

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора

Визеля Александра Андреевича

на диссертацию Данилевской Олеси Васильевны на тему:

«Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике заболеваний легких», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.25 – пульмонология, 14.01.17 – хирургия

Актуальность избранной темы

Диагностика диффузных паренхиматозных заболеваний легких и солитарных новообразований была и остается одной из важнейших и трудных проблем пульмонологии, требующей мультидисциплинарной оценки. Поздняя установка диагноза приводит к снижению эффективности лечения и ухудшает прогноз по исходу заболеваний. Лучевые методы диагностики, прежде всего КТВР, ввиду неспецифичности многих рентгенологических симптомов далеко не всегда позволяют судить о характере патологических изменений. Что касается спектра традиционных методов выполнения биопсии, то их общая эффективность в среднем не превышает 70%, и, кроме того, процесс получения материала сопровождается механическим повреждением тканевых структур, а также дегидратацией и химической фиксацией для приготовления гистологических препаратов. Все эти компоненты могут в значительной мере искажать морфологические изменения, отражающие суть патологического процесса.

В связи с вышеизложенным, появление нового метода прижизненной диагностики на уровне дистальных дыхательных путей – конфокальной лазерной эндомикроскопии – представляется крайне актуальным, интересным и многообещающим для науки и практики. Метод стал доступен для использования у легочных больных сравнительно недавно – в 2007 году и был задуман как инструмент для выполнения «оптической биопсии» – т.е.

фиксации изображений микроскопического разрешения у пациентов *in vivo*. В планах создателей диагностической системы Cellvizio®, обеспечивающей выполнение эндомикроскопического исследования, было достижение весьма амбициозной цели – замещение классической биопсии оптическим вариантом, без непосредственного забора материала. Однако для того, чтобы хотя бы отдаленно приблизиться к такому уровню применения конфокальной лазерной эндомикроскопии необходимо не только в достаточной мере изучить признаки различных заболеваний легких, выявляемых данным методом, но и провести сравнение полученных результатов с данными референсных методов – как минимум КТВР и световой микроскопии. Именно такую схему построения исследования избрала Данилевская О.В. для своей диссертационной работы, актуальность и значимость которой не вызывает никаких сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование основано на комплексном обследовании 116 пациентов с различными заболеваниями легких, а также 10 здоровых добровольцев, в ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, являющегося базой ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России.

Диссертация Данилевской О.В. представляет собой результат открытого, проспективного, интервенционно-диагностического исследования, которое является вполне репрезентативным. Обоснованность научных положений определяется комплексным использованием всех современных методов диагностики, наряду с центральный методом – конфокальной лазерной эндомикроскопией, а также сопоставлении полученных данных с данными методов «золотого стандарта» в идентичных бронхолегочных зонах.

Выводы диссертации четко соответствуют поставленным в исследовании задачам. Практические рекомендации логически дополняют сделанные выводы, доступно изложены, вполне воспроизводимы для

пульмонологов и врачей эндоскопистов, занимающихся диагностикой легочной патологии.

Достоверность и научная новизна

Полученные результаты данной диссертации представляются достоверными, что подтверждается значительным количеством пациентов и очень внушительным количеством эндомикроскопических исследований – 2085 из разных бронхолегочных зон с анализом 11024 эндомикрофото.

Для обработки большого объема материала использованы адекватные и соответствующие выбранной цели и задачам исследования методы статистического анализа, что позволило получить достоверные результаты и сделать логичные и в достаточной мере обоснованные выводы и практические рекомендации.

Научная новизна является многогранной и неоспоримой. Получены принципиально новые научные данные относительно заболеваний, сопровождающихся накоплением в альвеолах белковых и липидных веществ, которые ранее считались болезнями с очаговым поражением паренхимы легких. Автором диссертации на основании открытия более высокой разрешающей способности метода конфокальной лазерной эндомикроскопии, чем при КТВР, было доказано, что подобные заболевания сопровождаются диффузным поражением большей части легочной паренхимы.

На основании скрупулезного анализа и тщательной морфометрической обработки большого архива изображений автором разработаны и описаны эндомикроскопические паттерны при ряде диффузных паренхиматозных заболеваний легких, сопровождающихся интерстициальным или внутриальвеолярным поражением, при воспалительных и инфекционных заболеваниях, а также при различных типах опухолей легких.

Кроме того, впервые в таком объеме проведено качественное сопоставление эндомикроскопических данных с результатами КТВР и

гистологического исследования биоптатов, полученных из идентичных зон легочной паренхимы.

Структура и основное содержание диссертации

Диссертация Данилевской О.В. имеет общепринятую структуру и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа изложена на 310 страницах машинописного текста, богато иллюстрирована 64 таблицами и 108 рисунками, что обеспечивает высокий уровень визуализационного восприятия и наглядности, особенно актуальный, учитывая специфику данной диссертации.

Во «Введении» содержатся все требуемые по ГОСТ разделы, в полной мере раскрыта актуальность исследования, четко сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна, практическая значимость, апробация результатов и уровень их внедрения.

В главе 1 «Обзор литературы» автор освещает существующие на сегодняшний день методы исследований, доступные для обследования пациентов с различными заболеваниями легких, особо выделяя их преимущества и недостатки. Очевидно, что автор хорошо ориентируется в существующих в данной области проблемах, подводя к тому, что новый перспективный метод диагностики позволяет ближе подойти к сути патологических процессов при гетерогенных заболеваниях легких за счет прижизненной оценки дистального компартмента дыхательной системы и возможности провести исследование в большом количестве бронхолегочных зон у одного пациента, однако, является недостаточно изученным.

Вторая глава «Материалы и методы исследования» содержит подробное описание дизайна исследования, критериев включения и исключения пациентов, характеристику пациентов и здоровых добровольцев, очень тщательное описание всех примененных методов исследования и схему прицельного сравнения конфокальной лазерной эндомикроскопии с КТВР и световой микроскопией. Обращает на себя внимание невероятная скрупулезность, с которой автор выполнял *ex vivo* исследование операционного материала, полученного у пациентов с различными типами опухолей легкого. Выбранные методы статистического анализа современны, обоснованы, соответствуют параметрам оцениваемых и сравниваемых показателей.

В главе 3 «Морфометрический анализ и характеристики альвеолоскопических изображений» приводятся основные принципы оценки и измерений различных компонентов получаемых эндомикрофото, описывается перечень структур, которые могут визуализироваться при проведении конфокальной лазерной эндомикроскопии, или альвеолоскопии. Автором разработаны шкалы для оценки количества альвеолярных макрофагов, а также неклеточного внутрипросветного содержимого. В конце главы совокупность анализируемых характеристик объединена в протокол исследования, где ясно и четко сформулированы позиции, подлежащие количественной и полукачественной оценке. На основании единого протокола обследованы все 116 пациентов и 10 здоровых добровольцев, составивших клиническую базу диссертации. Такое подробное описание исследования и всех этапов анализа изображений очень поможет исследователям, которые делают первые шаги в освоении методики альвеолоскопии.

В главе 4 «Результаты альвеолоскопии в норме и у пациентов с гетерогенными формами интерстициальных, воспалительных и опухолевых

заболеваний легких» структурированно, по группам, выделенным в главе 2, автор приводит результаты эндомикроскопического обследования пациентов с заболеваниями легких и здоровых добровольцев. В унифицированной табличной форме представлены эндомикроскопические характеристики дистальных отделов дыхательных путей для каждой нозологической формы, наиболее специфические и часто встречающиеся признаки продемонстрированы иллюстративно с выделением паттернов для конкретных заболеваний.

Особо примечательно то, что почти при всех изученных нозологических формах автор рассчитал отдельные показатели для пораженных сегментов легких по данным КТВР и непораженных сегментов (если таковые были), и в большинстве случаев полученные значения в интактных отделах паренхимы не соответствовали таковым, полученным у здоровых добровольцев. А это может косвенно свидетельствовать о том, что современная медицина еще очень далека от всеобъемлющего понимания патологических процессов при различных заболеваниях легких, и изменения остаются недооцененными.

Глава 5 «Взаимосвязи между эндомикроскопическими, рентгенологическими и гистологическими характеристиками у пациентов с гетерогенными заболеваниями легких и результаты оценки безопасности метода КЛЭМ» является самой объемной в диссертации, что вполне закономерно. В ней содержатся результаты визуального сравнительного анализа эндомикроскопических и гистологических изображений, а также итоги корреляционного анализа по Спирмену ряда рентгенологических и альвеолоскопических характеристик. Преобладающее большинство нозологических форм, изученных в диссертации, имели определенные общие изменения, выявляемые методами КЛЭМ и световой микроскопии. Установлено значительное количество корреляционных взаимосвязей средней и выраженной силы между определенными характеристиками. При альвеолярном протеинозе и экзогенной липоидной пневмонии установлены

наиболее ценные и абсолютно новые данные – интактные, согласно КТВР, участки легочной паренхимы имели специфические патологические изменения при альвеолоскопии. Это позволило автору, используя одновременно 2 метода исследования – КЛЭМ и КТВР, доказать большую разрешающую способность альвеолоскопии.

В данной главе также приведены результаты *in vitro* исследования препаратов, полученных после операций у пациентов с раком легкого, содержащие иллюстративные сходства и различия различных типов опухолей, установленные в процессе анализа изображений.

Завершают главу данные по выявленным в обеих группах осложнениям и нежелательным явлениям, незначительное количество которых и отсутствие серьезных осложнений позволяет считать метод конфокальной лазерной эндомикроскопии дистальных дыхательных путей безопасным и обоснованным в применении для обследования пациентов.

Глава 6 «Обсуждение результатов и перспективы развития метода конфокальной лазерной эндомикроскопии дистальных дыхательных путей» посвящена обсуждению полученных автором результатов. На высоком профессиональном и научном уровне демонстрируется анализ полученных данных, сопоставление собственных результатов с данными мировой литературы, накопленными в области применения КЛЭМ у пациентов с легочной патологией. Многие нозологические формы, составившие основу диссертации Данилевской О.В., вообще не представлены в доступных библиографических источниках. Анализ результатов исследования позволяет собрать воедино возможности метода КЛЭМ, осмыслить все его преимущества, абсолютно новые горизонты диагностики заболеваний легких, а также понять, каковы основные пути дальнейшего развития метода и его совершенствования для достижения максимальной диагностической эффективности.

В «Заключении» автор подытоживает всю проделанную в исследовании научную работу с акцентами на наиболее значимых результатах. Кратко

Выводы соответствуют задачам диссертации, полностью отвечают их содержанию, логичны и обоснованы, достоверность подтверждена должным количеством клинических наблюдений и особенностями статистического анализа. Практические рекомендации лаконичны, закономерны, воспроизводимы врачами практического здравоохранения.

Материалы диссертации достаточно полно отражены в публикациях автора в 36 научных работах, из них 18 – в журналах и изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций, из них 7, входящих в международные базы данных, 1 монография, 2 учебных пособия для врачей, 1 патент РФ на изобретение.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Работа выполнена на высоком научном уровне, ясно изложена и грамотно написана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Данилевской Олеси Васильевны на тему: «Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике заболеваний легких», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.25 – пульмонология, 14.01.17 – хирургия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена крупная научная проблема, имеющая важное значение для практического здравоохранения, – улучшения диагностики заболеваний легких посредством изучения роли конфокальной лазерной эндомикроскопии как нового метода прижизненной оценки респираторного компартмента дыхательных путей.

По форме и содержанию, актуальности, научной и практической значимости, совокупности научных результатов диссертация Данилевской

О.В. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.25 – пульмонология и 14.01.17 – хирургия.

«5» 12 2018 г.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой фтизиопульмонологии

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

А.А. Визель

Почтовый адрес: 420012, Приволжский федеральный округ, РТ, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49

Телефон: +7 (843) 236-06-52

Адрес электронной почты: rector@kgmu.kz



Подпись <u>проф. А.А. Визель</u>	заверяю.
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, д.м.н., доцент <u>О.Р. Радченко</u>	
« <u>5</u> » <u>декабря</u> <u>2018</u> г.	