

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Митиной Ларисы Анатольевны, ведущего научного сотрудника отделения ультразвуковой диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена - филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Пеняевой Эллы Игоревны на тему «Контраст-усиленное ультразвуковое исследование при опухолевых поражениях печени» по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

### Актуальность темы исследования

Точность и своевременность диагностики опухолевого поражения печени остаются актуальными задачами методов лучевой визуализации в онкологии, несмотря на значительный прогресс и совершенствование диагностической техники. Благодаря широкому внедрению ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости в клиническую практику и в программы диспансеризации населения, количество случайно выявленных бессимптомных образований печени растет, однако проведение дифференциальной диагностики выявленных образований только с помощью УЗИ невозможно. Кроме того, отмечается рост заболеваемости первичными злокачественными опухолями печени, которые, как правило, диагностируются на поздних стадиях заболевания. Дифференциальная диагностика различных злокачественных и доброкачественных опухолей печени методами лучевой визуализации основана на оценке особенностей их васкуляризации, благодаря чему магнитно-резонансная (МРТ) и рентгеновская компьютерная томография (РКТ) с контрастным усилением являются методами выбора. Широкое внедрение РКТ ведет к росту дозовой нагрузки на население, а также сопровождается риском развития контраст-индуцированной нефропатии, и других побочных реакций, связанных с применением йодсодержащих контрастных препаратов. МРТ также имеет ряд ограничений к применению. Поэтому внедрение в клиническую практику альтернативных точных и доступных методов дифференциальной диагностики опухолей печени представляет научно-практический интерес. Применение ультразвуковых контрастных препаратов (УЗКП) позволяет преодолеть ограничения УЗИ в диагностике опухолей печени, что в сочетании с доступностью, быстротой и возможностью выполнения исследования в режиме реального времени создает условия для широкого внедрения методики в повседневную практику. На территории России ультразвуковые исследования с контрастным усилением долгое время не выполнялись, что связано с отсутствием регистрации современных УЗКП в РФ до 2014 года. В отечественной литературе вопрос дифференциальной диагностики опухолевых образований печени с

использованием контраст-усиленного ультразвукового исследования освящен недостаточно широко, большинство работ в мировой литературе оценивают только возможности анализа качественных параметров, а возможности количественных параметров КУ-УЗИ оценены в единичных работах, результаты которых противоречивы и не систематизированы. Использование ультразвукового контраста при обследовании пациентов с опухолевыми образованиями печени, разработка дополнительных критериев, направленных на повышение точности исследования в случаях нетипичного контрастирования опухолей печени представляет собой актуальную проблему. Важно определить место контраст-усиленного исследования в алгоритме дифференциальной диагностики

### **Степень научной новизны результатов исследования**

Научная новизна не вызывает сомнений, т.к. впервые в России на большом клиническом материале оценены возможности контраст-усиленного ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике различных доброкачественных и злокачественных опухолей печени, в том числе и метастазов. Данная диссертационная работа является первым исследованием, в котором путем анализа из целого ряда количественных параметров контрастного усиления выделены наиболее информативные для дифференциальной диагностики опухолей печени. В работе определены пороговые значения количественных показателей, оценены их диагностические возможности. Это позволило повысить точность контраст-усиленного ультразвукового исследования, особенно в случае нетипично накапливающих опухолевых образований печени. Автором разработан пошаговый диагностический алгоритм применения количественных параметров контраст-усиленного ультразвукового исследования при опухолевых поражениях печени.

### **Практическая значимость полученных результатов и внедрение в практику**

Практическая значимость диссертационной работы Пеняевой Э.И. заключается в разработке оптимального алгоритма выполнения контраст-усиленного ультразвукового исследования с поэтапным анализом качественных и количественных параметров у пациентов с опухолевым поражением печени. Доказана высокая информативность использования ультразвукового контраста в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей печени, а также эффективность метода в уточнении морфологической структуры опухоли при выявлении определенных специфичных признаков. Разработаны дополнительные дифференциально-диагностические критерии, основанные на оценке количественных параметров (параметров кривой «время-интенсивность»), определены их пороговые значения и диагностические возможности, что повышает возможности использования ультразвукового контраста в дифференциальной диагностике

нетипично контрастируемых опухолей печени, создан пошаговый диагностический алгоритм. Доказано, что применение контрастов повышает чувствительность УЗИ в выявлении метастатического поражения печени, результаты которого сопоставимы с данными РКТ с контрастным усилением. Определена оптимальная для исследования дозировка ультразвукового контраста в зависимости от состояния паренхимы печени и класса используемой аппаратуры. Результаты диссертационной работы Пеняевой Э.И. могут использоваться в практической деятельности врачей визуальной диагностики, онкологов, гастроэнтерологов, что позволит сократить количество процедур с воздействием ионизирующего излучения и применения йодсодержащих контрастных препаратов, проводить дифференциальную диагностику опухолевого поражения печени в группах пациентов с противопоказаниями к проведению РКТ и МРТ, сократить временной интервал от момента выявления образования печени до получения заключения о его типе, проводить динамическое наблюдение.

Выводы и предложенные автором практические рекомендации внедрены в деятельность ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль» и ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского».

#### **Достоверность полученных результатов, выводов практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Работа основана на анализе результатов ретроспективного и проспективного сопоставления данных контраст-усиленного ультразвукового исследования и комплексного обследования 114 опухолевых образований печени у 105 пациентов, из которых диагноз гистологически подтвержден в 93,4% случаях злокачественных и 32,4% случаях доброкачественных опухолей печени, в остальных случаях окончательный диагноз основан на данных МСКТ или МРТ с контрастным усилением и результатах динамического наблюдения в течение не менее 2 лет. Дизайн исследования понятен, логически выстроен, отражает пути решения поставленных задач. Для статистической оценки полученных результатов автор использует современные методы статистической обработки данных. Статистическая достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, т.к. проведена согласно принципам доказательной медицины с использованием программ Statistica (версия 12.5) и MedCalc (версия 15.8). Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на ведущих съездах и конференциях специалистов лучевой диагностики последних лет (VII Съезде Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (2015), Научно-практической конференции «Редкие наблюдения и ошибки инструментальной диагностики» (2017), XII Всероссийском национальном конгрессе лучевых

диагностов и терапевтов «Радиология-2018», I Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия», II Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия», VIII Съезде Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) (с международным участием).

Результаты научно-квалификационной работы, сформулированные выводы, положения, практические рекомендации не вызывают сомнений, обоснованы, аргументированы, имеют научное и практическое значение.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа написана в классическом стиле, изложена на 129 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы и приложения. Работа содержит 48 рисунков и 29 таблиц. Структура диссертации соответствует принятым стандартам.

**Введение.** В данном разделе автор лаконично обосновывает актуальность темы исследования, описывает степень ее разработанности, четко формулирует цель и задачи диссертационного исследования, положения, выносимые на защиту, научную новизну, практическую и теоретическую значимость работы, данные о степени достоверности и апробации результатов, о внедрении результатов работы в практику и личном вкладе автора.

**Глава I. Обзор литературы.** Обзор литературы основан на использовании достаточного количества отечественных и зарубежных публикаций. В данной главе автор приводит классификацию опухолей печени ВОЗ (2019), данные о этиологии и распространенности опухолей печени, подробно описывает виды и частоту встречаемости различных типов опухолей печени в популяции, подробно в соответствующих подглавах описывает возможности и ограничения как традиционного ультразвукового исследования, так и других современных методов визуальной диагностики различных типов опухолей печени, анализирует данные мировой литературы по применению контраст-усиленного ультразвукового исследования и его место в дифференциальной диагностике опухолей печени, акцентируя внимание на существующих ограничениях метода. Глава структурирована и изложена литературным языком.

**Глава II. Материалы и методы исследования.** Во второй главе автор дает подробную характеристику наблюдений, включенных в исследование, в зависимости от возраста, пола пациента, размера опухолей как в целом, так и по подгруппам, соответствующим типам опухолей, приводит критерии исключения пациентов из исследования. Клинический материал

представлен наиболее часто встречаемыми опухолями печени (гепатоцеллюлярными карциномами, метастатическим раком печени, холангиокарциномами, гемангиомами, фокальной нодулярной гиперплазией, гепатоцеллюлярными аденомами), а также кистами печени. В каждой из групп образований подробно расписаны и проиллюстрированы эхограммами выявленные ультразвуковые признаки, приведены методы их верификации, Автор подробно описывает методику проведения каждого из этапов исследования, что отражено в соответствующих подглавах. Дизайн исследования понятен, приведен подробно, соответственно каждому этапу исследования.

**Глава III. Результаты исследования.** В данной главе автор в 4 подглавах представляет результаты, полученные при анализе каждого из проведенных этапов КУ-УЗИ и обсуждение результатов.

Первая подглава посвящена оценке качественных параметров КУ-УЗИ при различных типах опухолей печени. Полученные результаты описаны очень подробно с указанием как абсолютных, так и относительных значений частот выявления анализируемых признаков, в таблицах приведены результаты множественных сравнений разных типов опухолей. Автором доказана высокая диагностическая точность метода в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей с использованием критерия «вымывание УЗКП» в позднюю сосудистую фазу, доказана высокая диагностическая информативность характера вымывания УЗКП в портальную и позднюю фазы в дифференциальной диагностике в группе злокачественных опухолей. Выделены дополнительные диагностические критерии для различных типов опухолей печени, оценена диагностическая информативность каждого из них. Констатированы ограничения возможностей КУ-УЗИ при отсутствии типичных признаков контрастирования. Работа наглядно иллюстрирована эхограммами контрастирования соответствующих опухолей во все фазы контрастного усиления. Подглаву завершает клиническое наблюдение эффективности применения контраст-усиленного ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике впервые выявленных опухолевых поражений печени.

Вторая подглава посвящена оценке количественных параметров, описательные статистики для которых представлены в таблицах, с указанием медианы, стандартного отклонения, среднего значения, минимального и максимального значений, 5-75-го перцентилей, 10-90-го перцентилей. Выделены наиболее информативные количественные параметры, определены их пороговые значения и показатели их диагностической точности, результаты проиллюстрированы ROC-кривыми. На основе полученных данных создан пошаговый диагностический алгоритм.

Третья подглава посвящена оценке согласованности данных УЗИ, КУ-УЗИ и РКТ с контрастным усилением в выявлении метастазов в печени. Автором проделана большая работа по сопоставлению данных различных методов диагностики, результаты представлены для всех очагов и с разбивкой на подгруппы, соответственно размеру, как в виде абсолютных значений, так и в виде коэффициентов межисследовательской согласованности. Автором доказаны ограниченные возможности традиционного УЗИ в выявлении субсантиметровых образований печени, и доказано, что применение УЗКП, повышает чувствительность УЗИ в диагностике метастазов в печени.

В обсуждении автор сопоставляет полученные по схожим параметрам и характеристикам результаты с данными литературы, анализирует причины возможных расхождений

В **заключении** кратко изложены результаты проведенной научно-исследовательской работы, позволяющие решить поставленные задачи. Изложенный материал убедителен, заключения обоснованы и логичны.

**Выводы и практические рекомендации** изложены логично, обоснованы, вытекают из содержания исследования, поставленных задач и соответствуют цели исследования.

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, полностью отражающих содержание диссертации, в том числе 4 работы в рецензируемых научных медицинских изданиях, рекомендуемых ВАК.

#### **Соответствие автореферата диссертации основным положениям диссертации**

Автореферат структурирован, полностью отражает этапы научного исследования, в должной мере содержит результаты исследования, соответствует принятым стандартам.

Резюмируя, можно заключить, что представленная диссертация является завершенным научным трудом. Принципиальных замечаний по работе нет.

Совместных работ с соискателем не имею.

#### **Заключение**

Диссертационная работа Пеняевой Эллы Игоревны на тему «Контраст-усиленное ультразвуковое исследование при опухолевых поражениях печени» по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена актуальная научная задача повышения диагностической точности ультразвукового исследования в выявлении и дифференциальной диагностике опухолевого поражения печени.

Актуальность темы, объем клинического материала, новизна полученных результатов, а также практическая значимость работы соответствуют требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства

Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 2 августа 2016 года № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор - Пеняева Элла Игоревна достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент,  
Ведущий научный сотрудник  
отделения ультразвуковой диагностики  
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал  
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России  
д.м.н.

Л.А. Митина

Подпись д.м.н. Л.А. Митиной «заверяю»:



Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Е.П. Жарова

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Адрес: Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 3.  
Телефон: 7 (495) 150-11-22. E-mail: contact@nmicr.ru.

«19» августа 2021