

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, советника директора, ведущего научного сотрудника отделения патологии новорожденных и недоношенных детей №2 Института неонатологии и педиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Бокерия Екатерины Леонидовны на диссертационную работу Кораблевой Натальи Николаевны «Оптимизация диагностики и профилактика жизнеугрожающих кардиореспираторных состояний у детей первого года жизни», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия

Актуальность темы диссертации

Ни на каком другом этапе жизненного цикла человек не подвергается такому большому риску необъяснимой и неожиданной смерти, как в период внутриутробного развития и на первом году жизни. Риск внезапной смерти на сроке от 20 до 40 нед гестации составляет от 6 до 12 случаев на 1000 плодов в год. Это столько же, а в некоторых этнических группах и выше, чем риск смерти во взрослой популяции с диагностированным коронарным заболеванием за тот же период (от 6 до 12 смертей на 1000 пациентов в год). Важно подчеркнуть, что в части случаев это предотвратимые потери, решение проблемы которых в условиях снижения рождаемости становится особенно актуальным.

В связи с актуальностью проблемы внезапной необъяснимой смерти младенцев в настоящее время во всем мире продолжают проводиться многочисленные исследования, направленные на выявление факторов риска, изучение патогенеза синдрома, усовершенствование диагностических методик и разработку программ для предотвращения смерти детей группы риска. Учитывая вклад аритмогенного механизма в структуру внезапной сердечной смерти, важным резервом профилактики внезапной смерти детей первого года

жизни является ранняя диагностика и профилактика смерти от кардиальных причин.

В зарубежной литературе существует множество работ, посвященных теме очевидных жизнеугрожающих событий (быстро разрешившихся необъяснимым событиям, ранее – «прерванный» синдром внезапной смерти младенцев) у детей первого года жизни, направленных на изучение факторов риска и прогнозированию неблагоприятного исхода. Однако критерии жизнеугрожаемости до сих пор являются предметом дискуссии, данные авторов порой противоречивы и имеют ряд ограничений. Отечественных исследований, посвященных данной проблеме крайне мало.

В этой связи большую клиническую значимость имеет поиск независимых предикторов развития жизнеугрожающих состояний, а также обоснование и разработка эффективных профилактических программ. Учитывая вышеизложенное, необходимо признать, что работа, выполненная Короблевой Н.Н., является своевременной и актуальной.

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

Научные положение, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью обоснованы и являются результатом применения различных современных видов статистического анализа, полученных в исследовании с адекватно разработанным дизайном.

Автором четко сформулированы цель и задачи работы, приведено обоснование. Описание методов дает полное представление о сути выполненных экспериментов. Объем анализируемой выборки репрезентативен (в клиническое исследование включены 33 ребенка, перенесших потенциальное жизнеугрожающее состояние и 146 младенцев группы сравнения; в ретроспективный анализ включены 174 пакета медицинской документации случаев смерти детей первого года жизни, включая протоколы патологоанатомических вскрытий, 1246 историй болезни младенцев, госпитализированных в детскую больницу; проведено

анкетирование 1511 матерей детей первого года жизни). Изложение и последующее обсуждение результатов ясное, совместно с описанием методов позволяет отследить реализацию поставленных задач. Выводы корректные, полностью основаны на полученных результатах и соответствуют поставленным цели и задачам.

Результаты исследования не противоречат ранее полученным результатам зарубежных и российских авторов по данной проблеме, но существенно при этом углубляют и расширяют их.

Основные положения диссертационной работы отражены в опубликованной 61 работе, 17 из которых – полнотекстовые статьи, опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Результаты диссертационной работы доложены на Всероссийских и международных конференциях, конгрессах, симпозиумах.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что рецензируемая работа выполнена в рамках медицины, основанной на доказательствах, и имеет высокую степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций.

Достоверность и научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций

Научные положения, выводы и рекомендации диссертации являются достоверными, поскольку выполненная работа соответствует всем основным принципам научных исследований. Диссертационное исследование хорошо спланировано, используются современные, соответствующие цели и задачам работы методы научных исследований и неинвазивная диагностическая технология – суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру.

Н.Н. Кораблева получила новые, заслуживающие пристального внимания с практической точки зрения, результаты. Предложен новый подход к структурированию внезапно возникающих кардиореспираторных состояний у детей первого года жизни по принципу реализации угрозы жизни. Были изучены кардиальные факторы риска потенциальных жизнеугрожающих

состояний у детей первого года жизни. Предложена многофакторная модель прогнозирования жизнеугрожающих состояний по параметрам суточного мониторирования электрокардиограммы. Также установлена прогностическая значимость развития потенциальных жизнеугрожающих состояний на основании сочетанного выявления трех независимых факторов риска: случаи внезапной смерти у родственников в возрасте до 50 лет, случаи пре-/синкопе у родственников и искусственное вскармливание младенца.

Научная новизна положений, выводов и рекомендаций диссертации не вызывает сомнений. Проведенный объем исследований в целом достаточен для обоснования выводов и формулировки практических рекомендаций, которые опираются на результаты проведенного автором исследования, новизна которого не вызывает сомнений. Практические рекомендации в целом обоснованы.

Практическая значимость результатов исследования

Значимость полученных автором результатов заключается в том, что они существенно дополняют и расширяют знания об особенностях кардиореспираторных жизнеугрожающих состояний у детей первого года жизни.

В научной работе Кораблевой Н.Н. представлена информация для практического здравоохранения о весомом вкладе медико-социальных факторов риска в младенческую смертность даже от тех причин, которые напрямую не ассоциированы с социальным риском, о высоком проценте семей, не выполняющих рекомендации по организации безопасного пространства сна младенца, о высокой популяционной распространенности потенциального жизнеугрожающего состояния у детей первого года жизни.

Адаптированный автором и рекомендованный к применению протокол оценки обстоятельств и места смерти ребенка первого года жизни в случае внезапной смерти, имеет важное значение в оптимизации подходов к постановке диагноза.

Разработанная и предложенная автором прогностическая модель риска развития потенциального жизнеугрожающего состояния позволит врачам-педиатрам формировать группы риска младенцев по реализации жизнеугрожающих состояний и оптимизировать профилактическую работу в данных группах.

Особо хочется отметить предложенный автором алгоритм организации безопасного пространства сна младенца «РОСтоК» – простой, доступный инструмент при создании образовательных программ для семей, планирующих беременность или имеющих детей первого года жизни. Алгоритм позволяет последовательно, аргументированно и эффективно продемонстрировать основы безопасного сна младенца.

Полученные автором данные результатов суточного мониторинга электрокардиограммы у здоровых новорожденных и недоношенных младенцев позволят врачам-неонатологам использовать их в клинической работе. Данные показателей реопневмограммы доношенных и недоношенных новорожденных важны для оценки нормы и патологии в различных клинических ситуациях.

Таким образом, полученные автором данные и предложенные рекомендации могут использоваться в практической деятельности врачей-неонатологов родовспомогательных учреждений и медицинских организаций, оказывающих помощь детскому населению, врачей-организаторов здравоохранения и общественного здоровья, врачей-педиатров, врачей скорой медицинской помощи. Также данные диссертационного исследования могут быть использованы в образовательном процессе при подготовке врачей данных специальностей.

Соответствие диссертации заявленной специальности: диссертация полностью соответствует паспорту специальности 14.01.08 – педиатрия.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном выполнении всех этапов исследования. Диссертантом проанализирован значительный объем

литературы, выбраны и обоснованы дизайн исследования, методология, сформулированы цель и задачи. Автором проведен анализ полученных результатов. Диссертанту принадлежит ведущая роль в написании статей, подготовке докладов и выступлениях на международных и российских конгрессах.

Краткое содержание диссертации, оценка ее завершенности в целом

Диссертационная работа Кораблевой Н.Н. изложена в традиционном виде и состоит из введения, 6 глав, включая обзор литературы и обсуждение полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который содержит 290 источников, включая 48 отечественных и 242 зарубежных, 5-ти приложений. Диссертация изложена на 232 страницах, иллюстрирована 23 таблицами, 39 рисунками.

Введение содержит обоснование актуальности проблемы, а также формулировку цели и задач исследования. Изложена теоретическая и практическая значимость работы и положения, выносимые на защиту.

Первая глава – обзор литературы – посвящена внезапной смерти младенцев и быстро разрешившимся необъяснимым событиям у детей первого года жизни. Автор, описывая современные взгляды на состояние проблемы, показывает значимость более глубокого изучения обстоятельств внезапной неожиданной смерти младенцев, обследования места смерти, а также стратификацию риска неблагоприятного исхода в случае быстро разрешившегося необъяснимого события. По дискуссионным проблемам авторам высказана собственная точка зрения.

Вторая глава - материалы и методы исследования – включает в себя описание дизайна, методов и типов, материалов научного исследования, характеристики исследуемых групп. Следует подчеркнуть тщательность проработки дизайна с описанием основных этапов исследования, методов и способов обработки полученных результатов. Детально отражены методические аспекты суточного мониторинга электрокардиограммы с параллельной записью реопневмограммы (методом трансторакальной

импедансометрии) у новорожденных и детей первого года жизни. Изучение диссертационной работы подтверждает четкое следование плану исследования.

В последующих главах автором научным языком изложены результаты собственных исследований и их обсуждение. Информация представлена последовательно, рассуждения диссертанта логичны. В третьей главе проведен анализ распространенности кардиореспираторных жизнеугрожающих состояний у детей первого года жизни. Автор предвзывает изучение эпидемиологических и клинических особенностей предложением собственного взгляда на структуру внезапно возникающих жизнеугрожающих кардиореспираторных состояний у детей первого года жизни. Приведены результаты анализа нозологической структуры и частоты младенческой смертности в Республике Коми, анализируются эпидемиологические характеристики младенческой смертности от немедицинских причин. В работе показаны результаты изучения распространенности потенциальных жизнеугрожающих состояний у детей первого года жизни в популяционном исследовании и по данным госпитальной статистики. Следует отметить, что полученные данные популяционной распространенности потенциальных жизнеугрожающих состояний у младенцев не имеют аналогов в отечественной и зарубежной литературе.

Четвертая глава посвящена изучению факторов риска реализованных жизнеугрожающих состояний у младенцев. Обосновав медико-социальные факторы риска, автор подробно анализирует их представленность в младенческой смертности не только от внешних причин, но и от всех других причин, напрямую не ассоциированных с социальным риском. Приведены результаты одномоментного исследования изучения фактической организации пространства сна младенца. Создана многофакторная модель для прогнозирования возникновения потенциальных жизнеугрожающих состояний у детей первого года жизни.

Пятая глава посвящена изучению возможностей суточного мониторинга электрокардиограммы с параллельной записью трансторакальной импедансометрии в прогнозировании жизнеугрожающих событий у младенцев. Представлена обстоятельная характеристика трех групп пациентов – младенцев, перенесших потенциально жизнеугрожающее состояние, здоровых новорожденных детей и недоношенных младенцев различного гестационного возраста. Приводится анализ суточного мониторинга электрокардиограммы с параллельной записью реопневмограммы в группах, проанализирован характер выявленных изменений. Определены независимые предикторы наступления потенциально жизнеугрожающего состояния у ребенка первого года жизни среди параметров суточного мониторинга ЭКГ. Подобное исследование в отечественной педиатрии проведено впервые, данный раздел имеет особую научную и практическую значимость.

В главе, посвященной обсуждению полученных результатов, автор кратко излагает и анализирует результаты проведенного исследования, сопоставляя их с данными, приведенными в литературных источниках. Хочется отметить, что автор приводит анализ ограничений исследования, что показывает критический подход автора к полученным данным. В заключении представлены перспективы дальнейшей разработки темы.

Полученные выводы логично вытекают из результатов исследования и соответствуют задачам исследования. В них четко и подробно сформулированы научные результаты работы, практическое применение которых доступно отражено в разделе практических рекомендаций. Таким образом, данная научная работа представляется целостной и законченной.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ, отражает содержание работы в полном объеме. Содержание автореферата и научных публикаций соответствует основным положениям диссертации.

Диссертация Н.Н. Кораблевой производит очень хорошее впечатление, как по сути, так и в отношении изложения и оформления. У меня возникло несколько вопросов в порядке дискуссии, касающихся, в основном, трактовки результатов:

1. Почему Вы считаете, что показатели суточного мониторирования ЭКГ (максимальная ЧСС в период бодрствования менее 200 уд/в минуту, среднесуточный скорректированный интервал QT более 428 мс) являются факторами риска возникновения потенциальных жизнеугрожающих состояний, а не демонстрируют лишь просто отличия между группами?

2. Каковы современные представления о возможных кардиальных механизмах развития ПЖС и как они согласуются с Вашими данными?

3. Как Вы считаете, почему именно искусственное (не грудное) вскармливание является независимым предиктором ПЖС?

4. Какова роль аритмии в генезе ПЖС согласно проведенному исследованию?

5. Какое значение в развитии ПЖС по Вашему мнению имеет незрелость ребенка (например, вероятность развития апноэ у недоношенных детей)?

6. Как Вы считаете, требуется ли введение электрокардиографического скрининга новорожденных?

Заключение

Таким образом, по своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Кораблевой Натальи Николаевны «Оптимизация диагностики и профилактика жизнеугрожающих кардиореспираторных состояний у детей первого года жизни», представленная в диссертационный совет Д 208.054.03 при ФГБУ НМИЦ имени В.А. Алмазова Минздрава России является законченным научно-квалификационным исследованием, которое по совокупности полученных результатов и разработанных положений может быть квалифицировано как

работа, в которой содержится решение крупной научной проблемы, касающихся новых теоретических и практических подходов к кардиореспираторным жизнеугрожающим состояниям у младенцев, что имеет важное значение для педиатрии. Представленная работа Кораблевой Н.Н. полностью отвечает требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования РФ (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.13г. № 842, в действующей редакции от 21.06.16г. №335), предъявляемым к докторским диссертационным работам. Автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Официальный оппонент:

Советник директора, ведущий научный сотрудник
отделения патологии новорожденных и недоношенных детей №2
Института неонатологии и педиатрии
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук

 Бокерия Екатерина Леонидовна

Подпись д.м.н. Бокерия Е.Л. заверяю.

Заместитель директора, руководитель департамента
организации научной деятельности
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор



 Долгушина Наталия Витальевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, Телефон: +7(495) 531 44 44,
www.ncagp.ru

01.06.2021