

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующего кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Авдеева Сергея Николаевича на диссертационную работу Сивокозова Ильи Владимировича «Эндобронхиальная ультрасонография в комплексной диагностике заболеваний средостения и легких», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология.

Актуальность избранной темы исследования

Проблема дифференциальной диагностики патологии средостения и легких является крайне актуальной в современной пульмонологии, торакальной хирургии, а также клинической онкологии. Число пациентов с патологическими изменениями в грудной полости, выявляемыми при лучевых методах обследования неуклонно возрастает. В то же время, в большинстве случаев, установление генеза выявленных по результатам лучевой и функциональной диагностики изменений в легких и средостении невозможно без получения цитоморфологического, а в ряде случаев – и культурального материала из патологического очага.

В течение многих лет предпочтительным способом установления диагноза у этой группы пациентов являлось диагностическое хирургическое вмешательство. Тем не менее, столь «агрессивный», во всех смыслах, диагностический подход сопряжен с рядом ограничений – в первую очередь, значимых рисков развития осложнений, а в ряде ситуаций – и ухудшения состояния пациента вследствие прогрессирования заболевания. Альтернативой хирургическим методам в последние годы все чаще выступает малоинвазивная верификация диагноза, в первую очередь – с применением бронхоскопических биопсий. В то же время, выбор стратегии верификации диагноза для каждого конкретного пациента является весьма сложным для клинициста, бронхолога и торакального хирурга.

Именно проблеме разработки как новых подходов к диагностике патологии средостения и легких, равно и обоснованности выбранной тактики верификации диагноза, и посвящена представленная диссертационная работа, свидетельствуя об актуальности выбранной автором темы исследования.

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

В представленной диссертации автором четко сформулирована цель и последовательно решены задачи научного исследования. Отраженные в диссертации научные положения, а также результаты обоснованы и базируются на использованных в ходе работы современных клиничко-функциональных, лучевых, инструментальных (в первую очередь эндоскопических), молекулярно-генетических и культуральных методах исследования. Полученные выводы полностью обоснованы и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации носят структурированный характер, имеют важное клиническое значение в диагностике патологии средостения и легочной паренхимы, позволяя клиницисту-пульмонологу, эндоскописту-бронхологу и торакальному хирургу сформулировать наиболее приемлемую стратегию верификации диагноза в каждом конкретном случае.

Автором использован современные методологические подходы к формированию дизайна и выполнению исследования. Диссертация основана на очень большом объеме накопленного автором клинического материала в ходе крупномасштабного (свыше 900 пациентов) одноцентрового проспективного нерандомизированного исследования в параллельных группах. При сравнении информативности разных видов бронхобиопсий автором использован перекрестный дизайн исследования, тем самым обеспечивая полную сопоставимость анализируемых выборок и устраняя необходимость формирования отдельной группы контроля и снижая предвзятость (bias) при формировании выборки пациентов.

Все полученные данные систематизированы и представлены в виде таблиц, диаграмм и рисунков. Автором применен корректный перечень методов как статистического, так и фармакоэкономического анализа, тем самым позволив достоверно доказать (или же опровергнуть) ряд изначальных гипотез.

Широта представления результатов исследования (выступления на 18 международных и 30 национальных конгрессах и конференциях с международным участием, 38 публикаций, в том числе в ведущих мировых журналах респираторного профиля) также свидетельствует об обоснованности положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертации.

Достоверность и научная новизна

В ходе выполненного автором исследования сформулирован ряд значимых в научном плане положений и выводов относительно различных аспектов применения как классических бронхобиопсий, так и эндобронхиальной ультрасонографии при различных рентгенологических синдромах патологии органов грудной клетки. Достоверность полученных автором результатов и их научная новизна не вызывают сомнений.

Так, автором впервые оценена диагностическая значимость биопсий, выполняемых под контролем эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике изолированной/сочетанной с легочной диссеминацией аденопатии средостения, образований средостения, а также периферических образований легких, в том числе – с применением тонких одноразовых криозондов диаметром 1,1 мм.

В ходе выполнения диссертационного исследования впервые в мире определены оптимальные комбинации технологических параметров выполнения биопсий средостения под контролем эндобронхиальной ультрасонографии с учетом применяемого инструментария и характера обработки биоптатов, в том числе для молекулярно-генетической и микробиологической верификации туберкулеза.

Также впервые в мировой практике автором доказана не только сама возможность выполнения ультразвукового контрастного усиления в ходе эндобронхиальной ультрасонографии, но и безопасность данной методики. Оценено предсказательное значение результатов эндобронхиальной соноэластографии при патологии средостения и легких, доказано влияние данной методики на результативность биопсий.

Представленная к защите диссертация является первым в отечественной пульмонологической практике исследованием, в рамках которого проведен полноценный фармакоэкономический анализ значения эндобронхиальной ультрасонографии с применением метода «затраты-эффективность» с построением «дерева решений», оценкой прямых и непрямых медицинских, а также немедицинских затрат при разных стратегиях верификации диагноза.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики

В ходе выполненного автором исследования доказана высокая информативность биопсий средостения и легкого под контролем эндобронхиальной ультрасонографии. Определены клинико-анамнестические и технологические факторы, влияющих на информативность методики.

По результатам проведенного фармакоэкономического анализа определены сценарии диагностики, дающие экономическое обоснование эндобронхиальной ультрасонографии, классических бронхобиопсий и хирургических методов при разных рентген-синдромах, а также предполагаемом диагнозе. Оценена чувствительность, специфичность, общая точность паттернов соноэластографии в ходе эндобронхиальной ультрасонографии для предварительной оценки генеза аденопатии средостения.

Весьма значимыми являются результаты данного исследования для практической медицины. На основании результатов исследования, автором сформулирован ряд диагностических алгоритмов при различной патологии средостения и легких. Независимо от рентгенологического синдрома,

ключевое значение для определения стратегии диагностики имеет изначальная оценка вероятности наличия у пациента той или иной группы заболеваний – лимфомы при аденопатиях и образованиях средостения, фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких при сочетании аденопатии и легочной диссеминации, либо злокачественного поражения при периферических образованиях легких. Именно на этом этапе, по мнению автора, клиницист и бронхолог должны сделать выбор между быстрой, агрессивной и весьма дорогостоящей верификацией диагноза, и наоборот – менее агрессивной, но и более длительной стратегией диагностики.

Отдельно стоит отметить, что разработанные автором в ходе исследования и представленные в приложении «древа решений» не только не исключают классические бронхобиопсии в диагностике разнообразной бронхолегочной патологии, но и наоборот, в некоторых ситуациях отдают им предпочтение перед высокотехнологичными способами верификации диагноза, позволяя оптимизировать диагностические процедуры у пациентов в зависимости от уровня оснащения и опыта оператора.

Отраженные в исследовании рекомендации внедрены в практику отделений эндоскопии существенного числа клиник нашей страны.

Оценка содержания диссертации

Диссертация представлена в академичном стиле на 326 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, содержит пять глав собственных исследований, а также заключение, выводы, практические рекомендации, указатель литературы и одно приложение. Материал диссертации хорошо проиллюстрирован (текст содержит 122 рисунка и восемь клинических примеров). В перечне литературных источников диссертации – 74 отечественных и 183 иностранных.

Введение содержит обоснование актуальности темы выбранного исследования, степень разработанности проблемы, его цель и задачи. Также

вводная часть содержит информацию о личном вкладе автора, научных публикациях по теме выполненной работы.

Первая глава (обзор литературы) сформулирована на основании 257 литературных источников, в том числе 74 отечественных и 183 зарубежных. Обзор литературы всесторонне отражает возможности и ограничения современных методов диагностики разнообразной патологии средостения и легких. Завершает главу закономерный вывод автора о потребности в совершенствовании подходов к данной проблеме, тем самым подчеркивая актуальность цели и задач исследования.

Вторая глава посвящена материалам и методам проведенного исследования, в ней раскрыты как дизайн, так и общая его структура. Представлены сравнительные данные групп пациентов, включенных в исследование в зависимости от ведущего рентгенологического синдрома, включая и клиническую симптоматику пациентов. Описаны критерии включения и невключения пациентов в исследование. Весьма подробно раскрыты применённые в ходе выполнения диссертационной работы клинико-инструментальные, функциональные и лабораторные методы.

Третья глава открывает раздел диссертации, посвященный результатам собственных исследований. Она посвящена сопоставлению результатов эндобронхиальной ультрасонографии (ЭБУС) и альтернативных ей классических бронхобиопсий у пациентов с изолированной/сочетанной с лёгочной диссеминацией аденопатией средостения. Отмечено, что несмотря на отсутствие определенного диагноза и этиологии аденопатии, в 12,4% наблюдений была назначена антибактериальная или кортикостероидная терапия *ex juvantibus*. Вместе с тем, изначальная попытка верификации процесса была предпринята лишь у 11% пациентов, в трети случаев путем выполнения лишь обзорной бронхоскопии без биопсий, на втором месте по частоте применения располагалась эндосонография с пункцией средостения. С точки зрения клинических проявлений, изолированная аденопатия средостения в 39% случаев протекала бессимптомно, и проявлялась

преимущественно астенией (37%) и непродуктивным кашлем (32%), при этом значимые обструктивные нарушения по результатам спирометрии имели место лишь у 6% пациентов. Степень выявленной аденопатии средостения (преимущественного распространенного характера) по данным лучевых методов достигала 21 и 25 мм по малой и большой оси, соответственно. При обследовании в условиях ЦНИИТ, в 83% случаев предварительный диагноз формулировался по-прежнему как аденопатия средостения неясного генеза.

Эффективность биопсий под контролем ЭБУС в целом составила 82%. В структуре верифицированных заболеваний при изолированной аденопатии средостения преобладали доброкачественные состояния (88%), в первую очередь – саркоидоз (70%), а при сочетании аденопатии с легочной диссеминацией доля саркоидоза составляла 91%. Итоговая же эффективность ЭБУС оказалась достоверно выше, чем любого из вариантов альтернативных бронхобиопсий, за исключением методики ригидной игловой пункции (pТИП).

Четвертая глава посвящена оценке результативности ЭБУС и альтернативах ей методик у пациентов с образованиями легкого и средостения. Отмечено, что длительность выявленных изменений до момента верификации диагноза оставляла около полугода. Вместе с тем, несмотря на отсутствие верификации диагноза, почти в трети наблюдений (28%) была назначена пробная антибактериальная терапия. Изначальная попытка верификации образований легкого была предпринята у 58% пациентов, в 13% из которых была выполнена только обзорная бронхоскопия без какой-либо биопсий, а в половине случаев была использована методика ТББЛ. Большинство пациентов (88%) при образованиях легкого или средостения имели отягощенный коморбидный фон, в первую очередь – артериальную гипертензию (76% выборки), при этом значимый онкоанамнез отмечался у каждого пятого пациента. Доля активных курильщиков была высока, и составляла 40%. С точки зрения клинических проявлений, периферические образования легкого лишь в 9% случаев протекали

бессимптомно, и преимущественно имели демонстративную клиническую картину, проявляясь одышкой разной степени выраженности (87%), астенией (82%) и непродуктивным кашлем (81%). Размер образований средостения (преимущественно в бифуркационной области) по данным лучевых методов достигал 28 и 34 мм по малой и большой оси, соответственно, а образований легких - 30 и 35 мм, соответственно.

Эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии при образованиях средостения составила 72%, а при образованиях легких – 82%. В структуре верифицированных заболеваний при образованиях средостения или легкого преобладали злокачественные состояния (85% и 93% выборки, соответственно). В то же время, значимость ЭБУС при первичной диагностике лимфом не превышала 67%, и лишь 20% пациентов при успешной первичной биопсии смогли избежать инвазивной хирургической диагностики.

Пятая глава посвящена оценке потенциальных факторов, влияющих на результативность методики ЭБУС, объем проанализированной выборки пациентов – 881, объем серий биопсий, подвергнутых анализу – 2912.

Автором доказано, что количество серий пункций из одного лимфоузла средостения значимо влияло на результативность процедуры: переход от одной к двум и трем сериям биопсий сопровождался возрастанием информативности с менее чем 50% до 72% и 84%, соответственно ($p < 0,05$ для всех пар сравнений). В то же время, после выполнения трех серий пункций дальнейшее увеличение их числа не приводило к достоверному увеличению информативности ЭБУС.

Также соискателем выявлен ряд эхо-характеристик, характерных для неопластического, доброкачественного и специфического поражения средостения. Характерными для неопластического генеза являлись округлая форма, четкие контуры, гипозхогенность, отсутствие кальцинации/фиброза, наличие признаков распада, аваскуляризация, наличие капсульного характера кровотока и высокая плотность ($p < 0,05$ для всех указанных параметров). При

этом наиболее ярко тенденция к неопластическому генезу изменений проявлялась при наличии округлой формы, каменистой плотности и капсульном характере кровотока по данным доплерографии.

Шестая глава содержит сведения о значении новых модальностей эндобронхиальной ультрасонографии, а именно – соноэластографии и контрастного ультразвукового усиления применительно к ЭБУС. Автором убедительно доказано, что применение эластографического картирования позволяет предсказать злокачественный генез аденопатии средостения с приемлемой специфичностью (77%), а исключение по данным эластографии высокой плотности цели с вероятностью в 84,5% дает возможность исключить злокачественный генез изменений. Вместе с тем, значение эластографии в качестве предиктора доброкачественного характера поражения средостения при высокой (77,5%) чувствительности, обладает значимо меньшей специфичностью (52,2%), что не дает оператору возможности достоверно исключить доброкачественный характер патологии при обнаружении высокой плотности лимфатического узла. Одновременно с этим, доказано достоверное снижение информативности биопсий под контролем ЭБУС при высокой и гомогенной плотности зоны интереса по данным эластографической картины. Тем самым, соискателем обосновывается роль эластографического картирования при выборе тактики биопсий и выбора инструментария в ходе процедуры.

Также в рамках данной главы автором впервые в мире доказана осуществимость и безопасность ультразвукового контрастного усиления во время ЭБУС. Определены оптимальные технические параметры выполнения ультразвукового контрастирования, доказана 100%-ная чувствительность и высокая общая диагностическая точность метода (85,7%), свидетельствующие о высоком потенциале применения ультразвукового контрастного усиления при эндобронхиальной ультрасонографии в клинической практике.

Глава 7, завершающая обширный раздел собственных исследований, содержит результаты первого в отечественной практике

фармакоэкономического исследования разных стратегий диагностики при патологии средостения и легких методом «затраты-эффективность». В частности, автором доказано, что наиболее экономически обоснованным методом верификации изолированной аденопатии средостения является выполнение классической комбинации бронхобиопсий БАЛ и ТББЛ, более чем в 7,5 раз превосходя хирургические методы верификации (значения CER 550 и 4157, соответственно). Наименьшую же экономическую целесообразность верификации изолированной аденопатии амбулаторно продемонстрировали пункции жесткой иглой и ЭБУС (несмотря на их высокую информативность), а также биопсия слизистой бронха в комбинации с БАЛ (значения CER 883,4, 876,2 и 832,5, соответственно). Комбинация же методик БАЛ и ТББЛ позволяет в 1,61 раза улучшить экономическую целесообразность верификации изолированной аденопатии средостения в сравнении с жесткой игловой биопсией.

Все главы, отражающие результаты собственных исследований, иллюстрированы яркими, показательными клиническими примерами.

В **Заключении** диссертационной работы проведено обобщение полученных в ходе ее выполнения данных, а также сопоставление результатов с актуальными литературными источниками.

Выводы и практические рекомендации актуальны, обоснованы и убедительны, полностью соответствуют сформулированным задачам исследования. Представленный автором алгоритм применения ЭБУС в рамках диагностики различных рентген-синдромов при патологии средостения и легочной паренхимы логичны, легко воспринимаемы и могут быть применены в клинической практике не только пульмонологами и эндоскопистами, но и торакальными хирургами и онкологами.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Изучение автореферата диссертации свидетельствует, что цель и задачи исследования корректно сформулированы. Текст автореферата оформлен в соответствии с текущими нормативными требованиями, содержимое структурировано, отражает содержание диссертации, полностью соответствует ее основным положениям и выводам. Замечаний к автореферату не имеется.

Замечания и вопросы к работе

Представленная диссертационная работа грамотно оформлена и иллюстрирована, написана в академическом стиле, изложена доступным языком и является логически завершенным трудом. Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию работы нет. Вопросы к соискателю не имеются.

Заключение

Диссертационная работа Сивокозова Ильи Владимировича на тему: «Эндобронхиальная ультрасонография в комплексной диагностике заболеваний средостения и легких», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой изложено решение важной научной и практической проблемы совершенствования дифференциальной диагностики лимфаденопатии средостения, образований средостения и периферических образований легких с помощью применения комплекса современных эндоскопических методов исследования, в том числе эндобронхиальной ультрасонографии. Представленная работа, безусловно, является серьезным достижением в сфере здравоохранения, и представляет несомненную высокую значимость для

теоретической и практической медицины, в частности – пульмонологии, эндоскопии, фтизиатрии и торакальной хирургии.

По своей актуальности, научной новизне, значимости, обоснованности выводов и положений, научно-методическому уровню работа соответствует критериям п. 9–14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Сивокозов Илья Владимирович заслуживает присуждение ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки).

Заведующий кафедрой пульмонологии
Института клинической медицины
имени Н. В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет),
доктор медицинских наук (14.01.25. Пульмонология),
профессор,
академик РАН



Авдеев Сергей Николаевич

« 25 » 08 2025 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.
Сеченова Минздрава России), 119048, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д.8,
стр.2; Телефон: +7 (495) 609-14-00 E-mail: rektorat@staff.sechenov.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора, академика РАН
Авдеева С.Н. удостоверяю:

Ученый секретарь совета ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет),
доктор медицинских наук,
профессор

Воскресенская Ольга Николаевна



Воскресенская Ольга Николаевна