



Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение

«Центральный научно-исследовательский
институт туберкулеза»

Яузская аллея, д. 2, Москва, 107564
тел.: (499) 785-90-19, (499) 785-91-36

факс: (499) 785-91-08

e-mail: cniit@ctri.ru сайт: www.critub.ru

от 16.09.2024 г. № 01-02-657

на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ «Центральный
научно-исследовательский
институт туберкулеза»,
д-р корр. РАН, д.м.н., профессор
А. Эргешов



16 сентября 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научной и практической ценности диссертационной работы Беляева Глеба Сергеевича на тему: «Трансбронхиальная криобиопсия в диагностике диссеминированных заболеваний легких», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Беляева Г.С. выполнена на актуальную тему, посвященную повышению результатов инвазивной эндоскопической диагностики диссеминированных заболеваний легких путем изучения и применения метода трансбронхиальной криобиопсии легких (ТБКЛ). Несмотря на развитие малоинвазивных методик биопсии, диагностика диссеминированных заболеваний легких (ДЗЛ) остается важной проблемой в пульмонологии, фтизиатрии и торакальной хирургии. Высокий процент пациентов с диффузной легочной патологией, относящейся к группе гранулематозных или интерстициальных заболеваний легких



неинфекционной и инфекционной этиологии (саркоидоз, гиперсенситивный пневмонит, туберкулез, микобактериоз легких, интерстициальная пневмония) в структуре ДЗЛ, диктует необходимость своевременной верификации заболевания. Современные, ставшие уже рутинными, методики малоинвазивных и инвазивных биопсий, такие как трансбронхиальная биопсия легкого (ТББЛ), видеоторакоскопическая биопсия (ВТС-резекция легкого), позволяющие получить тканевый материал для морфологической и микробиологической верификации, имеют ряд ограничений по качеству биоптатов (малый размер с наличием краш-эффектов при ТББЛ), либо связаны с риском развития жизнеугрожающих осложнений и летального исхода (при ВТС-биопсии). Учитывая вышеизложенное необходимо поиск новых методик получения биопсийного материала для дифференциальной диагностики ДЗЛ, позволяющий увеличить объем и качество биоптатов легкого при низком риске осложнений. Таким требованиям полностью соответствует трансбронхиальная криобиопсия легкого (ТБКЛ), мировая практика применения которой в интервенционной пульмонологии насчитывает уже более 10 лет. Опыт использования данной технологии обладают, в основном, специализированные торакальные референсные центры пульмонологического, фтизиопульмонологического, онкологического профиля, которых достаточно как в Европе, Северной Америке, так и в странах Азиатско-Тихоокеанского региона. В России экспертный опыт выполнения трансбронхиальных криобиопсий легких в настоящее время имеют очень ограниченное число учреждений регионального и федерального уровня. Применение трансбронхиальной криобиопсии легкого в диагностике туберкулеза, микобактериоза легких и других диссеминированных процессов в легких изучено недостаточно. В связи с этим улучшение результатов эндоскопической диагностики ДЗЛ с использованием метода трансбронхиальной криобиопсии легкого представляется актуальной научной проблемой эндоскопии и торакальной хирургии.

Научная новизна исследования

В зарубежной литературе имеется определенное количество публикаций, посвященных использованию ТБКЛ в диагностике ДЗЛ, включая когортные одно- и многоцентровые исследования, метаанализы и панель международной экспертной группы, однако, основное внимание в представленных исследованиях уделяется, как правило, дифференциальной диагностике интерстициальных заболеваний с поражением паренхимы легких, рентгенологически проявляющихся изменениями фибротического типа (саркоидоз с хроническим течением, гиперсенситивный пневмонит фибротического типа, неспецифическая интерстициальная пневмония (НИП), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ)). В отечественной литературе публикации, посвященные диагностике ДЗЛ, являются единичными. Место этой методики в диагностике туберкулеза и микобактериоза практически не освещено. В зарубежной литературе нет данных о применении метода в диагностике микобактериозов и встречаются единичные публикации об успешных случаях диагностики туберкулеза легких методом ТБКЛ. Диссертационное исследование Беляева Г.С. систематизирует современные знания о технических аспектах выполнения ТБКЛ, обоснована и подтверждена эффективность и безопасность трансбронхиальной криобиопсии в диагностике диссеминированных заболеваний легких в условиях учреждения фтизиопульмонологического профиля и открывает новые перспективы для ее дальнейшего развития в Российской Федерации. Автором впервые изучена возможность использования диагностического материала, полученного методом трансбронхиальной криобиопсии для бактериологической верификации заболеваний легких микобактериальной этиологии (туберкулеза и микобактериоза легких).

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики

На основании полученных результатов диагностики и их статистической обработки было показано, что суммарная информативность трансбронхиальной криобиопсии легкого в верификации

диагноза у пациентов с ДЗЛ основной группы, статистически значимо выше в сравнении с трансбронхиальной щипцевой биопсией легкого (ТББЛ) при бронхоскопии (86,3% против 51,6% соответственно, $p < 0,05$) при сопоставимом низком количестве осложнений. Отмечено, что вид диффузного поражения (центролобулярная диссеминация, перилимфатическая и т.д.) и распространенность (двустороннее поражение легких, одностороннее) не влияют на информативность получения диагностически значимого материала при ТБКБ. Показано что, легочное кровотечение после трансбронхиальной биопсии легкого I степени по классификации ТМ&М в группе ТБКЛ+ТББЛ отмечено в 4 (4,3%), в группе ТББЛ – в 2 (3,3%) случаях соответственно. Развитие пневмоторакса после биопсии, потребовавшего дренирования плевральной полости в группе ТБКЛ+ТББЛ отмечено в 4 случаях, в группе ТББЛ - в 2, пневмоторакса, не потребовавшего дренирования плевральной полости в группе ТБКЛ+ТББЛ отмечено в 3 случаях, и в группе ТББЛ – в 2 случаях. Таким образом, суммарно развитие пневмоторакса после трансбронхиальных биопсий (ТББЛ и ТБКЛ) отмечено в 7,1% (11/155) наблюдений, что даже ниже сообщаемых по данным метаанализов результатов. Было показано, что комбинация методик ТББЛ и трансбронхиальной криобиопсии легкого не приводит к повышению диагностической информативности последней. Доказана возможность роста жизнеспособных колоний микобактерий туберкулеза и нетуберкулезных микобактерий при посеве на жидких питательных средах и выделение ДНК микобактерий туберкулезного комплекса из диагностического материала, полученного путем криобиопсии на экспериментальном (резектат легкого пациентов) и клиническом материале, позволившая верифицировать туберкулез и микобактериоз у 6 и 6 пациентов соответственно.

Полученные данные позволяют включить разработанную методику в клиническую практику эндоскопических отделений в учреждениях с обязательным наличием отделений торакальной хирургии и отделений анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии. Автором определены показания и противопоказания для выполнения метода трансбронхиальной

криобиопсии, технические аспекты, показаны результаты морфологического, микробиологического и молекулярно-генетического исследования материала, полученного при ТБКЛ, что позволяет клиницисту с большей долей вероятности установить пациенту диагноз и назначить лечение.

Степень обоснования и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование проведено на репрезентативном количестве клинического материала, включающего в себя результаты диагностики 155 пациентов. Данная выборка является достаточной для обоснованных выводов и практических рекомендаций. Подробно описана методология проведения исследования, что подтверждает качество представляемых данных.

Достоверность результатов диссертационного исследования также подтверждается корректно подобранными методами статистической обработка материала. Все вычисления выполнялись на персональном компьютере с использованием современного программного обеспечения, что соответствует критериям доказательной медицины.

Результаты диссертационного исследования апробированы на 13-й научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» (Санкт-Петербург, 2022); 14-й научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» (Санкт-Петербург 2023); 12-м международном конгрессе «Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии».

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 3 статьи в журналах из Перечня рецензируемых научных изданий ВАК Министерства науки и образования Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. В указанных работах отражены основные результаты диссертации. Результаты научного исследования внедрены в практику работы Центра торакальной хирургии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава

России (г. Санкт-Петербург), а также используются учебным отделом ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России (г. Санкт-Петербург).

Таким образом, репрезентативный объем исследования, тщательная методология исследования, использование корректно подобранных статистических методов обработки информации, широкая апробация и внедрение результатов подтверждают высокую достоверность завершеного диссертационного исследования Беляева Г.С.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности

Рассматриваемое диссертационное исследование выполнено на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» и федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Диссертация изложена на 94 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав (обзора литературы, главы «Материалы и методы» и «Результаты собственных исследований»), заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 11 таблицами, 12 рисунками. Все клинические положения и выводы проиллюстрированы фотографиями выполнения методики, сканами компьютерных томограмм и снимками обзорной рентгенографии органов грудной клетки, эндофотографиями, гистологическими микрофотографиями. Список литературы содержит 125 источников, среди которых 102 работы принадлежат зарубежным авторам.

Тема диссертации соответствует научной специальности 3.1.9 Хирургия и представляется актуальной научной проблемой в современной торакальной хирургии. Цель исследования сформирована корректно в соответствии с темой исследования. Задачи соответствуют поставленной цели.

Во введении обосновывается актуальность темы диссертационного исследования, представлены цель и задачи исследования, научная новизна,

практическая и теоретическая значимость, описаны методология и методы исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту, отражены степень достоверности и внедрение результатов исследования в практику, а также указан собственный вклад автора в проведенное исследование.

В первой главе представлен развернутый анализ научной мировой литературы по теме диссертации, отражены актуальные классификации диссеминированных заболеваний легких, описаны методы, используемые в эндоскопической и хирургической верификации этих процессов, такие как бронхоальвеолярный лаваж, трансбронхиальная биопсия легкого, трансбронхиальная криобиопсия легкого, видеоторакоскопическая биопсия легкого, начиная от техники выполнения метода, заканчивая результатами эффективности и безопасности методик по данным когортных исследований и метаанализов.

Во второй главе отражены материал и методы проведенного исследования. Исследование имеет проспективный одноцентровой сплошной дизайн, в которое включено 155 пациентов с диссеминированными заболеваниями легких неизвестной этиологии, госпитализированных с апреля 2022 года по декабрь 2023 год, в ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В данной главе дана подробная характеристика клинического материала и методов исследования. На основании сформулированных критериев включения и исключения в исследование вошло 155 пациентов, 95 пациентов основной группы, которым выполнялась ТББЛ, потом ТБКЛ, и группа из 60 пациентов, которым выполнялась только ТББЛ, была использована в качестве сравнения исключительно для оценки профиля безопасности с основной группой, без предоставления спектра верифицированных диагнозов, проявляющихся синдромом легочной диссеминации. Представлен в сравнительном аспекте гендерный состав, медиана возраста, данные компьютерно-томографического исследования и вентиляционной способности легких пациентов исследуемой когорты. Описаны технические аспекты исследования *ex vivo* на

резецированных препаратах легкого.

В третьей главе представлены результаты использования трансбронхиальной криобиопсии легких у пациентов с диссеминированными заболеваниями легких в группе, где выполнялась ТББЛ и ТБКЛ (n=95). В главе детально описаны полученные результаты корреляции между временем заморозки и размером криобиотата в исследовании *ex vivo*, отмечено число биоптатов, позволяющее обеспечить высокую информативность ТБКЛ при использовании криозондов размером 1,9 мм и 2,4 мм и установленное для них оптимальное время криоадгезии биоптата (для тонкого зонда (1,9мм) 4 секунды, для более широкого (2,4мм) 3 секунды), детально описаны в сравнительном аспекте осложнения трансбронхиальной криобиопсии с ТББЛ по классификации ТМ&М, сравнена их частота. Стоит отметить, что впервые была описана возможность использования материала ТБКЛ в этиологической верификации туберкулеза и микобактериоза для пациентов с диссеминированными процессами в легких, основанная на данных эксперимента *ex vivo*, что добавляет ценности проведенной диссертационной работе. Проведенная статистическая обработка полученных результатов, позволила доказать более высокую эффективность и сопоставимую безопасность применения ТБКЛ в сравнении с ТББЛ в диагностике ДЗЛ.

В заключении автором очень кратко приведено сравнение полученных результатов с данными других авторов.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам и отражают результаты диссертационного исследования.

Раздел **Перспективы дальнейшего исследования** отражает пути и способы дальнейшего развития темы исследования.

Существенных замечаний к оформлению диссертации Беляева Г.С. нет.

Исследование вызывает большой научно-практический интерес, поэтому по содержанию работы есть ряд вопросов к соискателю, не снижающих высокую положительную оценку проведенного исследования:

1) Представлены ли в каких-то литературных источниках в электронных базах хранения научной информации исследования по

выполнению трансбронхиальной криобиопсии *ex vivo* на препаратах не вентилируемого легкого человека, и насколько они способны отражать реальное состояние вентилируемой легочной паренхимы (*in vivo*) пациента, которому выполняется трансбронхиальная криобиопсия легкого?

2) Какова сравнительная информативность методик ТББЛ и ТБКЛ в исследуемых группах хотя бы для ведущих отраженных нозологий (саркоидоз, туберкулез и микобактериоз)?

3) Представленные в тексте диссертации данные касательно диагностической информативности ТБКЛ вызывают неполное понимание ситуации относительно структуры окончательно верифицированных диагнозов в общей когорте (n=155), так как у 60 пациентов группы сравнения (где выполнялась только ТББЛ) и у 11/95 пациентов основной группы (что суммарно составляет 71 (45,8%) пациент от общей когорты) по данным представленного исследования диагноз остается неизвестным, а исследование следует цели повышения эффективности диагностики диссеминированных заболеваний легких, в том числе с применением инвазивных эндоскопических методик.

4) Не было отражено: в каком числе наблюдений понадобилось выполнение хирургической биопсии легкого или ЭБУС-ТИП с целью окончательной верификации диагноза, при том, что автором указано, что у 81/155 (52%) пациента, т.е. в половине случаев, легочная диссеминация сопровождалась лимфаденопатией внутригрудных лимфатических узлов средостения.

Пожеланием, которое бы позволило наилучшим образом показать возможности метода трансбронхиальной криобиопсии легких в исследовании, является представление нескольких развернутых клинических наблюдений с применением ТБКЛ в качестве малоинвазивной методики верификации диагноза, особенно когда результаты ТББЛ были неинформативны, иллюстрированных сканами КТ ОГК, эндофотографиями, результатами лабораторного исследования материала ТБКЛ в свете дифференциальной диагностики между саркоидозом, туберкулезом и

микобактериозом легких, что наполнило бы главу 3 большей демонстрацией используемых методов эндоскопической верификации диагноза.

Автореферат четко структурирован и в полной мере отражает содержание диссертации. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации

Результаты проведенной диссертационной работы могут быть использованы для включения методики трансбронхиальной криобиопсии легкого в алгоритм дифференциальной диагностики у пациентов с диссеминированными процессами в легких, особенно при интерстициальных заболеваниях легких в клинической практике.

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

Заключение

Диссертационная работа Беляева Г.С. на тему «Трансбронхиальная криобиопсия в диагностике диссеминированных заболеваний легких» является законченной научно-квалификационной работой, в которой изложено решение важной научной и практической задачи, а именно - повышение эффективности инвазивной эндоскопической диагностики диссеминированных заболеваний легких путем получения материала легочной паренхимы с помощью метода трансбронхиальной криобиопсии легкого. Решение данной научной задачи имеет существенное значение для науки в целом и торакальной хирургии в частности.

Таким образом, диссертационная работа Беляева Г.С. «Трансбронхиальная криобиопсия в диагностике диссеминированных заболеваний легких» по своей актуальности, научной новизне, теоретической

и практической значимости, обоснованности основных положений и выводов, научно-методическому уровню полностью соответствует требованиям п. 9, 10 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (редакция от 21.04.2016 г. № 335, 01.10.2018 г. №1168, 20.03.2021 г. № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Беляев Глеб Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки).

Диссертация Беляева Г. С. и отзыв на нее обсужден и одобрен на совместном заседании отдела хирургии, отделения эндоскопии Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания и Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». Отзыв утвержден единогласно. Протокол № 11 от 16 сентября 2024 года.

«16» сентября 2024 г.

Ведущий научный сотрудник
Центра диагностики и реабилитации
заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ»,
врач-эндоскопист, д.м.н.
(3.1.29. Пульмонология, 3.1.26 Фтизиатрия)

 Ирина Юрьевна Шабалина

107564 г. Москва, Яузская аллея, д.2,
+7(499) 785-91-59

Подпись д.м.н. Шабалиной Ирины Юрьевны заверяю.

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБНУ «ЦНИИТ», к.п.н.



Н.В. Золотова