



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

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения
«Центральный научно-
исследовательский институт
туберкулеза» Министерства науки и
высшего образования
Российской Федерации,
член-корреспондент РАН,
д.м.н., профессор
А. Эргешов

от 27.11.2023
на №

№ 01-02-102
от



27.11.2023 года

ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Белова Сергея Анатольевича на тему «Комплексное лечение больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с применением экстраплевральной торакопластики сетчатым имплантатом», представленной к официальной защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.26. – фтизиатрия, 3.1.9. – хирургия.

Актуальность темы диссертационного исследования.

Лечение больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких при обширном обсеменении легочной ткани – одна из сложных проблем современной фтизиатрии. Патоморфологические и функциональные изменения легочной ткани при таких формах туберкулеза носят необратимый характер. Сохраняющаяся активность процесса, лекарственная устойчивость возбудителя, распространенность процесса, выходящая за пределы одной доли легкого с обширными инфильтративными, диссеминированными и деструктивными

изменениями значительно ограничивают возможности современных схем химиотерапии и резекционной хирургии. Вследствие этого возросла необходимость применения и совершенствования коллапсохирургических методов лечения, среди которых самым распространённым считается экстраплевральная торакопластика.

Разработано множество модификаций данной операции, однако на сегодняшний день практически нет исследований, убедительно доказывающих преимущества одного способа торакопластики над другим. Отсутствуют единые подходы к оценке послеоперационных наблюдений за пациентами, а разнообразие применяемых методов верхнезадней торакопластики не позволяет конкретизировать, когда и какой способ следует применять. Анализ опубликованных работ за последнее десятилетие показал, что основными критериями при выборе коллапсохирургического метода у больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом являются экспертные мнения и традиции клиники.

Диссертационная работа Белова С.А. несомненно актуальна, поскольку посвящена совершенствованию комплексного лечения наиболее сложного во фтизиатрии контингента - больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, у которых имеются противопоказания к радикальным резекционным вмешательствам, а терапевтические возможности для излечения ограничены, зачастую исчерпаны. Исследование направлено на разработку и внедрение нового способа селективной экстраплевральной верхнезадней торакопластики с применением полипропиленовой сетки. Кроме того, впервые классифицированы различные варианты экстраплевральной верхнезадней торакопластики, основанной на способе формирования плеврального купола, с целью индивидуально для каждого больного с распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких предложить оптимальный метод коллапсохирургического лечения. Широкое внедрение этих методик может существенно повысить эффективность комплексного лечения пациентов и улучшить эпидемиологическую ситуацию с туберкулёзом в отдельной территории и в России в целом.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов.

В диссертационной работе представлена подробная клиническая характеристика пациентов с распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом, убедительно показано, что данные больные относятся к наиболее сложному во фтизиатрии контингенту, поскольку для них характерно наличие синдрома хронической боли в грудной клетке (53,2 %), дыхательной недостаточности различной степени, распространенного процесса, выходящего за пределы доли легкого, двустороннего поражения (в 57,5 % случаев), полостей распада более 4 см (59,2 %), сохраняющегося бактериовыделения (61,8 %) с массивным ростом микобактерий (75,7 %) и с амплификацией множественной и широкой лекарственной устойчивости возбудителя на фоне проводимой противотуберкулезной терапии (на 20,2 %). Преобладание пациентов с массивным бактериовыделением и МЛУ у пациентов с хронически текущим туберкулезом свидетельствует о высокой эпидемиологической опасности для окружающих здоровых лиц. Около половины пациентов имели сопутствующие заболевания, которые усугубляли течение и затрудняли лечение туберкулеза. Более трети пациентов имели воспалительные изменения бронхов, что требовало включения дополнительных методов санации в программу комплексного лечения больных. На фоне терапевтического лечения удавалось добиться снижения туберкулезной интоксикации, но сохранялись бактериовыделение и признаки обширного туберкулезного поражения легких с наличием фиброза и каверн, снижение функциональных и иммунологических резервов организма. Это побудило автора проанализировать результативность известных коллапсохирургических пособий и классифицировать их по способу формирования нового плеврального купола с целью индивидуализации выбора операции при различных размерах и локализации каверн.

Беловым С.А. выделено три варианта формирования нового плеврального купола и для каждого из них разработана хирургическая тактика, отличающаяся показаниями, операционными приемами и прогнозом. Впервые определена эффективность применения нового авторского метода экстраплевральной

верхнезадней торакопластики с применением полипропиленовой сетки в комплексном лечении больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом. Метод позволяет повысить непосредственную и отдаленную эффективность комплексного лечения таких пациентов.

Автором показано, что использование полипропиленового имплантата повышает компрессионные возможности торакопластики, благодаря чему снизилось количество послеоперационных осложнений, расширены показания к хирургической помощи больным, которым ранее коллапсохирургическая и иная операция не выполнялась из-за высокого риска возникновения осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде.

Доказано, что дополнительная опора сетчатым имплантатом при формировании нового плеврального купола уменьшает патологическую флотацию органов грудной полости, что значительно предотвращает снижение показателей функции внешнего дыхания, перегрузку правых отделов сердца и предохраняет от развития бронхолегочных осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных. Новый метод верхнезадней торакопластики увеличивает шансы закрытия полостей распада и прекращения бактериовыделения у больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом на момент выписки из стационара в 3,3 раза (ОШ = 3,3; 95%-ый ДИ 1,6-6,7), спустя год в – 3,0 раза (ОШ = 3,0, 95% ДИ 1,48-7,5); в отдалённом периоде повышает шансы выжить в 4,8 раза (ОШ = 4,8, 95%-ый ДИ 1,4-16,4) по сравнению с операцией по Bjork и традиционной верхнезадней торакопластикой.

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечена достаточным объемом выборки, системностью и разнообразием исследовательских процедур, и применением современных методов статистической обработки информации.

Публикации научных статей, личное участие автора в научных конференциях, съездах и семинарах российского и международного уровня подтверждают широкое обсуждение данной диссертационной работы.

Обоснованность научных положений и выводов.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций вытекает из четкого методологического подхода к работе. В эксперименте изучена локальная и системная продукция цитокинов в ответ на реконструкцию грудной клетки крыс линии Вистар – 28 самцов массой 200-250 г с использованием сетчатого имплантата. Определено содержание цитокинов ФНО- α , IFN- γ , ИЛ-10 в сыворотке крови и мышечно-апоневротическом рубце экспериментальных животных и показано, что локальная выработка про- и противовоспалительных цитокинов более выражена при торакопластике полипропиленовой сеткой. Проведено открытое, проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование результатов лечения 233 больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с наличием противопоказаний к выполнению радикального резекционного вмешательства из-за распространенности процесса. В каждой из трех сравниваемых групп применены разные коллапсохирургические пособия, проведена сравнительная оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения с использованием современных статистических методов. Определено содержание цитокинов ФНО- α и ИЛ-10 в сыворотке крови и в экссудате оперированных больных и показано, что локальная концентрация ФНО- α была значимо выше в 1-е и 3-и сутки у больных после операции с полипропиленовой сеткой по сравнению с традиционной торакопластикой с последующим быстрым восстановлением на 5-е сутки после операции. Изучены отдаленные результаты комплексного лечения пациентов распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких в сроки до шести лет после торакопластики.

Обзор литературы охватывает современные источники, достаточно полно раскрывает поставленные вопросы. Список использованной литературы содержит достаточное количество современных отечественных и зарубежных источников.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации отражают решение поставленных задач, логично вытекают из результатов исследования, хорошо аргументированы, имеют важное научно-практическое значение.

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики.

Благодаря результатам диссертационного исследования Белова С.А. впервые разработана классификация экстраплевральной верхнезадней торакопластики, основанная на способе формирования плеврального купола, разработан и научно обоснован новый авторский метод экстраплевральной верхнезадней торакопластики с применением полипропиленовой сетки. Получены экспериментальные и клинические данные о том, что использование сетчатого полипропиленового эндопротеза активирует процесс продуктивного воспаления, что проявляется в более выраженной локальной продукции про- и противовоспалительных цитокинов и формировании с 10-х суток прочного соединительнотканного рубца.

Автором показано, что применение разработанной классификации экстраплевральной верхнезадней торакопластики позволяет объективно подойти к выбору оптимального метода торакопластики индивидуально для каждого больного с распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Использование нового авторского метода экстраплевральной верхнезадней торакопластики с применением полипропиленовой сетки позволяет уменьшить количество резецируемых ребер с сохранением коллабирующего эффекта операции, расширяет показания для хирургического лечения пациентам с распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, значительно снижает количество послеоперационных осложнений (ателектаз, пневмония, обострение туберкулезного процесса и развитие легочно-сердечной недостаточности) и повышает эффективность комплексного лечения более чем в три раза, что чрезвычайно важно при широком его внедрении в практическое здравоохранение.

Особое значение имеют полученные Беловым С. А. отдаленные результаты коллапсохирургического лечения пациентов с распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, полученные спустя 6 лет после окончания комплексного лечения пациентов. Автор показал, что в отдаленном периоде для получения хороших результатов лечения ведущее значение имеет правильное поведение пациента, перенесшего операцию, его приверженность диспансерному наблюдению и здоровому образу жизни. Показательно, что все пациенты, умершие

от прогрессирования туберкулезного процесса – 20/233 ($8,6 \pm 2,3\%$), не были привержены лечению.

Материалы исследования использованы в образовательном процессе кафедр высших и средних медицинских учебных заведений при обучении по специальности «Фтизиатрия» и «Торакальная хирургия», а также по программам послевузовского и дополнительного профессионального образования (в лекционном процессе, при проведении практических занятий, при подготовке учебно-методических материалов). Разработанный способ лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом внедрен в клиническую практику работы ГБУЗ «Приморский краевой противотуберкулезный диспансер» (г. Владивосток), ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр» (г. Чита), КГУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1», КГБУЗ «Туберкулезная больница» (г. Хабаровск), ГБУЗ Новосибирской области «Государственная областная Новосибирская клиническая туберкулезная больница».

Личный вклад автора

Работа представляет собой самостоятельное научное исследование, проведенное на высоком методическом уровне. Разработанные задачи, научные положения, полученные результаты достигнуты, проанализированы и сформулированы лично автором.

Конкретные рекомендации по использованию результатов исследования

Предложенные автором классификация экстраплевральной верхнезадней торакопластики, а также новый метод экстраплевральной верхнезадней торакопластики с применением полипропиленовой сетки следует рекомендовать для широкого практического использования во фтизиатрической и хирургической практике во всех региональных противотуберкулезных учреждениях страны.

Использование предложенной классификации вариантов торакопластики позволяет запланировать предстоящее коллапсохирургическое пособие индивидуально с учетом локализации каверны, топографии ее по отношению к реберному каркасу и средостению, формы и размера полости, предварительной оценке ригидности верхушки и выраженности плевральных наложений в плевральном куполе, выбора количества резецируемых ребер и способа пластики нового плеврального купола.

Авторский метод торакопластики с полипропиленовой сеткой дает возможность проводить резекцию ребер на уровне нижнего края каверны и уменьшить количество резецируемых ребер, снизить уровень боли после операции, приводит к отсутствию косметических дефектов, уменьшает патологическую флотацию органов грудной полости, что предотвращает снижение показателей функции внешнего дыхания и перегрузку правых отделов сердца у оперированных больных. Всё это расширяет показания для данной операции, способствует повышению приверженности больных к комплексной терапии и коллапсохирургии, существенно улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Материалы исследования могут использоваться в образовательном процессе кафедр высших и средних медицинских учебных заведений при обучении по специальности «Фтизиатрия» и «Торакальная хирургия», а также по программам послевузовского и дополнительного профессионального образования.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Материалы диссертации достаточно широко докладывались на съездах и конференциях Всероссийского и Международного уровня. По теме диссертации опубликовано 22 печатные работы, в том числе 17 – в рецензируемых научных изданиях из перечня ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук и 5 патентов РФ на изобретение.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация построена по традиционному плану и представляет собой рукопись объемом 245 страниц машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Во введении обоснована актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 50 рисунками, содержит 36 таблиц.

В обзоре литературы отражена история развития коллапсотерапии и фтизиохирургии. Список литературы включает 242 источника, из них 148 отечественных и 94 иностранных авторов. Отражены вопросы хирургической

тактики и техники выполнения операций на легких при туберкулезе органов дыхания. Проанализирована эффективность коллапсотерапии в историческом и современном аспекте.

Выполнено открытое, проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование, в котором оценивали непосредственные и отдаленные результаты комплексного лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с наличием противопоказаний к выполнению радикального резекционного вмешательства из-за распространенности процесса. Пациентам основной группы выполняли торакопластику с использованием сетчатого имплантата – полипропиленовой сетки (70 пациентов), больным группы сравнения – торакопластику по Bjork (60 пациентов), пациентам группы контроля – традиционную верхнезаднюю торакопластику (103 пациента). Результаты исследования позволили получить новые теоретические данные преимущества и недостатков существующих методов торакопластики.

Обнаружено, что эффективность торакопластики с полипропиленовой сеткой по закрытию полостных изменений у больных ФКТ зависит от размера каверны, при полостях менее 4 см достигает 100%, а при полостях более 6 см – 36,8 %. Применение сетчатого имплантата при торакопластике повышает шансы эффективной компрессии каверны в 3,1 раза в сравнении с операцией по Bjork (ОШ = 3,1; 95%-ый ДИ 1,35-7,13), и в 3,4 раза - с традиционной верхнезадней торакопластикой (ОШ = 3,4; 95%-ый ДИ 1,6-7,25). Доказано, что применение имплантата предохраняет от развития бронхолегочных осложнений в раннем послеоперационном периоде (ОШ = 0,15; 95%-ый ДИ 0,07-0,32), а также исключает формирование парамедиастинальных легочных грыж.

Комплексное лечение с применением нового метода гибридной верхнезадней торакопластики увеличивает шансы закрытия полостей распада и прекращения бактериовыделения у больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом на момент выписки из стационара в 3,3 раза (ОШ = 3,3; 95%-ый ДИ 1,6-6,7), спустя год в – 3,0 раза (ОШ = 3,0, 95% ДИ 1,48-7,5), а в отдалённом периоде повышает шансы выжить в 4,8 раза (ОШ = 4,8, 95%-ый ДИ 1,4-16,4) по сравнению с пациентами сравниваемых групп.

Чрезвычайно интересным в диссертационной работе является детальный разбор 10 клинических случаев, демонстрирующих этапы разработки авторского коллапсохирургического метода, непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов. Диссертация представляет собой законченную работу, выводы соответствуют поставленным задачам.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности.

Область диссертационного исследования включает совершенствование методов комплексного, в том числе хирургического лечения больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Указанная область исследования соответствует формуле специальности 3.1.26 – фтизиатрия (медицинские науки), а именно: пункту 6. «Персонализация лечения пациентов, больных туберкулезом и/или сочетанными с ним заболеваниями» и специальности 3.1.9 – хирургия (медицинские науки), а именно: пункту 4. «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику».

Принципиальных замечаний по диссертации Белова С.А. нет.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

При изучении работы выявлены некоторые замечания и вопросы, которые стоило бы обсудить при защите работы:

1. В обзоре литературы Вы подчеркнули, что Приморский край относится к числу регионов с высокой распространенностью туберкулеза легких, что обусловлено распространенностью сочетанной патологии туберкулеза с ВИЧ-инфекцией. Были ли среди пациентов, вошедших в данное исследование, больные с ВИЧ-инфекцией и какие результаты комплексного лечения были у них?

2. Какие реакции в организме пациента вызывает полипропиленовая сетка? Была ли индивидуальная непереносимость полипропиленовой сетки?

3. Какую по структуре сетку Вы рекомендуете использовать для выполнения операции торакопластики?

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным
Положением о присуждении ученых степеней**

Диссертация Белова Сергея Анатольевича «Комплексное лечение больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с применением экстраплевральной торакопластики сетчатым имплантатом» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.26. – фтизиатрия, 3.1.9. – хирургия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований содержится решение крупной научной проблемы повышения эффективности комплексного лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких за счет индивидуализированного подхода к выбору коллапсохирургического пособия и разработки нового метода экстраплевральной верхнезадней торакопластики с применением сетчатого имплантата, что имеет важное значение для фтизиатрии, торакальной хирургии.

Диссертационная работа Белова С.А. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.26. – фтизиатрия, 3.1.9. – хирургия.

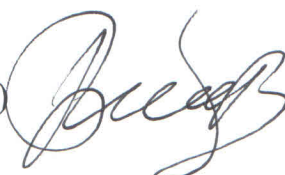
Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании Ученого совета ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации протокол № 8 от «16» ноября 2023 года.

Заместитель директора
по научной и лечебной работе
ФГБНУ «ЦНИИТ»,
д.м.н. (специальность 3.1.26 Фтизиатрия)



О.Г. Комиссарова

Заведующий отделом хирургии,
главный научный сотрудник
отдела хирургии ФГБНУ «ЦНИИТ»,
д.м.н. (специальность 3.1.9 Хирургия)



М.А. Багиров

Подписи О.Г. Комиссаровой и М.А. Багирова заверяю.
ученый секретарь ФГБНУ «ЦНИИТ»,
к.п.н.



Золотова Наталья Владимировна

Отзыв подписан

доктором медицинских наук

Комиссаровой Оксаной Геннадьевной

Адрес: 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2

Тел.: 8 (499) 169-99-92; e-mail: cniit@ctri.ru

Должность: заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБНУ «ЦНИИТ».

доктором медицинских наук

Багировым Мамад-Багир Адил Оглы

Адрес: 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2

Тел.: 8 (499) 748-30-14; e-mail: cniit@ctri.ru

Должность: заведующий отделом хирургии, главный научный сотрудник
отдела хирургии ФГБНУ «ЦНИИТ».