

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры нормальной и патологической физиологии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Захаровой Федоры Апполоновны, 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 доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации не вызывает сомнений, поскольку проблема неблагоприятного течения пренатального периода развития новорожденного вследствие хронической плацентарной недостаточности остается одной из самых приоритетных в медицинской науке. Интерес к теме определяется её высоким медико-социальным значением.

Внебольничная пневмония (ВП) при беременности — это крайне опасное инфекционно-воспалительное поражение лёгочной ткани, приводящее к высокому уровню патологий, которые могут развиваться вне зависимости от сроков беременности, однако наиболее часто встречаются после 27 недели гестации. Частота развития пневмоний у беременных женщин колеблется по различным оценкам в диапазоне от 1,5 до 5 на 1000 родов и достоверно не отличается от показателей статистики у небеременных женщин.

COVID-19, вызванный коронавирусом SARS-CoV-2, привел к значительной заболеваемости и смертности во всем мире. В то время как у большинства

пациентов заболевание протекает в лёгкой форме, у ряда беременных развивается тяжелая гипоксия, требующая госпитализации и приводящая к развитию ряда серьёзных осложнений, как со стороны матери, так и плода.

Показано, что окислительный стресс и связанные с ним метаболические синдромы являются потенциальными факторами риска восприимчивости и тяжести COVID-19. Высокая потребность в обмене веществ для поддержания нормального развития плода увеличивает тяжесть окислительного стресса во время беременности. На основе научных данных, известно, что цитокиновый шторм, вызванный SARS-Cov-2 во время беременности, может вызвать серьезное воспалительное поражение плода, а при неконтролируемом течении может впоследствии привести к расстройствам, подобным аутизму, и аномалиям развития мозга у новорожденных. Однако в мировой научной литературе нет исчерпывающих данных о механизмах развития хронической плацентарной недостаточности при COVID-19. Отсутствует сравнительная характеристика нарушений гемодинамики фетоплацентарного комплекса у беременных женщин в третьем триместре беременности с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии.

Таким образом, актуальными остаются вопросы патофизиологических механизмов хронической плацентарной недостаточности при инфекции COVID-19 с позиций нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока гипоксического генеза для выделения групп риска по развитию осложнений беременности.

Настоящее исследование является фрагментом научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

Научная новизна и достоверность полученных результатов диссертационной работы

Можно констатировать, что автором впервые установлены факты, которые имеют важное научное значение для патофизиологии плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности при внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии. В патенте РФ отражен способ

прогнозирования анемии беременных с COVID-19 пневмонией. Материалы диссертационного исследования внедрены в практическую работу федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», в учебный процесс на кафедре физиологии и патофизиологии, кафедре акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Доказано, что у беременных женщин в третьем триместре степень выраженности гипоксемии и системной гипоксии имеет большее значение при вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонии в сравнении с бактериальной формой внебольничной пневмонии. Тяжесть гипоксемии и гипоксии, кроме того, коррелирует с уровнем индуцируемого гипоксией фактором HIF-1 α в венозной крови и интенсивностью ацидотического сдвига, выявляемого по данным исследования кислотно-основного состояния крови.

Обнаружено, что имеется зависимость, между снижением кислородтранспортной функции крови у беременных и повышением циркуляции в периферическом кровотоке морфологически неустойчивых форм эритроцитов с высоким индексом трансформации, что более выражено при вирусной (COVID-19), чем при бактериальной форме внебольничной пневмонии.

Установлена выраженность кислородного дисбаланса и неполноценность маточно-плацентарной перфузии при вирусной форме внебольничной пневмонии у беременных женщин. Развитие дефицита маточного кровотока и централизации кровообращения плода увеличивают перинатальный риск в виде хронической внутриутробной гипоксии и задержки роста плода при вирусной (COVID-19) форме заболевания.

Впервые обнаружено, что риск развития ишемии мозга и внутрижелудочковых кровоизлияний, как осложнений раннего неонатального периода, выше у новорожденных от матерей с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией, чем при бактериальной форме заболевания, и могут быть связаны с системной гипоксией и тяжестью гемодинамических нарушений фетоплацентарного

комплекса.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

Теоретическая значимость работы заключается в том, что получены новые данные, расширяющие представления о роли внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии в нарушении кислородного статуса крови у беременных женщин и гемодинамики фетоплацентарного комплекса, определяющих развитие хронической плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности.

Абулдиновым А. С. на основании дискриминантного и ROC-анализов у беременных женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии разработан патогенетический принцип оценки гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса в условиях гипоксемии и системной гипоксии, основанный на определении показателей гипоксического фактора HIF-1 α , обратимых форм эритроцитов (дискоцитов), продуктов клеточного метаболизма (лактата) в крови и доплерометрических индексов (пульсационного индекса артерии пуповины и церебро-плацентарного отношения). У беременных с бактериальной внебольничной пневмонией молекулярными предикторами хронической плацентарной недостаточности являются дискоциты, лактат и пульсационный индекс артерии пуповины, у беременных с вирусной (COVID-19) формой заболевания — HIF-1 α , лактат и пульсационный индекс артерии пуповины.

Несмотря на фундаментальность настоящей работы, она предполагает использование результатов исследования в клинической медицине. В частности, разработанная автором модель прогноза, позволяет повысить точность прогнозирования анемии беременных с COVID-19 пневмонией.

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

Проведено проспективное исследование 140 беременных женщин в третьем триместре беременности (в период 2019–2022 гг.). Ретроспективно проанализированы истории болезней и родов. В работе использованы современные

клинико-лабораторные, функциональные и морфологические методы исследования, характеризующие количественные и качественные изменения показателей крови, доплерометрические показатели гемодинамики фетоплацентарного комплекса, а также методы оценки состояния плода и новорождённого. В работе применены методы анализа статистической значимости различий исследуемых параметров, парных корреляций, оценка относительных рисков (ОР); для построения прогностических моделей — дискриминантный и ROC-анализ.

Положения, сформулированные в диссертационной работе А. С. Абулдинова обоснованы чётко поставленной целью и структурированным дизайном исследования, логичностью и последовательностью изложения основных результатов. Задачи настоящего исследования решены полностью, вытекают из цели и представляют основные этапы исследования. Положения, выносимые на защиту, а также выводы объективны, хорошо аргументированы и основаны на проведенных автором исследованиях. Практические рекомендации соответствуют содержанию работы и заслуживают одобрения.

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии в получении исходных данных, апробации результатов проводимого исследования, обработке и интерпретации данных, подготовке научных публикаций по теме выполняемой работы, а также в оформлении текста диссертационного исследования.

Тема и методология исследования соответствуют заявленной диссертантом специальности. Методы исследования адекватны поставленным задачам. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным материалом, современными методами исследования, корректной статистической обработкой полученных результатов.

Данные, полученные в результате исследования, нашли отражение в 12 печатных работ, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 1 патент на изобретение.

Всё вышеизложенное позволяет считать степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных

в диссертации, высокой.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 182 страницах и написана в традиционном плане: введение, обзор литературы, описания объектов и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, главы заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертационное исследование иллюстрируется 17 рисунками и 20 таблицами, с хорошим дизайном. Список литературы представлен 242 источниками, из них 91 отечественных и 151 иностранных авторов.

В главе обзор литературы выделяются 4 части, в которых раскрываются: современные представления о течении внебольничной пневмонии; особенности течения внебольничной пневмонии у беременных женщин; кислородный статус крови у беременных с внебольничной пневмонией; гемодинамика фетоплацентарного комплекса и её особенности при внебольничной пневмонии. Принципиальных замечаний к содержанию этой главы не имею.

Во второй главе диссертации дается детальная характеристика объектов и используемых автором методов исследования. Следует отметить, что представленная работа выполнена с помощью современных методических приемов, обеспечивающих исследование патофизиологических механизмов, а используемые А. С. Абулдиновым в диссертации статистические методы исследования адекватны и достаточно часто применяются при обработке научных данных.

Третья глава посвящена оценке нарушений кислородного статуса крови, гемического компонента крови, показателей эритроцитов и их морфологических форм, кислотно-щелочного состояния крови и метаболических изменений у беременных женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии. К этим разделам диссертации принципиальных замечаний нет.

Четвертая глава содержит результаты собственных исследований, посвященных гемодинамике фетоплацентарного комплекса и состоянию здоровья

новорождённых от женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии.

В пятой главе автором выделяются молекулярные предикторы в прогнозе хронической плацентарной недостаточности у женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии в третьем триместре беременности. Для поиска предикторов и построения прогнозной модели используется многофакторный дискриминантный и ROC- анализ. Таким образом, доказано, что определение содержания HIF-1 α и лактата в венозной крови, дискоцитов в периферической крови, доплерометрических индексов — пульсационного индекса артерии пуповины и церебро-плацентарного может быть использовано в качестве молекулярных предикторов для выделения групп риска по осложненному течению беременности у женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии в третьем триместре беременности.

В заключении, представленном на 25 страницах, соискателем с позиций причинно-следственных отношений раскрываются патогенетические взаимосвязи между показателями кислородного статуса крови и гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса. Основная часть обсуждения посвящена патогенетическим механизмам формирования хронической плацентарной недостаточности при внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии, которые в общем виде представлены в концептуальной схеме. В целом, результаты исследования свидетельствуют о высокой роли формирующейся гипоксемии и системной гипоксии при внебольничной пневмонии, определяющей течение заболевания в большей степени, чем непосредственное поражение вирусом. Формируется патогенетическая «ось»: нарушение кислородного статуса крови – системная гипоксия - плацентарная недостаточность. Особую актуальность изучение этого механизма приобрело в связи с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Выводы диссертационной работы научно обоснованы и корректны, соответствуют поставленным задачам. Соискатель дает практические

рекомендации, которые являются актуальными и соответствуют полученным результатам, достоверность которых подтверждается статьями и патентом. Основные положения диссертационной работы были представлены на научно-практических, регионарных, всероссийских и международных конференциях.

Автореферат Абулдинова А. С. соответствует тексту диссертации и отражает основные положения выполненной автором научной работы.

Принципиальные замечания к диссертационной работе отсутствуют.

Имеются мелкие недочеты:

- 1) Многочисленные коэффициенты корреляций, перечисленные в тексте, затрудняют восприятие материала – было бы оптимальнее разместить их в виде таблицы.

Однако представленные замечания не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

При изучении диссертации, в порядке дискуссии, к автору возник ряд вопросов:

1. В своём диссертационном исследовании Вы пишете, что транскрипционный фактор HIF – это основной регулятор клеточного потребления кислорода (с. 79). Каким образом HIF регулирует потребление кислорода в клетке?

2. Вами установлено снижение количества эритроцитов у беременных со среднетяжелой вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией на треть по сравнению с группой контроля. Как объяснить, почему произошло такое резкое снижение данного показателя?

3. На странице 137 написано, что у беременных женщин при вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонии ацидоз обусловлен метаболическими и респираторными изменениями, в отличие от бактериальной пневмонии, где явления ацидоза носят метаболический характер. Подскажите, какие именно респираторные изменения имеются ввиду?

4. У беременных со среднетяжелой вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией все показатели кислородного статуса крови и гемодинамики ФПК хуже чем у беременных с бактериальной внебольничной пневмонией. Как

объяснить эти различия?

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Разработанные прогностические молекулярные предикторы (HIF-1 α , дискоциты, лактат, пульсационный индекс артерий пуповины, церебро-плацентарное отношение) могут быть использованы у женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии в третьем триместре беременности для выделения групп риска по развитию хронической плацентарной недостаточности с целью оказания своевременных лечебных мероприятий.

Способ прогнозирования анемии беременных с COVID-19 пневмонией (Патент РФ № 2772906) может быть рекомендован для внедрения в профильные медицинские учреждения.

Заключение


Диссертационное исследование Антона Сергеевича «Закономерности нарушения кислородного статуса крови и гемодинамики фетоплацентарного комплекса при внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи по изучению предикторов развития ХПН при внебольничных пневмониях у беременных.

Диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Антон Сергеевич Абулдинов, заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,

профессор кафедры нормальной и патологической физиологии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»

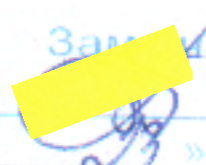
 Ф. А. Захарова

«23» сентября 2023 г.

Адрес: 677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Белинского, д. 58
Тел: +7 (4112) 35-20-90
Факс: +7 (4112) 32-13-14
E-mail: rector@s-vfu.ru
Сайт: <https://www.s-vfu.ru>

Подпись д-ра мед. наук, профессора Ф. А. Захаровой заверяю



ЗАВЕРЯЮ
Зам. начальника УРДикП СВФУ
 Карамашова Л.Е.
сентября 20 23

«23» сентября 2023 г.