

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет им. акад. И.П.Павлова»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор
Ю.С.Полушин

« 29 » _____ 2019 года



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Киршиной Ирины Алексеевны на тему: «Клинико-функциональная характеристика органов дыхания у детей, больных муковисцидозом», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.08 – педиатрия.

Актуальность темы выбранной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Диссертационная работа Киршиной Ирины Алексеевны «Клинико-функциональная характеристика органов дыхания у детей, больных муковисцидозом» посвящается одной из актуальных проблем педиатрии – изучению характера и степени тяжести поражения органов дыхания у больных муковисцидозом детей посредством современных методов обследования.

Муковисцидоз – наследственное заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желез вследствие мутации гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (Cystic Fibrosis Transmembrane

Conductance Regulator, *CFTR*). Для муковисцидоза характерно вовлечение в патологический процесс поджелудочной железы, печени, кишечника, матки, семявыносящих протоков, слюнных и потовых желез, однако наиболее жизнеугрожающим является поражение органов дыхания.

Прогрессирование дыхательной недостаточности при муковисцидозе поддерживается функционированием порочного круга патогенеза «обструкция-инфекция-воспаление». Вследствие нарушения транспорта электролитов через клеточную мембрану происходит выраженное сгущение бронхиального секрета, что угнетает работу мерцательного эпителия и препятствует адекватному клиренсу дыхательных путей. В условиях мукостаза и вызванной им локальной гипоксии запускается асептическое воспаление. Все это благоприятные условия для инфицирования респираторного тракта патогенной флорой, на которую макроорганизм реагирует усилением воспалительного ответа. Данные процессы запускаются внутриутробно, а их интенсивность существенно нарастает после рождения. Постепенно формируется дыхательная и средечно-сосудистая недостаточность, являющаяся ведущей причиной летальных исходов у детей с муковисцидозом.

Актуальность рецензируемой работы обусловлена тем, что в настоящее время в связи с внедрением неонатального скрининга на муковисцидоз и увеличения количества выявленных случаев муковисцидоза у детей существует необходимость изыскания рациональных способов оценки функционального состояния органов дыхания у больных, не способных к проведению спирометрии в силу возраста, для объективной оценки тяжести патологического процесса.

Перспективным способом неинвазивной функциональной диагностики является компьютерная бронхофонография, метод, разработанный и зарегистрированный российскими учеными, основанный на регистрации звуковых феноменов, возникающих при дыхании, с последующим анализом и математической обработкой частотных и временных характеристик спектра

этих шумов. Однако возможности метода при муковисцидозе изучены недостаточно, а имеющиеся данные противоречивы.

Имеется необходимость сопоставления результатов обследования здоровых лиц и больных муковисцидозом посредством компьютерной бронхофонографии для уточнения характера предполагаемых патологических изменений.

Требуется изучение клинических особенностей течения заболевания, которые приводят к изменению основных параметров компьютерной бронхофонографии, ввиду отсутствия данных по этой проблеме. Помимо этого, в предшествующих работах отмечена переменная информативность метода в выявлении нарушений бронхиальной проводимости у тяжелых больных.

Не установлены основные операционные характеристики компьютерной бронхофонографии (чувствительность и специфичность) при муковисцидозе, что требует сопоставления результатов исследования со стандартом функциональной диагностики в пульмонологии – спирометрией.

Ввиду отсутствия возрастных ограничений, применение компьютерной бронхофонографии является перспективным в диагностике обструктивных нарушений вентиляции у детей, не способных к проведению спирометрии в силу возраста. Однако в настоящий момент установление степени тяжести бронхообструкции у детей с муковисцидозом невозможно, так как не разработаны критерии градации степени тяжести вентиляционных нарушений для интерпретации результатов компьютерной бронхофонографии.

Таким образом, рецензируемая научная работа направлена на решение актуальной проблемы современной педиатрии.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна рецензируемой работы Киршиной И.А. заключается в проведении комплексного обследования больных муковисцидозом детей, с последующим сравнительным анализом клинических, функциональных и рентгенологических данных, позволяющих установить особенности внешнего дыхания при муковисцидозе у детей по результатам компьютерной бронхофонографии. Автором проведен анализ состояний, способствующих изменению параметров функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом, в зависимости от клинических особенностей течения заболевания. Установлено наличие сильной отрицательной корреляционной связи между основными маркерами бронхиальной обструкции по данным спирометрии и компьютерной бронхофонографии. На основании полученных результатов разработан способ диагностики степени обструктивных нарушений вентиляции у детей с муковисцидозом посредством компьютерной бронхофонографии для определения тяжести и прогноза заболевания.

Диссертантом установлено, что внедрение нового подхода к определению степени обструктивных нарушений вентиляции с помощью компьютерной бронхофонографии позволяет улучшить качество диагностики тяжести патологического процесса, локализованного в респираторной системе, за счет сокращения количества ложноотрицательных результатов исследования. Это делает возможным количественную оценку степени вентиляционной недостаточности у детей, не способных к проведению спирометрии в силу возраста.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Полученные автором результаты имеют определенную значимость для науки и практического здравоохранения. Установлена возможность практического применения метода компьютерной бронхофонографии для диагностики вентиляционных нарушений у детей с муковисцидозом младше

6 лет. Определены состояния, ассоциированные с патологическим повышением основных показателей метода. Разработан инновационный подход к интерпретации результатов компьютерной бронхофонографии в высокочастотной части акустического спектра. Это позволяет оценивать тяжесть вентиляционных нарушений у детей младше 6 лет, больных муковисцидозом, и исключает получение ложноотрицательных результатов исследования у тяжелых пациентов.

Полученные Киршиной И.А. результаты актуальны и могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах педиатрии, а также в практической деятельности врачей, оказывающих первичную и специализированную помощь детям, больным муковисцидозом.

Связь выполненной работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертация Киршиной И.А. на тему «Клинико-функциональная характеристика органов дыхания у детей, больных муковисцидозом» является фрагментом комплексной инициативной научно-исследовательской работы «Разработка новых программ и технологий снижения потерь здоровья детского населения», проводимого на кафедре госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета.

Проведение исследования одобрено на заседании Локального этического комитета Омского государственного медицинского университета (протокол № 58 от 14.11.2013).

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений диссертации

Достоверность научных результатов обоснована высоким методическим уровнем и достаточным объемом пациентов (48 детей с муковисцидозом и 91 ребенок группы контроля, соответствующие критериям включения и исключения).

Необходимо отметить рациональный выбор дизайна исследования. Репрезентативность распределения клинического материала по группам представлена. Число больных достаточно для получения достоверных результатов и обоснованных выводов. При анализе полученных данных диссертантом использованы адекватные статистические методы с учетом типа распределения переменных. Все это позволило получить результаты, достоверность которых не вызывает сомнений. Выводы диссертации, сформулированные автором, исходят из существа работы, убедительны, соответствуют задачам, имеют научную новизну и практическую значимость.

Структура и содержание работы

Диссертация изложена в классической форме на 180 листах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 295 источников, из них 86 отечественных и 209 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 40 таблицами и 36 рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы, сформирована цель и задачи исследования, раскрыта научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту, представлена информация об апробации работы и внедрении результатов данного исследования в клиническую практику. Задачи исследования соответствуют поставленной автором цели. Личный вклад автора в исследовании весом.

Первая глава посвящена анализу отечественной и зарубежной медицинской литературы по теме диссертационного исследования. Изложена история изучения муковисцидоза, обсуждены основные этапы становления диагностических подходов к выявлению заболевания. Большое внимание уделено вопросам этиологии муковисцидоза, детально проанализированы данные о связи классов мутаций гена *CFTR* и тяжести поражения органов

дыхания. Подробно рассмотрен патогенез заболевания, отмечены факторы, оказывающие непосредственное влияние на прогрессирование дыхательной недостаточности при муковисцидозе. Рассмотрены основные инструментальные методы обследования, позволяющие оценить степень поражения органов дыхания у детей с муковисцидозом.

В соответствии с целью рецензируемой работы подробно проанализированы многочисленные отечественные и зарубежные публикации, посвященных клинической и функциональной характеристике органов дыхания у детей с муковисцидозом.

В обзоре литературы автором обозначен круг проблем нерешенных вопросов и проблем, которые должны быть решены и частично нашли отражение в последующих главах. В целом, данной главой автор доказал свою способность критически оценивать имеющиеся данные, ориентироваться в их многообразии и противоречивости, обосновал актуальность планируемого исследования.

Во второй главе автором представлены материалы и методы исследования. Автором описаны этапы проведения научной работы, группы обследуемых детей, критерии включения и исключения. Диссертант исчерпывающе охарактеризовал исследуемые группы и описал методики, используемые в работе. Группы респондентов количественно и качественно сопоставимы. Большинство исследований выполнены лично автором. Данная работа одобрена этическим комитетом. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием современных методик. Можно констатировать, что использованные методы исследований соответствуют цели и задачам работы.

В третьей главе приводится клинико-функциональная характеристика состояния органов дыхания у детей, больных муковисцидозом, в сравнении с их здоровыми сверстниками. Отмечено, что у детей первых 6 лет жизни показатели функции внешнего дыхания, оцененные методом компьютерной бронхофонографии, находятся в пределах нормальных значений в

диапазонах низких и высоких частот, отражающих проходимость верхних и нижних дыхательных путей, и не имеют значимых отличий от группы контроля. Однако установлено, что при муковисцидозе регистрируется несколько более интенсивный акустический компонент работы дыхания в диапазоне средних частот, чем у здоровых сверстников, который отражает наличие возможного обтурационного компонента бронхообструктивного синдрома. Среди пациентов старше 6 лет зарегистрированы выраженные отклонения функции внешнего дыхания у больных муковисцидозом как по данным спирометрии, так и по данным компьютерной бронхофонографии.

Установлены показатели, изменения которых могут наблюдаться у больных муковисцидозом детей, и состояния, ассоциированные с их патологическим повышением. Отмечено, что обструкция верхних дыхательных путей сопровождается увеличением акустического компонента дыхания в низкочастотном диапазоне более 100 мкДж, а обструкция нижних дыхательных путей - повышением акустического компонента дыхания в высокочастотном диапазоне сверх 0,2 мкДж.

Четвертая глава посвящена изучению значимости отдельных факторов, оказывающих потенциальное влияние на состояние респираторной функции у детей с муковисцидозом. Изучались клинико-функциональные особенности течения заболевания в зависимости от класса мутаций *CFTR* и пола больных, а также характера микрофлоры дыхательных путей.

Анализ клинических особенностей течения заболевания и данных функционального обследования позволил установить, что выраженность вентиляционных нарушений у детей в зависимости от генотипа (класса мутаций *CFTR*), не имела значимых отличий между группами как у больных младше 6 лет, так и у пациентов старше 6 лет. В то же время генотип «мутация *CFTR* I класс / мутация *CFTR* II класс» ассоциировался с большим относительным риском развития бронхоэктазов в старшем возрасте.

Не установлено статистически значимых отличий в показателях функции внешнего дыхания и структурного состояния легких у детей первых

6 лет жизни в зависимости от пола. Среди пациентов старше 6 лет отмечено, что у девочек регистрировались более низкие величины жизненной емкости легких при сопоставимых с мальчиками результатах компьютерной бронхофонографии, а при анализе результатов рентгенологического обследования установлен более высокий относительный риск формирования эмфиземы легких, пневмофиброза, бронхоэктазов и обнаружения признаков бронхиолита у лиц женского пола. Автором предположено, что подобные результаты могли быть опосредованы действием половых гормонов, что создает задел для продолжения научных исследований по данной проблеме.

Проведен анализ влияния микрофлоры респираторного тракта на состояния органов дыхания больных муковисцидозом детей. Отмечено наличие выраженной обструкции нижних дыхательных путей у двух детей первых 6 лет жизни с хронической инфекцией *Pseudomonas aeruginosa*. В данной группе тяжесть вентиляционных нарушений была значимо выше в сопоставлении с больными, имевшими статус «свободных» от синегнойной инфекции. В свою очередь, у пациентов старшего возраста с хронической синегнойной инфекцией наблюдались выраженные обструктивные изменения по данным спирометрии. Анализ паттернов дыхания в зависимости от микробиологического статуса больных не выявил значимых отличий в величинах акустических компонентов работы дыхания в диапазонах низких, средних и высоких частот между группами, в том числе за счет гашения звуковых сигналов в условиях выраженного мукостаза.

В пятой главе для установления взаимосвязей между основными показателями компьютерной бронхофонографии и спирометрии был проведен сравнительный анализ паттернов дыхания и спирограмм у детей старше 6 лет в зависимости от степени тяжести бронхиальной обструкции. Установлено, что объем форсированного выдоха за первую секунду (% от нормы) является наиболее ранним маркером вентиляционных нарушений. Чувствительность компьютерной бронхофонографии в диагностике бронхиальной обструкции при муковисцидозе определена на уровне 68,75%.

Доказано наличие сильной отрицательной корреляционной связи между данным параметром и акустическим компонентом работы дыхания в диапазоне высоких частот (мкДж). Дополнительно установлено наличие корреляционной связи между объемом форсированного выдоха за первую секунду (% от нормы), акустическим компонентом работы дыхания в диапазоне высоких частот (мкДж) и клиническим состоянием больного (баллы шкалы Швахмана-Брасфилда в модификации С. В. Рачинского и Н. И. Капранова). На основании установленных взаимосвязей разработан способ, позволяющий прогнозировать величину объема форсированного выдоха за первую секунду (% от нормы) у больных первых 6 лет жизни, исходя из значений акустического компонента работы дыхания в диапазоне высоких частот (мкДж) и клинического состояния больного (баллы шкалы Швахмана-Брасфилда в модификации С. В. Рачинского и Н. И. Капранова).

Три клинических примера наглядно иллюстрируют диагностические возможности разработанного способа оценки тяжести вентиляционных нарушений.

В заключении автор критически проанализировал полученную в исследовании научную информацию. В целом данное обсуждение, включая дискуссионные вопросы, отражает те результаты, которые были получены в ходе проведенного исследования. По итогам данного обсуждения автором были сформулированы выводы и практические рекомендации.

Выводы диссертации убедительно аргументированы, логично обоснованы результатами собственных исследований.

В целом, диссертация является качественно оформленным научным трудом. Текст диссертации и автореферата изложен грамотным литературным языком. Диссертация и автореферат выполнены в едином стиле.

По материалам диссертационной работы опубликовано 24 научные работы в центральной и местной печати, из них 4 статьи в рецензируемых

научных журналах из перечня ВАК РФ, 1 патент и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Диссертационная работа Киршиной И.А. является законченным научным трудом, в котором полностью достигнуты поставленные цель и задачи исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертации и сформулированные на их основе выводы и практические рекомендации могут быть использованы в работе лечебных учреждений, оказывающих первичную и специализированную медицинскую помощь больным муковисцидозом детям, а также в учебном процессе и научно-исследовательской работе кафедр педиатрических факультетов.

Замечания к работе

Существенных и принципиальных замечаний по диссертационной работе Киршиной И.А. нет. Работа имеет достаточно достоинств, которые отмечены выше.

Вопросы к диссертанту:

1. Имеются ли показания для проведения КБФГ у детей старше 6 лет, независимо от возможности выполнить спирометрию?

2. Есть ли литературные данные и использовали ли вы КБФГ для оценки гиперреактивности дыхательных путей и реакции на бронходилататоры?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Киршиной Ирины Алексеевны на тему: «Клинико-функциональная характеристика органов дыхания у детей, больных муковисцидозом», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия,

является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи, направленной на улучшение диагностики тяжести поражения органов дыхания у детей с муковисцидозом младше 6 лет.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 01.10.2018г., №1168), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени по специальности: 14.01.08 – педиатрия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании отдела терапевтической пульмонологии НИИ пульмонологии научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России, протокол № 5 от 16.05.2019 года.

Ведущий научный сотрудник отдела
терапевтической пульмонологии
НИИ пульмонологии Научно-клинический
исследовательский центр
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П.Павлова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук



Бойцова

Бойцова Евгения Викторовна

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6-8

Телефон: 8(812) 338-78-95, info@lspbmgmu.ru

Подпись руки заверяю:	<i>Бойцова Е.В.</i>
Спец. по кадрам	<i>В.Сенко Е.В.</i>
« 29 »	05 2019г.