

УТВЕРЖДАЮ:

Директор

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»

Минздрава России,

академик РАН, доктор медицинских наук,

профессор Сухих Геннадий Тихонович

«08» июня 2023 г.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

апробационной комиссии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертационной работе **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», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия.

**Председатель:** академик РАН, д.м.н., профессор Серов В.Н.

**Секретарь:** д.м.н., профессор Баранов И.И.

**Присутствовали:** д.м.н. профессор Дегтярев Д.Н., д.м.н. профессор Зубков В.В., д.м.н. профессор Дегтярева А.В., д.м.н. Ионов О.В., д.м.н. Киртбая А.Р., д.м.н. Нароган М.В., д.м.н. Пекарева Н.А., д.м.н. Сугак А.Б., д.м.н. Никитина И.В., д.м.н. Кречетова Л.В., к.м.н. Лёнюшкина А.А., к.м.н. Балашова Е.Н., к.м.н. Рындин А.Ю., к.м.н. Тимофеева Л.А., к.м.н. Орловская И.В., к.м.н. Грошева Е.В., к.м.н. Макиева М.И., к.м.н. Казанцева И.А. к.м.н. Круг-Йенсен О.А.

## ПОВЕСТКА ДНЯ №11

Апробация кандидатской диссертации соискателя Центра 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»

<b>Научные руководители:</b>	д.м.н. Зубков В.В. д.м.н. Кречетова Л.В.
<b>Шифр специальности:</b>	3.1.21. – Педиатрия
<b>Рецензенты:</b>	д.м.н. Нароган М.В. к.б.н. Инвияева Е.В.

### Актуальность исследования

С декабря 2019 года и по настоящее время весь мир сталкивается с новой, ранее не известной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Вирус быстро распространился по всему миру и на конец 2022 года в мире было выявлено более 635 млн. случаев COVID-19 разной степени тяжести, в том числе и женщины репродуктивного возраста.

В литературе были описаны клинические наблюдения беременностей на фоне инфекции COVID-19, заканчивающиеся преждевременными родами и перинатальной смертью матери и плода (Zimmermann P., Curtis N., *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020.). Причиной тяжести состояния новорожденных может быть как непосредственное влияние вируса SARS-CoV-2 на плод, так и каскад патологических реакций в организме беременной женщины, в том числе гиперкоагуляции, наблюдаемой у пациентов с COVID-19, приводящей к тромботическим осложнениям и нарушению фето-плацентарной перфузии. Нельзя исключить, что как только вышеописанные изменения происходят в организме беременной женщины, иммунный ответ матери на вирус SARS-

CoV-2 будет воздействовать и на плод, а далее и на состояние здоровья ребенка (Nowakowski F. et al., Ginekol. Pol. 2021). Недостаточно изучен и иммунный статус детей, рожденных у матерей, перенесших COVID-19 во время беременности.

В настоящее время вирус SARS-CoV-2 продолжает циркулировать в популяции и мировое научное сообщество не может исключить новую мутацию вируса. Учитывая отсутствие достаточного понимания влияния вируса SARS-CoV-2 на организм беременной женщины и ее новорожденного ребенка, и как следствие отсутствие единых стандартов наблюдения и обследования детей, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) в разные сроки беременности определили актуальность и научный интерес данного исследования.

Тема утверждена на заседании Ученого Совета ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (20.12.2021, протокол №16).

### **Наиболее существенные результаты, полученные автором**

У новорожденных детей, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию в разные сроки беременности, отсутствуют значимые неблагоприятные последствия внутриутробного влияния COVID-19 на состояние здоровья, что показало целесообразность сохранения и пролонгирования беременности.

У матерей, перенесших COVID-19 в I и III триместрах по сравнению с женщинами, не болевшими новой коронавирусной инфекцией реже рождались и выписывались практически здоровые новорожденные при постановке диагноза получившие шифр Z00.1 (Рутинное обследование состояния здоровья ребенка). Дети рожденные у матерей, перенесших 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

недоношенные и им требовалась более длительная госпитализация. У новорожденных детей, чьи матери перенесли новую коронавирусную инфекцию во II и III триместрах чаще отмечалось течение ринита, в III триместре - течение отита, чаще встречались МПС более 5 мм, а в I, II, III триместрах - развитие геморрагического синдрома, также они чаще рождались крупновесными к сроку гестации по сравнению с детьми, чьи матери не болели COVID-19 во время беременности.

По данным нейросонографии в группе детей, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности, чаще выявлены кисты сосудистых сплетений, стриарная ангиопатия.

У новорожденных, чьи матери перенесли COVID-19 во время беременности, значения содержания субпопуляций Т- и В- лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов отличались от значений у детей, чьи матери не болели новой коронавирусной инфекцией (более низкое содержание лейкоцитов и лимфоцитов, увеличенное содержание Т-лимфоцитов (CD3+), низкое - В-лимфоцитов (CD19+), NK-клеток (CD56+) и равное с контролем содержание нейтрофилов при сниженной их фагоцитарной активности), но оставались в пределах референсных значений, тогда как содержание NK-клеток у детей основной группы было в 2 раза ниже уровня референсных значений, причем самое низкое содержание NK-клеток выявлено у детей, матери которых перенесли COVID-19 в I триместре.

В крови детей, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию в I, II и III триместрах беременности, специфические антитела класса IgG к S-белку шипа SARS-CoV-2 определяются в 80,3%, 75,3% и 76,4% случаев соответственно, и их уровень не зависит ни от срока беременности, на котором было перенесено заболевание, ни от степени его тяжести.

Детям, рожденным у матерей, перенесших COVID-19 во время беременности, необходимо обеспечить грудное вскармливание с первых

минут жизни, не зависимо от способа родоразрешения, чтобы поддержать врожденный иммунитет, т.к. грудное молоко женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности, в качестве элементов защиты содержит эпитоп-специфические антитела класса sIgA к нуклеокапсидному белку вируса SARS-CoV-2.

### **Степень обоснованности и достоверности полученных результатов исследования**

Обоснованность и достоверность полученных результатов обеспечивается объемом и репрезентативностью выборки, применением современных методов обследования и статистической обработки данных. Достоверность полученных результатов также подтверждается публикациями в рецензируемых научных изданиях.

### **Научная новизна полученных результатов исследования**

В ходе исследования была проведена комплексная оценка состояния здоровья детей в неонатальном периоде, родившихся у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) на разных сроках беременности, включая данные о влиянии на гестационный возраст при рождении, частоту развития инфекционных заболеваний у детей и состояние иммунной системы.

### **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Соискателем был проведен анализ общедоступных литературных данных, посвященных влиянию новой коронавирусной инфекции перенесенной матерью во время беременности на новорожденных детей. Автор совместно с научным руководителем сформировал план научной работы, сформулировал цели и задачи, осуществлял сбор биоматериала. Соискатель лично принимал участие в ведении большинства детей, рожденных у матерей, перенесших COVID-19 во время беременности.

Диссертант проанализировал данные медицинской документации, выполнил клиническую часть работы и обобщил полученные результаты. Автор участвовал в написании научных статей по результатам, проведенной работы. Статистическая обработка, интерпретация полученных данных проведены автором в соответствии с правилами и обеспечивают достоверность результатов, сформулированных выводов и практических рекомендаций.

### **Практическая значимость полученных результатов**

Принимая во внимание отсутствие значимых неблагоприятных последствий на состояние здоровья детей, рожденных у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), установлена целесообразность сохранения и пролонгирования беременности при отсутствии других показаний к преждевременному родоразрешению со стороны матери или плода.

Учитывая наличие специфических sIgA в грудном молоке матерей, перенесших COVID-19 во время беременности, необходимо обеспечить грудное вскармливание их новорожденных с первых минут жизни, не зависимо от способа родоразрешения, чтобы поддержать врожденный иммунитет с целью защиты новорожденного.

Уточнен алгоритм наблюдения детей в неонатальном периоде, родившихся у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) во время беременности, включающее лабораторное и инструментальное обследование.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.21. – Педиатрия. Результаты проведенного исследования соответствуют области клинической медицины, изучающей здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также

разработку методов диагностики, профилактики и лечения детских болезней, областям исследования 1, 3, 7.

### Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований, опубликовано 2 статьи в англоязычных журналах.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Косолапова Ю.А.**, Морозов Л.А., Инвиева Е.В., Макиева М.И., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Влияние COVID-19 на исходы беременности и состояние новорожденных (обзор литературы) // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 4. С. 63-70. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-4-63-70>
2. **Косолапова Ю.А.**, Борис Д.А., Полуденко Н.Д., Макиева М.И., Никитина И.В., Инвиева Е.В., Вторушина В.В., Кречетова Л.В., Миханошина Н.В., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19, перенесенной женщинами во время беременности, на состояние здоровья новорожденных детей. Акушерство и гинекология. 2022; 11: 90-98. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.11.90-98>
3. Сугак А.Б., Гребнева О.В., Никитина И.В., Филиппова Е.А., Караваева А.Л., Тимофеева Л.А., Зубков В.В., **Косолапова Ю.А.**, Макиева М.И., Дегтярев Д.Н. Первичное скрининговое ультразвуковое исследование новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 во время беременности // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 2. С. 7–14. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-2-7-14>
4. Bobik, T.V.; Kostin, N.N.; Skryabin, G.A.; Tsabai, P.N.; Simonova, M.A.; Knorre, V.D.; Mokrushina, Y.A.; Smirnov, I.V.; **Kosolapova, J.A.**; Vtorushina, V.V.; et al. Epitope-Specific Response of Human Milk Immunoglobulins in COVID-19 Recovered Women. Pathogens 2021, 10, 705. DOI:

<https://doi.org/10.3390/pathogens10060705>

5. Романов Ю.А., **Косолапова Ю.А.**, Зубков В.В., Дегтярев Д.Н., Романов А.Ю., Дугина Т.Н., Сухих Г.Т. Новая коронавирусная болезнь COVID-19, перенесённая во время беременности в лёгкой и среднетяжёлой форме, не влияет на содержание CD34+ гемопоэтических стволовых клеток в пуповинной крови новорождённых// Клеточные технологии в биологии и медицине. 2022. №2. С. 78-83. DOI: 10.47056/1814-3490-2022-2-78-83
6. Romanov, Y. A., **Kosolapova, Y. A.**, Zubkov, V. V., Degtyarev, D. N., Romanov, A. Y., Dugina, T. N., & Sukhikh, G. T. (2022). Mild or Moderate COVID-19 during Pregnancy Does Not Affect the Content of CD34+ Hematopoietic Stem Cells in Umbilical Cord Blood of Newborns. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 173(4), 523–528. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-022-05575-3>
7. Инвиева Е.В., **Косолапова Ю.А.**, Кречетова Л.В., Вторушина В.В., Макиева М.И., Зубков В.В. Особенности субпопуляционного состава лимфоцитов новорожденных детей, рожденных у матерей, перенесших COVID-19 на разных сроках беременности // *Инфекция и иммунитет*. - 2023. - Т. 13. - №1. - С. 46-54. doi: 10.15789/2220-7619-FOL-2098

### **Заключение**

Диссертационная работа Косолаповой Юлии Александровны «Клинико-иммунологическая характеристика состояния детей в неонатальном периоде, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) во время беременности» выполненная при научном консультировании д.м.н. Зубкова В.В., д.м.н. Кречетовой Л.В. является научно-квалификационной работой, представляющей собой научное достижение, посвященное решению проблемы состояния здоровья новорожденных детей, родившихся у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 во время беременности, оптимизации наблюдения в условиях стационара, а также на

амбулаторном этапе с учетом гестационного возраста и патологических состояний, перенесенных в неонатальном периоде.

Представленные диссертантом результаты научной работы обсуждены на заседании сотрудников Института неонатологии и педиатрии, лаборатории клинической иммунологии.


По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям ВАК пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (со всеми последующими изменениями), а автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия.

Заключение обсуждено на апробационной комиссии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (09.06.2023, протокол №11).

Присутствовало на заседании 21 член ученого совета.

Результаты голосования: «за» – 21 чел., «против» – нет, «воздержались» - нет.

Председатель  академик РАН, д.м.н., профессор Серов Владимир Николаевич

Секретарь  д.м.н., профессор Баранов Игорь Иванович

Подпись академика РАН, д.м.н., профессора Серова В.Н., д.м.н., профессора Баранова И.И. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России кандидат медицинских наук, доцент  Павлович Станислав Владиславович

