

Отзыв

официального оппонента

доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника Научно-исследовательского института ревматологии и алергологии Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Каменевой Марии Юрьевны на диссертацию Кокориной Елены Васильевны на тему «Особенности нарушений легочного газообмена у больных туберкулезом легких», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.29. Пульмонология

Актуальность избранной темы.

Согласно глобальному отчету ВОЗ туберкулез остается ведущей инфекционной причиной смертности (ВОЗ, 2024). Развитие специфического воспаления в легких и дыхательных путях существенно влияет на респираторную функцию у больных туберкулезом легких. Вентиляционные нарушения наблюдаются при всех формах туберкулеза легких и являются одной из причин формирования дыхательной недостаточности, других осложнений, от их выраженности зависит эффективность патогенетической терапии и прогноз заболевания на различных этапах лечения.

Оценка функционального статуса у больных туберкулезом легких чрезвычайно актуальна. Согласно различным источникам, вентиляционные нарушения наблюдаются у 33 – 94% больных активным туберкулезом, а у лиц с остаточными изменениями в легких — от 18% до 87%. У пациентов, вылеченных от туберкулеза, средняя продолжительность жизни снижена на 3,6 года по сравнению с теми, кто не имел туберкулеза в анамнезе.



Наряду с оценкой вентиляционной функции, оценка легочного газообмена при специфическом поражении легких является актуальной задачей и интерес к изучению легочного газообмена в мире постоянно растет, что связано с увеличением заболеваний, затрагивающих респираторную зону легких. Это подтверждают большой рост публикаций в мировой литературе и востребованность метода в широкой клинической и научной практике.

Оценка газообменной функции легких имеет важное значение при болезнях, связанных с изменением свойств альвеолярно-капиллярной мембраны и приводящих к нарушению переноса кислорода из альвеол в кровь.

В ряде работ установлено, что снижение газотранспортной функции легких наблюдается при всех формах туберкулезного поражения легких на различных этапах лечения, даже при отсутствии вентиляционных нарушений. Однако число таких исследований невелико, крайне мало данных относительно взаимосвязи вентиляционных расстройств и нарушений процессов диффузии газов из альвеолярного пространства в кровь при туберкулезе легких, что обуславливает актуальность проведенного исследования.

В связи с вышеперечисленным, диссертационная работа Кокориной Елены Васильевны, посвященная изучению особенностей нарушения легочного газообмена у пациентов с туберкулезом легких, является актуальной и отвечает современным тенденциям.

Целью диссертационного исследования явилось улучшение результатов диагностики состояния респираторной функции легких у больных туберкулезом легких путем уточнения особенностей легочного газообмена и причин снижения диффузионной способности легких.

Автором исследования определены **четыре основные задачи**, которые корректно сформулированы и соответствуют поставленной цели работы, и обладают высокой теоретической и практической значимостью.

Научная новизна исследования. В рамках диссертационной работы установлены взаимосвязи изменений параметров легочного газообмена с особенностями специфического процесса, а также взаимосвязь с выраженностью симптомов заболевания. Определен объем специфического поражения и морфологические изменения, влияющие на снижение диффузионной способности легких.

Изучено влияние нарушений вентиляционной функции на легочный газообмен. Установлено, что при туберкулезе легких наиболее значительное влияние на диффузионную способность легких (ДСЛ) оказывает рестриктивный и смешанный варианты нарушений механики дыхания, а также изменение таких параметров, как снижение общей емкости легких и увеличение объема «воздушной ловушки».

Установлено, что показатели диффузионной способности легких у больных туберкулезом легких взаимосвязаны с параметрами импульсной осциллометрии, характеризующими состояние респираторной зоны легких. Выявлен наиболее информативный параметр для косвенной оценки снижения диффузионной способности — площадь реактанса (АХ).

Выполнен анализ причин нарушения легочного газообмена при разных клинических формах специфического поражения и впервые при туберкулезе легких осуществлена оценка синдромов снижения диффузионной способности легких.

Научно-практическая значимость. В диссертации Е.В. Кокориной заложен большой научный и практический потенциал. Полученные результаты диссертационной работы не вызывают сомнений и посвящены вопросам усовершенствования диагностики нарушений легочного газообмена у больных туберкулезом легких, а также определению клинико-инструментальных параметров, взаимосвязанных с нарушением легочного газообмена и оптимальных для своевременной оценки снижения

диффузионной способности легких. Автором доказана возможность получения информации для косвенной оценки состояния легочного газообмена при использовании у больных туберкулезом легких метода импульсной осциллометрии. Также был проведен анализ синдромов нарушения легочного газообмена с помощью комплексного исследования диффузионной способности легких и бодиплетизмографии, что позволяет не только понять причины нарушения легочного газообмена, но и получить полную оценку функционального статуса пациента.

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику отделения функциональной диагностики ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (акт внедрения от 20.01.2025) и в научно-образовательную практику по программам цикла усовершенствования врачей пульмонологов и фтизиатров, подготовке кадров в ординатуре и аспирантуре по дисциплинам «Фтизиатрия» и «Пульмонология» научно-образовательного отдела ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (акт внедрения от 20.01.2025).

Положения, выносимые на защиту, соответствуют цели исследования, логически связаны с задачами и отражают научную новизну и практическую значимость работы.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждается избранным и хорошо продуманным дизайном исследования, достаточным количеством включенных в исследование пациентов (608), использованием актуальных источников информации, применением современных методов статистического анализа и современных программных пакетов обработки информации, соответствующих стандартам доказательной медицины.

При сравнении групп с нормальными и сниженными показателями легочного газообмена использовался U-критерий Манна-Уитни. Для анализа синдромов нарушения легочного газообмена применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Для выявления значимых предикторов,

оказывающих непосредственное воздействие на ДСЛ, строились математические модели множественной регрессии в RStudio (версия 4.2.2). Для поиска высокочувствительных показателей в диагностике снижения легочного газообмена использовался ROC-анализ, включая построение ROC кривой для каждой модели. В анализе данных применялись методы параметрической и непараметрической статистики с использованием пакетов Statistica 13 и Medcalc 15.8.

Личный вклад автора заключается в сборе материала и архивных данных, создании базы данных, разработке дизайна исследования, а также в поиске и аналитическом обзоре профильной литературы. Автором самостоятельно проведены функциональные обследования пациентов фтизиатрического профиля, включая спирометрию, бодиплетизмографию, диффузионную способность легких, импульсную осциллометрию и анкетирование с использованием специализированных опросников клинического состояния пациентов. Все полученные результаты были автором обработаны статистически, интерпретированы, сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации. Соискателем лично написаны автореферат и диссертация.

Публикация результатов. Имеется достаточное количество публикаций в высокорейтинговых журналах. По результатам работы автором опубликовано 9 статей, 3 из которых – в профильных научных журналах, входящих в Перечень, рекомендованный ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученых степеней кандидатов/докторов наук. Зарегистрирована 1 база данных.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности в целом.

Диссертация имеет традиционную структуру и представляет собой целостное и законченное исследование. Диссертационная работа Елены Васильевны Кокориной изложена на 180 страницах компьютерного текста и включает введение, обзор литературы, главу материалы и методы

исследования, 4 главы с собственными результатами исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список использованной литературы и приложения. Работа иллюстрирована 38 таблицами и 35 рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулирована цель и задачи. Изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, а также представлены положения, выносимые на защиту. Помимо этого, представлена информация о достоверности и апробации результатов работы, а также об объеме и структуре диссертации.

Первая глава содержит обзор публикаций, доступных в англо- и русскоязычных информационных базах данных Pubmed и E-library, на тему диагностики нарушений легочного газообмена у пациентов как пульмонологического, так и фтизиатрического профиля. В ней также рассматриваются особенности вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких. Показана история развития и охарактеризованы основы метода определения диффузионной способности легких методом одиночного вдоха по монооксиду углерода, а также изучены результаты проведенных клинических исследований относительно применения данного метода в мировой и отечественной пульмонологической и фтизиатрической практиках. Обоснована необходимость изучения особенностей нарушения легочного газообмена у пациентов с туберкулезом легких.

Во второй главе диссертации содержится подробное описание материалов и методов исследования. В проспективное исследование были включены 608 пациентов с диагностированным туберкулезом легких, обследованных и пролеченных на базе ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России с 2013 по 2022 годы. Дана характеристика обследуемых пациентов, оценена их сопоставимость по демографическим показателям и особенностям фтизиатрического анамнеза. В данной главе изложены критерии, по которым пациенты включались в исследование или исключались из него, а также основные методы обследования. Полученные

данные были обработаны с использованием адекватных методов статистического анализа.

Результаты собственных исследований представлены в 3, 4 и 5 главах.

В третьей главе диссертации автор провел анализ состояния легочного газообмена у пациентов с верифицированным туберкулезом легких, которые в период с 2013 по 2022 годы проходили лечение в СПб «НИИ Фтизиопульмонологии». В подглаве 3.1. изучаемая когорта была разделена на две группы в зависимости от величины диффузионной способности легких. В первую группу сравнения вошли 146 пациентов с нормальными значениями ДСЛ. Вторая группа состояла из 462 пациентов со снижением легочного газообмена ниже нижней границы нормы. В главе представлены результаты сравнения между группами по особенностям фтизиатрического анамнеза, выраженности клинических проявлений, лабораторных характеристик, а также инструментальных характеристик специфического процесса. Выявлено, что 75,9% пациентов имели нарушения легочного газообмена. При наличии патологических показателей легочного газообмена отмечается статистически значимое преобладание длительного анамнеза специфического заболевания, а также более выраженная клиническая симптоматика. Увеличение суммарного объема специфического поражения легочной ткани и зоны деструкции по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК), приводит к повышению частоты нарушений легочного газообмена; при увеличении объема поражения более 3 сегментов частота снижения ДСЛ увеличивается в 3,6 раза. Выраженная и резко выраженная степени потери капиллярного кровотока по данным перфузионной сцинтиграфии чаще наблюдается в группе с нарушением ДСЛ — 77,9% по сравнению с 45,7%.

Установлена достоверная связь между снижением показателей легочного газообмена и формой туберкулеза легких, а также продолжительностью заболевания. Диссеминированная и фиброзно-кавернозная формы, а также длительность заболевания более 5 лет

существенно влияют на снижение легочного газообмена. Патологические изменения показателей легочного газообмена и степень их снижения связаны с выраженностью следующих симптомов: кашель с гнойной мокротой, фебрильная лихорадка и одышка.

Корреляционная зависимость параметров диффузионной способности легких с данными лучевых методов исследования в подглаве 3.3. демонстрирует, что снижение легочного газообмена напрямую связано с увеличением количества сегментов с туберкулезными изменениями и объемом распада легочной ткани. При потере капиллярного кровотока от 60 до 100% в 2,1 раза чаще фиксируется снижение ДСЛ < 60% должной величины.

У 35 оперированных пациентов с туберкулезом лёгких анализ гистологических изменений в подглаве 3.4. показал наличие взаимосвязей между снижением диффузионной способности легких и наличием разрастаний соединительной ткани вокруг очага туберкулёзного воспаления, а также железистой гиперплазией эпителия бронхов.

Четвертая глава диссертации посвящена изучению влияния нарушений механики дыхания на состояние легочного газообмена. Автором выявлено, что у пациентов с туберкулезом легких даже без вентиляционных нарушений изменения легочного газообмена наблюдались более чем в половине случаев (64,5%), что подтверждает необходимость раннего исследования диффузионной способности легких у пациентов с нормальными показателями спирометрии и бодиплетизмографии. Показано, что рестриктивный и смешанный варианты нарушений механики дыхания ассоциированы с наибольшим снижением ДСЛ.

Пятая глава диссертации посвящена поиску взаимосвязей между состоянием легочного газообмена и показателями импульсной осциллометрии. Выявлено, что в группе пациентов с наличием вентиляционных нарушений, определенных при помощи импульсной осциллометрии, ДСЛ встречалось в 1,3 раза чаще, а снижение ДСЛ менее

60% должной величины фиксировалось в 2,2 раза чаще. Выявлена умеренная негативная связь между показателями легочного газообмена и параметрами ИОС, характеризующими состояние респираторной зоны легких. Результаты ROC-анализа показали, что показатель площади реактанса (AX) может быть полезен для косвенной оценки снижения ДСЛ у пациентов с туберкулезом легких.

В шестой главе автор рассматривает синдромы нарушения легочного газообмена у пациентов с туберкулезом легких, выделенных на основе ключевых параметров, влияющих на величину ДСЛ. Выявлено, что снижение ДСЛ при разных клинических формах туберкулеза легких обусловлено различными причинами нарушения легочного газообмена. Наименьшие показатели ДСЛ связаны с синдромами «сокращения поверхности газообмена» и «смешанных нарушений». Причины снижения ДСЛ в данных группах обусловлены диффузным повреждением альвеолярно-капиллярной мембраны, сокращением поверхности газообмена, а также повышением объема «воздушных ловушек». Эти синдромы чаще всего определяются при фиброзно-кавернозных и диссеминированных формах туберкулеза легких и сопровождаются более выраженной клинической симптоматикой, большими объемами специфического поражения и зон деструкции легочной ткани.

В заключении логично подведен итог проведенного исследования.

Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, следуют из поставленных задач и цели научной работы, отражают результаты проведенных исследований.

Аннотация диссертации содержит 23 страницы и представляет собой краткое изложение наиболее важных и существенных результатов диссертационного исследования, оформлен с соблюдением требований ГОСТ.

В процессе рецензирования диссертации, у оппонента возникли следующие **вопросы**:

1. Использовали ли индекс Тиффно ($ОФВ_1/ЖЕЛ$) в оценке результатов спирометрии и какой индекс считали приоритетным при диагностике обструктивных нарушений — Тиффно или Генслера?
2. Чем можно объяснить взаимосвязь величины диффузионной способности легких и площади реактанса у больных туберкулезом легких?

Представленные вопросы носят уточняющий характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение

Диссертационная работа Кокориной Елены Васильевны на тему: «Особенности нарушений легочного газообмена у больных туберкулезом легких», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.29. Пульмонология, является законченной научно-квалифицированной работой, в которой автором предложено решение важной научной и практической задачи, направленной на улучшение результатов диагностики респираторной функции у больных туберкулезом легких путем выявления клинико-инструментальных особенностей нарушения легочного газообмена у больных туберкулезом легких, а также в определении механизмов снижения легочного газообмена в рамках проведенного исследования. Результаты работы имеют существенное значение для фтизиатрии и пульмонологии.

По своей актуальности, объему проведенных исследований, степени обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, их достоверности и новизне диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в ред. постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Кокорина Елена Васильевна заслуживает присуждения

ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.29. Пульмонология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,

(14.01.25. Пульмонология),

ведущий научный сотрудник

НИИ ревматологии и алергологии

Научно-клинического исследовательского центра

ФГБОУ «ПСПбГМУ

им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ

«14» ноября 2025



Марина Юрьевна Каменева

Каменева

Личную подпись д.м.н. Каменевой М.Ю. удостоверяю:



Подписи заверяю: *Каменева М.Ю.*
Менко *11* 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.6-8

Контактный телефон: +7(812) 338-60-76, +7(812) 338-67-46

Электронная почта: info@lspbgtmu.ru

Ознакомлена 04.12.2025

Козарина Елена Васильевна