

Отзыв

**официального оппонента доктора медицинских наук,
профессора Скачковой Маргариты Александровны на
диссертационную работу Киршиной Ирины Алексеевны
«Клинико-функциональная характеристика органов дыхания у
детей, больных муковисцидозом», представленную на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.08- педиатрия.**

Актуальность проблемы

Муковисцидоз (МВ) – это мультисистемное заболевание, поражающее дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочную железу, слюнные, потовые железы, репродуктивную систему. При этом патология дыхательных путей является главной причиной осложнений и летальности (более чем в 90% случаев) при муковисцидозе. Поражение бронхолегочной системы вследствие накопления вязкого инфицированного секрета, вызывающего обструкцию и выраженную воспалительную реакцию ведет к повреждению дыхательных путей и неуклонному ухудшению функции легких и, в конечном итоге, к дыхательной недостаточности.

Взросление больного МВ сопровождается снижением респираторной функции, сменой микрофлоры дыхательных путей на более агрессивную, нарастанием частоты осложнений со стороны органов дыхания и пищеварения. Исходя из этого, возникает необходимость постоянного мониторинга функции внешнего дыхания у всех больных МВ, независимо от возраста. «Золотым стандартом» в настоящее время является спирометрия. Однако проведение спирометрии у детей становится возможным только у пациентов старше 6 летнего возраста. Проблему позволяет решить компьютерная бронхофонография (КБФГ). В основе исследования лежит регистрация звуковых феноменов, возникающих при спокойном дыхании, с последующим проведением компьютерного анализа и обработки частотных и временных характеристик спектра этих шумов. Метод хорошо зарекомендовал себя в диагностике скрытой бронхиальной обструкции при острых и хронических заболеваниях органов дыхания.

С помощью КБФГ установлено, что акустические характеристики дыхания при МВ имеют свои особенности. У 30% детей, больных МВ, регистрируются нарушения бронхиальной проходимости при отсутствии выраженных клинических проявлений поражения органов дыхания.

Установлена высокая чувствительность и специфичность КБФГ в выявлении вентиляционных нарушений при различных заболеваниях органов дыхания, однако его диагностические возможности при муковисцидозе у детей требуют углубленного изучения. В частности, при обследовании тяжелых пациентов получены противоречивые сведения об информативности метода. Отмечено, что при тяжелом течении МВ показатели КБФГ в высокочастотном диапазоне находятся в пределах нормальных значений, что может быть следствием выраженной деформации бронхов, мукостаза и «гашения» звуковых феноменов. Следует подчеркнуть, что использование КБФГ является достаточно перспективным для выявления бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста, страдающих МВ.

С учетом вышеизложенного, актуальность диссертационной работы Киршиной И.А. несомненна, а поставленные автором цель и задачи исследования значимы для педиатрической науки и практики.

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

Исследование проведено в соответствии с этическими требованиями. Выполнено на достаточном объеме материала. Комплекс методов исследования, включающий клинические, генетические, инструментальные и инновационный метод компьютерной бронхографии, позволил автору достаточно глубоко исследовать проблему. Диссертационная работа соответствует дизайну одномоментного исследования методом поперечного среза.

Объектом исследования выбраны дети в возрасте от 0 лет 3 месяцев до 17 лет 11 месяцев с установленным диагнозом «муковисцидоз», состоявшие на диспансерном учете в Областной детской клинической больнице (г.Омск), всего 48 человек. Группу контроля сформировали из условно-здоровых детей (91 ребенок), сопоставимых с основной группой по возрасту и полу. Пациенты обеих групп были разделены на подгруппы с учетом возраста: до 6 лет и 6-17 лет (всего 4 подгруппы). У больных муковисцидозом в дальнейшем была проведена углубленная оценка состояния функции внешнего дыхания посредством современных методов лабораторной и функциональной диагностики.

Полученные данные обработаны с помощью адекватных методов медицинской статистики, включая нелинейный регрессионный анализ.

Сформулированные по результатам проведенного исследования положения, выносимые на защиту, выводы и предложения, изложенные в диссертации, логично связаны с целью и задачами работы, вытекают из комплексного, полноценного анализа полученных материалов и являются научно обоснованными. Об этом же свидетельствуют адекватность использованных для решения поставленных задач методических приемов, а также корректная интерпретация полученных данных с использованием современных методов статистического и математического анализа.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов и научная новизна диссертационного исследования несомненна.

В результате изучения особенностей функции внешнего дыхания по данным КБФГ у детей с МВ в сравнении со здоровыми сверстниками была впервые выявлена взаимосвязь клинических проявлений МВ со стороны респираторной системы с показателями КБФГ. Автором впервые установлено наличие сильной отрицательной корреляционной связи между

основными маркерами бронхиальной обструкции по данным спирометрии и КБФГ.

Разработан инновационный способ диагностики степени тяжести вентиляционных нарушений, учитывающий функциональное состояние органов дыхания по данным КБФГ (уровень APD_2) и клинические данные (балл по шкале Швахмана-Брасфилда).

Большой объем выполненных исследований, применение современных методик обследования и тщательная математическая обработка полученных данных обеспечивают достоверность полученных результатов.

Практическая значимость диссертационного исследования

В результате проведенного научного исследования автором установлено, что КБФГ может быть использована как способ комплексной оценки состояния верхних и нижних дыхательных путей у больных МВ, начиная с первых месяцев жизни. У больных МВ при получении значений APD_1 более 100 мкДж следует предполагать наличие назальной обструкции.

Повышение сигнала APD_2 более 0,2 мкДж свидетельствует об обструкции нижних дыхательных путей за счет обтурационного компонента, что вызывает необходимость увеличения объема муколитической терапии.

Детям младше 6 лет целесообразно проводить КБФГ в целях раннего выявления обструктивных изменений и мониторинга респираторной функции. Использование программного обеспечения Prognosis («Программа для оценки функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом Prognosis», свидетельство о государственной регистрации программ для электронно-вычислительных машин № 2018616255) способствует корректной интерпретации результатов КБФГ у детей с МВ.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в диссертационной работе результаты оценки состояния функции внешнего дыхания больным МВ младше 6 лет позволили

рекомендовать проведение КБФГ 1 раз в квартал. При увеличении АД₁ свыше 100 мкДж детей, имеющих затрудненное носовое дыхание, своевременно направлять на дополнительное обследование (консультация отоларинголога, МСКТ придаточных пазух носа).

Разработанное программное обеспечение Prognosis возможно использовать для интерпретации результата КБФГ в высокочастотной части спектра (АД₂) у детей с муковисцидозом.

Материалы диссертации внедрены в практическую работу пульмонологического отделения бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница» г. Омск (БУЗОО ОДКБ), в учебный процесс кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Автором осуществлен анализ литературы, освещающей современное состояние проблемы поражения органов дыхания при МВ. Также проведено клиническое обследование пациентов основной и контрольной группы, дана оценка клинического состояния больных МВ детей в соответствии со шкалой Швахмана-Брасфилда (ШШБ), выполнены функциональные диагностические тесты – пульсоксиметрия, КБФГ. Проведен статистический анализ полученной информации. На основании полученных результатов сформированы выводы и разработаны практические рекомендации.

По теме диссертации опубликовано 24 работы, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией. Получен 1 патент «Способ диагностики обструктивных нарушений функций внешнего дыхания у детей, больных муковисцидозом». Получено свидетельство о государственной регистрации программы для электронно-вычислительных машин «Программа для оценки функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом Prognosis».

Результаты диссертационной работы неоднократно апробированы на съездах и конгрессах всероссийского и международного уровня.

Опубликованные работы полностью отражают основные разделы диссертации.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация оформлена в соответствии с принятыми требованиями, изложена на 180 страницах. Структура диссертации четкая и логичная. Работа построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, клинических примеров, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Диссертация иллюстрирована 36 рисунками, 40 таблицами и 3 клиническими примерами.

Во введении обосновывается актуальность выбранной темы, раскрыта степень проработанности проблемы, подтверждающая необходимость продолжения изучения диагностических возможностей КБФГ у больных муковисцидозом детей. Четко сформулированы цель и задачи исследования. Представленная научная новизна и практическая значимость работы не вызывают сомнения.

Обзор литературы представлен достаточным количеством источников как отечественных (85), так и зарубежных (209). Глава имеет 4 подраздела в которых достаточно подробно дается информация о диагностике и терапии поражения органов дыхания при МВ в историческом аспекте, генетике МВ, патогенезе поражения органов дыхания и роли бактериальных агентов. Согласно данным литературы, прогрессирование респираторного синдрома начинается на первом году жизни. Грудной и дошкольный возраст можно рассматривать как критические периоды формирования повреждения органов дыхания. Объективная оценка функции внешнего дыхания у пациентов с МВ возможно только при комплексном использовании различных диагностических тестов. Наибольшее значение в оценке тяжести поражения органов дыхания у лиц с МВ имеет спирометрия. Однако, проведение ее становится возможным у детей старше 6 лет.

Большой интерес представляет раздел, посвященный такому

исследованию дыхательной системы у детей раннего возраста как компьютерная бронхофонография - метод неинвазивный, высокоинформативный, который можно использовать в разные периоды заболевания и объективно оценивать эффективность проводимой терапии. Автором отмечено, что возможности КБФГ при муковисцидозе изучены недостаточно, а имеющиеся данные ограничивают ее применение у детей с тяжелым течением заболевания.

Анализ литературы по изучаемой проблеме подтверждает актуальность проведения данного диссертационного исследования.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования и состоит из двух подглав. Тщательно даются критерии формирования основной и контрольной групп наблюдения. В главе подробно описывается метод КБФГ, спирометрии, методика проведения и используемая аппаратура. Конкретно указывается методика оценки физического развития детей, микробиологическое исследование мокроты, ДНК-диагностика, лучевая диагностика, углубленное исследование газового состава крови.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 6.1, DoctorStat 1.9, NCSS 2004 с использованием параметрических и непараметрических критериев, а также нелинейного регрессионного анализа.

В третьей главе имеется две подглавы. Дается клинико-функциональная характеристика состояния органов дыхания детей с МВ младше и старше 6-и летнего возраста. Показано, что клинико-функциональное состояние органов дыхания у детей дошкольного возраста характеризовалось умеренным поражением респираторной системы, проявляющимся хронической дыхательной недостаточностью I степени, умеренными рентгенологическими изменениями, среди которых преобладали признаки неравномерной пневматизации легочной ткани и хронического воспаления в стенках бронхов. В сравнении с группой контроля, при МВ

наблюдалось некоторое повышение APD_3 , но все параметры КБФГ не выходили за пределы референсных значений.

Однако у детей с МВ отмечена большая, чем у здоровых лиц, величина APD_3 , характеризующая возможное наличие обтурационного компонента бронхообструктивного синдрома на уровне бронхов среднего калибра. Это было связано с нарушением мукоцилиарного клиренса у больных МВ вследствие течения воспалительного процесса и продукции большого количества вязкой мокроты, которая, тем не менее, адекватно эвакуировалась из респираторного тракта на фоне регулярной ингаляционной терапии и кинезитерапии.

Диссертантом установлено что у больных детей школьного возраста клинико-функциональное состояние органов дыхания характеризовалось тяжелым поражением респираторной системы с явлениями хронической дыхательной недостаточности I степени и выраженными рентгенологическими изменениями в легких. Результаты спирометрии при МВ отражали значительное снижение объемных и скоростных потоков, по данным КБФГ акустическая работа дыхания во всех частотных диапазонах при МВ была повышена. Это было связано с развитием в старшем возрасте у большинства детей основной группы назальной обструкции на фоне течения хронического синусита как проявления основного заболевания.

Независимо от возраста больного, повышение APD_1 более 100 мкДж ассоциировалось с наличием назальной обструкции, повышение APD_2 более 0,2 мкДж, вероятнее всего, было обусловлено наличием мукостаза.

В четвертой главе проводился анализ факторов, оказывающих потенциальное влияние на функциональное состояние органов дыхания при МВ. Рассматривались немодифицируемые (класс мутаций CFTR и пол) и модифицируемые (микрофлора дыхательных путей) факторы.

Также проанализировано клинико-функциональное состояние органов дыхания у пациентов основной группы в зависимости от классов выявленных мутаций. Существенных отличий в функции внешнего дыхания в диапазоне

низких ($H, p = 0,891$), средних ($H, p = 0,997$) и высоких частот ($H, p = 0,550$) у детей как 1, так и 2 подгрупп в зависимости от классов мутаций CFTR не установлено. У детей дошкольного возраста не установлено значимых гендерных различий в клинико-функциональном состоянии органов дыхания, однако прослеживалась тенденция к более тяжелому течению МВ у лиц женского пола. Установлено, что у девочек старше 6 лет МВ характеризовался более тяжелым течением респираторного синдрома в сравнении с мальчиками. Эпизоды обострений отмечались чаще, функциональное состояние органов дыхания характеризовалось большей степенью снижения ЖЕЛ, при сопоставимых с мальчиками результатах КБФГ в высокочастотной части спектра. Женский пол в школьном и подростковом возрасте повышал ОР формирования эмфиземы легких, пневмофиброза, бронхоэктазов и бронхиолита.

Независимо от возраста детей, хроническое инфицирование синегнойной палочкой сопровождалось признаками мукостаза по данным МСКТ, а у детей старше 6 лет чаще обнаруживались бронхоэктазы и эмфизема. Результаты спирометрии свидетельствовали о большей тяжести обструктивных изменений у данной категории больных. КБФГ в случае хронической синегнойной инфекции сопровождалась существенным повышением APD_2 у детей дошкольного возраста, в группе детей старше 6 лет APD_2 не имел значимых отличий от «свободных» и не инфицированных *P. aeruginosa* лиц, вероятно, за счет затухания звуковых сигналов в условиях выраженного мукостаза.

В пятой главе проведено сопоставление основных показателей спирометрии и КБФГ у больных МВ, с последующей разработкой способа диагностики степени обструктивных нарушений вентиляции по данным КБФГ у детей с МВ для определения тяжести и прогноза заболевания.

Сопоставление основных показателей спирометрии и КБФГ у больных МВ позволило установить наличие отрицательной сильной взаимосвязи между величиной ОФВ1 и уровнем APD_2 ($r = - 0,7, p = 0,0001$), что сделало

возможным разработку способа диагностики обструктивных нарушений вентиляции у больных МВ на основании результатов КБФГ.

Установлено наличие сильной отрицательной корреляционной связи между ОФВ1 и АД2. Взаимосвязь данных показателей имела нелинейный характер. Дополнительный учёт клинического состояния больного с использованием шкалы Швахмана-Брасфилда позволил разработать прогностическую модель, обладающую высокой чувствительностью и специфичностью.

В заключении автор обсуждает собственные позиции с учетом имеющихся литературных сведений. Заключение и выводы логически обоснованы, вытекают из содержания диссертации, отражают основные полученные фактические результаты. Цель, поставленная автором, достигнута в полной мере. Автореферат хорошо оформлен, легко воспринимается, отражает содержание диссертации. Данная работа является законченным исследованием, оформлена в соответствии с существующими требованиями. Хочется отметить грамотную организацию диссертационного исследования. Основным достоинством диссертации является создание способа диагностики обструктивных вентиляционных нарушений у детей первых шести лет жизни, больных муковисцидозом, что имеет существенное значение для организации медицинской помощи данной категории пациентов.

Принципиальных замечаний по оформлению и существу диссертации нет.

В порядке дискуссии считаю необходимым обсудить следующие вопросы:

1. Изучались ли Вами особенности функции внешнего дыхания у детей, выявленных по неонатальному скринингу?
2. Обоснуйте выбор шкалы Швахмана-Брасфилда в качестве дополнительного критерия, позволяющего интерпретировать результаты компьютерной бронхофонографии в диапазоне высоких частот.

Заключение

Таким образом, диссертация Киршиной Ирины Алексеевны на тему «Клинико-функциональная характеристика органов дыхания у детей, больных муковисцидозом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 - педиатрия, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи по определению возможностей КБФГ в диагностике обструктивных вентиляционных нарушений у больных муковисцидозом детей, в том числе пациентов раннего возраста, имеющей существенное значение для педиатрии, что соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям, а ее автор, Киршина Ирина Алексеевна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой госпитальной педиатрии
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования "Оренбургский государственный медицинский
университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук (14.01.08 - педиатрия), профессор

Скачкова

Маргарита Александровна

«06» 06 2019 г.

460000, Российская Федерация, Оренбургская область,
г. Оренбург, ул. Советская/ул. М.Горького/пер. Дмитриевский, 6/45/7.
Тел.: 8 (3532) 50-06-06 (доб. 601)
e-mail.: orgma@esoo.ru

Личную подпись М. А. Скачковой заверяю
Начальник отдела кадров ФГБОУ ВО "Оренбургский государственный
медицинский университет" Минздрава России

Е. Н. Бердникова

