

Заключение диссертационного совета Д 001.052.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» по диссертации на соискание учёной степени доктора наук

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 12 февраля 2019 г., № 1.

О присуждении Данилевской Олесе Васильевне, гражданке Российской Федерации, учёной степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике заболеваний лёгких» по специальностям: 14.01.25 – Пульмонология, 14.01.17 - Хирургия принята к защите 7 ноября 2018 г. (протокол заседания № 18) диссертационным советом Д 001.052.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2, приказ №2397-1758 от 07.12.2007 г., срок полномочий совета установлен на период действия Номенклатуры специальностей научных работников, утверждённой приказом Минобрнауки России от 25.02.2009 г. № 59, и соответствует требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, приказ №105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Данилевскаяч Олеся Васильевна, 1984 года рождения.

Диссертацию на соискание учёной степени кандидата медицинских наук «Ультразвуковая микродопплерография и биоимпедансометрия в оценке микрогемолимфодинамики молочной железы до и после хирургических вмешательств» защитила в 2009 г. в диссертационном совете, созданном на базе Московского государственного медико-стоматологического университета, работает учёным секретарём и по совместительству старшим научным сотрудником лаборатории патологической анатомии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-

исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства».

Диссертация выполнена в лаборатории патологической анатомии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства» и в научно-исследовательском институте клинической хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства».

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, доцент Аверьянов Александр Вячеславович, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства, отдел фундаментальной пульмонологии, главный научный сотрудник;

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Ярема Иван Васильевич, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова, кафедра госпитальной хирургии лечебного факультета, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

Визель Александр Андреевич, доктор мед. наук, профессор, Казанский государственный медицинский университет, кафедра фтизиопульмонологии, заведующий кафедрой;

Илькович Михаил Михайлович, доктор мед. наук, профессор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова, кафедра пульмонологии факультета последипломного образования, заведующий кафедрой, Научно-исследовательский институт интерстициальных и орфанных заболеваний лёгких, директор;

Шавров Андрей Александрович, доктор мед. наук, Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы, отделение эндоскопии, заведующий отделением, - дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, в своём положительном заключении, подписанном Соколович Евгением Георгиевичем - доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, указала, что диссертационная работа Данилевской Олеси Васильевны по актуальности исследования, научной новизне, практической значимости заслуживает положительную оценку. Принципиальных замечаний к диссертационной работе Данилевской О.В. нет.

В отзыве определена значимость полученных автором результатов для развития науки и практики. Результаты исследования содержат новые научные сведения и дополняют современные представления о патоморфозе ряда заболеваний лёгких, вносят весомый вклад в развитие нового диагностического направления в бронхологии и позволяют значительно улучшить результаты диагностики гетерогенных заболеваний лёгких.

Доказанная диагностическая эффективность метода КЛЭМ позволяет рекомендовать его к использованию в комплексном обследовании данной категории пациентов.

На основании изучения диссертации ведущая организация делает заключение о том, что диссертационная работа Данилевской Олеси Васильевны на тему: «Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике заболеваний лёгких», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.25 – Пульмонология, 14.01.17 - Хирургия, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема по повышению эффективности диагностики гетерогенных заболеваний лёгких с помощью всестороннего изучения возможностей нового метода –

конфокальной лазерной эндомикроскопии, позволяющего осуществлять прижизненную оценку структуры ацинусов, что имеет существенное значение для развития здравоохранения.

В заключении сказано, что по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, диссертация Данилевской Олеси Васильевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.25 – Пульмонология, 14.01.17 – Хирургия.

Диссертация и отзыв на неё обсуждены на заседании Учёного совета, протокол № 7 от 27.11.2018. Отзыв утверждён директором ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, доктором мед. наук, профессором Яблонским П.К.

Соискатель имеет 47 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 36 работ, общим объёмом 229 страниц (26,4 у. п. л.), из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано – 18. В соавторстве выпущена 1 монография и 2 учебных пособия для врачей. Получен патент на изобретение.

Опубликованные статьи по теме диссертации посвящены обзору мировой литературы с определением современного состояния проблемы разработки метода конфокальной лазерной эндомикроскопии применительно к дыхательной системе, описанию и анализу собственных данных, полученных в ходе обследования и лечения пациентов с заболеваниями лёгких, а также обследовании здоровых добровольцев, оценке достигнутых в диссертационном исследовании результатов на основании сравнения с имеющимися литературными данными, определению основных перспектив метода альвеолоскопии, выявлению его недостатков и возможных путей их исправления в дальнейшей работе.

Опубликованные работы отвечают тематике диссертационного исследования и полностью раскрывают её содержание.

В диссертации недостоверных сведений об опубликованных соискателем учёной степени работах нет.

Личный вклад соискателя составляет 85-90% и состоит в анализе литературных источников, анализе полученного материала в ходе обследования больных и сбора информации по клиническим, лабораторным, инструментальным, эндоскопическим, лучевым и морфологическим методам исследования, создании и заполнения баз данных, проведении клинического и статистического анализа полученных результатов, подготовке иллюстративного материала и написании представленных публикаций.

Наиболее значительные работы:

1. Danilevskaya, O. Confocal laser endomicroscopy for diagnosis and monitoring of pulmonary alveolar proteinosis / O. Danilevskaya, A. Averyanov, V. Lesnyak, A. Chernyaev, A. Sorokina // Journal of Bronchology and Interventional Pulmonology. – 2015. – vol. 22, issue 1. – P. 33-40.
2. Lesnyak, V.N. Danilevskaya OV, Averyanov AV, Ananyeva LP. Unilateral Pulmonary Fibrosis and Systemic Sclerosis / V.N.Lesnyak, O.V. Danilevskaya, A.V. Averyanov, L.P. Ananyeva // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2014. – Nov 1;190 (9):1067-8.
3. Sorokina, A. Comparative study of ex vivo probe-based confocal laser endomicroscopy and light microscopy in lung cancer diagnostics / A. Sorokina, O. Danilevskaya, A. Averyanov, F. Zabozlaev, D. Sazonov, L. Yarmus, H.J. Lee // Respirology. – 2014. – Volume 19, Issue 6. – P. 907–913.
4. Аверьянов, А.В. Эффекты ингаляционного и внутривенного введения аллогенных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга в блеомицин-индуцированной модели лёгочного фиброза у кроликов / А.В. Аверьянов, А.Г. Коноплянников, Ф.Г. Забозлаев, О.В. Данилевская и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – том 19 (4). – С. 88-96.

На диссертацию и автореферат Данилевской О.В. поступили 3 отзыва, все положительные:

от Богданова Дмитрия Юрьевича – доктор мед. наук, профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова, кафедра эндоскопической хирургии, профессор кафедры;

от Жесткова Александра Викторовича – доктор мед. наук, профессор, Самарский государственный медицинский университет, кафедра общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, заведующий кафедрой;

от Самушки Марины Антиповны – доктор мед. наук, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, проректор по научной работе, кафедра семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии, профессор кафедры.

Отмечено, что практическая ценность и научная значимость диссертации не вызывает никаких сомнений. Определены возможности конфокальной лазерной эндомикроскопии как нового метода прижизненной оценки респираторного компартмента дыхательных путей в диагностике ряда диффузных паренхиматозных, воспалительных и опухолевых заболеваний лёгких. Совокупность результатов исследования с выделением эндомикроскопических паттернов позволяет считать, что в диссертации Данилевской Олеси Васильевны создан научно-практический фундамент для значительного улучшения результатов диагностики в респираторной медицине.

Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

По данным автореферата, диссертационная работа Данилевской Олеси Васильевны соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени.

Выбор официальных оппонентов обоснован сферой их научных интересов,озвучных тематике диссертационной работы, что подтверждается наличием у них публикаций в ведущих рецензируемых изданиях по фтизиатрии, а ведущая организация признана своими достижениями в медицине и способна определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция диагностики заболеваний лёгких с применением нового метода прижизненной оценки дистальных дыхательных путей – конфокальной лазерной эндомикроскопии (КЛЭМ), или альвеолоскопии, позволившая усовершенствовать диагностику заболеваний лёгких за счёт дополнительной визуализации патологических изменений респираторного отдела дыхательной системы;

предложены оригинальные научные суждения о патогенетических особенностях интерстициальных заболеваний лёгких, сопровождающихся накоплением в просвете альвеол белковых и/или липидных веществ, основанные на эндомикроскопическом выявлении патогномоничных изменений у пациентов в отсутствие или при слабой выраженности клинических проявлений и изменений при компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР);

доказана перспективность включения КЛЭМ в алгоритм обследования дыхательных путей у больных с патологией органов дыхания, в особенности у пациентов с неясными респираторной симптоматикой и рентгенологическими изменениями;

введены новые эндомикроскопические паттерны, отражающие состояние эластического микроскелета респираторного отдела лёгких, сосудов, наличие внутриальвеолярных включений, характерные для диффузных паренхиматозных, воспалительных и опухолевых заболеваний лёгких. При альвеолоскопии (КЛЭМ) наиболее значимые результаты получены при

заболеваниях с внутриальвеолярным поражением, при этом КЛЭМ является до 10 раз более чувствительным методом в выявлении патогномоничных характеристик, чем КТВР.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана более высокая разрешающая способность метода КЛЭМ по сравнению с КТВР, вносящая существенный вклад в расширение представлений о наличии и распространённости патологических изменений дистальных дыхательных путей при определенных заболеваниях лёгких в отсутствие проявлений на компьютерных томограммах. У пациентов с альвеолярным протеинозом в дистальных дыхательных путях в 74,4% исследованных областей встречались специфические комплексы размером 65-350 μm , представляющие собой гранулированный липопротеиновый материал, в том числе в 15,7% областей без изменений при КТВР;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс современных клинических, лабораторных, эндоскопических, эндомикроскопических, гистологических и лучевых методов исследования;

изложены доказательства того, что КЛЭМ позволяет оценить динамику количества интраальвеолярных субстанций после высокообъёмного бронхоальвеолярного лаважа (обнаружено значительное (до 0-2 баллов) уменьшение их количества в 70,0% альвеолярных областей, заполненных ими до лечения при сравнении идентичных зон) и их последующего повторного накопления в различные сроки у пациентов с интраальвеолярным поражением, выявляя патологические изменения в зонах паренхимы лёгких, интактных согласно данным КТВР, что может позволить альвеолоскопии стать методом мониторинга при лёгочном альвеолярном протеинозе;

раскрыты характеристики эндомикроскопических паттернов у пациентов с диффузными паренхиматозными, воспалительными и опухолевыми заболеваниями лёгких, отражающие дезорганизацию эластического каркаса

респираторных бронхиол альвеол в ацинусе, наличие внутрипросветных элементов: клеток, секрета и включений, не визуализирующихся в норме; **изучены** корреляционные особенности между эндомикроскопическими и рентгенологическими характеристиками при гетерогенных заболеваниях лёгких в виде прямых сильных взаимосвязей между ретикулярными изменениями при КТВР и толщиной, и интенсивностью флюoresценции межальвеолярных перегородок, а также наличием в просвете флюoresцирующих интраальвеолярных комплексов и/или альвеолярных макрофагов при КЛЭМ; между рентгенологически выявляемыми кистами, воздушными ловушками и полостями и эндомикроскопическим размером альвеол;

проведена модернизация алгоритмов обследования пациентов с заболеваниями лёгких, сопровождающимися накоплением в альвеолах липидных и белковых субстанций, с включением метода КЛЭМ для первичной и дифференциальной диагностики, а также для оценки эффективности высоко-объёмного бронхоальвеолярного лаважа, на основании результатов проведённого фундаментального исследования.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены протокол и схема КЛЭМ обследования у пациентов с заболеваниями лёгких, а также алгоритм морфометрического анализа получаемых эндомикроскопических изображений с оценочными шкалами в практическую деятельность пульмонологического и эндоскопического отделений ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, в учебный процесс ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России и кафедры госпитальной хирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России;

определенны перспективы использования КЛЭМ дыхательных путей в практике врачей пульмонологов и эндоскопистов при сопоставлении

возможностей метода КЛЭМ по сравнению с КТВР и морфологическим исследованием;

создана система практических рекомендаций для диагностики заболеваний лёгких на основании эндомикроскопических паттернов при конкретных нозологических единицах;

представлены предложения по дальнейшему совершенствованию и разработке метода альвеолоскопии для улучшения имеющейся технологии с применением дополнительных контрастных веществ, компьютерных программ и вариаций длин волн лазерного излучения.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты работы получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость исследований в различных условиях на репрезентативном материале;

теория согласуется с опубликованными клиническими и экспериментальными данными по теме диссертации и смежным отраслям науки, и построена на достоверных данных и фактах, полученных в соответствии с принципами доказательной медицины;

идея базируется на анализе клинической картины заболевания, практики обследования и лечения пациентов с заболеваниями лёгких, обследования здоровых добровольцев, на обобщении мирового опыта в области КЛЭМ дыхательных путей;

использованы актуальные литературные данные по применению КЛЭМ для обследования дыхательных путей у здоровых добровольцев и пациентов с заболеваниями лёгких для сопоставления с полученными в ходе диссертационного исследования данными и оформления дискуссионной части работы;

установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, при этом получены принципиально новые данные;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, формирования групп и подгрупп пациентов по этиопатогенетическому принципу, что послужило залогом корректного статистического анализа данных с применением методов параметрической и непараметрической статистики и графического представления результатов.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в проведении клинической и научно-исследовательской работы на всех этапах процесса – от разработки идеи исследования и создания его дизайна, протокола, шаблонов и оценочных шкал, разработки и заполнения баз данных, непосредственного выполнения всех эндоскопических и эндомикроскопических исследований, сопоставления эндомикроскопических, рентгенологических и гистологических характеристик, до статистического анализа материала, обсуждения, интерпретации данных и подготовки публикаций результатов исследования.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

По своему содержанию диссертация отвечает паспортам специальностей: 14.01.25 – Пульмонология, медицинские науки, и 14.01.17 – Хирургия, медицинские науки.

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертационное исследование Данилевской О.В. на тему: «Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике заболеваний лёгких», представленное на соискание учёной степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема по совершенствованию диагностики заболеваний лёгких на основании глубокого изучения возможностей и аспектов применения нового метода прижизненной оценки

структур дистальных дыхательных путей с помощью конфокальной лазерной эндомикроскопии, имеющая важное значение для развития медицинской науки, в частности пульмонологии и эндоскопии.

По актуальности, научной новизне, объёму исследования, значению для практической и теоретической медицины представленная диссертация полностью соответствует пункту 9 Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения учёных степеней (с изменениями от 21.04.2016 г. №335), а её автор заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.25 – Пульмонология и 14.01.17 – Хирургия.

На заседании 12 февраля 2019 г. диссертационный совет принял решение присудить Данилевской Олесе Васильевне учёную степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 5 докторов наук по специальности 14.01.25 – Пульмонология и 6 докторов наук по специальности 14.01.17 – Хирургия, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 17 против - 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета Д 001.052.01,
созданного на базе ФГБНУ «ЦНИИТ»,
доктор мед. наук, профессор
Эргешов Атаджан Эргешович



Учёный секретарь диссертационного совета Д 001.052.01,
созданного на базе ФГБНУ «ЦНИИТ»,
доктор мед. наук
Юхименко Наталья Валентиновна

12.02.2019 г.