелирует с тяжестью клинических проявлений преэклампсии.

По результатам настоящего исследования впервые установлена преимущественная локализация SARS-CoV-2 в синцитиотрофобласте, однако он обнаружен во всех структурах плаценты.

Кроме того, результаты данной работы демонстрируют отсутствие различий в экспрессии VEGF между плацентами из группы с COVID-19 и группы доковидного периода, ввиду чего складывается впечатление об отсутствии прямого влияния вируса на процесс плацентации и ангиогенеза.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Достоверность результатов, выводов и практических рекомендаций данного диссертационного исследования обеспечена корректным дизайном исследования, достаточным объемом клинического материала, применением

современных методов исследования и адекватной статистической обработкой полученных данных.

Комбинированный дизайн исследования, включающий клинико-анамнестический и морфологический этапы, позволил провести всесторонний анализ клинико-морфологических характеристик фетоплацентарного комплекса и исходов беременности, осложненной COVID-19. Репрезентативность выборки обеспечена включением достаточного количества пациенток (381 пациентка с COVID-19 и 200 пациенток из группы сравнения), что позволяет экстраполировать полученные результаты на генеральную совокупность.

Морфологический этап исследования, проведенный на материале 40 плацент пациенток с COVID-19 и 10 пациенток групп сравнения, обеспечил получение объективных данных о структурных изменениях плаценты при беременности, осложненной COVID-19, в том числе в контексте влияния преэклампсии на выраженность данных изменений, что являлось важным дискуссионным вопросом по данным литературы. Достоверность результатов подтверждается использованием современных методов морфологического и иммуногистохимического исследования плаценты.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 26.0 и программного пакета StatSoft Statistica 10 (StatSoft Inc). Для проверки нормальности распределения применен критерий Колмогорова-Смирнова. Для выявления наличия статистически значимых связей между бинарными признаками применен точный критерий Фишера, для порядковых признаков - тест Манна-Уитни, в остальных случаях - хи-квадрат критерий. Произведен расчет относительных рисков, отношений шансов и их 95%-х доверительных интервалов. В ряде многопольных таблиц, где 20% и более ячеек имеют ожидаемую частоту менее 5 или присутствуют нулевые значения, использован точный критерий Фишера. Для определения значимости различий между группами (3 и более) после общего межгруппового сравнения применен post-hoc анализ с коррективкой на множественные сравнения по методу Бенджамини-Хохберга. Для выявления статистически значимых корреляций для порядковых признаков применен коэффициент корреляции Спирмена. Для

сравнения объединённых признаков применен обобщенный точный критерий Фишера. Для установки наличия статистически значимых различий между группами при анализе количественных признаков использован критерий Краскела–Уоллеса, с применением метода поправки Бонферрони на множественную проверку гипотез. В качестве критического уровня значимости при статистических сравнениях принят $p = 0,05$.

Таким образом, диссертационное исследование характеризуется высокой степенью достоверности полученных результатов, что обусловлено адекватным дизайном исследования, репрезентативной выборкой, применением современных методов диагностики, а также корректной статистической обработкой данных. Положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования, а сформулированные выводы и практические рекомендации имеют существенное научно-практическое значение.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационное исследование, посвященное изучению клинико-морфологической характеристики фетоплацентарного комплекса и исходов беременности, осложненной коронавирусной инфекцией, имеет существенное значение для современного акушерства, учитывая продолжающееся распространение COVID-19 и его негативное влияние на глобальные перинатальные исходы, а также для патологической анатомии, учитывая малое количество данных о влиянии инфекции SARS-CoV-2 на морфологию плаценты.

В настоящем исследовании четко освещен дискуссионный вопрос перинатальных рисков при беременности, осложненной COVID-19. Установлено, что преэклампсия у пациенток с COVID-19 отличается более тяжелым течением независимо срока гестации, на котором она перенесена, и тяжести инфекции. Выявлено повышение риска присоединения тяжелой преэклампсии в случае перенесенной инфекции SARS-CoV-2 в 2,7 раз, таким образом, данные пациентки отнесены в группу высокого риска развития преэклампсии, что позволило обосновать предложенное в исследовании

проведение стандартной профилактики данного гестационного осложнения таким пациенткам. Автором выявлено, что при преэклампсии после коронавирусной инфекции значимо выражен вклад таких соматических факторов, как ожирение ($p = 0,005$), сахарный диабет ($p = 0,019$) и патология дыхательной системы ($p = 0,02$), что позволяет индивидуализировать ведение беременности у таких пациенток. По результатам данной работы установлено, что несмотря на отсутствие повышения риска преждевременных родов у пациенток с COVID-19, основной и статистически значимо более частой причиной преждевременного родоразрешения беременных с перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19 является тяжелая преэклампсия и дистресс плода ($r = 0,4$), что позволяет обратить внимание акушеров-гинекологов на высокий риск данных осложнений при беременности, осложненной COVID-19, и оптимизировать тактику ведения.

Особую практическую значимость имеют данные, полученные о влиянии COVID-19 на функциональное состояние фетоплацентарного комплекса: установлен повышенный риск аномалий объема амниотической жидкости (ОР 1,676, 95% ДИ [1,117–2,515]) и нарушений маточно-плацентарного (ОР 3,168, 95% ДИ [1,307–7,680]) и плодово-плацентарного кровотоков (НМППК) (ОР 3,447, 95% ДИ [1,007–11,791]), в особенности при развитии преэклампсии (ОР для аномалий объема амниотической жидкости - 3,79, 95% ДИ [1,446–9,940]; ОР для НМППК – 2,065, 95% ДИ [1,088–3,922]), не сопровождающиеся внутриутробной задержкой роста плода, что позволяет обосновать необходимость более частого динамического наблюдения за состоянием плода при беременности, осложненной коронавирусной инфекцией. Кроме того, автором впервые обнаружено, что срок гестации, на котором перенесен COVID-19, не оказывает влияния на данные показатели, тогда как тяжесть формы инфекции (среднетяжелая и тяжелая формы коронавирусной инфекции) – оказывает, увеличивая риск развития НМППК ($p = 0,009$).

Полученные данные о значимом ухудшении состояния новорожденного в случае развития преэклампсии после COVID-19 по сравнению с группой без перенесенной коронавирусной инфекции представляют собой ценные сведения

для клинической практики акушеров-гинекологов, а также позволяют сделать вывод о необходимости маршрутизации пациенток с преэклампсией после COVID-19 в родовспомогательные учреждения 3-го уровня.

Установленные в настоящем исследовании данные о том, что морфологическое исследование плацент пациенток с COVID-19 демонстрирует изменения, отражающие тяжелое течение преэклампсии, в виде выраженных признаков материнской и/или плодовой мальперфузии со стромально-сосудистыми нарушениями (избыточного количества распространенных псевдоинфарктов ($p < 0,0001$), признаков хорангиоза ($p = 0,026$) и формирования фиброза ворсинчатого хориона ($p = 0,001$)), что обеспечивает лучшее понимание влияния коронавирусной инфекции на морфологию плаценты и создает научную основу для дальнейшего изучения данных патогенетических аспектов, а также демонстрирует важность проведения морфологического исследования плаценты у пациенток с COVID-19.

Высокой научной значимостью также обладают полученные результаты о неспецифичности воспалительных изменений в плаценте при COVID-19, несмотря на обнаружение SARS-CoV-2 почти во всех структурах плаценты, преимущественно – в синцитиотрофобласте (в среднем в 78% клеток). Кроме того, по результатам настоящего исследования, экспрессия коронавирус-ассоциированного корецептора CD26 определялась в плацентах и у женщин «доковидного» периода, а VEGF экспрессировался лишь в единичных клетках синцитиотрофобласта и эндотелия сосудов ворсин, что улучшает понимание патогенетических механизмов влияния SARS-CoV-2 при беременности.

Таким образом, результаты диссертационного исследования расширяют фундаментальные представления о влиянии COVID-19 на перинатальные риски и морфологию плаценты, а также предлагают усовершенствованные подходы к ведению такой беременности из группы высокого риска и профилактике гестационных осложнений. Работа имеет высокую научно-практическую значимость и открывает перспективы для дальнейшего совершенствования тактики ведения пациенток с перенесенной коронавирусной инфекцией при беременности.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Руденко К.А. построена традиционно - в монографическом стиле, изложена на 132 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения и обоснования результатов собственных исследований, в том числе клинико-анамнестического и морфологического, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Текст работы иллюстрирован 23 таблицами и 32 рисунками. Библиография включает 131 источник, из которых 8 публикаций представлены отечественными источниками, а 123 – иностранными. Работа написана лаконичным научным языком, имеет четкую структурную и логическую последовательность. Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК и РУДН.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования проблемы COVID-19 при беременности, подчеркивая значимость разработки подходов к профилактике гестационных осложнений в случае перенесенной коронавирусной инфекции. Четко сформулированы цель и задачи исследования, которые логически взаимосвязаны и направлены на решение поставленной научной проблемы.

В обзоре литературы (Глава 1) автор представляет современный взгляд на проблему COVID-19, детально анализируя существующие данные о восприимчивости беременных к инфицированию SARS-CoV-2, взаимосвязи COVID-19 и перинатальных рисков, а также предполагаемом влиянии коронавирусной инфекции на состояние фетоплацентарного комплекса и морфологию плаценты. Обзор литературы демонстрирует глубокое понимание автором изучаемой проблемы и способность к критическому анализу научных данных.

Глава 2 содержит подробное описание дизайна исследования, включая характеристику исследуемых групп, критерии включения, а также детальное описание использованных клинических, инструментальных, патоморфологических методов исследования и методов статистического анализа.

В главе 3 представлены результаты клинико-анамнестического этапа исследования, отражающие течение COVID-19 в основной группе, а также их соматический профиль, структуру и течение гестационных осложнений, функциональное состояние фетоплацентарного комплекса в динамике. Глава 4 посвящена результатам морфологического и иммуногистохимического исследований плаценты пациенток с COVID-19 и группы сравнения, в том числе в случае развития преэклампсии.

Глава 5 содержит обсуждение полученных результатов, где автор проводит критический анализ собственных данных в сопоставлении с результатами других исследователей, что свидетельствует о глубоком понимании изучаемой проблемы и способности к научному анализу. В заключении приведено резюме диссертационной работы, сформулированы выводы исследования.

В результате анализа диссертационной работы складывается впечатление о высоком научно-методическом уровне проведенного исследования. Автор демонстрирует способность к решению сложных научных задач и практических проблем в области акушерства и патологической анатомии. Работа имеет существенную теоретическую и практическую значимость для совершенствования подходов к ведению беременности, осложненной коронавирусной инфекцией, и профилактике перинатальных осложнений.

Личный вклад диссертанта

Автор принимал непосредственное участие в разработке темы и дизайна диссертационного исследования, самостоятельно выполнил анализ литературы по теме работы. Автором созданы группы обследования с отбором пациентов согласно установленным критериям включения, произведен ретроспективный анализ историй родов, создан массив данных. Автор принимал непосредственное участие в морфологическом и иммуногистохимическом исследовании плацент, а также последующей обработке полученных данных с использованием вышеописанных методов. Автором самостоятельно написан текст диссертации и публикации по теме данной исследовательской работы, а также выполнены подготовка и представление научных докладов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Основные положения диссертации и практические рекомендации внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с клиникой, кафедры патологической анатомии с клиникой, а также клиническую работу подразделений Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Кроме того, основные положения диссертационной работы, ее результаты и выводы могут быть рекомендованы для использования в работе женских консультаций, консультативно-диагностических отделений для женщин, родовспомогательных учреждениях, патологоанатомических отделениях.

Рукопись завершается выводами и практическими рекомендациями, которые соответствуют ее цели, задачам и содержанию. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации соответствуют полученным результатам исследования, научно обоснованы и содержат признаки новизны. Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации. Полученные результаты отражены в 9 обзорных и оригинальных статьях в российских и зарубежных журналах, в том числе 6 в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 4 – в журналах, индексируемых в базе Scopus. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Таким образом, диссертационная работа Руденко Ксении Александровны на тему «Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса и исходов беременности, осложненной коронавирусной инфекцией COVID-19» является завершенной научно-квалификационной исследовательской работой, содержащей решение актуальных задач — оптимизации тактики ведения беременности, осложненной коронавирусной инфекцией, и определения влияния SARS-CoV-2 на морфологию плаценты, что имеет существенное значение для развития акушерства, патологической анатомии и медицинского знания в целом.

По актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия, в соответствии с пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), а её автор, Руденко Ксения Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Отзыв о кандидатской диссертации Руденко Ксении Александровны на тему «Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса и исходов беременности, осложненной коронавирусной инфекцией COVID-19» обсужден и утвержден на ученом совете государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского» протокол 9 – 24.06.2025.

Руководитель отделения координации НИР и издательской деятельности ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского, доктор медицинских наук (3.1.4. Акушерство и гинекология)

Новикова
Светлана Викторовна

Руководитель патологоанатомического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского, доктор медицинских наук (3.3.2. Патологическая анатомия)

Барина
Ирина Владимировна

Подписи д.м.н. Новиковой Светланы Викторовны и д.м.н. Бариновой Ирины Владимировны как рецензентов диссертационной работы Руденко К.А. «удостоверяю»

Ученый секретарь Ученого совета
ГБУЗ Московской области МОНИИАГ
им. академика В.И. Краснопольского,
доктор медицинских наук



Никольская
Ирина Георгиевна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского» 101000, г. Москва, ул. Покровка, д.22а Тел. +7-495-625-63-17
E-mail: mz_moniiag@mosreg.ru; Сайт: moniiag.ru

«25» 06 2025г.