

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора (14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия) Синюковой Галины Тимофеевны на диссертацию Тимофеевой Любови Анатольевны «Дифференциальная диагностика узловых новообразований щитовидной железы: мультипараметрическое ультразвуковое исследование в парадигме стратификационных рисков» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность избранной темы исследования не вызывает сомнения, поскольку в последние годы отмечается рост заболеваемости опухолями щитовидной железы, в первую очередь раком (РЩЖ). Среди методов диагностики этой патологии сегодня основными являются методы лучевой диагностики, в частности ультразвуковое исследование (УЗИ).

Современные ультразвуковые аппараты имеют большой набор опций, режимов работы, интегральных параметров, что позволяет говорить о мультипараметрическом УЗИ, как о технологии, дающей уникальные возможности для проведения диагностики заболеваний щитовидной железы. К числу последних новаций относятся соноэластография (СЭГ) и УЗИ с использованием эхоконтрастов (КУУЗИ). Несомненно, эти методики, хорошо зарекомендовавшие себя при выявлении патологических изменений печени, молочных желез, селезенки и других органов, могут внести существенный вклад в диагностику патологических изменений в щитовидной железе. Работы в этом направлении ведутся, но публикации в отечественной печати единичны и не позволяют в полной мере дать оценку возможностям соноэластографии и УЗИ с эхоконтрастами в рамках мультипараметрического УЗИ.

Основными задачами УЗИ при диагностике патологических изменений щитовидной железы являются: выявление изменений в структуре органа, в первую очередь очаговой патологии, оценка образования с позиции онкологической настороженности (вероятности РЩЖ) и формирование показания для цитологического исследования (ТАПБ). Это невозможно без оценки характерных признаков опухолей щитовидной железы.

В 2009 году на основе системы BI-RADS была создана система TIRADS, которая упорядочила ультразвуковые паттерны щитовидной железы по вероятности наличия той или иной патологии. Оригинальность решения породила желание специалистов во всем мире создавать свои системы, претендующие на исключительные диагностические возможности. В России такая система еще не создана, а отношение к существующим системам достаточно сдержанное ввиду их большого числа и отсутствия объективной информации об их преимуществах при различных вариантах патологии. Описательный характер публикаций, посвященных системам оценки вероятности РЩЖ, не дает возможность сформировать объективное мнение о системах, базирующихся на опциях мультипараметрического УЗИ.

Работы, анализирующие диагностическую ценность ультразвуковых признаков патологических изменений в щитовидной железе с позиции доказательной медицины, в отечественной научной литературе отсутствуют. Объективной информации об эффективности применения указанных систем врачами в первичном звене здравоохранения в нашей стране также нет, а это, несомненно, важно с позиции их практической значимости и внедрения в России.

Представленная работа Л.А.Тимофеевой содержит анализ существующих систем оценки ультразвуковых изображений щитовидной железы с позиции выявления РЩЖ, а также предлагает новые решения важной медико-социальной проблемы современной медицины – раннего выявления онкопатологии, что сегодня является одним из основных направлений отечественной медицины. Таким образом, работа

Л.А.Тимофеевой, посвященная оценке существующих и созданию новых технологий и решений в дифференциальной диагностике опухолей щитовидной железы, несомненно, актуальна.

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

Теоретические положения и выводы достаточно обоснованы. Обоснованность научных положений гарантирована большим фактическим материалом (подтвержден заключением комиссии по проверке первичной документации), корректностью критериев включения в исследование, выбранными современными и информативными инструментальными и статистическими методами, а также сравнением результатов с полученными ранее.

Все исследования выполнялись на оборудовании, имеющем сертификаты. Правомерность основных выводов и рекомендаций подтверждается актами внедрения результатов научных исследований. Основные положения работы основаны на отечественных и зарубежных научных публикациях последних лет, отражающих достижения методов лучевой диагностики, в первую очередь УЗИ, в диагностике и верификации опухолей щитовидной железы. Изложенный в работе материал не противоречит опубликованным ранее исследованиям, но отличается по финальным расчетам и заключениям, а также значительно дополняет и расширяет их.

Практические рекомендации сформированы на результатах, полученных в ходе выполнения исследования. Основной объем исследования (УЗИ) автор проводила самостоятельно. Результаты исследований всех пациентов подтверждены операционными и патоморфологическими данными.

Выводы конкретны, отвечают на поставленные задачи.

Результаты работы внедрены в работу органов здравоохранения Республик Татарстан и Чувашии. Фрагменты работы неоднократно представлялись на авторитетных форумах в России (Всероссийские национальные конгрессы лучевых диагностов и терапевтов и съезды Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине) и за рубежом.

Основные положения диссертации опубликованы в 76 печатных работах, в том числе в 16 статьях в рецензируемых изданиях из перечня ВАК РФ, 4 – в журналах, индексируемых в Scopus и рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 7 в зарубежных изданиях. Опубликовано 4 рецензированные монографии (две в соавторстве).

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации обеспечены использованием значительного числа наблюдений – 665 пациентов с новообразованиями щитовидной железы, и использованием современных методик исследования, сбора и обработки информации, современных методов статистического анализа. Поэтапная публикация статей, выступлений на медицинских форумах, логичность построения работы позволяют говорить о том, что представленные в работе данные являются достоверными.

Новизна исследования заключается в том, что впервые в России изучены особенности дифференциальной диагностики узловых новообразований щитовидной железы при применении мультипараметрического УЗИ, дополненного эластографией (компрессионной и сдвиговой волной) и УЗИ с использованием контрастов.

Также впервые с помощью современных методов статистики проведено сравнение различных систем оценки ультразвуковых изображений узловых образований щитовидной железы.

Автор создала принципиально новую систему диагностики новообразований щитовидной железы – TLA_RU (патент № 2018147796 от 29.12.2018 г.), новый алгоритм диагностики патологических изменений в щитовидной железе. Также она впервые выявила связь: 1) между параметрами КУУЗИ и уровнями экспрессии маркеров ангиогенеза; 2) между параметрами СЭГ и выраженностью структур, содержащих коллаген. Автор впервые для доказательства эффективности предлагаемой методики провела сравнительное изучение качества и результативности работы специалистов лучевой диагностики.

В рамках выполненного исследования автор оформила 3 заявки на изобретение, получила свидетельство о регистрации оригинальной базы данных и 4 свидетельства регистрации программы для ЭВМ.

Работа имеет большое значение для практической медицины. Результаты исследования могут быть использованы в работе научных и лечебно-профилактических учреждений страны различного профиля, в первую очередь тех, которые занимаются первичной диагностикой и оказывают помощь больным с патологией щитовидной железы, а также при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами на кафедрах медицинских вузов. Работа имеет важное значение для специалистов лучевой диагностики, онкологов, хирургов и эндокринологов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость диссертационной работы состоит в том, что автор разработала математическую модель системы стратификации риска РЩЖ, принципиально отличающуюся от ранее предложенных, которая имеет характеристики теста с отличным качеством.

Проведенный автором анализ существующих систем оценки ультразвуковых изображений щитовидной железы с использованием современного статистического аппарата является важным практическим

вкладом в развитие программно-алгоритмического обеспечения научных исследований в медицине.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты работы могут быть рекомендованы для использования в практической деятельности диагностических центров, эндокринологических, хирургических и онкологических стационаров и лечебно-профилактических учреждений, занимающихся диагностикой и лечением больных с новообразованиями щитовидной железы, а также в учебном процессе на кафедрах медицинских вузов.

Оценка содержания и оформления диссертации, ее завершенности

Диссертация изложена на 342 страницах машинописного текста. Она состоит из введения и 8 глав, в том числе обзора литературы, главы «Материалы и методы», глав, отражающих результаты собственного исследования (главы 3-8), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы содержит 370 источников, из них 135 работ отечественных и 235 зарубежных авторов. Работа хорошо иллюстрирована, содержит 76 таблиц и 148 рисунков и диаграмм.

Введение. Изложение материала в диссертации четкое, логичное. Во введении автор доказывает актуальность работы. Цель и задачи исследования сформулированы конкретно и четко. Целью работы является создание оригинального алгоритма диагностики и лечения пациентов с узловыми новообразованиями щитовидной железы, ориентированного на персонификацию решения, базирующегося в первую очередь на фундаментальных, новаторских и перспективных технологиях ультразвуковой диагностики. Задачи соответствуют уровню диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. По формулировке цели, задач, положений, выносимых на защиту, замечаний нет.

Глава 1 – «Обзор литературы» написана на основании фактического материала, изложенного в 370 источниках (135 отечественных и 235 – зарубежных публикаций), и его анализа. В обзоре достаточно широко представлены современные аспекты ультразвуковой диагностики патологических изменений в щитовидной железе.

Обзор структурирован, наиболее важная часть его, касающаяся ультразвуковых систем раскрыта полностью, четко. В обзоре соискатель приводит литературные данные, касающиеся мультипараметрического УЗИ, соноэластографии, УЗИ с использованием эхоконтрастов. На 21 странице автор упоминает о других методах лучевой диагностики, но не рассматривает когда их надо применять. Раздел с анализом стратификационных систем представляет особый интерес, так как именно в создании унифицированного подхода автор видит вариант стандартизации решений при УЗИ щитовидной железы.

Несомненно, каждая из систем имеет свои сильные и слабые стороны, но уже из обзора становится понятным отношение автора к ним: ей больше импонируют системы со статистическим обоснованием, более критично автор относится к эмпирическим вариантам. Обзор значителен по объему (36 страниц), но в рамках докторской диссертации это не кажется недостатком.

Во второй главе «Общая характеристика контингента обследованных больных. Использованные методы диагностики и лечения» представлены статистические характеристики клинического материала, послужившего основой для работы, в первую очередь для многомерного математического моделирования. Раздел, посвященный контингенту больных не вызывает вопросов, так как клинический материал представлен не только в тексте, но и в таблицах.

Основанием для работы стала уникальная база данных больных, зарегистрированная в Роспатенте, что подтверждает реальность исходных данных с морфологической верификацией.

В разделе, посвященном методикам исследования, автор приводит техники основных клинических и инструментальных методик обследования.

Автор наглядно демонстрирует варианты оценки ультразвуковых изображений щитовидной железы по системе TIRADS. Также приводится описание методик компрессионной СЭГ и ARFI (сдвиговой волны). Описание методик ИГХ для обоснования применения СЭГ и КУУЗИ является уместным, так как делает более понятной мотивацию включения данного исследования в работу.

Наиболее сильной стороной работы является статистический анализ, ему посвящен последний раздел главы.

В качестве заключения по этой главе можно сказать, что автор использовала современные и информативные методы исследования (УЗИ и лабораторные), которые ранее были применены многими исследователями, что доказывает их объективность. При описании методов статистического анализа автор показала, что планирует выполнить исследование согласно требованиям современной доказательной медицины с использованием современных методик статистики.

Третья глава «Анализ систем оценки ультразвуковых изображений узловой патологии щитовидной железы» наиболее значимая и большая по объему (52 страницы) начинается с ключевого вопроса – с оценки ультразвуковых признаков, применяемых при диагностике РЩЖ. По итогам ретроспективного исследования автор не только выявила наиболее значимые признаки, но и смогла доказать, что наиболее перспективным ранжированием признаков является альтернатива «добро-зло».

Также интересным видится подход автора к оценке существующих систем оценки ультразвуковых изображений щитовидной железы с позиции современной медицинской статистики, а не с позиции личностных «эмпирических» оценок. Это является сильной стороной работы. Автор пришла к выводу, что наиболее удачной является южнокорейская система TIRADS K.

Математический анализ, посвященный сопоставлению систем, выявлению их сильных и слабых сторон, показал, что они обладают

различным диагностическим ресурсом. Так при наиболее высокой чувствительности латиноамериканская система TI-RADS (91,04%) имеет среднюю специфичность (91,41%), корейская TI-RADS К при высокой специфичности (97,85%) имеет низкую чувствительность (82,09%). Системы предлагаемые эндокринологами обладают высокой чувствительностью, предлагаемые лучевыми диагностами - более высокой специфичностью. По мнению автора, оптимальной является американская система ACR-TIRADS, в которой эти показатели сбалансированы.

Автор при анализе систем TIRADS приводит данные информативности, но не приводит сравнительные данные гипо- и гипердиагностики рака щитовидной железы по каждой системе. Результаты этих показателей приведенные в диаграмме наглядно показали бы преимущества и недостатки систем.

Глава 4 «Обоснование оригинальной модели стратификации риска рака щитовидной железы по ультразвуковому изображению» является ключевой, в ней демонстрируется не только умение автора анализировать имеющуюся научную информацию, но и способность к оригинальным решениям, позволяющим создавать модели достойные Патентов РФ.

По итогам проведенной сравнительной оценки TIRADS и других систем, выявив их общие ключевые моменты, а также установив их «слабые» места, соискатель предложила свою модель оценки ультразвуковых изображений узловой патологии ЩЖ – TLA-RU. Система ориентирована на отбор пациентов для цитологического исследования, а не на установление предварительного диагноза, что значительно упрощает ее. Ранжирование новообразований осуществляется по двум основным вариантам нозологии: злокачественная и доброкачественная. Используя математические расчеты, на основании показателей базы данных автор сумела по аналогии с оценкой уже существующих систем рассчитать свою систему на основании заданных параметров. Прототип (система TLA RU1) оказался удачным (чувствительность – 87,5%, специфичность – 95,7%), что позволило на его базе

создать систему TLA_RU. Сравнительный анализ TLA_RU с системами оценок УЗИ, используемыми в мире, показал, что предлагаемая модель имеет высокие показатели при верификации РЩЖ, близкие ACR-TIRADS (чувствительность – 89,6%, специфичность – 96,3%) и TIRADS К (чувствительность – 82,3%, специфичность – 96,8%).

В главе 5 «Экспертная оценка использования системы TLA_RU при диагностике узловой патологии щитовидной железы» автор дает описание исследования, которое скорее относится к сфере медицинской психологии. В ней соискатель анализирует влияние внедрения TIRADS и TLA_RU в работу врачей первичного звена. На основании сравнительного анализа Л.А. Тимофеева пришла к заключению, что использование TIRADS и TLA_RU специалистами УЗИ повысило согласованность ответов, снизило число расхождений по наиболее важным признакам.

Автор в этой главе сравнивает результаты оценки исследования различными врачами, однако не приводит совпадение с заключительным диагнозом, сколько было совпадений и расхождений с заключительным диагнозом при доброкачественных и злокачественных новообразованиях.

Интерес представляет **глава 6** «Возможности ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике узловых заболеваний щитовидной железы». Она посвящена оценке возможностей соноэластографии в диагностике новообразований щитовидной железы. Использование СЭГ при дифференцировании изменений щитовидной железы еще в стадии доработки. Несомненно, дифференциальная диагностика новообразований щитовидной железы без применения соноэластографии сегодня видится недостаточной, так как СЭГ дает дополнительную информацию к В-режиму и доплеровскому исследованию. Вместе с тем, автор сумела доказать, что изолированная оценка СЭГ имеет значительное число недостатков. ROC-анализ показал, что КЭГ и ARFI без учета данных В-режима являются тестом с хорошим качеством, но их показатели диагностической эффективности хуже (чувствительность 91,6%, специфичность 88,8%), чем у TIRADS и TLA_RU.

Использование автором данных морфологического исследования (ИГХ) не только сделало работу более убедительной, но и украсило ее. Также это показало нетрадиционный подход автора к освящению проблемы и хорошее знание фундаментальных дисциплин. Хотя факт, что для папиллярного РЩЖ характерна высокая жесткость, не является новым, идея связать ее с показателями СЭГ, несомненно, указывает на творческий подход автора к исследованию.

Глава 7 «Возможности ультразвукового исследования с использованием контрастных препаратов в диагностике заболеваний щитовидной железы» посвящена оценке возможностей УЗИ с использованием эхоконтрастов в дифференциальной диагностике патологии щитовидной железы. Используя новую технологию, автор отметила как положительные, так и негативные аспекты, в частности невысокие диагностические значения количественных параметров: ТТР (максимальное накопление ЭКП в очаге с момента введения), PI (максимальная интенсивность накопления) и DT/2 (время двукратного снижения накопления). Тем самым автор подчеркнула, что оценка данных КУУЗИ должна строиться на комплексном анализе мультипараметрического УЗИ в целом.

По аналогии с главой 6 автор попыталась сопоставить результаты применения КУУЗИ с интенсивностью экспрессии маркеров ангиогенеза. Автору удалось установить, что морфологические характеристики, отражающие развитие сосудистой сети в опухолях (CD31 и VEGF) имеют корреляцию с показателями КУУЗИ. В заключении к главе (стр. 252) автор указывает, что отсутствует прямая зависимость между параметрами васкуляризации аденом и рака щитовидной железы в доплеровском режиме и КУУЗИ, особенностями сосудистых структур и морфологической формой опухолей.

В главе 8 «Диагностический алгоритм узловой патологии щитовидной железы на основе мультипараметрического ультразвукового исследования» автор представляет итог работы, целью которой было «создание оригинального алгоритма диагностики и лечения пациентов с узловыми

новообразованиями щитовидной железы, ориентированного на персонафикацию решения, базирующегося в первую очередь на фундаментальных, новаторских и перспективных технологиях ультразвуковой диагностики». Представленный алгоритм отличается своей четкостью, использованием всего арсенала методик мультипараметрического УЗИ, охватывает различные варианты патологических изменений щитовидной железы. Представленное графическое изображение алгоритма позволяет лучше понять ход мысли автора и порядок принятия решений.

С большинством выкладок автора можно согласиться. Однако на стр. 258 автор указывает, что «СЭГ гармонично вписывается в структуру системы TLA RU (стратификация риска РЦЖ), превышая чувствительность и специфичность исследования в В-режиме» и через абзац пишет, что «введение СЭГ в алгоритм диагностики узловой патологии ЩЖ: при всей позитивности имеет сложности, особенно при обследовании пациентов с фолликулярными опухолями ЩЖ».

В заключении объединены наиболее важные результаты и новаторские решения исследования, проводится анализ и обсуждение наиболее существенных положений, вытекающих из содержания диссертации. В заключении приводятся обобщенные результаты и выводы, свидетельствующие о завершенности проведенного исследования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Достоинствами работы являются: 1. Проведенные исследования убедительно доказали эффективность применения ультразвуковых систем стратификации риска РЦЖ. 2. В работе представлена оригинальная модель системы, которая может быть взята за основу создания национальной системы. 3. Работа логично построена и грамотно изложена. 4. Диссертация хорошо оформлена и проиллюстрирована, что позволяет дополнительно убедиться в достоверности полученных результатов.

Замечания: принципиальных замечаний по диссертации нет. Часть результатов, касающихся соноэластографии и УЗИ с использованием

контрастов, спорна. Диссертация написана грамотным русским языком, а имеющиеся грамматические и стилистические ошибки не влияют на восприятие работы. Но в ряде разделов стиль изложения усложнён и перегружен большим количеством математических и статистических терминов, что требует соответствующей подготовки и затрудняет восприятие. Сделанные замечания не умаляют качество проведенных исследований в целом и не влияют на основные теоретические и практические результаты диссертации.

Все это позволяет утверждать, что диссертация Л.А. Тимофеевой выполнена на высоком теоретическом и методологическом уровне, соответствует поставленным в начале работы цели и задачам. Выводы обоснованы, хорошо аргументированы, объективно отражают основные результаты исследования. Рекомендации имеют выраженную практическую направленность, ориентированы на специалистов практического здравоохранения.

Содержание автореферата в полной мере соответствует содержанию диссертации.

Заключение

Диссертация Тимофеевой Любови Анатольевны «Дифференциальная диагностика узловых новообразований щитовидной железы: мультипараметрическое ультразвуковое исследование в парадигме стратификационных рисков» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной проблемы по дифференциальной диагностике новообразований щитовидной железы, имеющей важное социально-экономическое и хозяйственное значение.

По актуальности, новизне, практической значимости и объему проведенных исследований работа Тимофеевой Л.А. полностью

соответствует требованиям п. 9, «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, в редакции постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, № 748 от 02.08.2016, а ее автор заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Официальный оппонент

заведующая отделением – врач

ультразвуковой диагностики

отделения ультразвуковой диагностики

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Синюкова Г.Т.

Подпись профессора Синюковой Галины Тимофеевны заверяю.

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России,

кандидат медицинских наук



Кубасова И.Ю.

Адрес: 115478 г.Москва, Каширское шоссе, д.24

E-mail: profsinukova@mail.ru

« 24 » декабря 2019г.