

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, Заслуженного врача РФ, главного научного сотрудника – руководителя отдела головы и шеи, заведующего кафедрой оториноларингологии ФУВ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Егорова Виктора Ивановича, на диссертацию Шумковой Галины Леонидовны на тему «Особенности патологии носа и околоносовых пазух у взрослых больных муковисцидозом: распространенность, клиническое течение и тактика ведения», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 — болезни уха, горла и носа.

Официальный оппонент: Егоров Виктор Иванович

Ученая степень: доктор медицинских наук по специальности 14.01.03. - болезни уха, горла и носа

Основное место работы: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского»

Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Телефон: 8 (495) 681-55-85

Электронная почта: moniki@monikiweb.ru

Web-сайт: www.monikiweb.ru

Актуальность темы диссертации

Муковисцидоз – самое распространенное моногенное заболевание с тяжелым течением и прогнозом. Среди патологии верхних отделов дыхательных путей при муковисцидозе основное значение имеет хронический риносинусит. Несмотря на то, что в мировом медицинском сообществе успешно применяются и совершенствуются стандарты диагностики и лечения хронического риносинусита с/без полипов носа, к больным муковисцидозом эти стандарты не полностью применимы в силу особенностей течения заболевания. Благодаря успехам в лечении осложнений муковисцидоза и совершенствованию фармакологических препаратов, а также возрастанию диагностики генетической патологии, количество взрослых больных муковисцидозом продолжает увеличиваться. Роль верхних отделов дыхательных путей в усугублении легочной патологии данной категории больных изучена недостаточно. Проведенные ранее исследования в этой области не позволяют сделать окончательных выводов о патогенетической связи и механизме влияния хронического риносинусита на патологию легких при муковисцидозе, однако наличие этой связи и влияния не вызывает сомнений. Существуют данные о преобладании тяжелых инфекционных поражений пазух носа, о распространенности назального полипоза (25%) среди взрослых больных муковисцидозом. Однако в мировой медицинской литературе до настоящего времени не было описано крупных исследований в области распространенности и клинических особенностях хронического риносинусита при муковисцидозе, не было выработано единой стратегии ведения больных оториноларингологом.

Проведенное исследование посвящено изучению поиска оптимального пути ведения отоларингологом взрослых больных муковисцидозом. Актуальность работы обусловлена необходимостью санации очага хронической инфекции в зоне околоносовых пазух категории

пациентов с тяжелой легочной патологией, что положительно скажется не только на течении болезни легких, но и на общем статусе группы молодых, социально активных пациентов. В связи с успешно проводимой в нашей стране трансплантацией легких взрослым больным муковисцидозом, велико значение лечения хронического риносинусита как меры профилактики вторичного инфицирования легочного трансплантата на фоне послеоперационной иммуносупрессии.

Новизна исследования и полученных результатов диссертации

Научные результаты, представленные в диссертации, получены автором самостоятельно на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), а также Центра муковисцидоза НИИ Пульмонологии ФМБА России. Впервые в международной медицинской практике данное исследование проведено на большой группе (N=348) пациентов. Впервые определена распространенность хронического риносинусита у взрослых больных муковисцидозом, диагностированная у 348 (100%) пациентов, выделены основные формы хронического риносинусита (из них самая распространенная – хронический риносинусит без полипов носа с обострениями 3 и более раз в год, диагностированная у 176 (50,7%) пациентов), определена наиболее распространенная степени назального полипоза – II степень (выявленная у 86 (24,7% пациентов). Впервые в России по данным компьютерной томографии околоносовых пазух выделены основные признаки хронического риносинусита, характерные для взрослых больных муковисцидозом: наличие гипоплазии верхнечелюстных пазух (170 (87,6%) изученных половин носа), нарушение развития лобных пазух (аплазия 65 (33,5%) пазух, гипоплазия 94 (48,5% пазух) затемнения верхнечелюстных и решетчатых пазух (на всех 97

изученных компьютерных томограммах). Так же впервые в отечественной медицинской практике определена корреляционная связь количества обострений хронического риносинусита у взрослых больных муковисцидозом и наличия в мокроте этих пациентов грамотрицательной микрофлоры (*Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia complex*) ($r=0,323$, $p=0,001$). В результате проспективного исследования двух подходов к лечению хронического риносинусита с полипами полости носа у взрослых больных муковисцидозом определена эффективная тактика ведения этой патологии, включающая полисинусотомию и последующую консервативную терапию с использованием местного лечения, которая позволила сократить количество обострений легочной патологии за год от $6,1 \pm 1,9$ до $3,6 \pm 1,1$ ($p<0,001$) и повысить показатель сатурации гемоглобина кислородом на фоне лечения хронического риносинусита от $92,3 \pm 2,3(\%)$ до $95,9 \pm 1,9(\%)$ ($p<0,001$).

Значимость для науки и практики полученных результатов

Значимость диссертационной работы для науки и практики состоит в разработке автором метода лечения хронического риносинусита с полипами полости носа у взрослых больных муковисцидозом, включающий комбинацию хирургического лечения (полисинусотомии и полипотомии носа) с последующей консервативной муколитической и антибактериальной терапией в область околоносовых пазух в сочетании с интраназальными кортикостероидами. Значимым моментом является так же разработка и внедрение в практику алгоритма комбинированного ведения взрослых больных муковисцидозом и хроническим риносинуситом, который позволил уменьшить количество обострений легочной инфекции и увеличить показатель сатурации гемоглобина кислородом.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Обоснованность и достоверность основных положений, выводов, практических рекомендаций, представленных в диссертации, базируются на изучении значительного клинического материала, полученного в ходе обследования и лечения больных муковисцидозом в центре муковисцидоза взрослых НИИ Пульмонологии ФМБА России и в клинике болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), и подтверждаются тщательным анализом полученных результатов и их статистической обработкой.

План обследования пациентов построен с учетом цели и задач исследования и полностью удовлетворяет их содержанию. Выполнена проверка первичной документации (медицинские карты пациентов, анкеты, протоколы эндоскопических осмотров, данные и протоколы компьютерных томограмм, результаты спирометрии, передней активной риноманометрии, заключения микробиологического исследования содержимого верхних и нижних отделов дыхательных путей, базы данных).

Достоверность полученных результатов подтверждена статистическим анализом данных, полученных в ходе исследования. Для статистической обработки данных применялся пакет прикладных программ SPSS-21 (SPSS Inc., США). Для сравнения групп исследования использовался t-критерий Стьюдента для парных и непарных выборок, для сопоставления отдельных признаков - двусторонний корреляционный анализ по Пирсону.

Выводы, полученные в ходе работы, соответствуют поставленным задачам, логично обоснованы, имеют большое научное и практическое значение. Практические рекомендации последовательно изложены, четко

сформулированы, дополнены наглядным алгоритмом ведения больных муковисцидозом с хроническим риносинуситом.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Диссертация изложена на 196 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, 4 глав (литературный обзор, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение результатов исследования), а также выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 180 источников, включает 30 российских и 150 зарубежных авторов. Работа содержит 20 таблиц, 35 рисунков, 2 приложения.

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены автором самостоятельно на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) и центра муковисцидоза взрослых НИИ Пульмонологии ФМБА России.

В первой главе проведен обзор основных отечественных и зарубежных литературных источников по теме муковисцидоза, его эпидемиологии, клинического течения, осложнений. Тщательно проанализированы имеющиеся на настоящее время материалы мировой медицинской литературы, преимущественно, зарубежных авторов, касающиеся проблемы доминирующей ЛОР-патологии у взрослых больных муковисцидозом - хронического риносинусита и назального полипоза. Описаны данные по распространенности хронического синусита, его этиология и патогенез, особое внимание уделено описанию особенностей микробного пейзажа как верхних, так и нижних дыхательных путей, освещены исследования по сравнению состава микрофлоры различных отделов дыхательных путей. Подробно рассмотрены основные аспекты лечения хронического риносинусита у взрослых больных муковисцидозом: консервативного и

хирургического. Большое внимание в описании методов лечения отводится исследованиям по применению местной муколитической и антибактериальной терапии хронического риносинусита. Освещена проблема таргетной терапии муковисцидоза, а также трансплантации легких в соотношении с патологией верхних отделов дыхательных путей.

Во второй главе дана общая характеристика работы – описание источников данных о распространенности патологии носа и околоносовых пазух среди взрослых больных муковисцидозом в РФ, сведения о клиническом исследовании, его дизайн, дана подробная характеристика изучаемых групп пациентов с описанием генотипа, формы и осложнений муковисцидоза, терапии легочной патологии, проводимой пациентам. В ходе изложения материала широко используются таблицы и графики. Исследование состоит из трех этапов, первые два из них – одномоментное исследование. На первом этапе изучены данные о распространенности различных клинических форм хронического риносинусита и других вариантов патологии полости носа на основании анализа данных группы 348 пациентов. Такой анализ на большой выборке взрослых больных муковисцидозом не имеет аналогов в медицинской практике. На втором этапе дается характеристика основных признаков компьютерной томографии околоносовых пазух, характерных для больных с муковисцидозом, данный аспект имеет важное практическое значение. Третий этап исследования, проспективный, посвящен сравнению двух методик ведения больных хроническим риносинуситом с полипами носа. Во второй главе в разделе «Материалы и методы» подробно освещается анализ всех методов, использованных на каждом этапе исследования. В том числе, описаны методы обследования пациентов, вошедших в проспективный этап: варианты анкетирования, методика проведения и анализа результатов эндоскопического осмотра полости носа, методика передней активной

риноманометрии, исследования мукоцилиарного клиренса, метод анализа компьютерных томограмм околоносовых пазух, детально представлена техника забора материала и проведение культурального исследования мокроты и содержимого верхнечелюстных пазух, что имеет принципиальное значение для правильного подбора терапии хронического риносинусита. Отдельно подробно описываются методы лечения, использованные в работе.

Третья глава содержит подробное изложение результатов трех этапов исследования, обильно иллюстрирована схемами, графиками, фотографиями. В главе представлены результаты распространенности различных клинических вариантов хронического риносинусита с/без полипов полости носа, группированных по количеству обострений в течение года, что позволило обозначить взаимосвязь степени полипоза полости носа и тяжести течения хронического риносинусита. В главе представлена частота встречаемости различных жалоб больных муковисцидозом и хроническим риносинуситом, описаны варианты развития околоносовых пазух и внутриносовых структур в сопоставлении с основными клиническими аспектами патологии верхних и нижних отделов дыхательных путей. В главе приведены подробные данные, полученные при сравнении двух подходов к лечению хронического риносинусита – с применением хирургического лечения и консервативного, представлены данные корреляционного анализа характеристик ЛОР-статуса, легочного и общего статуса пациентов. Эти данные представлены в отдельных разделах, что логично обосновывает вытекающие выводы о влиянии результатов лечения хронического риносинусита как на местный статус, так и на течение легочной патологии.

В четвертой главе «Обсуждение результатов исследования» результаты изложены кратко в сопоставлении с данными мировой научной литературы. Описаны особенности микробиологии верхних и нижних дыхательных путей при муковисцидозе. В результате анализа полученных результатов описаны

преимущества ведения хронического риносинусита с применением полисинусотомии, положительное влияние от последующей местной и системной антибиотикотерапии на частоту обострений легочной патологии и сатурацию гемоглобина кислородом. Глава включает описание конкретных клинических примеров различных подходов к лечению хронического риносинусита с фотографиями и эндофотографиями, а также алгоритм ведения взрослых больных муковисцидозом с хроническим риносинуситом.

Диссертация представляет собой полную, логично выстроенную, четко изложенную научную работу с обоснованными результатами и выводами, которые соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Четко изложены практические рекомендации по использованию данных работы.

Вопросы и замечания по диссертации:

1. Сколько больных с муковисцидозом, которых вы наблюдали, перешли из детского возраста, т.к. муковисцидоз в основном проявляет себя в раннем детском возрасте?

2. Каково соотношение больных с муковисцидозом и полипозом носа в зависимости от формы муковисцидоза?

3. Муковисцидоз (кистозный фиброз) – источник классификации С.В. Рачинского и Н.И. Капранова (2000 г). Какие формы муковисцидоза преобладали у ваших пациентов?

4. Каковы сроки наблюдения больных хроническим и полипозным риносинуситом на фоне муковисцидоза?

Принципиальных замечаний к работе нет. Имеются стилистические погрешности, повторения текста, орфографические ошибки, не снижающие общее положительное впечатление от работы.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Полученные результаты исследования были апробированы на научных конференциях и форумах, а также представлены в научных публикациях. По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ. В их числе 6 статей в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из которых 3 - в изданиях, входящих в международную реферативную базу данных SCOPUS.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат составлен по общепринятой форме и полностью отражает основные положения диссертации.

Заключение

Таким образом, диссертация Шумковой Галины Леонидовны на тему «Особенности патологии носа и околоносовых пазух у взрослых больных муковисцидозом: распространенность, клиническое течение и тактика ведения» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи – оценка распространенности, особенностей клинического течения хронического риносинусита как ведущей патологии верхних отделов дыхательных путей у взрослых больных муковисцидозом и определение тактики ведения отоларингологом этой патологии, что имеет существенное значение для оториноларингологии и

соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013г. (в редакции Постановлений Правительства РФ № от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), а ее автор Шумкова Галина Леонидовна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности – болезни уха, горла и носа.

Официальный оппонент:

главный научный сотрудник – руководитель отдела головы и шеи,
заведующий кафедрой оториноларингологии ФУВ

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского,

Заслуженный врач РФ,

доктор медицинских наук

Тел. +7(495) 631-33-45

E-mail: evi.lor-78@mail.ru

«16» марта 2020г.

В.И. Егоров

Подпись главного научного сотрудника - руководителя отдела головы и шеи, заведующего кафедрой оториноларингологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, Заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук Егорова В.И. заверяю:

Ученый секретарь

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского

кандидат медицинских наук

129110, г.Москва, ул.Щепкина, д. 61/2

Телефон: 8 (495) 681-35-09

Электронная почта: moniki@monikiweb.ru, Web-сайт: www.monikiweb.ru



Д.А. Куликов