

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Корымасова Евгения Анатольевича на диссертацию Маменко Игоря Сергеевича на тему «Возможности конфокальной лазерной эндомикроскопии в инвазивной диагностике туберкулеза и других диссеминированных процессов в легких», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9 - Хирургия (медицинские науки).

### Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа И.С. Маменко посвящена очень важному и сложному вопросу современной торакальной хирургии и пульмонологии – инвазивной диагностике диссеминированных процессов в легких.

Хирургический характер работы обусловлен, прежде всего, предназначением ее для торакальной хирургической практики, а именно для дифференциальной диагностики диссеминированных процессов. А эти вопросы перед торакальной хирургией в свою очередь ставят пульмонология и фтизиатрия. Да и инвазивные возможности современной эндоскопии делает бронхологию поистине хирургической специальностью.

Это же подтверждает и философия современной хирургической диагностики диссеминированных процессов, которая идет от классической эндоскопической чрезбронхиальной биопсии легкого, информативность которой при относительной безопасности весьма переменчива (от 20 до 80%), к видеоторакоскопической биопсии легкого, позволяющей повысить информативность до 94-100%, хотя и при достаточно высоком риске осложнений (до 5%). Особенность современного этапа – это ренессанс малоинвазивности, а значит и безопасности, но на качественно новом уровне, обеспечивающем информативность, сопоставимую с видеоторакоскопией.

Именно поэтому любые попытки разработки новых малоинвазивных методик морфологической диагностики диссеминированных процессов в легких вызывают несомненный интерес.

Конфокальная лазерная эндомикроскопия – это достаточно новый метод диагностики изменений легочной ткани на микроскопическом уровне. Данная технология в пульмонологии используется лишь в ограниченном количестве специализированных торакальных центров в мире и ее возможности еще недостаточно изучены. В настоящее время имеется 5 крупных публикаций, посвященных конфокальной лазерной эндомикроскопии. В Российской Федерации наибольший опыт использования конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике легочных заболеваний накоплен в ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России (Данилевская О.В., Аверьянов А.В.).

В связи с этим считаю, что диссертационная работа Маменко Игоря Сергеевича является актуальной, современной и своевременной, а решаемая научная задача относит данное исследование к малоинвазивной хирургии.





## **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций исследования убедительно подтверждается сопоставлением полученных результатов с данными отечественного и зарубежного опыта по диагностике пациентов с диссеминированными процессами в легких. Диссертационная работа опирается на широко известные и принятые в научном сообществе представления о диссеминированных процессах в легких.

Критерии включения и исключения больных и дизайн исследования соответствуют поставленным цели и задачам. Клинические исследования проведены у 80 пациентов с диагнозом при поступлении «диссеминированный процесс в легком неизвестной этиологии» и у 5 здоровых некурящих добровольцев. Кроме того, достоверность подтверждается ретроспективным анализом обследования 254 пациентов с диссеминированным процессом, которым выполнялась стандартная чрезбронхиальная биопсия легких.

Достоверность обосновывается адекватным дизайном диссертационной работы, которая носит характер ретроспективно-проспективного исследования. В основу работы положен десятилетний опыт диагностики больных с диссеминированными процессами в легких в клинике Центра торакальной хирургии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России. Объем проведенных инструментальных и морфологических исследований достаточен для получения достоверных и значимых результатов. Достоверность результатов подтверждается большим количеством проведенных морфологических исследований, позволивших проанализировать полученные результаты и обоснованно сформулировать выводы и практические рекомендации. Для обработки результатов исследования использованы корректные методы статистического анализа с применением современного программного обеспечения.

Достоверность результатов подтверждается широким обсуждением результатов на международных и всероссийских научных конференциях, а также 12 опубликованными работами, в том числе 2 - в журналах, которые входят в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, и 3 - в зарубежных журналах, которые входят в международные реферативные базы данных Scopus, PubMed и считаются включенными в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

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

Научная новизна заключается в трех принципиальных моментах.

**Во-первых**, впервые были описаны основные типы изменений легочной ткани, выявляемые с помощью конфокальной лазерной эндомикроскопии при различных диссеминированных процессах в легких в сравнительном аспекте, в том числе, конечно же, при туберкулезе легких, при таких редких и новых нозологиях, как



метастатический легочный кальциноз и новая коронавирусная инфекция (COVID-19).

Данная работа является фактически второй в стране, обстоятельно и всесторонне анализирующей новый метод. А установление 7 основных паттернов, в том числе двух специфических (паттерна альвеолярных клеток и паттерна включений), придает данному исследованию черты фундаментального.

Выявленный автором паттерн альвеолярных клеток является одним из самых частых симптомов специфического поражения легких и может быть использован при дифференциальной диагностике туберкулеза и других диссеминированных процессов у некурящих пациентов. Наличие паттерна альвеолярных клеток у некурящих больных с синдромом легочной диссеминации с высокой долей вероятности может свидетельствовать о туберкулезе (специфичность 63,9%), а отсутствие паттерна позволяет с высокой долей вероятности исключить туберкулез (прогностическая ценность отрицательного результата 100%).

Автором показано, что наибольшей диагностической ценностью обладает паттерн включений, являющийся патогномичным признаком болезни накопления. В этом заключается и фундаментальное значение выполненной диссертации, так как появляется новый инструмент диагностики группы довольно редких диссеминированных процессов (альвеолярный протеиноз, бронхолегочный амилоидоз, альвеолярный микролитиаз, идиопатическая оссификация легких). Конфокальная лазерная эндомикроскопия обладает максимальной чувствительностью и специфичностью для болезней накопления по отношению к «золотому стандарту» - биопсии легкого, что позволяет воздержаться от их морфологической верификации.

Диссертация фактически является уникальным атласом паттернов диссеминированных процессов при конфокальной лазерной эндомикроскопии.

**Во-вторых,** впервые оценена диагностическая значимость конфокальной лазерной эндомикроскопии в качестве метода навигации при чрезбронхиальной биопсии легкого.

**В-третьих,** разработан алгоритм использования конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике диссеминированных процессов в легких.

Автор весьма корректно излагает свою точку зрения и не преподносит анализируемый и защищаемый метод как «истину в последней инстанции». Из 7 представленных паттернов только 2 имеют значимое прогностическое значение. Другие 5 (увеличение количества волокон, уплотнённое расположение волокон, утолщение волокон, дезорганизация волокон, альвеолярный секрет) неспецифичны и не позволяют производить дифференциальную диагностику между туберкулезом и другими диссеминированными процессами.

Автор честно показывает ограничения метода. Так, ограничением для диагностики туберкулеза является активное курение пациентов, способствующее дополнительной флюоресценции альвеолярных клеток из-за накопления табачных смол. Возможен и субъективизм оценки (человеческий фактор).

Станет ли конфокальная лазерная эндомикроскопия так называемым «золотым стандартом», покажет время. В этом плане научная новизна исследования еще и в том, чтобы показать принципиальную возможность применения нового способа, не противоречащего существующим методам и не отвергающего их.

Очень грамотно выглядит раздел «Перспективы дальнейшей разработки темы», в котором автор высказывается о необходимости многоцентровых исследований по применению конфокальной лазерной эндомикроскопии и безопасности ее с целью навигации при чрезбронхиальной биопсии. Очень важной представляется



объективизация получаемых данных в виде автоматизации оценки параметров для снижения субъективизма.

От себя рекомендовал бы издание материалов этой диссертации в качестве иллюстрированного руководства для торакальных хирургов, фтизиатров, пульмонологов, бронхологов.

### **Значимость для науки и практики результатов диссертации**

Практическая значимость диссертации является продолжением ее научной новизны и неразрывно связана с ней.

Применение конфокальной лазерной эндомикроскопии позволяет улучшить дифференциальную диагностику туберкулеза от других диссеминированных процессов.

Внедрение результатов исследования позволяет повысить чувствительность чрезбронхиальной биопсии легкого с 61,6% (если она выполняется под обычным рентгенологическим контролем) до 80,8% в случае навигации с помощью конфокальной лазерной эндомикроскопии.

Метод позволяет определиться с дальнейшей тактикой дифференциальной диагностики. Так, у пациентов с паттерном включений, которые связаны с болезнями накоплений, от выполнения биопсии можно воздержаться.

В тоже время конфокальную лазерную эндомикроскопию можно использовать для диагностики диссеминированного туберкулеза легких у курящих пациентов только в качестве навигации.

Использование чрезбронхиальной биопсии при навигации конфокальной лазерной эндомикроскопии не сопровождается увеличением риска по сравнению с обычной чрезбронхиальной биопсией.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Полученные выводы и практические рекомендации диссертационной работы целесообразно внедрить в работу торакальных хирургических отделений городских, областных и республиканских больниц, научно-исследовательских институтов.

Результаты диссертации можно использовать в образовательном процессе в медицинских вузах при подготовке по программам высшего образования «ординатура» по специальностям «торакальная хирургия», «эндоскопия», «пульмонология» а также по программам дополнительного профессионального образования по специальностям «торакальная хирургия», «эндоскопия», «пульмонология»

Паттерны, полученные при исследовании эндомикроскопической картины при различных нозологических формах, могут быть положены в основу других научных исследований, направленных на улучшение результатов диагностики туберкулеза и других диссеминированных процессов в легких.

### **Оценка содержания диссертации и ее завершенность**

Диссертационная работа написана в классическом стиле, ее содержание изложено на 112 страницах, состоит из введения, главы «Обзор литературы», 2 глав



собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования, списка литературы. В список литературы включены 92 источника, из них 73 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 24 рисунками и 33 таблицами.

Диссертационная работа оформлена согласно критериям п. 30 «Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук», утвержденного приказом Минобрнауки России от 10.11.2017 г., № 1093.

**Во введении** автор обосновывает актуальность собственного исследования, приводит цель, задачи, научную новизну и практическую значимость, методологическую основу работы и основные положения, выносимые на защиту, указывает собственный вклад в данное исследование.

**В главе 1** («Обзор литературы») автор рассматривает понятие диссеминированных процессов в легких. Подробно представлены данные литературы о различных методиках морфологической диагностики диссеминированных процессов в легких: чрезбронхиальной биопсии, криобиопсии, видеоторакоскопической биопсии, а также конфокальной лазерной эндомикроскопии. Большой объем изученной литературы, его подробный анализ, стиль изложения материала свидетельствуют о глубоком владении диссертантом всеми нюансами изучаемой проблемы.

**Глава 2** («Материал и методы») содержит характеристику клинического материала и применяемых методов исследования, с подробным описанием методов статистической обработки результатов исследования. В соответствии с задачами исследования представлен его дизайн. Автором включено в исследование 80 пациентов с диагнозом «диссеминированный процесс в легком неизвестной этиологии» с декабря 2017 года по декабрь 2020 года. Также были исследованы 5 пациентов из группы здоровых добровольцев и 264 пациента из ретроспективной группы. В данной главе представлены критерии отбора пациентов, описаны методики обследования. Автором подробно представлена техника ее выполнения методики чрезбронхиальной биопсии с использованием конфокальной лазерной эндомикроскопии в качестве навигации. Использование метода псевдорандомизации позволило автору проводить сравнительный анализ сопоставимых выборок пациентов. Полученные в исследовании данные были обработаны корректными методами статистического анализа.

**В главе 3** («Результаты») представлены результаты применения конфокальной лазерной эндомикроскопии у пациентов с диссеминированными процессами в легких. Автором выявлены основные 7 паттернов, встречающихся при патологии легочной ткани, представлена эндомикроскопическая картина при различных заболеваниях и проведено сопоставление ее с гистологической.

Также приведены результаты использования конфокальной лазерной эндомикроскопии в качестве навигационной системы и доказано ее преимущество в эффективности по сравнению со стандартной методикой. При этом в разделе 3.5 автор указывает на возможность навигации не только при выполнении чрезбронхиальной биопсии, но и при видеоторакоскопической биопсии легкого у 14 пациентов.

**Вопрос №1.** Насколько важна навигация с помощью конфокальной лазерной эндомикроскопии при видеоторакоскопии? Ведь в случае субплеврального расположения очагов получение биоптата не представляет сложности, а факт интралобарной глубокой локализации диссеминатов понятен и при компьютерной томографии.



**Вопрос №2. Как изменилась частота верифицированных диагнозов по данным видеоторакоскопической биопсии при применении в качестве навигации конфокальной лазерной эндомикроскопии?**

Полученные данные позволили сформулировать алгоритм применения конфокальной лазерной эндомикроскопии в инвазивной диагностике диссеминированных процессов в легких.

**Вопрос №3. Исходя из Вашего алгоритма, почему при получении «неинформативного материала» как у курильщиков, так и у некурящих (а у них в свою очередь вне зависимости от получения альвеолярных клеток) Вы выполняете видеоторакоскопическую биопсию? Зачем тогда конфокальная лазерная эндомикроскопия?**

**Вопрос №4. Как изменилась частота применения чрезбронхиальной биопсии и видеоторакоскопической биопсии в целом после внедрения конфокальной лазерной эндомикроскопии?**

В «Заключении» автор анализирует результаты проведенного исследования и в форме обсуждения сравнивает с результатами, доступными в мировой литературе.

**Выводы и практические рекомендации** вытекают из полученных результатов и отвечают поставленным задачам диссертационной работы. В практических рекомендациях представлены предложения по наиболее эффективному использованию конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике туберкулеза и диссеминированных процессов в легких.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

#### **Замечания и вопросы**

Научная позиция автора не вызывает принципиальных возражений.

Между тем, есть некоторые замечания, абсолютно не влияющие на общее позитивное впечатление от диссертации:

1. Диссертацию украсили бы 1-2 клинических наблюдения с описанием случаев, когда использование конфокальной лазерной эндомикроскопии позволило установить верный диагноз при противоречивых данных других методов диагностики.

2. В выводах следовало указать конкретные цифровые показатели, показывающие эффективность, безопасность и диагностическую значимость конфокальной лазерной эндомикроскопии.

Возникшие вопросы, которые изложены по ходу текста, не умаляют достоинств работы и подчеркивают пути дальнейшего внедрения этого метода.

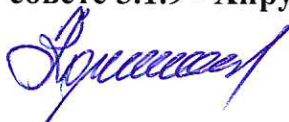
#### **Заключение**

Диссертационная работа Маменко Игоря Сергеевича на тему «Возможности конфокальной лазерной эндомикроскопии в инвазивной диагностике туберкулеза и других диссеминированных процессов в легких» является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой



содержится новое решение актуальной научно-практической задачи, имеющей важное значение для современной хирургии, - улучшение результатов инвазивной диагностики пациентов с диссеминированными процессами в легких, что полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г., №842 (с изменениями, содержащимися в Постановлениях Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г., №335, от 02.08.2016 г., №748, от 29.05.2017 г., №650, от 28.08.2017 г., №1024, от 01.10.2018 г., №1168, от 20.03.2021 г., №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор – Маменко Игорь Сергеевич - заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9 - Хирургия (медицинские науки).

**Официальный оппонент –  
заведующий кафедрой хирургии  
Института профессионального образования  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Самарский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
заслуженный деятель науки Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор  
(шифр специальности в совете 3.1.9 - Хирургия)**



**Корымасов Евгений Анатольевич**

Согласен на обработку моих персональных данных



**Корымасов Евгений Анатольевич**

03 мая 2023 года

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России  
Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.  
Тел: +7 (846) 374-10-04  
Сайт: <http://www.samsniu.ru>;  
[info@samsmu.ru](mailto:info@samsmu.ru), [kaf\\_hiripo@samsmu.ru](mailto:kaf_hiripo@samsmu.ru)

