

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора Тимченко Владимира Николаевича на диссертационную работу Агафоновой Анны Владимировны «Прогноз развития врожденных инфекционных заболеваний», представленную к защите в диссертационный совет 21.2.050.02, созданный при ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 – Инфекционные болезни

### **Актуальность темы исследования**

Диссертационная работа Агафоновой А.В. посвящена изучению врожденных инфекционных заболеваний (далее - ВИЗ), которые на протяжении многих лет занимают ведущие позиции в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. Согласно данным литературы частота ВИЗ значительно варьирует от 2,0–6,0% до 21–58%. Среди причин детской летальности ВИЗ составляют 11–45% и более и находятся на третьем месте после острых респираторных заболеваний и врожденных пороков развития. ВИЗ протекают с поражением жизненно важных органов и нередко являются причиной широкого спектра перинатальных осложнений, к числу которых можно отнести самопроизвольные прерывания беременности, мертворождения, плацентарную дисфункцию, врожденные аномалии развития, хронические заболевания, инвалидность, перинатальную и младенческую смертность. В 50% случаев инфекционная патология среди новорожденных скрывается за такими диагнозами, как внутриутробная гипоксия, врожденные пороки развития, родовая травма, гемолитическая болезнь новорожденного, врожденные ферментопатии и др. При этом установлено, что в период новорожденности диагностируется лишь 15–20% врожденной патологии, а большая часть выявляется только на первом году жизни или в более поздние сроки.



Объективная трудность в диагностике ВИЗ, связанная с полиэтиологичностью, высокой частотой латентных форм заболеваний, отсутствием патогномоничных симптомов, может обусловить несвоевременную постановку диагноза и лечение, а вместе с тем, и ухудшить прогноз заболевания.

Таким образом, вышеизложенное несомненно обосновывает существенное значение для практической медицины и актуальность диссертационного исследования Агафоновой А.В., целью которого явилась разработка критериев прогноза развития врожденных инфекционных заболеваний путем комплексного анализа их проявлений, течения, исходов и морфологического исследования плаценты.

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

Выбор цели исследования является обоснованным. Задачи диссертационного исследования сформулированы четко, методы исследования современны и характеризуются достаточной информативностью и надежностью.

Научные данные, представленные в диссертационной работе Агафоновой А.В., аргументированы и основываются на использовании комплекса углубленных клинико-функциональных и лабораторных, в том числе молекулярно-генетических, иммунологических, морфологических, иммуногистохимических методов. Полученные в ходе исследований данные подвергнуты тщательному статистическому и математическому анализу, что позволило автору сделать обоснованные выводы и сформулировать практические рекомендации. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций убедительно подтверждается сопоставлением полученных результатов с данными отечественной и зарубежной литературы, комплексным подходом к изучению проблемы, успешным внедрением результатов исследования в практическую деятельность лечебно-



профилактических учреждений, широким обсуждением на научно-практических конференциях.

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

Исследование, проведенное Агафоновой А.В., выполнено на высоком методическом уровне. Полученные результаты, выводы и рекомендации оригинальны. Научная новизна представленной диссертационной работы заключается в следующем:

- Впервые на современном этапе выявлены клинические особенности течения неонатального периода, структура неблагоприятных факторов течения беременности и родов, показатели физического развития, фоновых состояний и заболеваемости у доношенных детей с ВИЗ на 1-м году жизни. 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.

- В рамках проведенного клинико-морфологического сопоставления между морфологическими изменениями в плаценте и показателями здоровья доношенных детей с ВИЗ при рождении и на 1-м году жизни установлено, что существует корреляция между состоянием при рождении, продолжительностью стационарного лечения у детей с ВИЗ и морфологическими изменениями в плаценте.



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

- На основе комплексной оценки изученных факторов разработана математическая модель прогнозирования ВИЗ у доношенных новорожденных.

Ценность для науки и практической деятельности выводов и рекомендаций, представленных в диссертационном исследовании, заключается в обосновании целесообразности проведения иммуногистохимического исследования в плацентах доношенных детей с определением коэффициента экспрессии маркера CD15 для выявления эндотелиальной дисфункции инфекционного генеза в ворсинах хориона, даже при адекватных массо-ростовых показателях и удовлетворительном состоянии при рождении. Помимо этого, доказана необходимость использования разработанной математической модели прогнозирования развития ВИЗ у доношенных новорожденных с целью персонафицированной оценки риска развития ВИЗ вне зависимости от состояния при рождении.

#### **Оценка достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертационной работе Агафоновой А.В. проведено комплексное обследование 60 пациентов, включавшее анализ акушерско-гинекологического и соматического анамнеза матерей, клинико-лабораторное обследование и наблюдение за детьми в неонатальном периоде, катamnестическое наблюдение в течение 12 месяцев, морфологическое и иммуногистохимическое исследование плацент.

Достоверность представленных данных обусловлена тщательным планированием дизайна работы, продуманным использованием критериев включения и исключения пациентов, корректным формированием сравниваемых групп и применением необходимых методов исследования в



соответствии с поставленными задачами. В ходе выполнения работы произведена тщательная математико-статистическая обработка полученных результатов с применением общепринятых методов одномерной описательной статистики, а также современных многомерных методов анализа в соответствии с принципами доказательной медицины.

### **Реализация и апробация результатов исследования**

Основные результаты исследования были доложены на следующих научно-практических конференциях и конгрессах: 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 практическую деятельность 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 материалам 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. Получено Свидетельство № 2775215 от 28.06.2022 (заявка № 2021127274 от 15.09.2021) «Способ раннего прогнозирования врожденного инфекционного заболевания новорожденного».

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа изложена на 120 страницах компьютерного текста, построена традиционно, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 27 рисунками. Список цитируемой литературы включает 176 источников, из которых 96 отечественных и 80 зарубежных публикаций.

**Во введении** четко сформулированы цель, задачи, приведены научная новизна, положения, выносимые на защиту, теоретическая и практическая значимость.

**В обзоре литературы** представлены актуальные сведения о состоянии изученности проблемы диагностики ВИЗ. Рассмотрена роль ВИЗ в патологии неврожденного и плода, клинические особенности и подходы к лабораторной диагностике и этиологической верификации ВИЗ. Изложены данные об инфекционно-воспалительных поражениях последа, в том числе приведены сведения об особенностях морфологии плаценты при инфицировании отдельными, наиболее актуальными для перинатального периода



инфекционными агентами. Рассмотрены современные методы исследования плаценты (в том числе иммуногистохимические), а также способы прогнозирования развития ВИЗ. Обзор литературы отличается последовательным изложением и использованием литературного языка.

**В главе 2** представлена характеристика обследованных пациентов и изложена методология работы. Приводится характеристика использованных в ходе проведения исследования методов: клинико-лабораторных, этиологических, инструментальных, морфологических, иммуногистохимических, статистических. Методология исследования соответствует поставленным цели и задачам, основана на анализе достаточного количества пациентов, комплексном подходе к интерпретации результатов обследования, а также на грамотной обработке полученных данных.

**В главе 3** приведены особенности течения беременности и родов у матерей, клинико-лабораторная данные, особенности течения неонатального периода и катамнестические показатели на 1-м году жизни при ВИЗ. В частности установлено, что частота выявления факторов осложненного течения беременности у матерей детей обеих групп статистически не отличалась, за исключением того, что матери детей с ВИЗ достоверно чаще переносили острые респираторные заболевания в период беременности. Выявлено, что клинические проявления у доношенных детей с ВИЗ в периоде новорожденности отличаются многообразием, среди них с достоверно более высокой частотой диагностируются воспалительные поражения легких и печени, кардиопатии и дыхательные нарушения. Показано, что катамнестические показатели на 1-м году жизни у доношенных детей с ВИЗ характеризуются достоверным преобладанием неврологических нарушений, высокой заболеваемостью острыми респираторными заболеваниями.

**В главе 4** рассмотрены макроскопические характеристики, гистологические и иммуногистохимические (по маркеру CD15) особенности



плацент детей с ВИЗ, в результате чего было установлено, что частота воспалительных поражений в плацентах детей с ВИЗ, наряду с другими неспецифическими изменениями (инволютивно-дистрофическими, структурными, циркуляторными) не имеет статистически значимых отличий, при этом в плацентах детей с ВИЗ достоверно выше частота выявления компенсаторно-приспособительных изменений, а при иммуногистохимическом исследовании выявляется достоверно более высокий уровень эндотелиальной экспрессии CD15.

В главе 5 произведено клинико-морфологическое сопоставление изменений в плаценте, проявлений и течения врожденных инфекционных заболеваний у детей, что позволило установить, что дети с ВИЗ, в плацентах которых выявлялись признаки нарушения созревания ворсин хориона, имели достоверно более низкую оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни и более продолжительные сроки нахождения на стационарном лечении в сравнении с детьми, в плацентах которых не обнаруживались структурные нарушения ворсинчатого дерева. При проведении корреляционного анализа у детей с ВИЗ выявлена умеренная обратная связь между показателями экспрессии маркера CD15 в плаценте и оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни, а также слабая прямая связь между продолжительностью госпитализации и коэффициентом экспрессии CD15 в плаценте. Также в данном разделе представлена разработанная автором модель прогноза развития ВИЗ, позволяющая в ранние сроки и достаточно эффективно прогнозировать развитие ВИЗ у доношенных новорожденных.

В заключении обобщены результаты научного исследования, подведены его итоги, отражающие достижение цели и решение поставленных задач. Также произведен анализ полученных в ходе выполнения исследования результатов в аспекте современных литературных данных и предложены для них возможные научно-обоснованные объяснения.



В результате проведенной работы автор сформулировал пять выводов, соответствующих цели и задачам исследования, а также три практические рекомендации, имеющие четкую практическую направленность.

Список литературы оформлен в соответствии с требованиями действующего ГОСТ.

Автореферат полностью отражает содержание и суть исследования, написан логично и грамотно.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Общая оценка диссертационной работы Агафоновой Анны Владимировны положительная. Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают, они логично следуют из содержания работы. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

В качестве научной дискуссии автору предлагается ответить на следующие вопросы, которые возникли в ходе рецензирования работы:

1. С чем связана избыточная экспрессия маркера CD15 в плацентах детей с ВИЗ?
2. Чем можно объяснить обнаружение более низких показателей по шкале Апгар и более продолжительных сроков нахождения на стационарном лечении у детей, в плацентах которых выявлялось нарушение созревания ворсин хориона?

### **Заключение**

Диссертация Агафоновой Анны Владимировны на тему: «Прогноз развития врожденных инфекционных заболеваний», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Валерия Викторовича Васильева, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача разработки критериев прогноза развития врожденных инфекционных заболеваний путем комплексного




анализа их проявлений, течения, исходов и морфологического исследования плаценты, имеющая важное значение для инфектологии.

Диссертация соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с изменениями, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сама автор заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 – Инфекционные болезни.

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой инфекционных заболеваний  
у детей им. проф. М.Г. Данилевича  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Санкт-Петербургский государственный  
педиатрический медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
Тел.: +7 (812) 295-25-55  
e-mail: timchenko220853@yandex.ru

  
Тимченко В.Н.  
24 г.  
СПб ГПМУ  
Е.Н. Майорова

Проректор по научной работе  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Санкт-Петербургский государственный  
педиатрический медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
Доктор медицинских наук, профессор

  
Насыров Р.А.

«14» марта 2024 г.

Адрес организации: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2,  
Тел/факс: +7 (812) 295-06-46,  
E-mail: spb@gpmu.org,  
Сайт организации: <https://gpmu.org/>