

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Ольги Ивановны Афанасьевой
о диссертационной работе Агафоновой Анны Владимировны
на тему: «Прогноз развития врожденных инфекционных заболеваний»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.22 - Инфекционные болезни
в диссертационный совет 21.2.050.02, созданный
при ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность диссертационного исследования Агафоновой А.В. «Прогноз развития врожденных инфекционных заболеваний» обусловлена широкой распространенностью врожденных инфекционных заболеваний (ВИЗ), их полиэтиологичностью, многообразием морфологических и клинических проявлений, обуславливающими сложность клинической диагностики, а также высокую вероятность развития неблагоприятных последствий, включающих высокие перинатальные потери и значительный риск инвалидизации детей.

В антенатальном периоде плацента является центральным связующим звеном между матерью и плодом, от ее функционального состояния во многом зависит исход беременности и дальнейшее развитие новорожденного. Морфологическое исследование плаценты является ценным методом исследования, позволяющим оценить функциональное состояние системы мать-плацента-плод и сделать предположение о характере патологического влияния на плод во время беременности. В то же время, сложный комплекс многообразных физиологических, компенсаторно-приспособительных и патологических процессов в последе при инфекционном поражении, выявляемый при морфологическом исследовании, не всегда возможно интерпретировать однозначно, что требует дальнейшего изучения. В этой связи, научное исследование Агафоновой А.В., направленное на разработку критериев прогноза ВИЗ, основанное на комплексном анализе их клинико-лабораторных проявлений и исходов, а

также изучении структурных изменений в плаценте, является несомненно актуальным.

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

Анализ диссертационной работы Агафоновой А.В. показал высокую степень обоснованности и новизны научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Автор лично анализировал медицинскую документацию (истории родов, истории развития новорожденных, истории развития ребенка), осуществлял катамнестическое наблюдение 60 детей в течение 12 месяцев, выполнял морфологическое и иммуногистохимическое исследование плацент. Исследование проведено с применением комплекса фундаментальных, клинических, инструментальных, лабораторных, в том числе молекулярно-генетических, иммунологических, морфологических, иммуногистохимических, статистических методов. Формирование адекватных групп пациентов и достаточный объем проведенных исследований, а также тщательная статистическая обработка основных полученных данных определяют достоверность полученных результатов.

Научная новизна исследования и научных результатов, их ценность для науки и практики

Основные положения научной новизны, продемонстрированные автором в ходе выполнения исследования:

- существует корреляция между состоянием при рождении, продолжительностью стационарного лечения у детей с ВИЗ и морфологическими изменениями в плаценте;

- установлена прогностическая значимость определения экспрессии иммуногистохимического маркера CD15 в плаценте при доношенной беременности в качестве критерия прогноза развития ВИЗ;

- разработана математическая модель прогнозирования ВИЗ у доношенных новорожденных на основе комплексной оценки изученных

факторов с учетом показателя иммуноэкспрессии CD15 в плаценте, обладающая высокой чувствительностью (90%) и специфичностью (80%), при ограниченном количестве предикторов, ключевыми из которых являются уровень экспрессии CD15 в хориальной ткани, наличие ОРЗ во время беременности и компенсаторно-приспособительные изменения в плаценте.

Результаты, полученные в ходе проведения исследования, дополняют имеющиеся современные данные о диагностике, особенностях течения и исходах ВИЗ. Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, заключается в следующем:

- Установлено, что при рождении доношенные дети с ВИЗ не отличаются от контрольной группы по антропометрическим данным и гестационному возрасту, при этом оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни у детей с ВИЗ достоверно ниже в сравнении с контрольной группой.

- Установлено, что у доношенных детей с ВИЗ клинические проявления в неонатальном периоде отличаются многообразием, среди них с достоверно более высокой частотой встречаются кардиопатии, воспалительные поражения легких и печени, дыхательные расстройства.

- Выявлено, что катамнестические показатели на 1-м году жизни у доношенных детей с ВИЗ отличаются высокой частотой неврологических нарушений, предрасположенностью к инфекционно-воспалительным заболеваниям.

- Показано, что плаценты доношенных детей с ВИЗ характеризуются разнородностью морфологических изменений (инволютивно-дистрофические, воспалительные изменения, расстройства кровообращения, нарушение дифференцировки ворсин), которые не имеют достоверных межгрупповых различий в сравнении с плацентами детей контрольной группы.

- В результате проведенного исследования обоснована целесообразность иммуногистохимического исследования плаценты с

применением маркера CD15, что повышает точность диагностики ВИЗ у доношенных новорожденных.

Оценка достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность представленных результатов диссертационной работы Агафоновой А.В. определяется достаточным количеством участников (60 пациентов) и длительным периодом наблюдения за пациентами (в течение 1-го года жизни).

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждена тщательной статистической обработкой данных с помощью программы IBM SPSS Statistica 20.0. При анализе качественных признаков производилось вычисление относительной распространенности признака в процентах. Для оценки количественных показателей вычислялось среднее значение (M), среднеквадратичное отклонение (SD). При сопоставлении двух и более относительных показателей, имеющих два значения, применялся критерий χ^2 -Пирсона. Оценка достоверности отличий между сравниваемыми группами производилась с учетом величины p , при этом результат трактовался как статистически значимый при показателе $p < 0,05$ и как статистически не значимый при $p \geq 0,05$. Для определения степени взаимосвязи между количественными показателями рассчитывался коэффициент Пирсона (r). При оценке силы корреляции использовали классификационную таблицу Чеддока. Для разработки прогностической модели развития ВИЗ использовался метод логистической регрессии. Таким образом, для формулировки всех выводов, сделанных в ходе выполнения работы, были применены современные вычислительные средства и программное обеспечение.

Реализация и апробация результатов исследования

Основные результаты исследования были доложены и обсуждены на ежегодных научно-практических конференциях: XI Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение

и профилактика» (Санкт-Петербург, 2020), XII Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2021), XXXXIV итоговой научно-практической конференции, посвященной 95-летию Детского научно-клинического центра инфекционных болезней «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей – 2022» (Санкт-Петербург, 2022), VIII конгрессе Международной общественной организации «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням» (Санкт-Петербург, 2022), XXXXV итоговой научно-практической конференции, посвященной 95-летию Детского научно-клинического центра инфекционных болезней «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей – 2023» (Санкт-Петербург, 2023).

Результаты исследований внедрены в практику работы отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных СПб ГБУЗ «Родильный дом №17» (192174, г. Санкт-Петербург, ул. Леснозаводская, д. 4 корп. 1, <http://www.rd17.ru/>), отделений ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России» (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, <http://niidi.ru/>), ГБУЗ «Специализированная клиническая детская инфекционная больница» (350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/5, <http://www.sdib.ru/>).

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 6 публикаций в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Получен патент на изобретение «Способ раннего прогнозирования врожденного инфекционного заболевания новорожденного» № 2775215 от 28.06.2022 г.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста, построена традиционно, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 27 рисунками. Список цитируемой литературы включает 176 источников, из них 96 – отечественные и 80 - иностранные.

В разделе «Введение» четко сформулированы цель, задачи, приведены научная новизна, положения, выносимые на защиту, а также теоретическая и практическая значимость.

В обзоре литературы представлены данные о состоянии изученности проблемы диагностики ВИЗ на современном этапе. Описаны эпидемиологические и клинические особенности ВИЗ, подходы к лабораторной диагностике ВИЗ. Кроме того, представлены данные о современных методах исследования плаценты (в том числе иммуногистохимических), морфологии плаценты при инфекционном поражении, а также способах прогнозирования ВИЗ. Обзор написан последовательно, литературным языком.

В главе 2 представлена характеристика обследованных пациентов и описаны методы исследования: клинико-лабораторные, этиологические, инструментальные, морфологические, иммуногистохимические, математико-статистические.

В главе 3 изучены особенности беременности и родов у матерей детей с ВИЗ, дана клинико-лабораторная характеристика течения ВИЗ, а также приведены катamnестические показатели на 1-м году жизни у детей с ВИЗ.

В главе 4 представлена макро- и микроскопическая характеристика, а также особенности эндотелиальной экспрессии маркера CD15 в плацентах детей с ВИЗ. Произведено сопоставление результатов морфологического и иммуногистохимического исследования плаценты.

В 5 главе выполнено клинико-морфологическое сопоставление изменений в плаценте, проявлений и течения врожденных инфекционных заболеваний у детей; представлена разработанная автором модель прогноза развития ВИЗ, иллюстрированная двумя клиническими примерами.

В заключении представлен анализ полученных результатов, их сопоставление с опубликованными ранее данными.

Выводы и практические рекомендации не вызывают возражений и логично следуют из содержания работы. Список литературы оформлен в соответствии с требованиями действующего ГОСТ.

Автореферат полностью отражает содержание и суть исследования, написан грамотно, логично и информативно, оформлен в соответствии с требованиями действующего ГОСТ.

Рецензируемая работа принципиальных замечаний не вызывает и представляет собой современное, основанное на значительном материале исследование. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Встречающиеся в тексте отдельные опечатки и стилистические неточности, значимо не влияют на качество изложенного материала и не снижают научной и практической ценности диссертации.

В рамках дискуссии хотелось бы задать вопросы:

1. Возможно ли с целью прогнозирования ВИЗ использовать иммуногистохимическое исследование плаценты с применением маркера CD15 для недоношенных новорожденных?

2. Чем можно объяснить достоверное преобладание компенсаторно-приспособительных изменений в плацентах детей с ВИЗ?

Заключение

Вышеизложенное позволяет сделать вывод: диссертационная работа Агафоновой Анны Владимировны на тему: «Прогноз развития врожденных инфекционных заболеваний», представленная к защите по специальности 3.1.22 – Инфекционные болезни, выполненная при научном руководстве

доктора медицинских наук, профессора Васильева Валерия Викторовича, является завершенным научным квалификационным исследованием, имеющим важное значение для инфектологии, в котором содержится новое решение актуальной научной задачи по оптимизации ранней диагностики и прогнозированию врожденных инфекционных заболеваний.

Диссертационная работа соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Агафонова Анна Владимировна, заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 – Инфекционные болезни.

Официальный оппонент: доктор медицинских наук, заведующий отделением респираторных вирусных инфекций у детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Тел.: +7 (812) 499-15-00
e-mail:olga-afanaseva57@mail.ru

Ольга Ивановна Афанасьева

«12» марта 2024 г.

Подпись д.м.н. О.И. Афанасьевой
«УДОСТОВЕРЯЮ»

«12» 03 2024 г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес организации: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17,
Тел/факс: +7 (812) 464-93-29,

E-mail: office@influenza.spb.ru,

Сайт организации: <https://www.influenza.spb.ru/>