

УТВЕРЖДАЮ

и. о. проректора
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор
Абдулганиева Диана Ильдаровна



2025 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России) о научно-практической значимости диссертационной работы Сивокозова Ильи Владимировича на тему: «Эндобронхиальная ультрасонография в комплексной диагностике заболеваний средостения и легких», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационное исследование Сивокозова И. В. выполнено на актуальную тему, посвященную дифференциальной диагностике патологии средостения и легких с использованием современных малоинвазивных, в первую очередь – эндоскопических методов.

Достоверное определение генеза как аденопатий, так и образований средостения, а также паратрахеально расположенных периферических образований легких было и остается актуальной клинической проблемой. Невозможность установления окончательного диагноза в большинстве случаев без использования биопсийных методик разной степени агрессивности ставит перед клиницистом (в первую очередь пульмонологом), эндоскопистом и торакальным хирургом вопрос о наиболее оптимальной тактике использования биопсийных методов.

На сегодняшний день ведущий метод верификации диагноза при патологии легких и средостения по-прежнему остается предметом дискуссии. В большей степени, метод диагностики определяется профилем и

инструментально-техническими возможностями конкретного лечебного учреждения. Доминировавший в течение десятилетий хирургический подход к установлению диагноза при патологии средостения и легких, в последние десятилетия сменяется парадигмой первоначального использования малоинвазивных (прежде всего эндоскопических) методов, оставляя за хирургией роль своего рода «резерва». Тем не менее, несмотря на все достижения в области бронхологии, связанные с появлением различных современных опций для эндоскопических методов диагностики, в клинической практике по-прежнему сохраняется изолированное использование бронхоскопии без применения каких-либо вариантов биопсий. В последнее десятилетие широкое распространение получает методика эндобронхиальной ультрасонографии (ЭБУС) – эндоскопического варианта исследования, когда биопсия средостения или легкого выполняется под эндоскопическим ультразвуковым контролем в режиме реального времени.

Данные об эффективности методики ЭБУС сильно варьируют как между странами, так и отдельными центрами. Результаты исследований, посвященных оценке сравнительной эффективности различных видов биопсий средостения под контролем эндосонографии зачастую противоречат друг другу, что не позволяет определить преимущества того или иного вида диагностического вмешательства. По-прежнему остается нерешенной проблема факторов, влияющих на эффективность тонкоигльной пункции под контролем эндосонографии, не оценена роль дополнительных модальностей ультразвукового исследования, а именно соноэластографии и ультразвукового контрастирования. Полностью неизвестной остается экономическая целесообразность различных вариантов как хирургических, так и эндоскопических бронхиобиопсий в диагностике патологии средостения с оценкой прямых медицинских и немедицинских затрат.

Таким образом, все указанные выше предпосылки делают крайне актуальным сопоставление информативности методики ЭБУС в комплексной диагностике патологии легких и средостения в сравнении с альтернативными методами эндоскопической и хирургической верификации диагноза, определение факторов, влияющих на информативность ЭБУС, равно как и

оценку потенциала применения новых модальностей эндосонографии – эластографии и контрастного ультразвукового усиления, чему и посвящена диссертационная работа И. В. Сивокозова.

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

Представленная к рассмотрению диссертация имеет единую структуру и научный стиль изложения материала. Цель исследования сформулирована адекватно и звучит как «совершенствование дифференциальной диагностики лимфаденопатии средостения (как изолированной, так и в сочетании с легочной диссеминацией), образований средостения, а также периферических образований легких путем применения комплекса современных эндоскопических методов исследования, в том числе эндобронхиальной ультрасонографии». В соответствии с поставленной целью сформулированы задачи, выполнено само исследование, результаты которого представлены в пяти главах, обоснованы положения, выносимые на защиту и сделаны логичные выводы, разработаны практические рекомендации. Для решения поставленных задач исследование проведено на чрезвычайно обширной выборке – 902 пациента с различной патологией средостения и легких, высокая доказательность результатов обеспечена как дизайном исследования – для общей выборки пациентов – одноцентровое проспективное нерандомизированное открытое в параллельных группах, при сравнении информативности ЭБУС и классических бронхобиопсий - одноцентровое нерандомизированное перекрестное исследование. Подробно представлена методология выполненной работы, отражающая качество представляемых данных. Детально описаны методы, применяемые в рамках исследования, и интерпретированы результаты диагностики. Обработка данных проводилась с использованием современных статистических методов с помощью компьютерного программного обеспечения для оценки достоверности, что соответствует критериям доказательной медицины. Полученные данные систематизированы, представлены в виде рисунков и таблиц, проведен их подробный анализ. Научные положения сформулированы корректно, являются логичным отражением результатов проведенного исследования.

Выводы обоснованы, соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации основаны на результатах проведенного исследования.

Таким образом, степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации Сивокозова И. В., подтверждается комплексным подходом к изучению проблемы, использованием репрезентативной выборки и корректного дизайна исследования, соблюдением методологических стандартов научно-обоснованной медицинской практики, современных методов лабораторного и инструментального обследования, а также адекватных методов анализа и статистической обработки данных. Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации грамотно сформулированы и могут быть использованы в клинической практике.

Достоверность и научная новизна исследования

Достоверность и обоснованность результатов работы подтверждается четким формулированием цели и вытекающих из нее задач, применением современных методов статистического анализа многопараметрической базы данных 902 включенных в исследование пациентов и выполненных им 2912 серий биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии, а также всесторонним изучением отечественной и зарубежной литературы.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений и подтверждается тем, что автором впервые в условиях полной сопоставимости выборок проведено сравнение информативности эндобронхиальной ультрасонографии и эндоскопических бронхобиопсий в установлении диагноза при изолированной и сочетанной с легочной диссеминацией аденопатии средостения, образованиях средостения, а также периферических образованиях легких. Также впервые оценена информативность криобиопсии лимфатических узлов и образований средостения под контролем эндобронхиальной ультрасонографии с применением тонких одноразовых криозондов диаметром 1,1 мм.

Автором впервые в мировой практике определены оптимальные сочетания 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.

Впервые в отечественной пульмонологической практике выполнен фармакоэкономический анализ эндобронхиальной ультрасонографии с применением метода «затраты-эффективность», с оценкой прямых и непрямых медицинских, а также немедицинских затрат при разных стратегиях верификации диагноза.

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, использованы для разработки научно-обоснованного алгоритма комплексной диагностики заболеваний средостения и легких с применением тонкоигльной пункции под контролем эндобронхиальной ультрасонографии в зависимости от ведущего рентгенологического синдрома, а также уровня оснащенности конкретного медицинского центра.

Достоверность, равно как и научная новизна исследования, подтверждаются широким представлением результатов данной работы. Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на 18 международных и 30 национальных конгрессах и конференциях с международным участием. Материалы диссертации отражены в 38 публикациях, 16 из которых в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертации, в том числе – 4 работы в научных изданиях, индексируемых базами Scopus, и две работы в научных изданиях, индексируемых базами Web of Science. Также по материалам диссертационного исследования опубликованы три главы в отечественных руководствах, одна глава в отечественной монографии, две главы – в зарубежных монографиях. Получены три патента на изобретение.

Таким образом, репрезентативный объем выборки исследования, корректный дизайн и методология, использование релевантных методов статистической обработки, позволяют сделать вывод о достоверности диссертационного исследования Сивокозова И. В.

Оценка содержания, оформления и завершенности диссертации

Текст диссертации и автореферата Сивокозова И. В. соответствует требованиям ГОСТа 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления». Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и одного приложения.

Введение содержит аргументированное обоснование целесообразности проведенного исследования, корректно сформулирована цель, определены конкретные задачи для достижения поставленной цели.

Первая глава (литературный обзор) полноценно отражает современное состояние проблемы дифференциальной диагностики патологии средостения и легких, и представляет собой анализ 257 отечественных и зарубежных источников. В данной главе автором акцентировано внимание на нерешенных вопросах, стоящих перед специалистами торакального направления, занимающихся дифференциальной диагностикой аденопатий и образований средостения, а также образований легких.

В Главе 2 (материалы и методы) отражены выбранный соискателем дизайн и общая методология исследования, методы статистической обработки; дана клинико-anamnestическая, функциональная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлены критерии включения и невключения в исследование. Также автором подробно описаны применённые в ходе выполнения диссертационной работы клинико-инструментальные (в первую очередь эндоскопические и эндосонографические), функциональные и лабораторные методы.

Глава 3 – первый из разделов, посвященных результатам собственных исследований, содержит результаты сопоставления информативности ЭБУС и разнообразных эндоскопических бронхобиопсий при изолированной или же сочетанной с лёгочной диссеминацией аденопатии средостения. Автором отмечено, что к изначальной (до момента направления в федеральную клинику высокого уровня) верификации процесса в средостении или легком прибегали лишь у 11% пациентов с изолированной аденопатией и у 54% случаев при

выявлении сочетания аденопатии и диссеминации в легочной паренхиме. Вместе с тем, частота применения обзорной бронхоскопии без каких-либо биопсий составляла от 30% до 72% популяции.

Диагностическая значимость интервенций под контролем ЭБУС оказалась высокой (82%), при этом на долю доброкачественных заболеваний пришлось 88% выборки. При прямом сравнении результативности ЭБУС с альтернативными бронхобиопсиями, суммарная эффективность ЭБУС была достоверно более высокой, чем любой эндоскопических бронхобиопсий, кроме методики ригидной игловой пункции (рТИП).

В **Главе 4** приводятся результаты оценки информативности ЭБУС и альтернативных эндоскопических бронхобиопсий у пациентов с образованиями легкого и средостения. Отмечено, что у пациентов с образованиями средостения первоначально с равной частотой (36%) формулировался диагноз образования средостения неясного генеза, либо лимфомы, в то время как при образованиях легкого в 35% случаев первоначальный диагноз формировался синдромально. 70% анализируемой выборки имели отягощенный коморбидный фон, в первую очередь – артериальную гипертензию (42%), одновременно с этим значимый онкоанамнез отмечен у 24% пациентов. Доля активных курильщиков оказалась весьма значимой, и составила 34% среди пациентов с образованиями средостения, и достигала 40% при образованиях легких.

Эффективность биопсий под контролем ЭБУС при образованиях средостения достигала 72%, преимущественно за счет цитологического исследование пунктата, обеспечивавшего относительный прирост суммарной информативности интервенции от 40% до 82% в зависимости от доступа. Эффективность же биопсий под контролем ЭБУС при образованиях легких достигала 82%. В структуре верифицированных заболеваний у пациентов данной группы преобладали злокачественные процессы, в первую очередь – рак легкого (76% выборки) при периферических образованиях легкого, и лимфомы и первично-медиастинальная форма рака легкого при образованиях средостения.

При сравнении информативности эндосонографии и классических бронхобиопсий в диагностике образований средостения установлено, что итоговая эффективность биопсии средостения под контролем эндосонографии оказалась сопоставимой с таковой для классических бронхобиопсий (70% и 60%, соответственно, $p > 0,05$). В то же время, диагностическая эффективность эндосонографии у пациентов с образованиями легких достоверно и значимо превышала таковую для классических бронхобиопсий как в отношении цитологической и морфологической верификации, так и суммарно.

Глава 5 содержит результаты всесторонней оценки возможных факторов, влияющих на результативность методики ЭБУС. При этом объем выборки, подвергнутой анализу, чрезвычайно велик (881 пациент), а в рамках серийного анализа результативности ЭБУС анализируется 2912 *серий* биопсий.

Соискателем убедительно доказано, что условия выполнения ЭБУС значимо влияют на информативность последней. Так, при выполнении исследования амбулаторно, в условиях седации и/или наркоза, трансбронхиальным доступом, с применением искусственных дыхательных путей результативность эндосонографии достоверно возрастала ($p < 0,05$ для всех пар сравнений).

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 продемонстрировано, что использование «гистологического» варианта инструментария позволяет достичь прироста общей информативности биопсий с 79% до 86% ($p = 0,045$). Еще более явно (в 1,36 раза) с использованием «гистологических» игл возрастает информативность биопсий по данным морфологического исследования. В то же время,

значимость биопсий по данным цитологии для разных дизайнов игл была идентичной ($p=0,746$).

По результатам обобщенного анализа 2912 серий пункций, выполненных под контролем ЭБУС, автором обнаружены технические параметры выполнения биопсий, позволяющие обеспечить наилучший диагностический выход. Так, применение ряда «быстрых» методик позволяет достоверно чаще получать диагностически значимые серии пунктатов в сравнении с «медленной» биопсией как по данным цитологии, так и морфологии.

Глава 6 посвящена анализу новых опций ЭБУС (соноэластографии и контрастного ультразвукового усиления). На значимой выборке (свыше 120 пациентов) соискатель демонстрирует роль эластографического картирования в оценке злокачественного генеза аденопатии средостения (достигнута специфичность теста, равная 77%), а также высокое отрицательное предсказательное значение (84,5%) эластографии при отсутствии паттерна высокой плотности с исключением неопластического характера изменений. Также доказано снижение результативности ЭБУС-ТИП при выявлении высокой плотности патологического очага по данным соноэластографического картирования. Тем самым, автор обосновывает влияние наблюдаемых паттернов на эскалацию методов биопсий.

Представленные автором впервые в мире данные подтверждают возможность и безопасность ультразвукового контрастирования при ЭБУС, показана 100%-ная чувствительность и высокая (85,7%) общая диагностическая точность метода. Таким образом, убедительно обосновывается потенциал применения ультразвукового контрастирования при ЭБУС в клинической практике.

В рамках **Главы 7** соискателем представлены результаты оценки затрат, понесенных в ходе установления диагноза у пациентов с различными рентгенологическими синдромами, в зависимости от применяемого варианта биопсий. В рамках анализа данных для каждого из анализируемых рентгенологических синдромов была сформирована выборка пациентов. На основании данной выборки строились модели «дерева решений», отражающие

наиболее значимые варианты применения различных диагностических модальностей с указанием частоты верификации диагноза и оценкой понесенных на диагностическом этапе прямых и косвенных затрат, а также вычисления индекса «затраты-эффективность» (CER).

Обнаружено, что объем общих затрат, понесенных в каждой из анализируемых диагностических ветвей при изолированной аденопатии средостения, чрезвычайно вариабелен и колеблется от 39 тысяч рублей при выполнении классической бронхоскопии с БАЛ и ТББЛ амбулаторно, до более чем 400 тысяч рублей при хирургической верификации диагноза в условиях стационара. Также отмечается существенное возрастание затрат, сопряженное с госпитализацией, для ветвей «стационарной диагностики».

Также автором продемонстрировано, что самым экономически обоснованным методом верификации сочетания аденопатии средостения и диссеминации в паренхиме легкого является выполнение классической комбинации бронхобиопсий БАЛ и ТББЛ, в 8,45 раза превосходя хирургические методы верификации (значения CER 498 и 4210, соответственно) и в 1,61 раза – методику ЭБУС. Наименьшую из всех эндоскопических методов экономическую целесообразность верификации диагноза на амбулаторном этапе у пациентов данной группы продемонстрировала трехкомпонентная комбинация биопсий из БАЛ, ТББЛ и ЭББ (значение CER, равное 886).

Текст диссертации богато иллюстрирован релевантными клиническими примерами, содержащими не только текстовую, но и графическую составляющую в виде скиц-рисунков.

Раздел **Заключения** полностью отражает основные положения диссертационной работы, содержит обсуждение ее результатов в контексте актуальных данных литературы, является логичным завершением работы.

Выводы и практические рекомендации являются актуальными, обоснованными и убедительными, а также полностью соответствуют сформулированным задачам исследования. Отраженный автором в приложении алгоритм применения различных методов диагностики разнообразных рентген-синдромов патологии средостения и легких легко

воспринимаем, и без каких-либо затруднений может быть использован в клинической фтизиопульмонологической и онкологической практике.

Текст диссертации написан литературным языком, основные ее результаты изложены логично и доказательно, хорошо иллюстрированы и подтверждены демонстративными клиническими наблюдениями.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

По результатам ознакомления с авторефератом диссертации выявлено, что содержание его полностью соответствует основным положениям и выводам непосредственно основного текста диссертации, представленные в автореферате цель и задачи исследования корректно сформулированы. Текст автореферата оформлен в соответствии с текущими нормативными требованиями, содержимое структурировано, принципиальные замечания к автореферату отсутствуют.

Замечания и вопросы к диссертационной 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. Вопросов к соискателю не имеется.

Значимость результатов диссертационной работы для развития медицинской науки и практики

В диссертационном исследовании соискателем детально оценены клинико-функциональные и лучевые особенности пациентов с различной патологией средостения и легочной паренхимы, доказана высокая информативность ЭБУС в диагностике патологических состояний у пациентов анализируемых групп. Автором выполнено сравнение информативности трансбронхиального и чреспищеводного доступа при выполнении пункций под контролем ЭБУС в диагностике разнообразной патологии легких и средостения. Также оценена результативность классических бронхобиопсий в диагностике аденопатий средостения, в том числе в сочетании с легочной

диссеминацией, равно как и образований средостения и легких. Оценена чувствительность, специфичность и общая точность разработанной шкалы оценки цитогаммы БАЛ в диагностике саркоидоза органов дыхания.

Оценены чувствительность, специфичность, общая точность паттернов соноэластографии в ходе эндобронхиальной ультрасонографии для предварительной оценки генеза аденопатии средостения, доказана возможность и безопасность выполнения ультразвукового контрастирования при ЭБУС, определены показатели чувствительности и специфичности паттернов кровотока в отношении оценки генеза патологических изменений. Выявлены экономически обоснованные варианты верификации диагноза с помощью эндобронхиальной ультрасонографии, классических бронхобиопсий и хирургических методов в зависимости от ведущего рентгенологического синдрома и предполагаемой нозологии.

Также, с точки зрения практического здравоохранения, ценность работы заключается в создании алгоритма применения различных методов диагностики разнообразных рентген-синдромов патологии средостения и легких не только в зависимости от конкретного рентген-синдрома, но и уровня оснащения клиники и опыта врача-эндоскописта. Представленные практические рекомендации могут быть реализованы в работе как пульмонолога, так и торакального хирурга, фтизиатра, эндоскописта, рентгенолога.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Участие автора представлено на всех этапах работы: сбор и интерпретация научной литературы по теме исследования, разработке дизайна исследования, постановке цели и задач, сборе, статистической обработке и систематизации данных исследования, представления их результатов в виде статей и докладов. Автором лично выполнялись как биопсии под контролем ЭБУС, так и бронхоскопии с классическими бронхобиопсиями, в том числе с применением навигационных методик в анализируемых группах пациентов, сбор и обработка теоретического и клинико-лабораторного, рентгенологического и инструментального, эндоскопического и

эндосонографического материалов и сформулировано научное обоснование выводов. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования внедрены в практику в клинических подразделениях ФГБНУ «ЦНИИТ», ОГАУЗ «ТООД» (г. Томск), ГБУ «КООД» (г. Курган). Материалы диссертационного исследования используются в работе учебного центра ФГБНУ «ЦНИИТ» при проведении тематических лекций в рамках программы «Телемедицина», при прохождении курсов профессиональной переподготовки и тренингов врачей – эндоскопистов.

Результаты, сформулированные автором выводы, практические рекомендации могут быть применены в медицинских учреждениях, оказывающих специализированную медицинскую помощь пациентам торакального профиля (фтизиопульмонология, онкология, торакальная хирургия) как в отделениях эндоскопии, так и в клинических подразделениях.

Научные специальности, которым соответствует диссертация

По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует паспорту специальности научных работников: 3.1.29. – Пульмонология (пункты 4, 9).

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 научно-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. Важность отраженных в представленной работе данных для теоретической и

практической медицины, в частности – пульмонологии, эндоскопии, фтизиатрии и торакальной хирургии, не подлежит сомнению. Диссертационное исследование, безусловно, является крупным достижением в сфере здравоохранения, и представляет несомненную высокую значимость.

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).

Диссертация и отзыв на нее обсуждены на заседании кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (протокол № 01 от « 1 » сентября 2025 г.).

Заведующий кафедрой фтизиопульмонологии
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, (14.01.26. Фтизиатрия
(медицинские науки)),
профессор



Визель Александр Андреевич

« 03 » 09 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации; адрес 420012, Республика Татарстан, г.Казань, ул. Бутлерова, д.49; тел. +7 (843) 236-06-52; эл. почта rector@kazangmu.ru; сайт: <https://kazangmu.ru>

Подпись доктора медицинских наук, профессора Визель А. А.
удостоверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор



Мустафин Ильшат Ганиевич