

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

профессора кафедры рентгенологии и радиационной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова», доктора медицинских наук, профессора Сперанской Александры Анатольевны 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

Согласно данным ВОЗ, туберкулез остается серьезной проблемой, ежегодно в мире регистрируется около миллиона новых случаев туберкулеза у детей. Несмотря на снижение среднего показателя заболеваемости туберкулезом в РФ, в ряде регионов он остается высоким – следовательно, сохраняется резервуар инфекции среди взрослых и опасность заражения детей. Ввиду малосимптомности туберкулеза лучевые методы играют важнейшую роль в его диагностике и контроле лечения. В настоящее время во многих странах происходит улучшение качества диагностики за счет увеличения компьютерно-томографических исследований (КТ), однако это приводит к росту коллективной дозы облучения и сопряжено с повышением риска реализации стохастических эффектов облучения – в частности, развития онкологических заболеваний. В нашей стране во фтизиопедиатрии имеется тенденция к полной замене рентгенографии компьютерной томографией. Однако уровень лучевой нагрузки, получаемой при КТ, не позволяет расценивать этот метод как рутинный. Дети и подростки с туберкулезом нуждаются в четком обосновании показаний к КТ, учитывая длительное лечение и наблюдение. Одним из путей снижения лучевой нагрузки является внедрение низкодозовой компьютерной томографии. Опыт ее применения у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания еще не накоплен. Предварительные расчеты, проведенные автором, подтверждают актуальность

исследования: количество КТ-исследований с момента начала дифференциальной диагностики до завершения основного курса лечения варьировало от 3 до 14, суммарная эффективная доза составила менее 10 мЗв только у 8,5 % пациентов.

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

Цель исследования заключалась в разработке оптимальных подходов к ведению детей и подростков с туберкулезом органов дыхания путем научно-обоснованного применения лучевых методов исследования в процессе комплексного лечения. Корректно сформулированы задачи, обеспечивающие комплексный подход для решения данной цели и направленные на создание доказательной базы совершенствования подходов к ведению пациентов, собственно разработку этих подходов и анализ возможности использования низкодозовой компьютерной томографии у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания.

Репрезентативность исследования обеспечивается достаточной численностью выборки (490 чел.), разнообразными характеристиками туберкулезных процессов у исследованных пациентов, анализом разных этапов их ведения – от дифференциальной диагностики до отдаленных результатов.

Комплекс лабораторных и инструментальных исследований включает современные методы: пробу с АТР на этапе диагностики, компьютерную томографию, различные методы исследования диагностического материала на МБТ, УЗИ, бронхоскопию.

Дизайн исследования является комбинированным, отдельные его части представляются оптимальными для решения поставленных задач.

Методы статистической обработки выбраны адекватно и в соответствии с критериями доказательной медицины. Полученные данные

систематизированы, подробно иллюстрированы рисунками и таблицами, проведен их полный анализ.

Научные положения отражают результаты проведенного исследования и сформулированы корректно. Выводы диссертации логично исходят из поставленной цели и задач. Практические рекомендации четко сформулированы и могут быть использованы в клинической практике.

Достоверность и научная новизна исследования

Достоверность научных выводов и положений определяется репрезентативностью выборки, дизайном исследования, использованием современных диагностических и лечебных методов, а также адекватным подбором методов статистического анализа. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$, что является достаточным для биомедицинских исследований. Фактические данные отражены в рисунках и таблицах. Выводы и практические рекомендации подтверждены также рядом клинических наблюдений.

В ходе исследования получены следующие новые научные данные: Впервые определены общие для всех возрастных категорий факторы, предсказывающие развитие больших остаточных изменений после перенесенного туберкулеза. К ним относятся: отсутствие наблюдения за лицами, контактировавшими с больным туберкулезом, задержка в диагностике заболевания и период неэффективной химиотерапии. Разработана математическая модель для оценки индивидуального риска неэффективности стартовой химиотерапии туберкулеза органов дыхания у пациентов детского и подросткового возраста. Доказано, что неэффективность стартового режима лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков на 72 % определялась дисперсией факторов, характеризующих дефекты химиотерапии: несоответствием стартового режима химиотерапии данным о лекарственной устойчивости МБТ, неполным использованием возможностей

выбранного режима химиотерапии, неправильным выбором организационной формы лечения. Впервые подтверждена важность получения собственного диагностического материала у детей и подростков посредством инвазивных методов диагностики. Подчеркнута необходимость исследования лекарственной чувствительности МБТ с использованием как молекулярно-генетических, так и фенотипических методов, что позволяет своевременно корректировать химиотерапию. Впервые научно обоснованы оптимальные сроки проведения хирургического вмешательства при туберкулезе органов дыхания у детей и подростков. Обоснование базируется на необходимости оперативного получения информации о лекарственной устойчивости МБТ. Тесты на лекарственную чувствительность в процессе лечения были получены у 50,6 % пациентов, практически в равных долях на консервативном и хирургическом этапах лечения, что требовало коррекции химиотерапии в 28,2 % случаев. Впервые дано научное обоснование оптимальных сроков проведения компьютерной томографии (КТ) на различных этапах лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков: в рамках консервативной терапии, при хирургическом вмешательстве и при последующем диспансерном наблюдении. Впервые исследована рациональность повторных КТ-исследований в ранние сроки (в течение 1 – 2 месяцев) в зависимости от клинической ситуации. Подтверждена необходимость повторной КТ в случаях задержки госпитализации более чем на месяц при туберкулезе легких, а также при осложненном течении туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. Впервые изучена важность динамики КТ-изображений, имеющей разнонаправленный характер, в процессе лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков. Доказана взаимосвязь этой динамики с различными факторами, включая неэффективность химиотерапевтического воздействия, естественное развитие туберкулезного процесса и наличие сопутствующих заболеваний. Впервые доказана диагностическая ценность низкодозовой КТ с использованием итеративных алгоритмов реконструкции

при мониторинге эффективности лечения туберкулеза органов дыхания у пациентов детского и подросткового возраста.

Ключевые положения диссертационного исследования были доложены на 18 всероссийских и международных научных форумах. По материалам 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 состоит в анализе клинических и лабораторных характеристик, а также результатов компьютерной томографии при различных клинических формах туберкулеза у лиц детского и подросткового возраста. Работа содержит научное обоснование принципиальных клинических задач в ходе лечения и формирует основу для оптимизации показаний к проведению КТ. Кроме того, в рамках исследования изучено качество визуализации патологических изменений в легких и внутригрудных лимфатических узлах у детей и подростков, страдающих туберкулезом органов дыхания, при использовании низкодозовой КТ с применением итеративных алгоритмов реконструкции изображения.

На основе собранных данных были созданы алгоритмы, ориентированные на использование врачами соответствующего профиля. Эти алгоритмы включают в себя методы определения оптимального времени для хирургического вмешательства при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов и плеврите туберкулезной этиологии. Также предложены алгоритмы, определяющие необходимость повторных

компьютерных томографических исследований на этапах диагностики и при задержке госпитализации и предложен алгоритм ведения пациентов, у которых наблюдается разнонаправленная динамика КТ-картины в процессе терапии. Практические рекомендации могут быть полезны в повседневной практике врачей-фтизиатров, рентгенологов и торакальных хирургов.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор лично участвовала в лечении пациентов, самостоятельно интерпретировала рентгеновские и компьютерные томографические снимки. Ею лично проведено диссертационное исследование, включая разработку плана, сбор и статистический анализ данных, их систематизацию, формулировку основных положений, выводов и практических рекомендаций, вытекающих из проведенной работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования нашли свое применение в работе детско-подросткового отдела и отделения лучевой диагностики Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ». Разработанные методики и протоколы используются в процессе телемедицинских консультаций, а также в образовательной деятельности для ординаторов и практикующих врачей. Получено 4 патента на изобретения.

Полученные результаты, сформулированные выводы и разработанные практические рекомендации могут быть успешно интегрированы в практику медицинских организаций, занимающихся оказанием специализированной медицинской помощи детям и подросткам, страдающим туберкулезом органов

дыхания. Внедрение данных разработок позволит повысить эффективность диагностики и лечения указанной категории пациентов.

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

Диссертационная работа и автореферат Петраковой И.Ю. оформлены в соответствии с требованиями ГОСТ 7.0.11-2011, регламентирующего

структуру и правила оформления диссертаций и авторефератов. Диссертация, объемом 296 страниц машинописного текста, включает в себя вводную часть, основную часть (состоящую из обзора литературы, описания материалов и методов исследования, а также шести глав, представляющих результаты собственных наблюдений), заключение, выводы, практические рекомендации, перечень сокращений и список использованной литературы.

Во введении представлено аргументированное обоснование актуальности проведенного исследования, четко сформулирована цель и определены задачи, необходимые для достижения поставленной цели.

Обзор литературы всесторонне освещает современное состояние вопросов, касающихся диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков. Особое внимание уделено нерешенным проблемам в данной области, а также оценке методов визуализации патологических изменений в грудной полости с учетом их информативности и возможностей снижения лучевой нагрузки на пациентов.

В главе 2, посвященной материалам и методам, представлена подробная характеристика дизайна исследования, описаны критерии отбора пациентов в выборку и используемые методы статистической обработки данных.

Глава 3 посвящена формированию доказательной базы для оптимизации применения методов лучевой диагностики. В ней изучены методы и своевременность выявления туберкулеза, а также характеристики туберкулезного процесса. Проанализированы факторы, оказывающие влияние на эффективность химиотерапии и объем формирующихся остаточных изменений, а также влияние результатов тестов на лекарственную чувствительность, полученных на консервативном и хирургическом этапах лечения, на выбор лечебной тактики. Полученные данные позволили выделить ключевые клинические задачи, к которым отнесены первоначальная оценка патологических изменений, своевременное выявление неэффективности химиотерапии и определение показаний к хирургическому лечению. Далее

проведена оптимизация показаний к КТ с учетом важности получаемой информации для решения этих задач.

В главах 4 и 5 представлено описание клинико-лабораторных и рентгенологических проявлений туберкулеза органов дыхания у детей и подростков на консервативном и хирургическом этапах лечения. Показано, что при эффективной химиотерапии положительная динамика КТ-картины отмечалась в 77,2 % случаев, а у остальных пациентов (22,8 %) эффективность химиотерапии выражалась в улучшении только клинико-лабораторных показателей. Значимая динамика КТ-картины к 6 мес. завершалась в 63,1 %, в более поздние сроки – в 36,9 % случаев, что важно для определения показаний к хирургическому лечению. Доказано, что срок выявления неэффективности лечения коррелирует со сроком проведения первого КТ-исследования.

Глава 6 посвящена разбору сложных клинических ситуаций, возникающих в практике, включая вопросы повторных КТ-сканирований в процессе диагностики и при отсроченной госпитализации, а также интерпретацию разнонаправленной динамики КТ-изображений во время химиотерапии.

В главе 7 представлены результаты долгосрочного наблюдения и анализируются причины рецидивов туберкулеза у детей и подростков и обосновывается необходимость дифференцированного использования КТ при мониторинге пациентов, состоящих в III группе диспансерного учета. Показано, что положительная динамика КТ-картины значимая для определения лечебной тактики (уменьшение ВГЛУ до размеров, не требующих хирургического лечения) имелась у 4,4 % пациентов. Рецидивы встречались редко (3,2 %) и только у пациентов, имеющих факторы риска.

Данные, представленные в главах 4, 5 и 7 легли в основу разработанных показаний к КТ у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания.

Глава 8 содержит оценку приемлемости качества изображений, полученных при низкодозовой компьютерной томографии с применением итеративных алгоритмов реконструкции, для оценки туберкулезного процесса

у детей и подростков. Данная часть работы проведена в 2 этапа. 1 этап - проспективное выборочное исследование – сравнение качества изображения при НДКТ и КТ со стандартной дозой (СДКТ) независимо двумя рентгенологами у 44 пациентов. На 2 этапе проведена когортная одномоментная оценка качества изображения у 144 пациентов разных возрастных групп. На обоих этапах при НДКТ продемонстрировано хорошее качество изображения для нормальных анатомических структур и патологических изменений, характерных для туберкулеза: консолидации, очагов, изменений плевры, кальцинатов. При этом эффективная доза оказалась ниже в 1,9 – 2,1 раз, что доказывает возможность и целесообразность применения НДКТ при туберкулезе у детей и подростков, особенно с учетом того, что не всем пациентам можно существенно снизить кратность исследований.

В заключении суммируются ключевые результаты исследования. Полученные данные в полной мере отвечают поставленным задачам и служат основанием для выводов, которые легли в основу положений, выносимых на защиту. Предложенный подход, включающий оптимизацию показаний к КТ и использование НДКТ позволяет пациентам оставаться в группе низкого радиационного риска.

Диссертация Петраковой И. Ю. выполнена и оформлена согласно требованиям, предъявляемым к диссертационным работам, является завершённой. Замечаний принципиального характера к диссертации нет.

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Работа написана хорошим литературным языком, имеются единичные опечатки и неточности, которые не снижают ценности выполненного научного исследования и не носят принципиального характера.

При анализе данной диссертационной работы возникло три вопроса, на которые хотелось бы получить ответы от диссертанта:

1. Кто принимает решение о проведении НДКТ с использованием итеративных алгоритмов реконструкции (фтизиатр?, рентгенолог?) и кто его выполняет рентгенолаборант или врач?

2. В работе нет классической рентгенологической разбивки по типам инфильтратов при инфильтративном туберкулезе - они перестали иметь клиническое и прогностическое значение?

3. Были ли в Вашем лечебном учреждении пациенты с нетуберкулезным микобактериозом? Если да, то возникали ли сложности дифференциальной диагностики с туберкулезным поражением и каковы были пути их решения.

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 подходов к тактике ведения пациентов с учетом оптимизации лучевой нагрузки.

Диссертационная работа написана автором самостоятельно, обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые автором на защиту, свидетельствует о личном вкладе автора в науку.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости представленная работа соответствует требованиям п.п. 9 - 14 Положения «О

