

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующей кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, доктора медицинских наук, профессора Лозовской Марины Эдуардовны на диссертационную работу Петраковой Ирины Юрьевны на тему: «Совершенствование подходов к ведению детей и подростков с туберкулезом органов дыхания с учетом оптимизации лучевой нагрузки», представленную к официальной защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.25. Лучевая диагностика.

Актуальность темы диссертационного исследования

Борьба с туберкулезом (ТБ) у детей и подростков в современных условиях остается одной из приоритетных задач здравоохранения Российской Федерации и многих стран мира. Несмотря на достигнутые успехи, глобальная ситуация характеризуется увеличением диагностированных случаев заболевания, возвращением ТБ на первое место среди причин смерти среди инфекционных заболеваний после пандемии COVID-19, распространением лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ). Диагностика и верификация диагноза туберкулеза, контроль за эффективностью химиотерапии (ХТ) у детей значительно сложнее, чем у взрослых, в силу редкости бактериовыделения, трудности трактовки клинической симптоматики. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) стала прорывным методом в диагностике туберкулезной инфекции у детей, однако ни один иммунологический тест на сегодняшний день не позволяет дифференцировать латентное состояние инфекции от заболевания туберкулезом. Из этого вытекает первостепенное значение лучевых методов в оценке туберкулезного процесса особенно в детском возрасте. В настоящее время компьютерная томография (КТ) во фтизиопедиатрии используется все шире. Однако отношение к данному методу исследования как к рутинному может приводить к неоправданно высокой лучевой нагрузке, учитывая длительные сроки наблюдения больных туберкулезом. Как свидетельствуют

литературные данные, риск развития онкологических заболеваний вследствие облучения, полученного в ходе КТ-исследований, является низким, но не пренебрежительным. В связи с этим, при совершенствовании диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков необходимо принимать во внимание обоснованность сроков и кратности применения компьютерной томографии. В то же время, показания к КТ должны обеспечивать получение необходимой диагностической информации на всех этапах наблюдения. Исследования по оптимизации применения лучевых методов при туберкулезе единичны и фрагментарны. До настоящего времени не проводилось исследований по применению низкодозовой компьютерной томографии у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания. В связи с вышеизложенным тема диссертационного исследования Петраковой И. Ю. является высоко актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Целью исследования явилась разработка оптимальных подходов к ведению детей и подростков с туберкулезом органов дыхания путем научно-обоснованного применения лучевых методов исследования в процессе комплексного лечения. Для достижения цели корректно сформулированы 10 задач, способы их решения адекватны.

Сформирована репрезентативная выборка, объем которой составил 490 чел. Репрезентативность выборки также обеспечивается ее качественным составом: возрастом пациентов от 2 до 17 лет, наличием всех клинических форм туберкулеза органов дыхания, наличием разнообразных по объему поражения и фазам туберкулезных процессов, требовавших различной лечебной тактики, включавшей также хирургическое лечение у 208 пациентов.

Проведен анализ консервативного и хирургического этапа лечения, а также отдаленных наблюдений.

Методы, применяемые в работе над исследованием, изложены полно. У всех пациентов применялся комплекс современных лабораторных и инструментальных исследований: проба с АТР на этапе диагностики, компьютерная томография, молекулярно-генетические и фенотипические методы исследования диагностического материала на МБТ, при необходимости – УЗИ и бронхоскопия.

Комбинированный дизайн исследования позволил обеспечить решение всех поставленных задач. Использованный комплексный подход к оптимизации лучевых методов базировался на анализе всего диагностического и лечебного процессов при туберкулезе детей и подростков, в результате чего достигнута не только поставленная цель, но предложены инновационные подходы к диагностике и лечению детского туберкулеза в целом.

Методы статистической обработки выбраны корректно в соответствии с полученными данными и отвечают критериям доказательной медицины. Полученные данные систематизированы, иллюстрированы рисунками и таблицами, проведен их достаточно полный анализ.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, являются научно обоснованными, изложены логично и вытекают из результатов проведенного исследования. Выводы диссертации соответствуют поставленной цели и задачам. Практические рекомендации доступны и могут быть использованы в клинической практике.

Достоверность и научная новизна исследования

Диссертация Петраковой И. Ю. выполнена на репрезентативном клиническом материале, четко изложен дизайн исследования, его этапы и методы. Статистическая обработка проведена с достоверностью, достаточной для биомедицинских исследований. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Основные данные отражены в 24 таблицах, 73

рисунках. Выводы и практические рекомендации подтверждены рядом клинических наблюдений.

В ходе исследования получены новые научные данные, относящиеся как к фтизиатрии, так и к лучевой диагностике.

Впервые за последние 10 лет проведен комплексный анализ предикторов формирования больших остаточных изменений после перенесенного туберкулеза. Впервые построена математико-статистическая модель индивидуального риска неэффективности стартового режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей и подростков. Впервые доказана значимость получения собственного диагностического материала у детей и подростков с использованием инвазивной диагностики для своевременного обеспечения адекватности химиотерапии. Конкретизированы сроки хирургического лечения при туберкулезе органов дыхания у детей и подростков с учетом необходимости раннего получения данных о лекарственной устойчивости МБТ. Проведен анализ КТ-картины после завершения основного курса лечения и проанализированы причины рецидивов туберкулеза органов дыхания у детей и подростков. Полученные данные позволили впервые научно обосновать показания и сроки проведения КТ на разных этапах лечения детей и подростков с туберкулезом органов дыхания, включая диагностический этап, химиотерапию и этап диспансерного наблюдения. Впервые изучена целесообразность проведения повторных КТ-исследований в ранние сроки (1–2мес.) в разных клинических ситуациях и доказана необходимость их проведения при задержке госпитализации более 1 месяца при туберкулезе легких и осложненном течении туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. Впервые изучена значимость разнонаправленной динамики КТ-картины в процессе лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков и доказаны ее различные причины: неэффективность химиотерапии, естественное течение туберкулезного процесса, сопутствующие заболевания. Впервые изучено качество изображения при низкодозовой компьютерной томографии с

использованием итеративных алгоритмов реконструкции у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания и доказана целесообразность ее применений в контроле эффективности лечения.

Основные результаты диссертации были доложены и обсуждались на 18 общероссийских и международных конгрессах и конференциях. По теме диссертации опубликовано 23 печатные работы, в т. ч. 13 работ в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертации; получено 4 патента.

Значимость результатов диссертационной работы для развития медицинской науки и практики

В ходе выполненного исследования автором сформулирован ряд значимых в научном плане выводов и положений.

Теоретическая значимость работы заключается в развитии в ней учения о патоморфозе туберкулеза на основе его современных клинко-лабораторных проявлений и взаимосвязи с КТ семиотикой при различных клинических формах туберкулеза органов дыхания у детей и подростков, а также научном обосновании ключевых клинических задач в процессе лечения и создании доказательной базы для оптимизации показаний к КТ. Установлена перспективность дальнейших разработок по изучению и применению низкодозовой компьютерной томографии с использованием итеративных алгоритмов реконструкции, повышению качества изображения патологических изменений легких и внутригрудных лимфатических узлов у детей больных туберкулезом и другими бронхолегочными заболеваниями.

В результате выполнения диссертации создана стратегия лучевого обследования при туберкулезе у детей с использованием компьютерной томографии и других методов. Полученные данные послужили основой для разработанных алгоритмов, предназначенных для практического применения профильными специалистами: алгоритмы выбора сроков хирургического

лечения при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов и туберкулезном плеврите, алгоритм выбора показаний к проведению повторных КТ-исследований на этапе диагностики и при госпитализации в стационар, алгоритм тактики ведения пациента при разнонаправленной динамике КТ-картины в процессе лечения. Представленные практические рекомендации и 4 патента на изобретения могут быть использованы в работе фтизиатра, рентгенолога, торакального хирурга. Следует подчеркнуть, что особенно важным для практики является оптимизация лучевого обследования с использованием низкодозовой компьютерной томографии для снижения у детей радиационного риска.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Личный вклад автора заключается в самостоятельном ведении больных, анализе рентгенограмм и КТ-изображений, выполнении собственно диссертационного исследования на всех его этапах: планировании, сборе, статистической обработке и систематизации данных, формулировке основных положений, выводов и практических рекомендаций.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования рекомендуются для дальнейшего внедрения в работу противотуберкулезных медицинских организаций на всех этапах оказания специализированной помощи детям и подросткам, включая стационарные фтизиатрические и хирургические отделения, противотуберкулезные диспансеры, санаторно-реабилитационные центры. Так же результаты должны использоваться общей педиатрической сетью и пульмонологической службой на этапах дифференциальной диагностики туберкулеза с другими заболеваниями. Рекомендуется материалы исследования использовать при телемедицинских консультациях, в обучении ординаторов и практических врачей. Целесообразно включение основных

положений диссертации в Клинические рекомендации по туберкулезу у детей, действующие на территории Российской Федерации.

Научные специальности, которым соответствует диссертация

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.26 «Фтизиатрия» по направлениям исследования, п. 4 – средства и методы диагностики социально - значимых инфекций, предикторы их неблагоприятного течения; п. 14 – лучевая диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза и сочетанных с ним заболеваний и паспорту научной специальности 3.1.25. «Лучевая диагностика» по направлениям исследования, п. 1 – диагностика и мониторинг физиологических и патологических состояний, заболеваний, травм и пороков развития (в том числе внутриутробно) путем оценки качественных и количественных параметров, получаемых с помощью методов лучевой диагностики; п. 2 – определение нормативных качественных и количественных параметров, оценка воспроизводимости результатов, получаемых с помощью методов лучевой диагностики; п. 8 – проведение междисциплинарных научных исследований, направленных на создание программ комплексного применения различных направлений лучевой диагностики для повышения эффективности фундаментальных и прикладных исследований в области клинической медицины; п. 13 – исследование научных основ обеспечения общей и радиационной безопасности пациентов, персонала, населения и окружающей среды при медицинском использовании источников ионизирующего излучения.

Оценка содержания, оформления и завершенности диссертации

Текст диссертации и автореферата Петраковой Ирины Юрьевны соответствуют требованиям ГОСТа 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления». Диссертация изложена на 296 страницах машинописного текста, состоит из введения, основной части (обзор литературы, описание материалов и методов исследования и 6 глав

собственных наблюдений), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы.

Введение содержит аргументированное обоснование актуальности исследования, верно сформулирована цель и определены задачи.

Обзор литературы полноценно отражает современное состояние вопросов диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков с акцентом на нерешенные проблемы, а также оценку методов визуализации патологии грудной полости с точки зрения как информативности, так и возможностей снижения лучевой нагрузки.

В *главе 2* (материалы и методы) дана характеристика дизайна исследования, пациентов выборки и методов статистической обработки.

Глава 3 посвящена созданию доказательной базы для оптимизации применения лучевых методов: изучены методы и своевременность выявления туберкулеза, характеристики туберкулезного процесса. Среди пациентов изученной выборки распространенный туберкулезный процесс определялся у 59,4%, преобладание фазы уплотнения и кальцинации при впервые выявленном первичном туберкулеза – у 73,3%, деструкция при туберкулезе легких – у 50,7% пациентов, что связано с дефектами профилактических исследований. Определены предикторы формирования больших остаточных изменений, доказано, что они имеют некоторые отличия у детей раннего возраста, в дошкольном и младшем школьном возрастах, в препубертатном и пубертатном возрастах. Из полученных данных вытекают основные клинические задачи, ставшие основой для формирования подходов к ведению больных.

Главы 4 и 5 содержат характеристику клинико-лабораторных и рентгенологических проявлений туберкулеза органов дыхания у детей и подростков на консервативном и хирургическом этапах лечения. Показана ведущая роль лучевых методов исследования в оценке туберкулезного процесса: уже через 2–3 месяца лечения частота встречаемости пациентов с клинико-лабораторными симптомами заболевания составила 25,1%, и

динамику заболевания можно было оценить только рентгенологически, а срок выявления неэффективности лечения имел прямую корреляционную связь со сроками первого контрольного КТ-исследования, что сказывалось на результатах лечения. Выбор сроков хирургического лечения у детей и подростков впервые рассмотрен с точки зрения важности получения данных о лекарственной устойчивости из операционного материала.

В главе 6 проанализированы частные клинические ситуации, вызывающих трудности в практике: проведение повторных КТ-исследований на этапах диагностики и при задержке госпитализации, оценка разнонаправленной динамики КТ-картины в период проведения химиотерапии.

Глава 7 содержит результаты отдаленных наблюдений с акцентом на информацию, полученную при КТ-исследованиях, а также анализ причин рецидивов туберкулеза у детей и подростков, и обоснованы показания к применению КТ при наблюдении в III группе диспансерного учета. Доказано, что возможен дифференцированный подход к проведению КТ в III группе диспансерного учета, т. к. доля рецидивов была мала (3,2%) и они встречались только у пациентов, имевших факторы риска.

В главе 8 приводится оценка качества изображения при низкодозовой компьютерной томографии с использованием итеративных алгоритмов реконструкции в оценке туберкулезного процесса у детей и подростков. Показано, что данный метод позволяет снизить эффективную дозу в 1,91 раз у детей и 2,17 раз у подростков без потери диагностического качества изображения.

В заключении обобщены основные результаты исследования. Они полностью раскрывают поставленные задачи, обосновывают выводы и положения, выносимые на защиту. Предложенный подход к контролю эффективности лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков, включающий применение низкодозовой компьютерной томографии с использованием итеративных алгоритмов реконструкции позволяет повысить

долю пациентов, относящихся к группе низкого радиационного риска (по данным исследованной выборки, включавшей большую долю распространенных и осложненных процессов – с 8,5 до 23,0 %).

Диссертация Петраковой И. Ю. выполнена и оформлена согласно требованиям, предъявляемым к диссертационным работам, является завершенной.

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Замечаний принципиального характера к диссертации нет.

Вопросы:

1. Зависит ли интервал КТ-исследований от выбранного режима химиотерапии?
2. Существуют ли показания к обзорной рентгенографии дополнительно к компьютерной томографии или вместо нее на этапах постановки диагноза и контроля за эффективностью химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей и подростков?

Заключение

Диссертационное исследование Петраковой Ирины Юрьевны на тему: «Совершенствование подходов к ведению детей и подростков с туберкулезом органов дыхания с учетом оптимизации лучевой нагрузки», представленное на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.25. Лучевая диагностика, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно характеризовать как новое крупное достижение в сфере здравоохранения, в котором решена проблема совершенствования диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков путем разработки современных научно-обоснованных

