

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой неонатологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Дегтяревой Марины Васильевны на диссертационную работу Косолаповой Юлии Александровны на тему «Клинико-иммунологическая характеристика состояния детей в неонатальном периоде, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) во время беременности» представленную к защите на соискание ученой степени кандидата – Педиатрия.**

### **Актуальность избранной темы исследования.**

Представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук диссертационная работа Косолаповой Юлии Александровны посвящена изучению актуальной проблемы – состоянию здоровья детей, рожденных женщинами, перенесшими новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) в разные сроки беременности. Принимая во внимание сохраняющуюся циркуляцию вируса SARS-CoV-2 в обществе, недостаточное количество данных о влиянии данного вируса на состояние беременных женщин и их новорожденных детей, остается актуальным вопрос о тактике ведения таких младенцев и наблюдения за ними. Комплексный подход, избранный автором и включающий оценку частоты инфекционных осложнений и врожденных пороков развития, анализ течения неонатального периода, оценку состояния иммунной системы, определяет актуальность выбранной автором темы исследования, а также научную новизну и практическую значимость не только для неонатологии, но и для медицины в целом.

## **Обоснованность и достоверность полученных результатов.**

Результаты, полученные в данном исследовании, соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационным работам. Выборочная совокупность исследования представлена тысячей новорожденных детей у 985 матерей, из них 490 женщин перенесли новую коронавирусную инфекцию в разные сроки беременности, а их новорожденные были разделены на группы в зависимости от срока беременности матери на момент инфицирования вирусом SARS-CoV-2. При этом автором были выделены три группы пациентов: 1 группа- 87 детей, рожденных женщинами, перенесшими новую коронавирусную инфекцию COVID-19 в I триместре беременности, 2 группа- 224 ребенка, рождённых женщинами, перенесшими новую коронавирусную инфекцию COVID-19 во II триместре беременности, и 3 группа- 189 новорожденных у матерей, перенесших COVID-19 в III триместре беременности. В качестве группы сравнения автор провел анализ состояния 500 новорожденных детей у 495 женщин, беременность которых не осложнилась инфекцией COVID-19, что является достаточным для проведения клинико-anamnestического анализа и экстраполяции его результатов на исследуемую популяцию новорожденных детей. Примененные автором методы исследования, а также методы статистической обработки результатов являются современными, адекватными поставленным задачам и обладают высокой точностью. Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием лицензированных программ.

Методология, структура и последовательность изложения фактов демонстрирует логическую связь и целостность всей работы. Полученные в результате исследования данные и сделанные на их основе выводы соответствуют поставленным цели и задачам.

## **Значимость для науки и практики полученных автором результатов.**

Исследования, проведенные Косолаповой Юлией Александровной, безусловно, имеют ценность для науки и практики. Автором проведен анализ состояния здоровья новорожденных детей в неонатальном периоде, матери которых перенесли новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) на разных сроках беременности. Был выполнен анализ показателей физического развития новорожденных, анализ данных о влиянии перенесенной матерью инфекции на гестационный возраст при рождении, частоту развития инфекционных заболеваний и состояние иммунной системы у младенцев. Проведено сравнение полученных результатов с данными детей, матери которых не болели COVID-19 во время беременности. В исследовании определены количества основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови ( $CD3^+$ ,  $CD19^+$ ,  $CD56^+$ ), показатели фагоцитарной активности нейтрофилов новорожденных детей, концентрации специфических иммуноглобулинов класса IgG против SARS-CoV-2 в сыворотке крови у детей, матери которых перенесли COVID-19 во время беременности, а также изучено наличие антител класса IgA к вирусу SARS-CoV-2 в грудном молоке матерей. На основании проведенного анализа сделан вывод, что отсутствие значимых неблагоприятных последствий внутриутробного влияния COVID-19 на состояние здоровья новорожденных детей показало целесообразность сохранения и пролонгирования беременности.

Выводы и научные достижения были доложены автором на научно-практических конференциях и опубликованы в изданиях, рецензируемых ВАК.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.**

Диссертационная работа Косолаповой Юлии Александровны написана по традиционному плану. Диссертация включает в себя введение, обзор литературы, описание методов исследования, главы результатов собственного

исследования, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений, библиографический список, приложение. Работа иллюстрирована 7 рисунками и 33 таблицами. Библиографический указатель включает 11 отечественных источников и 101 зарубежную публикацию.

Во введении автором убедительно доказана актуальность исследуемой проблемы.

Цель и задачи исследования сформулированы четко, выводы и практические рекомендации полностью им соответствуют.

Обзор литературы изложен в соответствии с целью и задачами диссертации. В нем подробно изложены особенности течения и возможные осложнения беременности, протекающей на фоне новой коронавирусной инфекции. Описаны возможные варианты влияния новой коронавирусной инфекции у матери на плод и новорожденного ребенка.

Во 2 главе автором дано описание методов клинической и лабораторной диагностики, используемых в диссертационной работе, методов статистической обработки данных, представлено описание дизайна исследования.

Глава 3 посвящена результатам, полученным автором в соответствии с поставленными целью и задачами исследования. В качестве значимых результатов было отмечено, что у матерей, перенесших COVID-19 в I и III триместрах по сравнению с женщинами, не болевшими новой коронавирусной инфекцией, дети реже были при рождении практически здоровыми, при постановке диагноза получившими шифр Z00.1 (Рутинное обследование состояния здоровья ребенка). Дети, рожденные женщинами, перенесшими новую коронавирусную инфекцию в I триместре, по сравнению детьми, чьи матери перенесли COVID-19 во II и III триместрах, а также чьи матери не болели новой коронавирусной инфекцией во время беременности, чаще

рождались недоношенными, и им требовалась более длительная госпитализация. У новорожденных детей, чьи матери перенесли новую коронавирусную инфекцию во II и III триместрах, чаще выявляли ринит, отит, межпредсердные сообщения размером более 5 мм, геморрагический синдром; при оценке физического развития большее количество этих детей было крупными к сроку гестации по сравнению с детьми, чьи матери не болели COVID-19 во время беременности. По данным нейросонографии, в группе новорожденных детей, чьи матери перенесли COVID-19 во время беременности, чаще были выявлены кисты сосудистых сплетений, стриарная ангиопатия.

Автором было показано, что новая коронавирусная инфекция, перенесенная женщиной во время беременности, не оказывает значимого влияния на состояние иммунной системы ребенка. При анализе количества лимфоцитов основных субпопуляций единственным отличием были низкие показатели содержания естественных киллерных клеток (NK-клеток) во всех изучаемых группах детей, особенно у детей, чьи матери переболели COVID-19 в первом триместре. В сыворотке крови детей, чьи матери перенесли новую коронавирусную инфекцию в I, II и III триместрах беременности, специфические антитела класса IgG против S-белка шипа SARS-CoV-2 определяются в 80,3%, 75,3% и 76,4% случаев соответственно; и концентрация этих антител не зависит ни от срока, ни от степени тяжести перенесенного заболевания. Автором выявлено, что грудное молоко всех обследованных матерей, перенесших COVID-19 во время беременности, содержит IgA против SARS-CoV-2, то есть в молоке переболевших женщин присутствуют секреторные антитела, которые поддерживают пассивный иммунитет детей, сформированный к моменту рождения.

Результаты собственных исследований представлены в таблицах и рисунках, которые сопровождаются подробным описанием и аналитическими рассуждениями.

Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакетов прикладных программ «Statistica for Windows», StatTech v. 3.0.6 (разработчик - ООО «Статтех», Россия).

Анализ и обобщение результатов собственных исследований представлены автором в заключении.

По теме диссертационной работы опубликовано одиннадцать печатных работ, из которых пять 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 и вопросов по содержанию и оформлению диссертационной работы не имею.

### **Заключение**

Учитывая вышеизложенное, можно сделать заключение, что диссертационная работа Косолаповой Юлии Александровны на тему: «Клинико-иммунологическая характеристика состояния детей в неонатальном периоде, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) во время беременности», представляет собой полноценный законченный научно-квалификационный труд, в котором решены практические и научные задачи, имеющие большую значимость для современного здравоохранения в области неонатологии и педиатрии - определено влияние новой коронавирусной инфекции, перенесенной матерью во время беременности, на состояние здоровья новорожденных детей на основании комплексной оценки клинико-диагностических и иммунологических методов исследования.

Диссертационная работа Косолаповой Юлии Александровны соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации 24.09.2013 г. №842 (со всеми последующими изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор, Косолапова Юлия Александровна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук  
3.1.21. – Педиатрия), профессор,  
заведующая кафедрой неонатологии  
ФДПО ФГАОУ ВО «Российский  
национальный исследовательский  
медицинский университет  
имени Н.И. Пирогова»

Минздрава России

24 октября 2023

Дегтярева Марина Васильевна



ФГАОУ ВО "Российский Национальный Исследовательский Медицинский  
Университет им. Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской  
Федерации

117997, г. Москва, ул. Островитянова д. 1,

+7 (495) 434-14-22; E-mail: rsmu@rsmu.ru

В диссертационный совет 21.1.025.01  
на базе федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр детской  
гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ул. Саморы Машела, д. 1, г. Москва, 117997)

### СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Косолаповой Юлии Александровны на тему  
«Клинико-иммунологическая характеристика состояния детей в неонатальном  
периоде, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию  
(COVID-19) во время беременности», представленную на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 Педиатрия.

Фамилия, имя, отчество	Дегтярева Марина Васильевна
Ученая степень, ученое звание	Доктор медицинских наук (3.1.21. – Педиатрия), профессор
Должность, место работы	Заведующая кафедрой неонатологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ
Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Ryan, L., Plötz, F.B., van den Hoogen, A., Degtyareva M. <i>et al.</i> Neonates and COVID-19: state of the art. <i>Pediatr Res</i> 2022; 91(2): 432–439. <a href="https://doi.org/10.1038/s41390-021-01875-y">https://doi.org/10.1038/s41390-021-01875-y</a></li><li>2. Chervenak F., McCullough L., Grünebaum A., Bornstein E., Sen C., Stanojevic M., Degtyareva M., Kurjak A. Professionally responsible advocacy for women and children first during the COVID-19 pandemic: guidance from World Association of Perinatal Medicine and International Academy of Perinatal Medicine. <i>Journal of Perinatal Medicine</i>. 2020; 48(9): 867-873. <a href="https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0329">https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0329</a></li><li>3. Henry, C.J., Semova, G., Barnes, E., Degtyareva M <i>et al.</i> Neonatal sepsis: a systematic review of core outcomes from randomised clinical trials. <i>Pediatr Res</i> 2022; 91(4): 735-742. <a href="https://doi.org/10.1038/s41390-021-01883-y">https://doi.org/10.1038/s41390-021-01883-y</a></li></ol>

	<p>4. Hayes, R.; Hartnett, J.; Semova, G.; Polin, R.; Degtyareva, M. <i>et al.</i> Neonatal sepsis definitions from randomised clinical trials. <i>Pediatr Res.</i> 2023; 93(5): 1141-1148. doi: 10.1038/s41390-021-01749-3</p> <p>5. Molloy EJ, Wynn JL, Bliss J, Degtyareva M, <i>et al.</i> Neonatal sepsis: need for consensus definition, collaboration and core outcomes. <i>Pediatr Res.</i> 2020; 88(1): 2-4. doi: 10.1038/s41390-020-0850-5.</p>
--	---

Адрес

Индекс	117997
Объект	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации
Город	Москва
Улица	Островитянова
Дом	1
Телефон	+7 (495) 434-14-22
e-mail	rsmu@rsmu.ru
web-сайт	https://rsmu.ru/

Доктор медицинских наук

3.1.21. – Педиатрия), профессор,

заведующая кафедрой неонатологии

ФДПО ФГАОУ ВО «Российский

национальный исследовательский

медицинский университет им.

Н.И. Пирогова» МЗ РФ



*M. Derya*

Дегтярева Марина Васильевна

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ  
 Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ  
 им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
*Д. Дегтярева*  
 11. сентября 2023 г.