

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Проректор по научной работе  
Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования  
Санкт-Петербургского  
государственного университета,  
доктор геолого-минералогических наук  
профессор Апионов С.В.



2016 г

## **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**о научно-практической ценности диссертационной работы**

**Старевской Светланы Валерьевны**

**на тему «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 диссертации и ее связь с планами развития медицинской науки и здравоохранения.** Заболевания органов дыхания занимают ведущее место в структуре детской заболеваемости и являются основной и/или конкурирующей причиной смертности детей первых лет жизни. В Российской Федерации болезни органов дыхания занимают на сегодняшний день третье место среди причин младенческой смертности. Патологические процессы, сопровождающиеся острой дыхательной недостаточностью, такие как асфиксия, респираторный дистресс-синдром, пневмонии, являются наиболее частыми причинами перинатальной заболеваемости и смертности. Болезни респираторного тракта представляют значительные диагностические трудности, обусловленные

неспецифичностью и однотипностью клинико-рентгенологических симптомов при различных по существу заболеваниях, что свидетельствует о важности проблемы и необходимости улучшения методов диагностики, лечения и профилактики бронхолегочных заболеваний. Изучение причины дыхательной недостаточности (ДН) как одного из наиболее тяжелых жизнеугрожающих осложнений заболеваний легких у детей относится к числу актуальных проблем педиатрии и пульмонологии. Эти маленькие пациенты длительно нуждаются в госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии для проведения дорогостоящего лечения с применением искусственной вентиляции легких и других форм кислородотерапии. Раннее выявление причины ДН с целью эффективной коррекции газообмена, на сегодняшний день остается важной задачей в лечении заболеваний респираторного тракта у детей. Решение этой проблемы наиболее актуально для детей раннего возраста в связи с анатомическими особенностями и врожденными пороками развития органов дыхания, что во многом определяет степень выраженности ДН.

Для определения причины ДН при заболеваниях легких необходимо применение современных лабораторных и инструментальных методов диагностики, одним из которых является бронхофиброскопия (БФС). По данным отечественной и зарубежной литературы вопросы формирования, диагностики и возможности терапии ДН у детей с заболеваниями органов дыхания остаются актуальными в связи с тяжестью состояния пациентов и риска развития жизнеугрожающих осложнений. Встречаются единичные работы, посвященные применению БФС для уточнения диагноза и эндоскопического лечения заболеваний легких у детей, осложненных ДН. До настоящего времени сравнительная оценка эндоскопических, рентгенологических и функциональных нарушений у детей с ДН остается недостаточно изученной, что затягивает процесс постановки правильного диагноза, назначения патогенетического лечения, увеличивает процент хронизации заболеваний и летальности пациентов.



Все это свидетельствует о насущной необходимости комплексного исследования пациентов с ДН с применением БФС, рентгенологических, функциональных и морфометрических методов исследования. Исходя из вышеперечисленного, тема диссертационной работы Старевской С.В. является актуальной для клинической пульмонологии и педиатрии.

**Научная новизна основных выводов и результатов, сформулированных в диссертационной работе** состоит в том, что автором 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. Старевская С.В. 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, были уточнены показания к проведению бронхоскопии с учетом возрастных особенностей, а также определены 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.

Старевской С.В. доказана высокая информативность БФС при диагностике причин ДН у детей с заболеваниями легких. 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 функции внешнего дыхания (КИФВД) у школьников с заболеваниями легких с хронической и острой ДН в анамнезе, с применением бодиплетизмографии и определением диффузионной способности легких: выявлено наличие нарушения проходимости бронхов по обструктивному типу и увеличение остаточного объема легких. В работе отмечено, что наиболее информативным методом исследования ФВД было проведение общей бодиплетизмографии в комплексе со спирометрией и определением диффузионной способности легких, а импульсная осциллометрия у детей школьно-дошкольного возраста оказалась менее чувствительным методом.

Автором при изучении характера воспалительных изменений слизистой респираторного тракта было выявлено, что у детей с острой патологией органов дыхания преобладало нейтрофильное воспаление с выраженной дистрофией мерцательного эпителия и вторичными нарушениями мукоцилиарного клиренса. У детей с хронической патологией органов дыхания на фоне нейтрофильного отмечалось выраженное лимфоцитарно-эозинофильное воспаление слизистой, и только в этой группе пациентов отмечена метаплазия мерцательного эпителия и первичные двигательные нарушения цилиарного аппарата.

Хочется отдельно отметить результаты длительного (до 17 лет) наблюдения пациентов после постановки первичного диагноза с оценкой исходов заболеваний. Автор убедительно демонстрирует важность длительного и регулярного наблюдения врачом-пульмонологом, так как, несмотря на «мнимое» клиническое благополучие, у большинства детей сохраняются рентгенологические изменения, изменения показателей функции внешнего дыхания, воспалительные изменения слизистой трахеобронхиального дерева и нарушения со стороны мукоцилиарной системы. Если ребенок получал специализированную медицинскую помощь



с раннего возраста, то исход заболевания более благоприятный, чем при отсроченной постановке диагноза и позднем начале лечения.

### **Практическая значимость полученных результатов.**

Диссертационная работа Старевской С.В. обобщает многолетние наблюдения большого числа пациентов детского возраста с острыми и хроническими заболеваниями органов дыхания, осложненных ДН. Полученные данные доказывают эффективность бронхоскопии как диагностической, так и лечебной процедуры, обеспечивающей возможность получения нативного материала для дальнейшего изучения и позволяющей раскрыть некоторые аспекты формирования хронического бронхолегочного заболевания и различных расстройств дыхания у детей.

Уточненные Старевской С.В. показания к проведению БФС как диагностической, так и лечебной (при ателектазах и др.), подготовленные рекомендации по коррекции гипоксемии во время проведения процедуры, позволят практикующим врачам ускорить постановку диагноза маленьким пациентам и повысить безопасность проведения этой инвазивной процедуры.

Разработанное автором 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.

**Достоверность научных результатов, выводов и рекомендаций** подтверждается использованием современных адекватных поставленным задачам методов исследования, большим объемом клинического материала, длительностью наблюдения, а также современными методами статистической обработки полученных результатов. Для решения поставленных задач было проведено обследование и длительное (3-17 лет)

наблюдение 305 детей с заболеваниями органов дыхания, осложненных ДН, в возрасте от 1 суток жизни до 18 лет. В исследование были включены дети с острой и хронической ДН разной степени выраженности. После первичного осмотра в ОРИТ и отделениях больниц всем детям исследуемой группы было проведено определение степени ДН (КОС, транскутанно сатурация  $O_2$  ( $SaO_2$ )) и рентгенологическое исследование. Степень тяжести ДН устанавливалась в соответствии с унифицированной классификацией С.Н. Авдеева 2007 года. Клинически выраженность ДН определял обструктивный синдром (соотношение вдоха / выдоха и наличие сухих гудящих и свистящих хрипов), рентгенологически – вздутие легочной паренхимы). Детям школьного возраста выполнялось комплексное исследование функции внешнего дыхания (импульсная осциллометрия, спирометрия, бодиплетизмография, диффузионная способность легких), детям от 3 до 7 лет - импульсная осциллометрия. 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. Забор материала (бронхиальный смыв) производился в стандартные стерильные одноразовые мукосейфы.

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. В нативном материале проводилась морфометрия ресничек



(длина реснички, её форма) и изучались двигательные нарушения (синхронность движения, средняя частота и продолжительность двигательной активности). Далее выполнялось цитологическое исследование клеточного материала в мазках. Оценивались метаплазия бронхиального эпителия, дистрофические изменения и характер воспаления, в сравнении с усредненными цитологическими показателями общепринятой нормы бронхоцитогаммы. При выраженных морфометрических изменениях и двигательных нарушениях проводилась электронная микроскопия материала в лаборатории структурной и функциональной протеомики ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ (Санкт-Петербург). При статистическом анализе использован большой спектр методов непараметрического статистического оценивания.

Выводы диссертационного исследования обоснованы и адекватно отражают содержание работы, подчеркивают новизну и значимость полученных результатов.

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

Материалы исследования неоднократно докладывались на авторитетных отечественных и зарубежных медицинских конгрессах. Основные положения диссертации достаточно полно отражены в опубликованных работах, в том числе в 15 статьях в журналах, рекомендованных ВАК для публикации диссертационных работ. По результатам работы разработано и оформлено пособие для врачей «Особенности проведения бронхоскопии у детей» (Санкт-Петербург, издательство СПбГМУ, 2013, 16 с.). Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

**Структура и содержание диссертации.** Работа написана хорошим литературным языком, материал изложен 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. В списке литературы приведены наименования 283 работ, в том числе 119 отечественных и 164 иностранных. Диссертация иллюстрирована 66 рисунками, 47 таблицами и 6 клиническими примерами.

В первой главе 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 работы выводами и практическими рекомендациями, логично вытекающими из основных материалов диссертации. Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают.

**Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.** 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, тел. (812) 578-75-75, [www.dgb-19.ru](http://www.dgb-19.ru)), а также отделений эндоскопии, патологии новорожденных, аллергологии и интенсивной терапии СПбГБУЗ «Детская городская больница № 1» (198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д.14, тел. (812) 417-21-21, [www.dgb.spb.ru](http://www.dgb.spb.ru)), ЛОГБУЗ «Детская клиническая больница» (198218, Санкт-Петербург, ул. Комсомола, д. 6, тел. (812) 542-01-91, [www.lodkb.ru](http://www.lodkb.ru)), СПбГБУЗ «Детская городская больница № 22 (196657, Санкт-Петербург, г. Колпино, ул. Заводская, д. 1, тел. (812) 573-94-11, [www.dgb22spb.ru](http://www.dgb22spb.ru)), Республиканская инфекционная больница (196645,

Россия, Санкт-Петербург, пос. Усть-Ижора, Шлиссельбургское шоссе, д. 3, тел. (812) 464-95-04, [www.save-kids.ru](http://www.save-kids.ru)).

Результаты работы необходимо широко внедрять в профессиональную медицину, в работу специализированных пульмонологических отделений, занимающихся диагностикой и лечением болезней легких и являющихся базой для научных исследований. Чрезвычайно важно использовать их при подготовке врачей–педиатров, особенно пульмонологов, на циклах тематического усовершенствования врачей, в учреждениях последипломного образования.

Материалы работы уже 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 (191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41 , 195067, Россия, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47 , тел. (812) 303-50-00, [www.szgmu.ru](http://www.szgmu.ru)), в «Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П.Павлова» (197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел. (812) 338-78-95), в ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, тел. (495) 609-14-00, [www.mma.ru](http://www.mma.ru)) при подготовке, переподготовке и курсах усовершенствования врачей педиатров, пульмонологов, эндоскопистов.

Принципиальных замечаний, способных снизить ценность рецензируемой работы, нет. На отдельные ошибки и опечатки указано автору в ходе рецензирования работы. Из замечаний можно представить следующие:

1. В разделе «Степень разработанности темы исследования» нет ссылки на клинические рекомендации «Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом» под ред. академика РАН Н.Н. Володина, проект которых широко обсуждался специалистами с 2013 года и принят в 2015 году.



2. В разделе «Практические рекомендации» не следует приводить информацию об изданном в 2013 году учебном пособии.

При рецензировании работы возник ряд вопросов для дискуссии:

1. Оценивался ли этап пренатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома пациентам, которые включены в Ваше исследование?

2. Какие препараты сурфактанта и в какой дозе вводилась при бронхофиброскопии новорожденным с рецидивирующими ателектазами?

3. Какие сочетанные пороки других органов и систем встречались у детей с пороками развития органов дыхания?

4. Как часто дети из группы «мнимого благополучия» болели респираторными заболеваниями?

Вместе с тем, высказанные замечания и вопросы ни в коей мере не снижают научно–практической значимости диссертации.

### **Заключение**

Диссертационная работа Старевской Светланы Валерьевны на тему «Роль бронхоскопии в комплексном обследовании и лечении детей с заболеваниями легких, осложненных дыхательной недостаточностью» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании самостоятельно выполненных автором исследований изучена актуальная научно-практическая проблема пульмонологии и педиатрии - применение бронхоскопии при дыхательной недостаточности у детей разных возрастных групп с заболеваниями легких в совокупности с другими методами исследования для своевременной постановки диагноза и улучшения прогноза заболевания, что имеет важное социально-экономическое значение для практического здравоохранения, клинической пульмонологии и педиатрии.

Диссертация Старевской Светланы Валерьевны, выполненная в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский

государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 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, полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а сама автор заслуживает присуждения ей искомой степени по специальностям 14.01.25 – пульмонология и 14.01.08 – педиатрия и может быть представлена к публичной защите.

Отзыв на диссертацию и автореферат составлен д.м.н., профессором А.Н. Шишкиным и д.м.н., профессором М.В. Эрманом.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры факультетской терапии и кафедры педиатрии медицинского факультета ФГБОУВО Санкт-Петербургского государственного университета \_\_\_\_\_ 2016 г., протокол № \_\_2\_\_.

Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, телефон (812) 328-20-00, e-mail: spbu@spbu.ru, сайт: spbu.ru.


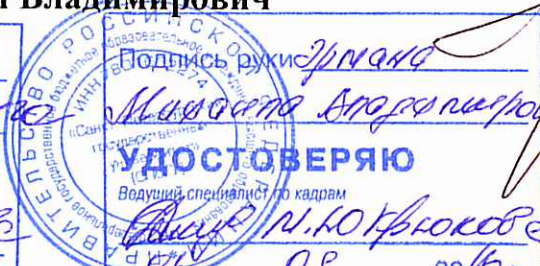
Заведующий кафедрой факультетской терапии СПбГУ  
профессор, доктор медицинских наук

**Шишкин Александр Николаевич**



Заведующий кафедрой педиатрии СПбГУ  
профессор, доктор медицинских наук

**Эрман Михаил Владимирович**



Данные об авторах отзыва:

Шишкин Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии медицинского факультета, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт–Петербургский государственный университет» (СПбГУ). Шифр и наименование научной специальности, по которой защищена диссертация 14.01.04 – внутренние болезни.

Адрес: 199106, г. Санкт-Петербург, 21 линия В.О., д. 8а

Телефон: (812) 326–03–26

<http://www.med.spbu.ru>.

E-mail: [a,shishkin@spb.ru](mailto:a,shishkin@spb.ru)

Эрман Михаил Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии медицинского факультета, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт–Петербургский государственный университет» (СПбГУ)

Шифр и наименование научной специальности, по которой защищена диссертация 14.00.09 – педиатрия (текущий шифр в диссертационном совете 14.01.08 – педиатрия)

199106 Санкт–Петербург, 21–я линия В.О., д.8–а

тел.: 8(812)326–03–26

<http://www.med.spbu.ru>.

[m.erman@spb.ru](mailto:m.erman@spb.ru).