

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора Харитонов Михаила Анатольевича на диссертационную работу Старевской Светланы Валерьевны «Роль бронхоскопии в комплексном обследовании и лечении детей с заболеваниями легких, осложненных дыхательной недостаточностью», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.25 – пульмонология, 14.01.08 – педиатрия

Актуальность темы. Изучение причины дыхательной недостаточности (ДН) как одного из наиболее тяжелых жизнеугрожающих осложнений заболеваний легких у детей относится к числу актуальных проблем педиатрии и пульмонологии. Болезни органов дыхания занимают ведущее место в структуре детской заболеваемости и являются основной и/или конкурирующей причиной смертности детей первых лет жизни. Эти патологии требуют дорогостоящего лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии с применением искусственной вентиляции легких и других форм кислородотерапии. Ранняя диагностика формы ДН с целью эффективной коррекции газообмена, на сегодняшний день остается важной задачей в лечении заболеваний респираторного тракта у детей. Решение этой задачи наиболее актуально для детей раннего возраста в связи с анатомическими особенностями дыхательных путей, которые во многом определяют степень выраженности ДН.

Для определения причины ДН при заболеваниях легких требуется использование современных лабораторных и инструментальных методов диагностики, среди которых важное место принадлежит бронхоскопическим исследованиям. Анализ данных отечественной и зарубежной литературы показал высокую актуальность и недостаточную изученность основных вопросов формирования, диагностики и возможности патогенетической терапии ДН у детей. Единичные работы посвящены применению бронхофиброскопии (БФС) для уточнения диагноза и эндоскопического лечения заболеваний легких у детей. До настоящего времени сравнительная оценка эндоскопических, рентгенологических и функциональных нарушений у детей с заболеваниями

легких, осложненных ДН, остается недостаточно изученной, что затягивает процесс постановки правильного диагноза, назначения патогенетического лечения и увеличивает процент хронизации заболеваний и летальности пациентов.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Впервые выявлены преобладающие форма и тип ДН у детей разных возрастных групп с заболеваниями легких, осложненных ДН. Новыми являются данные о преобладании у детей с заболеваниями легких гиперкапнической ДН, которая во всех случаях сочеталась с гипоксемией. Автор убедительно демонстрирует, что одним из основных показаний для проведения БФС детям с ДН является сочетание гипоксемии с гиперкапнией. В работе определены типы обструктивного синдрома, определяющие степень выраженности ДН у детей разных возрастных групп. Поскольку проведение БФС сопряжено с риском нарастания степени ДН, возникла необходимость уточнить показания к проведению бронхоскопии с учетом возрастных особенностей, а также определить наиболее эффективные способы коррекции гипоксемии во время процедуры. Впервые совместно с анестезиологами разработан и запатентован способ профилактики экспираторного коллапса при БФС у недоношенных и незрелых к рождению младенцев с помощью постановки катетера в трахею для дополнительной оксигенации.

Автором доказана высокая информативность БФС при диагностике причин ДН у детей с заболеваниями легких, осложненных ДН. Впервые показана высокая эффективность бронхоскопии с введением препаратов сурфактанта непосредственно в бронх, вентилирующий зону ателектаза у новорожденных детей с респираторной патологией. Кроме того, автором был проведен сравнительный анализ рентгенологической картины в динамике в зависимости от распространенности бронхограммы в зоне ателектаза и на основании полученных данных выработаны практические рекомендации для врачей.

Впервые проведена оценка комплексного исследования ФВД у школьников с заболеваниями легких с ХДН и острой ДН в анамнезе, с применением бодиплетизмографии и определением диффузионной способности легких. Автором показано, что это наиболее информативный метод исследования ФВД в отличие от импульсной осциллометрии.

При изучении характера воспалительных изменений слизистой респираторного тракта и состояния мукоцилиарного аппарата у детей с ДН при острых и хронических заболеваниях легких диссертантом получены данные о первичных двигательных нарушениях цилиарного аппарата.

Впервые оценены исходы заболеваний органов дыхания, осложненных ДН, у детей разных возрастных групп через 3-17 лет после постановки первичного диагноза. Автор убедительно демонстрирует важность длительного и регулярного наблюдения пульмонологом детей с хронической ДН и острой ДН в анамнезе.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации. Диссертационная работа Старевской С.В. обобщает многолетние уникальные наблюдения большого контингента пациентов детского возраста (вероятно наибольшего в РФ) с острыми и хроническими заболеваниями дыхательных путей. Полученные данные доказывают необходимость и эффективность бронхоскопии как диагностической, так и лечебной процедуры при заболеваниях органов дыхания, осложненных ДН.

Автор убедительно показал, что БФС обеспечивает возможность получения нативного материала для дальнейшего изучения, позволяет раскрыть патогенетические факторы формирования хронического бронхолегочного заболевания и различных расстройств дыхания у детей, обосновывает выбор оптимального вида бронхофиброскопического исследования и анестезии у детей с заболеваниями легких в разных возрастных группах с целью профилактики осложнений и жизнеугрожающих состояний.

Уточненные Старевской С.В. показания к проведению диагностической и лечебной (при ателектазах) БФС, выработанные рекомендации по коррек-

ции гипоксемии во время проведения процедуры, позволят практикующим врачам ускорить постановку правильного диагноза маленьким пациентам и повысить безопасность проведения этой инвазивной процедуры.

Разработанное при участии автора работы учебное пособие для врачей «Особенности проведения бронхоскопии у детей» позволяет внедрить результаты диссертационной работы в широкую врачебную практику.

Можно констатировать, что диссертационная работа Старевской С.В. свидетельствует о высокой осведомленности автора и понимании нужд практической медицины, а предложенные ею рекомендации по применению бронхофиброскопии в диагностических и лечебных целях конкретны и выполнимы в условиях практического здравоохранения.

Реализация и апробация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 30 печатных работ (в их числе 15 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки РФ для публикации результатов диссертационных исследований, 1 глава в монографии), 3 учебных пособия для врачей, 2 методические рекомендации. Автор в качестве эксперта принимала участие в создании российской научно-практической программы «Бронхолегочная дисплазия у детей». По результатам работы разработано и издано пособие для врачей «Особенности проведения бронхоскопии у детей». Проведена школа детского аллерголога и пульмонолога для практикующих врачей «Сложный пациент в практике врача аллерголога-иммунолога и пульмонолога» в рамках VIII российского форума с международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург – 2014».

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на VII Российской научно-практической конференции «Аллергологические и иммунологические заболевания – проблема XXI века. Санкт-Петербург – 2015» (Санкт-Петербург, 2015), VIII и IX Российских форумах с международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург», (Санкт-Петербург, 2015, 2014); ежегодных

междисциплинарных конференциях ГБОУ ВПО «Северо-Западном государственном медицинском университете им. И.И. Мечникова» (Санкт-Петербург, 2014, 2013, 2012, 2011); XXIII Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания, (Казань, 2013); III Международной (VIII Всероссийской) практической конференции студентов и молодых ученых «Гаазовские чтения», (Москва, 2013); XXIII Конгрессе Европейского респираторного сообщества (Барселона, Испания, 2013); XVI Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», (Москва, 2012); VII ежегодном конгрессе Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество», (Москва, 2012); VI междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный» в ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург, 2011); конгрессе для врачей «От научных исследований к практической пульмонологии» (Санкт-Петербург, 2009); Первом объединенном научно-практическом форуме детских врачей (Орёл, 2008).

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделений эндоскопии, пульмонологии и интенсивной терапии СПбГБУЗ «Детская городская больница № 19 им. К.А. Раухфуса» (191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., дом 8), а также отделений эндоскопии, патологии новорожденных, аллергологии и интенсивной терапии СПбГБУЗ «Детская городская больница № 1» (198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д.14), ЛОГБУЗ «Детская клиническая больница» (198218, Санкт-Петербург, ул. Комсомола, д. 6, www.lodkb.ru), СПбГБУЗ «Детская городская больница № 22 (196657, Санкт-Петербург, г. Колпино, ул. Заводская, д. 1, www.ggb22spb.ru), Республиканская инфекционная больница (196645, Россия, Санкт-Петербург, пос. Усть-Ижора, Шлиссельбургское шоссе, д. 3, www.save-kids.ru).

Материалы работы применяются в учебном процессе кафедры педиатрии и детской кардиологии в ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, в «Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П.Павлова» при подготовке, переподготовке врачей, на курсах усовершенствования врачей педиатров, пульмонологов, эндоскопистов.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций. В качестве цели диссертационного исследования автор определила выявление диагностических и лечебных возможностей бронхофиброскопии, определение рентгенологических и функциональных особенностей у детей с заболеваниями легких, осложненных дыхательной недостаточностью.

Работа проводилась на базе многопрофильных СПбГБУЗ ДГБ № 1 и ДГБ № 19 им. К.А.Раухфуса, лаборатории бронхологии и эндоскопической хирургии отдела хирургии легких НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова. Для решения поставленных задач было проведено обследование и длительное (3-17 лет) наблюдение 305 детей с заболеваниями органов дыхания, осложненных дыхательной недостаточностью, в возрасте от 1 суток жизни до 18 лет. Основную часть анализируемой группы составили дети раннего возраста (137 детей). В исследование были включены дети с острой и хронической дыхательной недостаточностью разной степени выраженности. Острая ДН отмечалась у 228 детей: у всех 89 детей периода новорожденности, у 96 детей раннего детства и у 43 детей школьно-дошкольного возраста. Хроническая ДН отмечалась у 77 детей.

После первичного осмотра в ОРИТ и отделениях больниц всем детям исследуемой группы проводилось определение степени ДН клиническими, лабораторными и инструментальными методами обследования.

Детям школьного возраста выполнялось комплексное исследование функции внешнего дыхания (импульсная осциллометрия, спирометрия, бодиплетизмография, диффузионная способность легких) на современной аппаратуре западных фирм.

Все дети исследованной группы нуждались в проведении лечебно-диагностической бронхофиброскопии, для проведения которой использовались современные гибкие фибро- и видеоэндоскопы с возможностью выбора диаметра вводимой рабочей части в зависимости от возраста пациента. В случае необходимости проведения исследований с контролируемой вентиляцией легких применялся детский ригидный бронхоскоп K.Storz (Германия). Наличие мобильной эндоскопической стойки с полным набором инструментов и аппаратуры позволяло при необходимости выполнять манипуляции в других подразделениях больницы: в отделении реанимации, в операционных (в ходе оперативного вмешательства), перевязочных.

Детям с заболеваниями легких, осложненных ДН, в период стабилизации процесса или реконвалесценции и с хронической ДН в период ремиссии заболевания проводилась оценка работы мукоцилиарного аппарата посредством браш-биопсии слизистой бронхов и/или слизистой носа в первые 5–15 минут после забора материала в мазках. Браш-биоптаты слизистой бронхов и носа исследовались методом прижизненной телевизионной микроскопии и проведением морфометрии с помощью высокоразрешающего микроскопа и специально созданной компьютерной программы. При выраженных морфометрических изменениях и двигательных нарушениях проводилась электронная микроскопия материала в лаборатории структурной и функциональной протеомики ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Для статистического анализа полученных в процессе исследования клинических данных использовалась система STATISTICA for Windows (версия 9), сравнение частотных характеристик качественных показателей (степени ДН, показатели, оцениваемые эндоскопическими и рентгенологическими методами, результаты лечения) проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Пирсона, одно- и двухстороннего критерия Фишера, критерия Вальда.

Критерием статистической достоверности получаемых выводов автор считала общепринятую в медицине величину $p < 0,05$, при этом устойчивый

вывод о наличии или отсутствии достоверных различий формулировался тогда, когда имелись сходные по сути результаты по всему набору применявшихся критериев. Поэтому можно говорить о высоком методическом уровне работы и достоверности представленных в диссертационном исследовании данных.

Объем выполненного исследования позволил обосновать основные научные положения диссертационного исследования. Они достаточно полно обосновываются выводами. В своей совокупности выводы и положения позволяют считать, что цель, поставленная автором в исследовании, достигнута в полном объеме.

Практические рекомендации подкреплены полученными результатами и могут быть применены в практическом здравоохранении. Личное участие автора на всех этапах работы не вызывает сомнения.

Структура и содержание диссертации.

Диссертация изложена на 233 страницах машинописного текста, имеет традиционную структуру и состоит из введения, шести глав собственных исследований, главы с обсуждением полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 66 рисунками, 47 таблицами и 6 клиническими примерами.

В разделе «Введение» обоснована актуальность диссертационной работы, показана степень разработанности темы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе «Обзор литературы» автор анализирует данные об основных вопросах формирования, диагностики и возможности патогенетической терапии дыхательной недостаточности у детей с заболеваниями легких, о применении БФС для уточнения диагноза и эндоскопического лечения заболеваний легких у детей. Материалы, представленные в главе, полностью отражают весь спектр нерешенных проблем, связанных с использованием

бронхофиброскопии в диагностике и лечении ДН. Обзор литературы написан хорошим языком, легко читается.

Вторая глава содержит описание используемых в диссертационной работе материалов и методов исследования. Приведенная характеристика выборки больных свидетельствует о её репрезентативности. Методы исследования и статистической обработки данных соответствуют цели и задачам исследования. К достоинству работы следует отнести длительность наблюдения за пациентами для получения сопоставимых данных по зависимости исходов заболевания от степени ДН и времени постановки диагноза.

Третья, четвертая и пятая главы посвящены анализу результатов комплексного обследования органов дыхания у детей с заболеваниями легких, осложненных дыхательной недостаточностью, разных возрастных групп: новорожденных (0–28 суток), раннего (от 29 суток до 3 лет) и школьно-дошкольного (с 3 до 18 лет) возраста.

Шестая глава посвящена изучению характера воспаления слизистой трахеобронхиального дерева у детей и состоянию мукоцилиарного аппарата. Большой интерес представляют клинические примеры, демонстрирующие роль БФС в постановке корректного диагноза и дальнейшем выборе терапии.

Каждая глава завершается подведением промежуточных итогов, основанных на многоуровневом анализе, что позволяет утвердиться в научных результатах работы.

В седьмой главе диссертационной работы обсуждаются и анализируются результаты проведенного исследования, в целом, по всем возрастным группам детей с острыми и хроническими заболеваниями легких, осложненных ДН.

В главе «Заключение» представлено общее краткое резюме выполненной работы с обобщением данных, приводимых в различных главах.

Завершается диссертационная работа выводами и практическими рекомендациями, логично вытекающими из основных материалов диссертации. Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают.

Аннотация изложена на 48 страницах. В него вошли основные результаты работы и выводы автора. Аннотация в целом отражает содержание работы.

Замечания и вопросы по диссертации.

В аннотации и диссертации встречаются единичные орфографические и технические ошибки.

В ходе рецензирования работы выявлены некоторые замечания, не снижающие научную ценность проведенного исследования, в числе которых:

- обзор литературы не имеет подразделов, что затрудняет восприятие материала;
- две таблицы и один рисунок в диссертации полностью дублируют друг друга;
- восьмое положение на защиту нашло отражение только в практических рекомендациях;
- восьмая задача реализована в пятой практической рекомендации, но не нашла полноценного отражения в выводе;
- в аннотации представлена шестая практическая рекомендация из разряда достижений автора в области реализации результатов исследования.

Указанные замечания не уменьшают ценность проведенного исследования и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

При изучении материалов диссертации возникли вопросы к диссертанту, требующие уточнения:

1. Как возрастные различия влияют на особенности клинической картины острой ДН у детей в исследуемых группах?
2. Какие нозологические формы приводили к развитию у детей до 3-х лет хронической ДН (20-25% больных)? Какова диагностическая ценность БФС у таких больных с ХДН?
3. Какие формы ХНЗЛ взрослых будут формироваться из группы детей больных облитерирующим бронхиолитом (23% пациентов) и других нозоло-

гий школьно-дошкольного периода с ХДН (44% больных)? Есть ли возможность профилактировать у них развитие хронической бронхолегочной патологии взрослых?

Заключение

Диссертационная работа Старевской Светланы Валерьевны на тему: «Роль бронхоскопии в комплексном обследовании и лечении детей с заболеваниями легких, осложненных дыхательной недостаточностью», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.25 – пульмонология, 14.01.08 – педиатрия и подготовленная при научном консультировании доктора медицинских наук Молодцовой Валентины Павловны и доктора медицинских наук профессора заслуженного врача РФ лауреата премии Правительства РФ заслуженного деятеля науки РФ академика и почетного доктора ВМедА Шабалова Николая Павловича, является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научно-практической проблемы пульмонологии и педиатрии – применение бронхофиброскопии в комплексной диагностике причины дыхательной недостаточности у детей разных возрастных групп с заболеваниями легких для своевременной постановки диагноза и улучшения прогноза заболевания в интересах практического здравоохранения, что имеет важное значение для клинической пульмонологии и педиатрии.

По актуальности темы, объему проведенных исследований, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической ценности полученных результатов, обоснованности выводов и положений диссертация Светланы Валерьевны Старевской соответствует требованиям пункта 9 «положения о присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016

г. № 335 предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а автор заслуживает присуждения ей искомой степени по специальностям 14.01.25 – пульмонология и 14.01.08 – педиатрия.

Профессор 1-й кафедры
(терапии усовершенствования врачей)
Федерального государственного бюджетного
военного образовательного учреждения
высшего образования
«Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. «Ж»
тел. 8 (812) 292-32-06
e-mail: micjull11@yandex.ru

доктор медицинских наук

профессор



Михаил Анатольевич Харитонов

«30» августа 2016 год

Подпись и контактные данные доктора медицинских наук, профессора Харитонova Михаила Анатольевича заверяю



ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА
ОТДЕЛА КАДРОВ ВМЕДА
ПОДПОЛКОВНИК МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ

А. Цымбаленко

«30» августа 2016 года