

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе и инновациям

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России



К.Б.Мирзаев

2023 г.

ОТЗЫВ

ведущего учреждения - Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации - о научно-практической значимости диссертационной работы Косолаповой Юлии Александровны «Клинико-иммунологическая характеристика состояния детей в неонатальном периоде, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) во время беременности»
3.1.21. Педиатрия (медицинские науки).

Актуальность темы исследования

Диссертация Ю.А. Косолаповой посвящена одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрии – клинико-иммунологическим особенностям новорожденных детей, рожденных от матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию в период беременности. При этом результаты исследований по изучению влияния разработки адекватной тактики неонатального наблюдения в зависимости от клинико-иммунологических особенностей, перенесенной женщиной во время беременности, на состояние здоровья ее новорожденного ребенка, весьма противоречивы. Так, по данным Ia Cour Freiesleben N. et al. (2021) перенесенная новая коронавирусная инфекция в первом триместре

беременности не вызывала у плода ни увеличения толщины воротниковой зоны, ни врожденных аномалий, ни задержку развития плода и не увеличивала риск прерывания беременности, по сравнению с другими инфекциями. В то же время, результаты Chamseddine R.S. et al. (2020) свидетельствуют о том, что частота мертворождений и неонатальной смертности у детей, рожденных от женщин, перенесших во время беременности COVID-19 была значительно выше общепопуляционных показателей (Chamseddine R.S., 2020). Особый интерес представляют клинические и иммунологические особенности новорожденных детей, рожденных от матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию в разные периоды беременности, однако результаты единичных исследований, посвященных этим вопросам, не позволяют сделать окончательные выводы. Следует также отметить, что до настоящего времени не разработана тактика наблюдения за новорожденными детьми, матери которых во время беременности перенесли COVID-19.

Учитывая все изложенное выше, следует признать, что тема диссертационной работы, цель которой - разработка тактики неонатального наблюдения за детьми, матери которых перенесли новую коронавирусную инфекцию на разных сроках беременности, на основании результатов изучения состояния здоровья и клинико-иммунологических особенностей данной группы новорожденных - является актуальной, а сама диссертация своевременна и весьма значима для науки и практики.

Научная и практическая ценность диссертации

Научная и практическая ценность диссертационного исследования, проведенного Ю.А. Косолаповой, не вызывает сомнений. Общие научные положения диссертации, основанные на глубоком анализе и скрупулезном изучении данных литературы, подробно и четко представлены в рецензируемой работе. Практическая ценность диссертационной работы при этом подтверждена результатами собственных исследований.

Особо следует отметить, что в области научных исследований значимость полученных выводов основана на данных анализа результатов изучения клинико-иммунологических особенностей 500 новорожденных детей (из них 10 двоен), от 490 женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 во время беременности. При этом 87 детей были рождены от 82 матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 в 1 триместре беременности, 224 ребенка – от 220 матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию во 2 триместре беременности и 189 детей – от 188 матерей, перенесших COVID-19 в 3 триместре беременности. В каждой из указанных групп отдельно анализировали состояние здоровья новорожденных в зависимости от тяжести течения новой коронавирусной инфекции у их матерей во время беременности. Необходимо подчеркнуть, что для сравнения исходов, осложнений беременности и состояния здоровья новорожденных детей была сформирована группа сравнения, подобранная по принципу «случай-контроль» (500 новорожденных детей, из них 5 двоен, от 495 женщин, не болевших новой коронавирусной инфекцией в период беременности).

В результате проведенного исследования было установлено, что COVID-19 во время беременности значимо чаще встречался у женщин с хронической артериальной гипертензией, наследственной тромбофилией и нарушением жирового обмена. Кроме этого, было отмечено, что именно у данной категории беременных чаще отмечались выкидыши и/или неразвивающаяся беременность в анамнезе. Показано также, что у женщин, перенесших COVID-19 во время беременности, чаще чем у женщин, не болевших новой коронавирусной инфекцией, выявляли анемию. Было также установлено, что у женщин, перенесших во время беременности новую коронавирусную инфекцию, достоверно чаще имело место обострение урогенитальных инфекций. В то же время межгрупповых различий в частоте оперативного родоразрешения путем операции кесарева выявлено не было.

Следует подчеркнуть, что на основании анализа полученных данных

можно сделать вывод о том, что у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию в I триместре беременности, чаще рождались недоношенные дети. Именно с этим диссертант связывает более высокую частоту развития транзиторного тахипное новорожденного и более длительную госпитализацию детей указанной группы.

Установлено, что врожденная пневмония, инфекция мочевыводящих путей и некротизирующий энтероколит имели место чаще у детей, рожденных у женщин, перенесших COVID-19 во время беременности (9,8% и 6,4%, соответственно, $p=0,049$). Кроме этого, было установлено, что у новорожденных, чьи матери перенесли новую коронавирусную инфекцию во II и III триместрах чаще отмечался ринит, а при заболевании в III триместре беременности - отит. Особо следует подчеркнуть, что, у детей, рожденных от женщин, перенесших COVID-19 во время беременности, чаще развивался геморрагический синдром и чаще выявлялись кисты сосудистых сплетений и стриарная ангиопатия (по данным нейросонографии). В то же время статистических межгрупповых различий в частоте врожденных пороков развития установлено не было. Так, среди детей, рожденных от женщин, перенесших во время беременности новую коронавирусную инфекцию, частота врожденных пороков развития составила 3,2%, а в группе сравнения – 4,4% ($p=0,562$).

Анализ результатов иммунологического обследования новорожденных показал, что у детей, чьи матери перенесли COVID-19 во время беременности имело место более низкое содержание лейкоцитов, В-лимфоцитов, НК-клеток и равное с контролем содержание нейтрофилов при сниженной их фагоцитарной активности. При этом значения содержания субпопуляций Т- и В- лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов хотя и отличались между группами, но оставались в пределах референсных значений. Исключение составило только снижения уровня НК-клеток, особенно у детей, рожденных женщинами, которые перенесли COVID-19 в первом триместре.

Особо следует отметить, что отсутствие значимых неблагоприятных последствий внутриутробного влияния вируса SARS-CoV-2 на состояние здоровья новорожденных детей показало целесообразность сохранения и пролонгирования беременности.

Отдельно необходимо подчеркнуть, что результаты проведенного автором диссертационного исследования были подвергнуты глубокому научному анализу. Достоверность полученных результатов и выводов не вызывает сомнений, наглядные доказательства приводятся в соответствующих главах диссертации.

Значимость полученных результатов для педиатрии

Результаты диссертационной работы дополняют современные научные представления о характере влияния вируса SARS-CoV-2 на плод и состояние здоровья новорожденного ребенка в тех случаях, когда мать ребенка в период беременности болела COVID-19. При этом было установлено, что частота врожденных пороков развития у детей, рожденных женщинами, перенесшими новую коронавирусную инфекцию во время беременности, не имеет статистических различий по сравнению с группой сравнения.

В то же время при анализе неонатальной заболеваемости было выявлено, что среди новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 во время беременности, количество здоровых детей было достоверно ниже, чем в группе сравнения. Так, если среди детей, рожденных от женщин, перенесших во время беременности новую коронавирусную инфекцию, процент практически здоровых новорожденных детей (шифр Z00.1), готовых к выписке на педиатрический участок в общепринятые сроки, составлял 40,2%, то в группе новорожденных, матери которых не болели COVID-19 – 51,4% ($p < 0,001$). При этом было отмечено, что у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию в I триместре, чаще рождались недоношенные дети. Более низкие показатели гестационного возраста к моменту их рождения

определяли более высокую частоту развития транзиторного тахипноэ новорожденного и более длительную госпитализацию в указанной группе.

Установлено, что новая коронавирусная инфекция не оказывает значимого влияния на состояние иммунной системы ребенка, за исключением снижения уровня NK-клеток. Специфические антитела класса IgG к S-белку шипа SARS-CoV-2 в сыворотке крови детей основной группы определялись в 75,3-80,3% случаев. При этом титр специфических антител класса IgG к S-белку шипа SARS-CoV-2 не зависел ни от срока беременности, на котором мать перенесла COVID-19, ни от степени тяжести заболевания.

Особый интерес представляют результаты, свидетельствующие о том, что в грудном молоке всех обследованных матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, выявлялись антитела класса sIgA к нуклеокапсидному белку вируса SARS-CoV-2. \

Установлено также, что грудное молоко женщин, перенесших инфекцию на ранних сроках беременности, содержит SARS-CoV-2-эпитоп-специфичные иммуноглобулины, преимущественно к N-белку. Анализ образцов сывороток крови и грудного молока женщин, перенесших COVID-19 на разных сроках беременности, выявил четкое изменение частоты встречаемости позитивных образцов в зависимости от времени инфицирования, начиная с 12 недели беременности, зависящее от природы антигена.

Так установлено заметное снижение частоты встречаемости sIgA в образцах молока, специфичных к N-белку и к эпитопам NTD и RDB-SD1 S-белка в группе женщин, перенесших COVID-19 в I-II триместре беременности. В то же время частота встречаемости sIgA к эпитопу RBD(CHO) в грудном молоке в этой группе матерей, наоборот, была заметно выше. Учитывая данные о том, что вируснейтрализующая способность сыворотки коррелирует с уровнем RBD-специфических антител, а грудное молоко с высокими титрами таких антител, вероятно, может обеспечить надежную пассивную иммунную защиту новорожденных детей от новой коронавирусной инфекции.

Особо следует отметить, что на основании анализа полученных данных были разработаны рекомендации по неонатальному наблюдению за детьми, рожденными от матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

В связи с важностью для педиатрии проблем, рассматриваемых в диссертации, и, учитывая полученные автором результаты, целесообразно продолжить научные исследования по данной теме в ведущих научных учреждениях - в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, и в ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Следует особо отметить, что разработанные диссертантом рекомендации уже применяются в неонатологической практике.

Полученные результаты должны быть представлены в образовательных программах дополнительного профессионального образования - в образовательных программах для циклов повышения квалификации врачей и профессиональной переподготовки по специальностям "Педиатрия" и "Неонатология" Кроме этого, материалы диссертационного исследования целесообразно представить в образовательных мероприятиях (конгрессы, симпозиумы, мастер-классы, вебинары и др.), аккредитованных в системе непрерывного медицинского образования, а также размещены на портале НМФО в виде интерактивных учебных модулей.

Работа написана литературным языком, хорошо вычитана. Диссертация демонстрирует владение автором современными данными литературы по рассматриваемой теме.

Работа хорошо иллюстрирована, что существенно улучшает восприятие представленного материала. Современный уровень используемых методов исследования и статистической обработки полученных результатов позволили автору заключить работу научно обоснованными выводами и практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют поставленной цели исследования.

Встречающиеся в диссертации единичные стилистические ошибки, не носят принципиального характера и не снижают ценности исследования.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

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», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по тактике наблюдения за детьми указанной группы на первом месяце жизни, что значимо для педиатрии и соответствует критериям п.9, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (в редакции от 26.01.2023 г., № 101), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации обсуждён и утверждён на научной конференции кафедры неонатологии имени профессора В.В. Гаврюшова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №89 от «16» октября 2023 г.).

Заплатников Андрей Леонидович,
доктор медицинских наук (3.1.21. Педиатрия),
профессор,
проректор по учебной работе ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
заведующий кафедрой неонатологии имени профессора В.В. Гаврюшова
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Даю согласие на обработку моих персональных данных


Подпись доктора медицинских наук, профессора Заплатникова А.Л.
удостоверяю.


Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
123993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
Тел. +7 (499) 252-21-04, e-mail: rmapo@rmapo.ru



Чеботарёва Т.А.

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации

Мирзаев Карин Бадавиевич,
доктор медицинских наук
Основное место работы - ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования" Минздрава России
Проректор по научной работе и инновациям
Даю согласие на обработку персональных данных


Подпись доктора медицинских наук Мирзаева К.Б.
заверяю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Чеботарёва Т.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования "Российская
медицинская академия непрерывного профессионального образования"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

123993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.
Тел. +7 (499) 252-21-04, e-mail: rmapo@rmapo.ru

В диссертационный совет 21.1.025.01
на базе ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
(ул. Саморы Машела, дом 1, ГСП-7, г. Москва, 117997)
В аттестационное дело **Косолаповой Ю.А.**

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

<p>Полное и сокращенное название ведущей организации</p>	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)</p>
<p>Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации</p>	<p>Дмитрий Алексеевич Сычев Доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, академик РАН Ректор</p>
<p>Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, ученое звание, должность, место работы</p>	<p>Мирзаев Карин Бадавиевич Доктор медицинских наук, Проректор по научной работе и инновациям</p>
<p>Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации</p>	<p>Заплатников Андрей Леонидович, доктор медицинских наук, (3.1.21. Педиатрия), профессор, заведующий кафедрой неонатологии имени профессора В.В. Гаврюшова</p>
<p>Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет</p>	<p>1. Заплатников А.Л., Османов И.М., Горев В.В., Дмитриев А.В., Миронова А.К., Дементьев А.А., Чабайдзе Ж.Л., Ждакаева Е.Д. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в практике неонатолога и педиатра. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(3):11-17. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-11-17 2. Заплатников А. Л., Горев В. В., Дмитриев А. В., Дементьев А.А., Чабайдзе Ж. Л., Свинцицкая В. И. Педиатрические вопросы о новой коронавирусной инфекции - есть ли на них сегодня ответы? // Педиатрия.</p>

	<p>Приложение к журналу Consilium Medicum. 2020. №1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/pediatricheskie-voprosy-o-novoy-koronavirusnoy-infektsii-est-li-na-nih-segodnya-otvety (дата обращения: 18.07.2023).</p> <p>3. Заплатников А.Л., Свинцицкая В.И. COVID-19 и дети. РМЖ. 2020;6:20-22.</p> <p>4. Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г., Самитова Э.Р., Османов И.М., Акимкин В.Г., Плоскирева А.А., Оськин А.Н., Мишкин А.А. Клинико-эпидемиологическое значение диарей при COVID-19 у детей. Инфекционные болезни. 2021; 19(3): 30–36. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-3-30-36</p> <p>5. Мазанкова Л. Н., Самитова Э. Р., Османов И. М., Драчева Н. А., Каурова Е. П. Сочетанные формы COVID-19 с острыми респираторными вирусными инфекциями у детей // Детские инфекции. 2022. №1 (78). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sochetannye-formy-covid-19-s-ostryimi-respiratornymi-virusnymi-infektsiyami-u-detey</p> <p>6. Мазанкова Л.Н., Самитова Э.Р., Османов И.М., Драчева Н.А., Акимкин В.Г. Вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19 в образовательном учреждении Москвы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(1):98-102. https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-1-98-102</p> <p>7. Бицуева А.В., Горбунов С.Г., Никулина И.А. Случай реактивации хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции, осложненной гепатитом, у подростка с COVID-19. Детские инфекции. 2022;21(2):57-59. https://doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-57-59</p>
--	---

Адрес ведущей организации

Индекс	125993
Объект	ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Город	Москва
Улица	Баррикадная
Дом	д. 2/1, стр. 1
Телефон	+7 (495) 680-05-99 доб.900
E-mail	rmapo@rmapo.ru
web-сайт	https://rmapo.ru/

