

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет», Бородулиной Елены Александровны на диссертацию Шабалиной Ирины Юрьевны на тему «Эффективность применения эндосонографических и эндоскопических методов в диагностике и дифференциальной диагностике туберкулёза лёгких», представленную на соискание учёной степени доктора наук по специальностям: 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки) и 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки)

### **Актуальность выбранной темы**

Актуальность выбранной темы обусловлена необходимостью совершенствования диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза легких, особенно в случаях умеренно-выраженной клинико-рентгенологической манифестации заболевания при отсутствии возбудителя туберкулёза (ТБ) в мокроте. Профилактические и противоэпидемические мероприятия в отношении ТБ напрямую зависят от улучшения этиологической верификации возбудителя ТБ в материале, полученном от больного, особенно, в связи с ежегодным увеличением числа пациентов с отсутствием бактериовыделения и увеличением доли штаммов возбудителя с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП). В основе точной и своевременной диагностики заболевания лежит максимально быстрое выявление *M. tuberculosis* с целью верифицировать диагноз, а также определить лекарственную чувствительность к ПТП для возможности своевременной коррекции лечения. Не вызывает сомнений, что одним из основных направлений совершенствования дифференциальной диагностики туберкулеза в случае периферического расположений «очага поражения» в легких является применение микробиологических, молекулярно-генетических,

цитологических и морфологических методов верификации процесса в диагностическом материале малоинвазивных видеоэндоскопических технологий: жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), браш-биопсии, трансбронхиальной биопсии легкого (ТББЛ) и хирургической диагностики (биопсии легкого при торакоскопическом доступе). Выполнение бронхоскопических биопсий в диагностике периферических образований легких (ПОЛ) является приоритетным из-за низкой частоты осложнений, однако, эффективность, во многом, зависит от выбора бронха, дренирующего «зону интереса» и, зачастую, связана с неточностью проведения биопсийных инструментов при классических бронхобиопсиях с необходимостью повторных бронхоскопий, что удлиняет и усложняет процесс верификации диагноза. Активное развитие мультидисциплинарного подхода в эндоскопической диагностике диффузной и локальной легочной патологии, основано на оценке компьютерно-томографического (КТ) исследования органов грудной клетки (ОГК) и применения вспомогательных навигационных методов (радиальная эндобронхиальная ультрасонография (рЭБУС) для точного позиционирования биопсийных инструментов при бронхоскопии через правильный дренирующий бронх в «зону интереса». Применение эндосонографических технологий при бронхоскопических биопсиях является малоизученным направлением получения диагностического материала в условиях противотуберкулезных учреждений. Диссертационная работа Шабалиной Ирины Юрьевны является актуальной, соответствует стратегии развития российской медицинской науки и направлена на создание значимых для практического здравоохранения новых способов диагностики и дифференциальной диагностики социально-значимых заболеваний.

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

В диссертационной работе предложено новое направление совершенствования эндоскопической диагностики у пациентов с периферическими образованиями легких, в частности, повышения безопасности и эффективности

бронхоскопических биопсий с помощью навигационных методик получения биопсийного материала из очага поражения при проведении дифференциальной диагностики туберкулеза легких.

В соответствии с поставленной целью адекватно сформулировано 9 научных задач. Автор вынес на защиту 7 достаточно обоснованных положений.

Работа выполнена на достаточном репрезентативном фактическом материале. Правильность научных положений работы подтверждается клиническими результатами применения разработанных автором методов диагностики. Обоснованность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений, подтверждаясь логичностью построения исследования, комплексным использованием современных методов исследования, корректным анализом и трактовкой полученных результатов.

Установлено, что информативность комплекса бронхобиопсий зависит от дифференциально-диагностического поиска этиологии ПОЛ, в основе которого следует учитывать возраст, данные анамнеза, рентген-морфологии и размера образований, результатов кожных иммунологических тестов на туберкулез у пациентов исследуемой когорты, и соответственно, выбирать предпочтительные комплексы бронхобиопсий и методы их лабораторной верификации. Впервые показано, что использование комплекса бронхобиопсий с навигацией рЭБУС статистически значимо повышает эффективность этиологической диагностики периферических образований легких туберкулезного и непластического генеза по сравнению с применением классических бронхобиопсий путем оптимизации выбора дренирующего бронха и зоны биопсии. В исследовании установлены предикторы, повышающие эффективность комплекса бронхобиопсий при навигации рЭБУС у пациентов с ПОЛ туберкулезного и нетуберкулезного генеза: симптом «дренирующего» бронха по КТ ОГК, ультразвуковая визуализация образования, положение ультразвукового зонда «внутри очага», размер образования 20 мм и более, локализация для проведения радиального ультразвукового зонда, выбор биопсийных методик и методов лабораторной

верификации. Автором в условиях фтизиатрического учреждения впервые предложена совокупная оценка эхохарактеристик и КТ – паттернов при туберкулезе, микобактериозе легких, неопластических процессах, а также новая классификация при рЭБУС, что позволяет создать рациональные подходы к проведению комплекса бронхобиопсий.

Обобщения в ходе изложения результатов исследования обоснованы и логичны, выводы соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации основываются на результатах исследовательской работы.

**Достоверность и научная новизна исследования и полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации.**

Было проведено открытое когортное ретро- и проспективное исследование 278 пациентов в возрасте от 13 до 85 лет с рентгенологическими проявлениями, подпадающими под определение «периферическое образование легкого», которые были направлены из различных медицинских учреждений РФ в ФГБНУ «ЦНИИТ» для дифференциальной диагностики туберкулеза и определения тактики ведения. Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным для решения поставленных задач объемом клинических, рентгенологических, эндоскопических, эндосонографических и лабораторных исследований, выполненных по единому плану в соответствии с целью и задачами диссертационной работы, данными оценки эффективности разработанных методов диагностики, результатами статистической обработки полученного материала.

Положения выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам диссертационного исследования. Разработанный в ходе исследования комплексный подход получения биопсийного материала из «очага поражения», основанный на сочетанном анализе данных анамнеза, клинико-лабораторного и компьютерно-томографического исследования, оптимизации комплекса бронхоскопических биопсий при классической методике (с выбором «зоны интереса» по данным КТ ОГК) и при рЭБУС-навигации, с оценкой эндосонографических характеристик ПОЛ при проведении

эндобронхиальной ультрасонографии позволяет повысить информативность малоинвазивной этиологической верификации заболеваний органов дыхания и сократить сроки диагностического процесса у пациентов с ПОЛ, что важно для дифференциальной диагностики туберкулеза.

Основные положения доложены на 4 международных и 15 национальных с международным участием научно-практических конференциях и конгрессах, посвященных актуальным вопросам эндоскопии, пульмонологии и фтизиатрии. По материалам диссертационного исследования опубликованы 36 научных работ, в том числе 17 работ в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертации.

**Научная новизна** не вызывает сомнений и состоит в том, что автором был впервые проведен комплексный и всесторонний анализ данных анамнеза, клинико-рентген-лабораторного исследования, малоинвазивных (эндоскопических и эндосонографических) и инвазивных (торакоскопическая биопсия) методов получения биопсийного материала в дифференциальной диагностике заболеваний системы органов дыхания при периферическом расположении легочного очага, у пациентов, не выделяющих возбудитель туберкулеза в мокроте, при обращении во фтизиатрическое учреждение.

Впервые доказана высокая эффективность использования бронхобиопсий с навигацией рЭБУС без флуороскопического контроля в этиологической верификации ПОЛ туберкулезного генеза.

Впервые на репрезентативном материале - пациенты с туберкулезом без бактериовыделения с мокротой установлены факторы, повышающие эффективность бронхобиопсий с рЭБУС – навигацией. Диссертантом систематизированы и оценены эхо-характеристики образований при эндосонографии и КТ-симптомы, и определено их место в дифференциально-диагностическом поиске.

Впервые проанализированы подходы к выбору бронхоскопических биопсий в

зависимости от совокупности паттернов эхохарактеристик, выявляемых при эндобронхиальной ультрасонографии радиальными минизондами у пациентов с ПОЛ туберкулезного и нетуберкулезного генеза.

Впервые в условиях фтизиатрического учреждения разработан подход, включающий сочетанную оценку визуализации рентгенологических синдромов на КТ ОГК и эндосонографического изображения при рЭБУС с данными анамнеза, клиническими проявлениями, результатами иммунологических кожных тестов на туберкулез у пациентов с периферическими образованиями легких.

Следует отметить разработку новой классификация типов эндосонографических изображений периферических образований легких, впервые включающих информацию об образованиях микобактериальной этиологии (туберкулеза и микобактериоза легких), для выбора оптимальных подходов к бронхобиопсийным манипуляциям при дифференциальной диагностике туберкулеза.

Сформированные выводы и практические рекомендации обоснованно и логично завершают диссертационную работу. Каждый из выводов имеет научное и практическое значение.

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

Значимость для науки определяется научным обоснованием новых методов повышения эффективности малоинвазивной диагностики периферических образований легких с применением бронхобиопсий с вспомогательными навигационными методиками. Перспективность использования сочетанной оценки данных КТ- исследования, установленных предикторов эффективности бронхобиопсий, совокупности эхохарактеристик (форма, контур, эхоструктура, включения) и классификации эндосонографических изображений, позволяющей заподозрить микобактериальную или неопластическую этиологию ПОЛ, позволяет рационально выбрать комплекс бронхобиопсий из «зоны интереса» и оптимальные методы лабораторной

верификации, что обеспечивает безопасность и повышение информативности малоинвазивной диагностики и ускоряет дифференциально-диагностический процесс. Данные можно внедрять в работу эндоскопических отделений в учреждениях фтизиопульмонологического профиля. Материалы диссертационного исследования используются в работе учебного центра ФГБНУ «ЦНИИТ» при проведении тематических лекций в рамках программы «Телемедицина», при прохождении курсов профессиональной переподготовки, а также при обучении врачей – эндоскопистов в рамках тренинговых учебных программ по бронхоскопической диагностике патологии органов дыхания в обучающем центре на базе отделения эндоскопии ФГБНУ «ЦНИИТ».

### **Характеристика и содержание диссертации**

Диссертационная работа изложена на 297 страницах машинописного текста, структурирована в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием использованных материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, 4 клинических наблюдений и приложений. Библиографический список содержит 244 источника, включая 56 отечественных и 189 зарубежных. В работе содержатся 39 таблиц, 52 рисунка, 3 приложения.

Во **введении** приводятся данные об актуальности темы исследования и степени ее разработанности, цель исследования - совершенствование эндоскопической диагностики с помощью навигационных методик получения биопсийного материала из очага поражения в дифференциальной диагностике туберкулеза легких у пациентов с периферическими образованиями легких - и сформулированы соответствующие ей задачи, кратко описаны методы диссертационного исследования, обозначены положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

В **первой главе** (обзор литературы) в полной мере проанализированные данные отечественных и зарубежных литературных источников, относящихся

к выбранной теме. Анализ литературных данных, выполненный автором, свидетельствует об актуальности избранной темы исследования, а также дает представление о достаточно информированности автора об истории эволюции и современном состоянии применения навигационных методик при бронхоскопических биопсиях у пациентов с периферическими образованиями легких разного генеза.

**Во второй главе** («Материалы и методы. Клиническая характеристика пациентов») представлены дизайн исследования, критерии включения, невключения и исключения, этапы верификации диагноза, методы эндоскопической и эндосонографической диагностики, основные принципы получения и интерпретации результатов при рЭБУС, все использованные методы обработки полученных бронхобиопсий, представлены методы статистической обработки материала, особенности разделения пациентов на группы, сравнительная характеристика пациентов в зависимости от установленной этиологии легочного заболевания, а также определены значимые различия в группах сравнения для таких параметров как: возраст пациентов, наличие в анамнезе сведений о курении, данные КТ ОГК (рентгенморфология), результаты иммунологических тестов на туберкулез (проба с АТР и проба Манту с 2ТЕ ППД-Л), частота коморбидной патологии..

**В третьей главе** изучены результаты компьютерно-томографического исследования у пациентов с периферическими образованиями легких и отсутствием возбудителя ТБ в мокроте в зависимости от этиологического фактора. Выявлены различия в среднемаксимальных размерах ПОЛ, частоте рентген-синдромов, рентгенморфологии образований (контур, наличие кавитации, кальцинации, воздушной бронхографии) и состояния окружающей ПОЛ паренхимы легкого у пациентов туберкулезом легких, микобактериозом, неопластическими процессами, внебольничными пневмониями с затяжным течением.

Проведено всестороннее изучение эффективности и безопасности бронхобиопсий и методов лабораторного исследования для этиологической



верификации заболеваний легких в общей когорте пациентов, которые отражены в выводах. Показаны типы эндопульмональной цитогаммы БАЛ в зависимости от этиологии процесса и эффективность различных методов верификации диагноза при различных видах бронхобиопсий у пациентов туберкулезом легких, микобактериозом, неопластическими процессами, внебольничными пневмониями с затяжным течением. Не отмечено влияния этиологического фактора на безопасность бронхобиопсий и продемонстрирована низкая частота осложнений в исследуемой когорте.

**В четвертой главе** рассмотрена сравнительная эффективность бронхобиопсии с рЭБУС – навигацией и классических бронхобиопсий с предварительной КТ – навигацией. Отмечена значимо превосходящая эффективность в подгруппе применения навигационных бронхобиопсий в этиологической верификации туберкулеза легких и неопластических процессов; для диагностики микобактериоза и ВПЗТ отмечена тенденция большей эффективности. Оценены наиболее эффективные методы этиологической верификации туберкулеза и микобактериоза в общей когорте. Установлено, что в материале бронхобиопсий с рЭБУС эффективность выявления МБТ значимо повышается на всех этапах комплексного микробиологического исследования: при микроскопии, МГМ и культуральном исследовании (ВАСТЕС MGIT 960), отмечены данные теста лекарственной чувствительности. Для каждой из подгрупп бронхобиопсий как с навигацией, так и без нее в группах сравнения проанализирована эффективность в зависимости выбора модальностей биопсии, методов лабораторной верификации, локализации в зависимости от доли/зоны легкого, наличия «дренирующего бронха» на КТ, размера ПОЛ (более или менее 20 мм), R-синдрома. Выявлены частные и суммарные аспекты статистически значимого повышения эффективности и тенденций повышения в установлении этиологического фактора заболеваний при бронхоскопической диагностике.

**Пятая глава** посвящена оценке и сравнению предикторов эффективности бронхобиопсий с навигацией радиальной эндобронхиальной

ультрасонографией у пациентов с ПОЛ при дифференциальной диагностике туберкулеза и онкологических заболеваний. Установлены, что симптом «дренирующего бронха» на КТ ОГК, визуализация образования при проведении рЭБУС, «центральное положение» ультразвукового зонда при сканировании рЭБУС по сравнению с «прилежащим», размер образования более 20мм, наличие рентген-синдрома «уплотнение» по сравнению с рентген-синдромом «округлая тень», локализация образования в верхней доле правого легкого оказывают влияние на эффективность бронхобиопсий как в группе туберкулезных, так и неопластических ПОЛ. Отмечено предпочтительные биопсии и методы верификации для каждой нозологии.

**Шестая глава** посвящена анализу данных эндосонографического изображения периферических образований легких. Интересна систематизация эндосонографических изображений ПОЛ по форме, границе, наличию включений и оценка совокупности этих паттернов для дифференциальной диагностики между образованиями микобактериальной (туберкулез и микобактериоз) и неопластической этиологии. Автором предложена классификация изображений, получаемых при эндосонографии, облегчающая в режиме реального времени дифференциальную диагностику образований легких, применение которой предопределяет рациональный подход в выборе комплекса биопсийных методов и повышение результатов диагностики.

**Обсуждение** отражает все разделы диссертации, в нем анализ сведений, полученных в результате исследования, проводится в сопоставлении с известными литературными данными, а также актуализируются вопросы, представляющие дальнейший научный интерес.

Сформулированные **выводы** имеют высокую степень обоснованности, логично вытекают из ее содержания и соответствуют поставленным задачам.

**Практические рекомендации** структурированы, содержат предложения по оптимизации получения диагностического материала из очага поражения при применении классических бронхобиопсий и при навигации рЭБУС, значении эндосонографического исследования в дифференциально-диагностическом

процессе ПОЛ у пациентов при туберкулезе, микобактериозе и неопластических процессах легких

Автореферат полностью отражает содержание и суть работы.

Научные положения диссертации соответствуют паспортам научных специальностей 3.1.29. Пульмонология (пункты 1, 4) и 3.1.26. «Фтизиатрия» (пункты 1, 4, 14).

### **Замечания и вопросы к работе**

Автору сделаны отдельные редакционные замечания по изложению материала диссертации и автореферата, не влияющие на общую положительную оценку выполненной работы.

Существенных замечаний по работе и тексту диссертации нет.

Несмотря на выявленные незначительные замечания по стилистике и оформлению работы, в целом, диссертация носит внутренне целостный и завершённый характер.

### **Заключение**

Диссертационное исследование Шабалиной Ирины Юрьевны на тему «Эффективность применения эндосонографических и эндоскопических методов в диагностике и дифференциальной диагностике туберкулёза лёгких» представленное на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.29. Пульмонология и 3.1.26. Фтизиатрия является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором задач решена проблема повышения эффективности диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза на основе совершенствования диагностических подходов к получению биопсийного материала из очага поражения в легких, что имеет хозяйственное значение и вносит вклад в развитие медицинской науки: пульмонологии и фтизиатрии в частности.

По своим актуальности, научной новизне, и практической значимости представленная работа соответствует установленным в п. 9 и п. 10 раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного

постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (редакция от 21 апреля 2016 г №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Шабалина Ирина Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.29. Пульмонология и 3.1.26. «Фтизиатрия».

Заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии  
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
доктор медицинских наук (3.1.26. «Фтизиатрия»), профессор

Бородулина Елена Александровна

  
(подпись)  
25.09.2023

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Почтовый адрес 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89  
Тел. +7 (846) 374-91-00, e-mail info@samsmu.ru

Подпись профессора Бородулиной Е.А. удостоверяю

