

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Беженаря Виталия Федоровича на диссертационную работу Петровой Ульяны Леонидовны на тему «Влияние перенесенной инфекции во время беременности, вызванной вирусом SARS-CoV-2, на акушерские и неонатальные исходы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология

Актуальность исследования. В конце 2019 года в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань. Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 года дала официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19. Международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2. Инфекция распространялась в геометрической прогрессии и в короткие сроки достигла масштаба пандемии. Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения всех стран задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным, особенно входящие в уязвимые группы, к которым относятся беременные из-за физиологических изменений. В настоящее время продолжается интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, разработка новых средств его профилактики и лечения. Проводимые исследования влияния новой коронавирусной инфекции на беременность имеют диаметрально противоположные результаты и чаще всего затрагивают разгар заболевания. Изучения метаболомного профиля с использованием омиксных технологий поможет расширить представление и дополнить существующие пробелы в знаниях о влиянии инфекции COVID-19 на беременность и ее исходы.

Учитывая вышеизложенное и продолжающуюся циркуляцию вируса в природе, комплексное изучение влияния новой коронавирусной инфекции на

акушерские и неонатальные исходы является актуальной задачей, которая требует современных подходов решения.

Обоснованность и достоверность полученных результатов. Результаты, полученные в данном исследовании, соответствуют требованиям, предъявляемым по написанию диссертационных работ. Выборочная совокупность представлена 590 пациентками, из них 215 – это пациентки, переболевшие новой коронавирусной инфекцией во время беременности, которые ранжированы на подгруппы в зависимости от срока беременности на момент инфицирования, 220 женщин, инфицированных во время беременности с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, 66 беременных, получавших лечение во временно сформированном «COVID-госпитале» на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им В.И. Кулакова» Минздрава России, и 89 пациенток, беременность которых не осложнилась инфекцией COVID-19, что является достаточным для проведения клинико-анамнестического анализа и экстраполяции данных на исследуемую популяцию беременных. Примененные статистические методы являются современными, разнообразными и обладают высокой точностью, выполнены с использованием лицензированных программ.

Методология, структура и последовательность изложения фактов, демонстрирует логическую связь и целостность всей работы, цель и задачи отражают полученные в результате окончания исследования данные и сделанные на их основе выводы. На основании проведенного исследования разработан алгоритм ведения пациенток, беременность которых осложнилась новой коронавирусной инфекцией.

Научная новизна. В диссертационной работе Петровой Ульяны Леонидовны отражен комплексный подход в изучении новой коронавирусной инфекции у беременных.

Важным этапом исследования является выявление изменений метаболомного профиля в зависимости от срока гестации на момент инфицирования у пациенток, переболевших COVID-19 во время беременности. Использование современного и высокоспецифичного метода диагностики (ВЭЖХ - МС) усиливает полученные результаты. Авторы определили в сумме 14 аминокислот, которые значимо отличались от группы контроля, а также детектировали зависимые изменения ряда аминокислот между матерью и новорожденным в результате воздействия вируса SARS-CoV-2.

Вирус SARS-CoV-2 не вызывает патогномичных изменений в плаценте. В работе описан подтвержденный случай внутриутробного инфицирования плода вирусом SARS-CoV-2 во втором триместре беременности, имеющий большую научную ценность.

Исследователями описана иммунологическая характеристика грудного молока пациенток, беременность которых осложнилась инфекцией COVID-19. Были обнаружены sIgA к различным эпитопам SARS-CoV-2, таким как N-белок, линейные эпитопы S-белка (NTD, RBD-SD1) и конформационные эпитопы S-белка RBD, против последних оказались достаточно стойкими и определялись в грудном молоке матерей, перенесших COVID-19 в первом триместре беременности.

Детальный анализ течения раннего неонатального периода выявил отсутствие связи с тяжелыми врожденными пороками развития, а также неонатальной смертностью.

Практическая значимость. Полученные результаты научной работы возможно без материальных и кадровых затрат интегрировать в практическую деятельность врачей всех уровней медицинских организаций, а разработанный алгоритм ведения пациенток, беременность

которых осложнилась инфекцией COVID-19, логичен и понятен в использовании.

Вектор медицины направлен на профилактику заболеваний, благодаря грамотному анализу выявлены факторы риска инфицирования и тяжелого течения заболевания, образующие целевую группу пациенток, заслуживающих повышенного внимания медицинскими работниками.

Перенесённая новая коронавирусная инфекция в 1 триместре беременности, когда идет процесс эмбрио- и органогенеза, не приводит к развитию тяжелых врожденных пороков развития, что позволяет сохранять беременность с дефиницией - важна каждая беременность.

Выявленные иммуноглобулины в грудном молоке у женщин, переболевших инфекцией COVID-19, подчеркивают важность поддержки и поощрения грудного вскармливания.

Новорожденные у матерей, переболевшие инфекцией COVID-19 во время беременности, являются целевой группой по более тщательному наблюдению за психомоторным развитием, на основании полученных данных метаболомного профиля пуповинной крови.

Оценка содержания диссертации. Диссертационная работа Петровой Ульяны Леонидовны изложена на 256 страницах компьютерного текста, имеет стандартную структуру (введение, обзор литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, обсуждение полученных результатов, практические рекомендации, список сокращений и библиография). Несмотря на объем научного труда, работа написана доступным литературным языком и сопровождается большим количеством рисунков (65) и таблиц (95), что улучшает общее восприятие диссертации. Список литературы соответствует современным требованиям, предъявляемым к научным публикациям, и включает 239 источников, из которых 17 работ отечественных авторов и 222 работы зарубежных авторов.

Диссертационная работа выполнена на достаточном объеме выборки, статистическая достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений. Название диссертации точно отражает суть выполненной работы.

Введение подробно раскрывает актуальность темы выбранного исследования, научную новизну, практическую значимость, а также необходимость дальнейшего глубокого исследования проблемы. Поставленные цель и задачи отражают полученные данные и не противоречат использованному материалу и методам. Положения, выносимые на защиту, логичные и структурированные, содержат основные результаты работы.

Обзор литературы, проведенный автором, содержит информацию об имеющихся на сегодняшний день данных по изучаемой проблеме и дает полное представление значимости изучения влияния вируса SARS-CoV-2 на течение беременности и ее исходы. Обзор литературы затрагивает ключевые разделы: вирусология SARS-CoV-2, адаптационные изменения во время беременности, обуславливающие повышенную восприимчивость респираторными инфекциями, существующие данные о течении инфекции COVID-19 у беременных, плацентарные изменения и возможность вертикальной трансмиссии, использование омиксных технологий при новой коронавирусной инфекции.

Вторая глава (**«Материалы и методы исследования»**) содержит описание дизайна исследования с использованием графических схем и таблиц. Представлены критерии включения/невключения и исключения, подробно изложены и описаны основные методы исследования, применяемые в научной работе (общеклинические, лабораторные, инструментальные, специальные).

Результаты собственных исследований представлены в восьми главах, в которых описаны особенности клинико-анамнестических данных исследуемых групп, течение беременности, в том числе инфекции COVID-19,

особенности родоразрешения и пуэрперия, неонатальные исходы, изменения плацентарной ткани в результате воздействия вируса SARS-COV-2, случай вертикальной трансмиссии, эпитоп-специфический иммунологический ландшафт грудного молока у женщин, переболевших новой коронавирусной инфекцией во время беременности. Одна из глав диссертационной работы посвящена анализу тяжелого течения инфекции COVID-19 с летальным исходом у женщин, инфицированных во время беременности. Отдельный научный интерес представляет описание выявленных изменений при исследовании метаболомного профиля амниотической жидкости, пуповинной и венозной крови у пациенток в зависимости от триместра инфицирования вирусом SARS-CoV-2 с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с применением масс-спектрометрии.

Глава **«Обсуждение полученных результатов»** заслуживает особого внимания, поскольку представляет собой глубокий и всесторонний анализ всех полученных в ходе исследования научных фактов. В процессе трактовки результатов диссертант сравнивает свои данные с известными литературными источниками. Данная глава закономерно финализирует все исследование.

В результате проведенного исследования сформулировано четыре положения, выносимых на защиту, и семь выводов, которые свидетельствуют о том, что автор полностью выполнил поставленные задачи и достиг цели исследования. Практические рекомендации основаны на результатах выполненного исследования и могут быть внедрены в клиническую практику.

Диссертация написана в научном стиле, грамотно структурирована и понятна к восприятию.

По теме диссертационной работы опубликовано девять печатных работ, из которых семь статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, а также в зарубежных журналах.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, отражает основное содержание диссертации и раскрывает положения, выносимые на защиту.

Общая оценка работы положительная. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

В качестве дискуссии считаю необходимым задать следующие вопросы:

1) Каким образом выявленные Вами факторы риска инфицирования SARS-CoV-2, а также факторы, ассоциированные с тяжелым течением инфекции COVID-19, повлияли на сроки и методы родоразрешения?

2) Каков механизм индукции инфекции COVID-19 преждевременного прерывания беременности при бессимптомном, легком и среднетяжелом ее течении?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая вышеизложенное, можно сделать заключение, что диссертационная работа Петровой Ульяны Леонидовны на тему **«Влияние перенесенной инфекции во время беременности, вызванной вирусом SARS-CoV-2, на акушерские и неонатальные исходы»**, представляет собой полноценный законченный научно-квалификационный труд, в котором решены практические и научные задачи, имеющие большую значимость для современного здравоохранения в области акушерства – определено влияние перенесенной новой коронавирусной инфекции во время беременности на акушерские и неонатальные исходы основании комплексной оценки клинико-диагностических и молекулярных методов исследования.

Диссертационная работа Петровой Ульяны Леонидовны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант Петрова

Ульяна Леонидовна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. - Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук
(3.1.4 Акушерство и гинекология)
профессор, заведующий кафедрой
акушерства, гинекологии и неонатологии
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет им. И.П. Павлова»
Минздрава России

Беженарь Виталий Федорович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Беженаря В.Ф. заверяю:

И.о. проректора по научной работе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России,
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Полущин Юрий Сергеевич

«01» 06 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 197022, г. Санкт-Петербург, улица Льва Толстого, 6-8 Тел: +7 (812) 338 71 04, e-mail: usovet@spb-gmu.ru.