

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующей лабораторией клинической патофизиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» - обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт проблем Севера», Смирновой Ольги Валентиновны, на диссертационную работу Абулдинова Антона Сергеевича «Закономерности нарушения кислородного статуса крови и гемодинамики фетоплацентарного комплекса при внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии», представленную к защите в объединенный совет по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 99.0.062.02 при ДНЦ ФПД и ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная SARS-CoV-2, является всемирной проблемой здравоохранения. Особую группу населения, требующую повышенного внимания, составляют беременные вследствие того, что пневмония занимает третье место в структуре непрямых причин материнской смертности. В зоне повышенного риска инфицирования оказались беременные женщины, иммунная система которых изменена. Иммуносупрессия и другие физиологические изменения во время беременности способствуют высокой восприимчивости организма женщины к патогенам, вызывающим острую респираторную вирусную инфекцию и пневмонию, что может потребовать госпитализации в отделение интенсивной терапии и проведения респираторной кислородной поддержки.

Неблагоприятные последствия SARS-CoV-2 в период гестации напрямую связаны со сроком беременности, в котором произошло инфицирование. В первом

триместре, возможно ее прерывание, неразвивающаяся беременность, врожденные аномалии ввиду как повреждающего действия SARS-CoV-2, так и действие препаратов, используемых для лечения COVID-19. Во втором триместре опасность подстерегает фетоплацентарный комплекс ввиду повреждения плаценты. А третий триместр опасен преждевременным разрывом плодных оболочек, преждевременными родами, острой гипоксией плода, ввиду микроциркуляторных изменений в плаценте.

С другой стороны, по мнению исследователей, беременность обостряет характерное для COVID-19 острое воспаление, повышая риск «цитокинового шторма», который, в свою очередь, увеличивает риск потери беременности и способствует формированию полногранной патологии у беременной и плода. В частности, деструкция эритроцитов вследствие острого воспаления приводит к гипоксии и бесконтрольному перераспределению железа между тканями. В результате создаются условия одновременно как для формирования гемосидероза легких и других тканей, так и усиления потерь железа организмом, которые усугубляют железодефицитную анемию у беременных женщин.

Инфекция COVID-19 ассоциирована с выраженной гипоксией. В то же время у беременных могут иметься нарушения обмена кислорода даже при отсутствии вирусной пневмонии. Во-первых, соматофизиологическое расположение матки у беременной и ограничения движения диафрагмы при дыхании создают условия для гиповентиляции легких. Во-вторых, снижение числа и качества эритроцитов ускоряет развитие кислородной недостаточности. В частности, у женщин во время беременности зачастую повышены значения СОЭ (более 20 мм/ч), что соответствует снижению количества функциональных эритроцитов, осуществляющих газообмен.

В связи с вышеизложенным, изучение вопросов патогенеза плацентарной недостаточности, развивающейся в результате гипоксии и гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса при пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) весьма актуально и имеет важное социальное значение.

Связь с планами соответствующих отраслей науки и народного

хозяйства

Оппонируемая диссертационная работа Абулдинова А. С. выполнена в рамках темы государственного задания НИР в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (г. Благовещенск) в период с 2019 по 2022 годы.

Научная новизна результатов исследований и выводов

Научная новизна результатов исследований, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации не вызывает сомнений, а её главной составляющей является раскрытие патофизиологических закономерностей нарушения кислородного статуса крови, гемодинамики фетоплацентарного комплекса и развития гипоксии как предиктора хронической плацентарной недостаточности у беременных женщин в третьем триместре гестации при внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии.

Автором впервые установлен характер выраженности гипоксемии и гипоксии от этиологического фактора внебольничной пневмонии.

Определена значимость кислородного дисбаланса, формируемого при пневмонии бактериальной этиологии в развитии неполноценной маточно-плацентарной перфузии и осложнений плода; при пневмонии вирусного генеза (COVID-19) - в развитии дефицита маточного кровотока и централизации кровообращения плода, увеличивающего перинатальный риск внутриутробной гипоксии и задержки роста плода.

Диссертантом показано более выраженное нарушение кислородтранспортной функции крови у женщин с пневмонией вирусной этиологии (COVID-19) в зависимости от морфологически неустойчивых форм эритроцитов, чем при бактериальной форме заболевания.

Установлено, что частота возникновения осложнений раннего неонатального периода (риск развития ишемии мозга и внутрижелудочковых кровоизлияний)

выше у новорожденных, родившихся от матерей с внебольничной пневмонией вирусного генеза (COVID-19).

Несомненным достоинством диссертационной работы является разработанная математическая модель, раскрывающая патогенез развития хронической плацентарной недостаточности, обусловленной нарушением кислородного статуса крови, развитием гипоксемии и гипоксии у беременных женщин в третьем триместре при внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии.

Теоретическая и практическая значимость

Не вызывает сомнений также теоретическая и практическая значимость диссертационной работы, которые подтверждаются наличием патента на изобретение РФ (патент РФ № 2772906). Полученные результаты диссертационного исследования вносят существенный вклад в изучение патофизиологических механизмов развития хронической плацентарной недостаточности у беременных женщин с бактериальной и вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией.

Материалы исследования могут быть использованы в составлении методических рекомендаций для практического здравоохранения и внедрены в учебный процесс профильных кафедр медицинских ВУЗов.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных в диссертационном исследовании результатов и обоснованность сделанных автором выводов основывается на обследовании достаточного количества пациентов с верифицированными диагнозами. Для достижения поставленных задач в своей диссертационной работе Абулдинов А.С. использовала современные разнообразные методы исследования, многофакторный статистический анализ, которые позволили соискателю с высокой степенью значимости и точности обосновать полученные результаты.

Оценка содержания диссертационной работы, её завершенности, замечания по оформлению работы

Для достижения цели исследования автором обследовано достаточное количество беременных в третьем триместре беременности (100 женщин со среднетяжелым течением внебольничной пневмонии и 40 женщин с неосложнённым течением беременности). Четко сформулированы цели и задачи исследования, в соответствии с которыми получены соответствующие убедительные результаты и сделаны выводы. Диссертация построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными данными. В ходе работы автором самостоятельно использованы современные методы и подходы к реализации исследования. Результаты получены на сертифицированном оборудовании. Использовано сравнение авторских и ранее полученных данных. Грамотно проведенный статистический анализ собранных данных позволяет судить о достоверности полученных результатов, а выводы считать аргументированными.

Диссертация имеет традиционное оформление, включает следующие разделы и главы: содержание, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, три главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и использованной литературы.

Материалы диссертации изложены на 182 печатных страницах, содержат 20 таблиц, 17 рисунков, включают 242 литературных источника, из которых 91 — отечественных и 151 - иностранных авторов. 76 % литературных источников за последние 5 лет.

Автореферат диссертации полностью соответствует содержанию диссертации. Основные положения диссертации опубликованы в достаточном количестве печатных работ — 12, из которых 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ. 6 печатных работ вышли в изданиях, входящих в систему цитирования Web of Science. Получен 1 патент РФ на изобретение.

Материалы исследований, вошедшие в диссертацию, прошли всестороннюю апробацию на научных и научно-практических конференциях различного уровня.

Принципиальные замечания к диссертационной работе отсутствуют, однако в процессе рецензирования возникли следующие вопросы:

1. Объясните цитату из раздела «Научная новизна»: «тяжесть проявления гипоксемии и системной гипоксии у беременных женщин (с внебольничной пневмонией) находится в прямой зависимости от содержания индуцируемого гипоксией фактора HIF-1 α в крови», тогда как согласно Е.Ю. Юпатову и соавт. (2021) HIF-1 α является фактором, синтез которого индуцируется гипоксией и который играет определенную роль в адаптации клеток к данному состоянию, что и подтверждается в первом Положении, выносимом на защиту.

2. Чем объясняется более значимое повышение транскрипционного фактора HIF-1 α у пациенток с внебольничной пневмонией вирусного (COVID-19) генеза?

3. Какова частота встречаемости плацентарной недостаточности у беременных с внебольничной пневмонией вирусной (COVID-19) этиологии?

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты и выводы целесообразно использовать в учебном процессе для подготовки специалистов по профилю «Патологическая физиология» и профилю «Акушерство и гинекология». Для выделения групп риска по развитию хронической плацентарной недостаточности среди женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии в третьем триместре беременности могут быть использованы разработанные прогностические молекулярные предикторы. Рекомендован к внедрению в профильные учреждения здравоохранения разработанный способ прогнозирования анемии беременных с COVID-19 пневмонией (Патент РФ № 2772906).

Заключение

Диссертация работа Антона Сергеевича Абулдинова «Закономерности нарушения кислородного статуса крови и гемодинамики фетоплацентарного комплекса при внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по раскрытию закономерностей нарушения кислородного статуса крови и

гемодинамики фетоплацентарного комплекса при внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии. Данная работа полностью соответствует требованиям к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, установленным п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями и дополнениями от: 30 июля 2014 г., 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20 марта, 11 сентября 2021 г., 26 сентября 2022 г.), а сам автор, А. С. Абулдинов, заслуживает присвоения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая лабораторией клинической
патофизиологии федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр
«Красноярский научный центр Сибирского
отделения Российской академии наук» -
обособленное подразделение
«Научно-исследовательский институт
проблем Севера»

 Смирнова О. В.

«30» сентября 2023 г.

Адрес: ул. Партизана Железняка, д. 3 «Г», г. Красноярск, Красноярский край, РФ, 660022, телефон/факс: +7 (391) 228-06-83, телефон: +7(391) 228-06-62, электронная почта: imprn@imprn.ru, сайт: <http://www.imprn.ru>.

Подпись

д-ра мед. наук, профессора
Ольги Валентиновны Смирновой
заверяю

