

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Бородулиной Елены Александровны на диссертацию Филатовой Елены Анатольевны «Совершенствование диагностики диссеминированных поражений легких туберкулезной и иной этиологии на основе 3D-моделирования», представленной к официальной защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия

Актуальность. Диссеминированные заболевания легких представляют собой большую, нозологически неоднородную группу поражений легких, проявляющихся синдромом легочной диссеминации. В отдельную группу диссеминированные заболевания легких выделены по рентгенологическому признаку, при этом этиология, патогенез, клинические проявления и подходы к лечению различны. Лучевые методы диагностики не позволяют дифференцировать диссеминированный туберкулез легких (ДТЛ) и другие гранулематозы легких, специфические методы диагностики часто имеют отрицательный результат, бактериоскопия мокроты или лаважной жидкости по Цилю-Нильсену при диссеминированном туберкулезе легких является малоинформативным методом, поскольку данная клиническая форма туберкулеза характеризуется скудным бактериовыделением. Диагностика и дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулеза легких является актуальной и сложной задачей современной рентгенологии, фтизиатрии и пульмонологии. Диссеминированный туберкулез легких в структуре диссеминированных поражений легких (ДПЛ) может составлять до 35%. Основные причины диагностических затруднений изучены недостаточно, критерии выбора тактики и эффективность применения

разнообразных методов верификации диагноза у этого контингента требуют уточнения. Не вызывает сомнений, что одним из основных направлений совершенствования диагностики диссеминированных поражений легких и снижения вероятности диагностических ошибок является своевременное применение морфологических и бактериологических методов верификации процесса. Среди многочисленных методов получения диагностического материала предпочтение отдается малоинвазивным видеоэндоскопическим технологиям: трансбронхиальной биопсии легкого (ТББЛ) и биопсии легких из торакоскопического доступа. ТББЛ является приоритетной как в клиническом, так и экономическом плане, но вследствие нередких случаев неточностей попадания, достигающих 70%, требуются повторные вмешательства, что удлиняет и усложняет процесс диагностики.

В настоящее время происходит активное развитие биомедицинских исследований в области анализа и распознавания изображений на основе данных, полученных при компьютерных исследованиях. Инновационные методы 3D-реконструкции медицинских изображений на основе данных КТ позволяют изучать вариантную анатомию, визуализировать и детализировать патологические изменения в легких. Применение технологий анализа данных лучевых исследований с применением компьютерного 3D-моделирования является перспективным, но малоизученным направлением совершенствования диагностических технологий во фтизиатрии.

Диссертационная работа Филатовой Елена Анатольевны является актуальной, соответствует стратегии развития российской медицинской науки и направлено на создание значимых для практического здравоохранения новых способов диагностики социально значимых заболеваний.

Целью исследования является совершенствование диагностики диссеминированных поражений легких на этапе специализированной медицинской помощи с использованием методов трехмерного

компьютерного моделирования органов грудной клетки по данным мультиспиральной компьютерной томографии.

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

В диссертационной работе предложено новое направление улучшения диагностики диссеминированных поражений легких, в частности повышения эффективности и безопасности применения методов верификации диагноза на основе методов компьютерного 3D-моделирования. Применение для этой цели 3D-моделирования научно обосновано, так как оно позволяет объективно оценить объем пораженной легочной ткани, выбрать оптимальные зоны биопсии для выполнения ТББЛ. Правильность научных положений работы подтверждается клиническими результатами применения разработанных автором методов диагностики.

Сопоставления полученных при проведении МСКТ данных о преобладающем типе (очагово-фокусном или интерстициальном) легочной диссеминации и клинической информативности методов инструментальной верификации позволили автору установить, что их информативность в значительной степени определяется рентгено-морфологическими особенностями диссеминированного процесса, что определяет целесообразность дифференцирования показаний к применению ТББЛ и интраторакальных хирургических методов диагностики в зависимости от характера поражения легких.

Автором установлено, что частота получения информативного биопсийного материала зависит от рентгено-морфологических характеристик процесса и обусловлена неоднородностью изменений в легочной ткани у пациентов с очагово-фокусным типом поражения. Это определило целесообразность формирования индивидуальной 3D-модели по данным МСКТ органов грудной клетки, что позволило разработать на этой основе методы определения объема пораженной легочной ткани и выбора оптимальной зоны биопсии с использованием навигационной карты.

Проведенный анализ результативности ТББЛ с использованием навигационной карты в сравнении с традиционной методикой выполнения биопсии у пациентов с очагово-фокусным типом диссеминации подтвердил гипотезу о целесообразности клинического применения трехмерной компьютерной модели и позволил оценить клиническую эффективность разработанных методов диагностики и алгоритма их применения в диагностике ДПЛ.

Для оценки значимости различий при межгрупповом анализе данных использовали 95%-й доверительный интервал (ДИ) для доли, критерий χ^2 , точный критерий Фишера; для сопоставления результатов экспертной оценки и машинного распознавания – коэффициент согласия Кендалла; различия полагали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Исследование одобрено Комитетом по этике ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России, протокол № 8 от 01.02.2013.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций.

Проведено открытое, частично рандомизированное, ретро- и проспективное клиническое исследование 459 пациентов в возрасте от 18 до 76 лет с рентгенологически подтвержденным синдромом диссеминации, которые были госпитализированы для диагностики и определения тактики ведения. Достоверность результатов работы подтверждается достаточным для решения поставленных задач объемом клинических наблюдений, применением комплекса объективных методов исследования пациентов, данными оценки эффективности разработанных методов диагностики и результатами статистической обработки полученных материалов.

Положения, выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам диссертационного исследования. Разработанный в ходе исследования подход к диагностике ДПЛ с использованием трансбронхиальной биопсии легкого и компьютерного моделирования позволяет повысить информативность и безопасность ее применения у

пациентов с очагово-фокусным типом диссеминации и сократить сроки верификации процесса.

Основные положения диссертации доложены на 6 всероссийских форумах. По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК России для публикаций результатов диссертационных исследований; получено 2 патента РФ на промышленный образец.

Научная новизна исследования и полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации.

Впервые установлено, что ведущей причиной расхождения направительного и клинического диагнозов в специализированном фтизиопульмонологическом стационаре явилась гипердиагностика диссеминированного туберкулеза вследствие ошибочной интерпретации клинико-рентгенологической картины саркоидного поражения легких в условиях недостаточного применения комплекса современных молекулярно-генетических и морфологических методов верификации диагноза.

Впервые показано, что информативность метода трансбронхиальной биопсии легких в определении этиологии диссеминированного поражения легких в значительной степени зависит от рентгено-морфологических особенностей диссеминации, что может быть положено в основу выбора метода хирургической верификации и техники выполнения трансбронхиальной биопсии легких.

Впервые доказано, что использование трехмерной компьютерной модели при очагово-фокусном типе диссеминации повышает эффективность диагностики диссеминированного поражения легких путем объективизации оценки динамики объема пораженной легочной ткани и оптимизации выбора зоны биопсии.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов определяется научным обоснованием новых методов повышения эффективности диагностики ДПЛ, в том числе

диагностики диссеминированного туберкулеза, на основе применения 3D-моделирования. Использование разработанных методов, основанных на применении результатов компьютерного 3D-моделирования, позволяет объективно оценить динамику объема пораженной легочной ткани в процессе наблюдения, осуществить выбор оптимальной зоны биопсии при выполнении ТББЛ, повысить информативность и безопасность ее применения у пациентов с очагово-фокусным типом диссеминации и сократить сроки диагностики.

Оценка содержания диссертации.

Диссертационная работа построена по традиционному плану, написана на 116 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, двух глав с результатами собственных наблюдений с подразделами в каждой главе, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы.

В разделе «Введение» обоснована актуальность темы диссертационного исследования, сформулированы задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, апробация результатов, внедрение исследований, а также сведения о структуре и объеме диссертации.

Обзор литературы по вопросам диагностики диссеминированных поражений легких изложен на 20 страницах, состоит из 3 разделов: В разделе «Основные составляющие проблемы диагностики диссеминированных поражений легких» четко представлена эта проблема, при этом указаны как значимые исторические данные с указанием источников 50-годов, так и последних пяти лет. По данным литературы отмечены многообразие подходов к классификации ДПЛ с тенденции к распределению формирующих этот синдром заболеваний по рентгенологическому и этиологическому факторам, высокую актуальность совершенствования методов определения нозологической принадлежности легочных диссеминаций.

В Разделе «Методы и алгоритмы диагностики диссеминированных поражений легких» определены основные особенности диагностического процесса: необходимость участия в диагностическом процессе представителей различных клинических специальностей, приоритетность исключения туберкулезной этиологии процесса, значимость методов верификации нозологической принадлежности в повышении качества и своевременности диагностики ДПЛ. Подробно описаны основные диагностические методы, прежде всего рентгенологические и микробиологические, с описанием их преимуществ и недостатков. Среди многочисленных методов получения диагностического материала предпочтение отдается малоинвазивным видеоэндоскопическим технологиям: ТББЛ и биопсии легких из торакоскопического доступа. Несмотря на значительное развитие инструментальных, в том числе биопсийных и лабораторных методов диагностики, в ряде случаев не удается верифицировать патологический процесс в легких без применения хирургического вмешательства (видеоассистированной торакоскопической биопсии, медиастиноплевроскопии или миниторакотомии). К недостаткам данных операций можно отнести риск развития осложнений, включая связанную с наркозом необходимость госпитализации; отсутствие возможности мануальной пальпации патологического процесса; необходимость дополнительной подготовки хирурга в части практических навыков в эндоскопической хирургии; потребность в дорогостоящих расходных материалах. Раздел написан продуманно, грамотно, последовательно, логично с указанием источников, что сразу дает представление о профессионализме диссертанта.

Третий раздел «Опыт и перспективы клинического применения 3D-моделирования в диагностике заболеваний органов дыхания» указывает на интерес автора к инновационным методикам, соответствующих требованиям времени и аргументированно показывает возможности технологий во

фтизиатрии при диагностике диссеминированных поражений легких, что и отражено в резюме.

Клинический опыт применения современных технологий анализа данных лучевых исследований на основе компьютерного зрения дает основание предполагать, что одним из перспективных направлений решения этой задачи является применение компьютерного 3D-моделирования, однако опыт его применения в диагностике диссеминированных поражений легких ограничен и требует дальнейшего изучения. Литература включает 158 источников, из которых 58 зарубежных авторов.

Во **2-й главе** представлена методология и дизайн работы: открытое, частично рандомизированное, ретро- и проспективное клиническое исследование, графически представленное в виде схемы.

Выделены критерии включения, для проспективной оценки результатов трансбронхиальной биопсии легких с использованием 3D-моделирования методом простой рандомизации были сформированы две клинические группы: в основную группу ($n = 20$) вошли пациенты с саркоидозом II и III стадии, для которых с помощью 3D-моделирования на основании данных МСКТ грудной клетки формировалась виртуальная навигационная карта сопровождения трансбронхиальной биопсии легких, обеспечивающая выбор места выполнения ТББЛ. В контрольную группу ($n = 30$) вошли пациенты с саркоидозом II-III стадии, которым ТББЛ проводилась по стандартной методике. Оценка информативности ТББЛ в основной и контрольной группах проводилась на основе результатов патоморфологического исследования биоптатов.

Методы представлены корректно, соответствуют цели и задачам исследования, четко указаны производители и методики применяемых технологий.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ BioStat 2009 Professional.

Глава 3 Результативность традиционной тактики диагностики диссеминированных поражений легких при невозможности исключить туберкулезную этиологию поражения.

Анализ частоты применения методов диагностики диссеминированных поражений до направления в клинику УНИИФ показал, что основными методами обследования у всех 459 пациентов явились рентгенография органов грудной клетки и бактериоскопия мазка мокроты на КУМ, которые проведены в 100%. Современные, высокоинформативные методы исследования, такие как МСКТ и детекция ДНК МБТ в мокроте, применялись только в 46,3% (n = 213) и 43,8% (n = 201), инструментальные методы получения диагностического материала – в 15,2% (n = 70) (ТББЛ в 10,8% [n = 50], другие хирургические методы в 4,4% [n = 20] случаев).

Основной причиной направления в специализированный центр явилась невозможность установить этиологическую принадлежность синдрома диссеминированного поражения легких в 47,3% наблюдений (n = 217); у большинства пациентов диагноз направившего учреждения был основан на совокупности косвенных клинко-рентгенологических данных и нуждался в подтверждении. Пациенты второй по количеству группе 39,9% (n = 183) были направлены с формулировкой «для уточнения тактики ведения» вследствие неэффективности проводимой им терапии.

Наиболее характерными представителями этой группы были пациенты, направленные с диагнозом диссеминированного туберкулеза, установленного по данным рутинного клинко-рентгенологического обследования при отрицательных данных микробиологических исследований. Длительность противотуберкулезной терапии у них составила, в среднем, 10 месяцев. У большинства зафиксированы смена режимов лечения или индивидуализация терапии с использованием противотуберкулезных препаратов резерва. В 4,4% случаев (n = 20) причиной направления пациентов в клинику явились разночтения в трактовке полученного ранее при биопсии морфологического материала.

В главе представлены таблицы по структуре клинического диагноза у пациентов по отношению к направительному диагнозу. Данный анализ в полной мере показывает проблему и разнообразие нозологий при синдроме легочных диссеминаций. При сравнении структуры диагнозов направившего учреждения и клинических диагнозов, установленных в отделении дифференциальной диагностики на основе применения рекомендуемого современными протоколами ведения пациентов (комплекса лабораторных, лучевых, инструментальных и, при их недостаточной информативности, хирургических методов диагностики) было выявлено, что суммарная доля расхождений диагнозов составила 54,0%.

Проведенный анализ инвазивных методов получения материала для морфологического исследования, таких как трансбронхиальная биопсия легких, медиастиноплевроскопия, видеоассистированная торакоскопия, а также другие виды биопсий (периферических лимфатических узлов и кожи) у пациентов с рентгенологическим синдромом ДПЛ от морфологической верификации процесса в легких в ходе обследования в клинике решено было воздержаться у 18,3% пациентов; дано обоснование причин и показан ход диагностического процесса. В группе интерстициальных поражений легких клинический диагноз на основе комплексной коллегиальной оценки анамнестических, клинико-лабораторных и рентгенологических данных при отсутствии морфологической верификации был установлен у 35 из 116 пациентов. Высокая частота получения патологического материала при интерстициальном типе диссеминации определяется диффузным характером поражения, позволяющим получить патологическую измененную ткань при биопсии из любых отделов легкого. Наибольшее количество диагностических ошибок встречалось в ситуациях дифференциальной диагностики между туберкулезом и саркоидозом органов дыхания. В большинстве 64,1% случаев (84 из 131) направительный диагноз диссеминированного туберкулеза по результатам комплексного обследования в клинике с учетом патоморфологического исследования легочной ткани был изменен на

саркоидоз органов дыхания. В то же время обратной ситуации не наблюдалось – диагноз саркоидоза пересматривался в пользу других нозологий крайне редко (3,0%) В то же время, при очагово-фокусном типе поражения частота выявления патологического материала была заметно ниже (65,7%), чем при интерстициальном (96,7%) вследствие неравномерности пространственного распределения элементов диссеминации и высокой частоты забора материала вне зоны патологических изменений.

Из выше представленных данных видно, что характер диссеминированного поражения (интерстициальный или очагово-фокусный) определяет информативность и, соответственно, выбор метода верификации. Выявленные закономерности актуализируют поиск методов выбора зоны биопсии.

В 4 главе «Компьютерное 3D-моделирование в диагностике диссеминированных поражений легких» оценена возможность клинического применения результатов компьютерного 3D-моделирования для повышения эффективности ТББЛ. Высока вероятность забора материала вне зоны патологических изменений, обусловленная неравномерностью пространственного распределения диссеминации. Информативность полученного при биопсии материала при очагово-фокусных поражениях легких зависит от плотности распределения элементов диссеминации в легочной ткани и выбора оптимальной зоны биопсии. Предложена методика создания 3D-модели легких, разработан алгоритм создания персональной 3D-модели органов грудной клетки на основе цифровых данных, получаемых при выполнении МСКТ легких, и на основе созданной модели были разработаны два диагностических метода – определения объема пораженной легочной ткани и выбора оптимальной зоны для трансбронхиальной биопсии легких. Технология процесса подробно представлена на клинических примерах.

В рамках построения навигационной карты выделяется бронхиальное дерево, в котором с помощью примененного программного продукта

визуализируется только та часть бронхов, которая проходима для фибробронхоскопа. Программа выделяет и добавляет к модели элементы диссеминации и границы легкого, что позволяет увидеть и рассчитать расстояние от пораженного участка в легком до плевры

Работа представлена на высоком уровне с качественной визуализацией, разъяснениями и обоснованием эффективности применения ТББЛ с навигацией относительно традиционной технологии, оцененная по критерию частоты получения патологически измененной ткани. Эффективность оказалась в 1,6 раза выше, при этом существенно снизилась частота выполнения повторных ТББЛ (1,03 при использовании навигационной карты и 1,99 при традиционной технологии).

На основе результатов исследования был разработан алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся диссеминированным поражением легких (патент РФ № 113014 от 23.01.2019), алгоритм предусматривает распределение больных в соответствии с типом диссеминации и с учетом возможности применения методов, основанных на 3D-моделировании.

Внедрение разработанных методов диагностики ДПЛ и алгоритма их применения, предусматривающего выбор на основе данных догоспитального этапа обследования оптимальных для данного типа диссеминации инструментальных методов верификации, определяющих дальнейшую маршрутизацию пациента, позволили оптимизировать потоки диагностических пациентов во фтизиопульмонологическом стационаре с учетом дифференцированных показаний к применению трансбронхиальной биопсии в зависимости от типа диссеминации

Оценка результатов внедрения разработанного алгоритма в клиническую практику была проведена по результатам наблюдения 137 пациентов аналогичного основной группе.

Результаты его применения в реальной клинической практике показали, что маршрутизация диагностических пациентов внутри стационара

на основе рентгено-морфологических характеристик диссеминированного процесса (госпитализация пациентов с очагово-фокусными поражениями преимущественно в отделение дифференциальной диагностики, с интерстициальными поражениями – в легочно-хирургическое отделение) и оптимизация тактики применения ТББЛ позволили снизить частоту переводов больных внутри стационара с 9,4 до 5,3%, сократить сроки пребывания в стационаре на 10,3% при повышении доли морфологически подтвержденных клинических диагнозов с 54,4% до 69,1 % ($p < 0,05$). Его внедрение позволило оптимизировать потоки диагностических пациентов в стационаре в зависимости от типа диссеминации: в отделение дифференциальной диагностики для проведения трансбронхиальной биопсии госпитализировались пациенты с преимущественно очагово-фокусным типом поражения, 66% случаев. Пациенты с интерстициальным типом поражения, (15%) направлялись на госпитализацию непосредственно в отделение торакальной хирургии.

Раздел «Заключение» представляет четко сформулированное обсуждение достижений работы и представляет ее актуальность со ссылками на данные других авторов. В работе 5 выводов, вытекающих из работы и соответствующих поставленным задачам.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты исследования имеют большую направленность и перспективу в практическом здравоохранении. Соответствуют современному развитию науки, направлены на минимизацию ошибок в диагностике, снижению рисков осложнений при обследовании и повышению качества оказания медицинской помощи. Полученные автором данные могут использоваться в учебном процессе для последипломного образования врачей фтизиатров, для преподавания студентам помимо кафедры фтизиатрии на других клинических кафедрах, кафедрах лучевой диагностики и биомедицины.

Личный вклад автора в исследование состоял в определении идеи работы, ее обоснования по данным научной литературы, разработке дизайна исследования, постановке цели и задач, сборе, математической обработке и систематизации материалов диссертации. Автор принимал непосредственное участие в обследовании и ведении включенных в исследование пациентов. Основные положения диссертационной работы, выводы и практические рекомендации сформулированы автором лично.

Диссертационная работа выполнена в рамках Государственного задания по теме НИР «Разработка технологии 3D-навигации при осуществлении мини-инвазивных диагностических и лечебных хирургических эндоскопических вмешательств у больных туберкулезом и другими заболеваниями легких на основе персонализированного компьютерного моделирования легких», № гос. регистрации 114032140002 от 21.03.2014.

Автореферат диссертационной работы полностью соответствует содержанию диссертации и установленным требованиям к его оформлению. В ходе изучения работы вопросов и замечаний по ее содержанию и оформлению не возникло.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

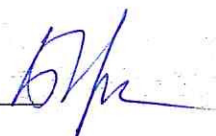
Диссертационное исследование Филатовой Елены Анатольевны на тему: «Совершенствование диагностики диссеминированных поражений легких туберкулезной и иной этиологии на основе 3D-моделирования», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача повышения эффективности диагностики диссеминированного поражения легких, в том числе диагностики диссеминированного туберкулеза, на основе применения 3D-моделирования для решения клинических задач определения этиологии и

оценки динамики очагово-фокусных поражений легких, имеющая существенное значение для медицинской науки и фтизиатрии, в частности.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости представленная работа соответствует требованиям п. 9 и 10 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (редакция от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент:

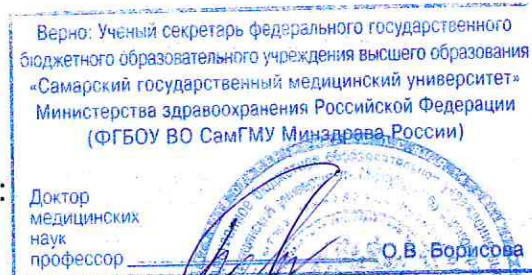
заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук (3.1.26. Фтизиатрия), профессор



Елена Александровна Бородулина

08.02.2023.

Подпись Бородулиной Е.А. заверяю:



Адрес: 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89
ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России,
Кафедра фтизиатрии и пульмонологии,
телефон: +7 (846) 374-10-01
e-mai: kaf_ftiz@samsmu.ru