

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующего торакальным хирургическим отделением Отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Пикина Олега Валентиновича 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 темы исследования

Диссертационное исследование И. В. Сивокозова посвящено весьма актуальной проблеме торакальной хирургии, фтизиопульмонологии, а также онкологии – своевременной, адекватной и безопасной верификации различной патологии бронхолегочной системы, в том числе и поражений средостения.

Выбранная для решения соискателем проблема актуальна не только вследствие большого пула диагностических пациентов в нашей стране, но и объективных сложностей, возникающих при установлении окончательного диагноза у этих пациентов. Невозможность однозначно определить причину изменений в легких и средостении по результатам лучевой и функциональной диагностики, отсроченное «проявление» пациентов в поле зрения терапевта, пульмонолога или онколога приводят к потребности в использовании различных биопсийных методик – в первую очередь, эндоскопических.

Широта и многообразие доступных в настоящее время врачу-эндоскописту, равно как и торакальному хирургу, методов верификации диагноза, делают выбор возможных вариантов установления диагноза конкретному пациенту нетривиальным – ведь при принятии решения о следовании по тому или иному диагностическому пути следует учитывать массу клинических, лучевых, функциональных и инструментальных факторов, значимо влияющих на обоснованность метода биопсии.

Таким образом, разработка как новых подходов к диагностике при патологии средостения и легких, равно как и обоснование адекватности сделанного выбора являются чрезвычайно актуальным.

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

Достижение цели исследования, сформулированной автором 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» было реализовано путем крупномасштабного одноцентрового проспективного нерандомизированного исследования в параллельных группах. Стоит отметить, что для обеспечения полной сопоставимости анализируемых выборок в ряде случаев автором использован перекрестный дизайн исследования, тем самым гарантируя высокую степень репрезентативности выполненных сравнений. Также впечатляет объем проанализированной в исследовании выборки (почти 1000 пациентов с разнообразной и структурированной по ведущим рентген-синдромам патологией легких и средостения), что позволяет утверждать, что выполненный автором анализ в большом числе групп и подгрупп отражает реальную ситуацию, и не страдает ошибками выборки пациентов (т. н. bias).

В ходе исследования соискатель провел глубокую оценку различных анамнестических, функциональных, лучевых особенностей пациентов анализируемых выборок. Проведена сопоставительная оценка значимости результатов различных вариантов как эндоскопических бронхобиопсий, так и вариантов интервенций под контролем эндобронхиальной ультрасонографии (ЭБУС). Хочется отметить адекватный подбор методов статистического и фармакоэкономического анализа в ходе исследования, позволивший

убедительно (с указанием статистической значимости) доказать или опровергнуть ряд изначальных предположений автора.

Первоначальная научная гипотеза, лежащая в основе диссертационного исследования, согласуется с результатами ряда научных работ по теме диссертации и подтверждена результатами собственных исследований автора.

Положения, выносимые на защиту логичны, взаимосвязаны, отражают как цель, так и задачи выполненного исследования. Выводы, сделанные на основании результатов научной работы, являются обоснованными, и согласуются с задачами исследования.

Результаты исследования представлены и обсуждены на 18 международных конгрессах и 30 национальных конгрессах и конференциях с международным участием, а общее число публикаций по теме диссертации достигает 38, в том числе в ведущих мировых журналах по респираторной тематике.

Представленные в работе практические рекомендации логично вытекают из полученных автором результатов анализа данных, конкретизированы и представлены в удобном для использования врачами в реальной клинической практике.

Достоверность и научная новизна исследования

Научная новизна, равно как и достоверность данных, полученных соискателем в ходе диссертационного исследования, несомненны. Большой и репрезентативный объем проанализированной выборки, перекрестный дизайн исследования, использование богатого арсенала статистических методов анализа, применение фармакоэкономического анализа данных позволяют с уверенностью утверждать о том, что полученные результаты обладают значимым уровнем достоверности. Отраженные в диссертации методы обследования пациентов отражают все многообразие возможных методик верификации диагноза при патологии легких и средостения, а

зачастую – представляют инновационный опыт применения новых методов диагностики на мировом уровне.

В ходе исследования автор впервые в отечественной практике оценил информативность криобиопсии лимфатических узлов и образований средостения под контролем эндобронхиальной ультрасонографии с применением тонких одноразовых криозондов диаметром 1,1 мм. Впервые в мировой практике доказана как возможность выполнения ультразвукового контрастного усиления в ходе ЭБУС, так и безопасность данной методики, а приоритет изобретения подтвержден патентом. Впервые в отечественной клинической пульмонологической практике оценено предсказательное значение результатов эндобронхиальной соноэластографии в оценке генеза аденопатий и образований средостения, определено влияние паттернов соноэластографического картирования на результативность биопсий.

Отдельной частью работы является фармакоэкономический анализ метода «затраты-эффективность» с построением «дерева решений» для разных вариантов верификации диагноза, в том числе – и оперативным способом. Такой систематический анализ экономической составляющей диагностических подходов при патологии средостения и легких выполнен впервые в отечественной пульмонологической и хирургической практике, а его результаты позволяют оценить прямые и непрямые медицинские, а также немедицинские затраты, понесенные в ходе установления диагноза.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики

В ходе работы автором убедительно продемонстрирована высокая информативность эндобронхиальной ультрасонографии при верификации генеза изолированной или сочетанной с легочной диссеминацией аденопатии средостения, образованиях средостения и легких, в том числе с применением криобиопсии средостения. Установлен ряд клинико-анамнестических и технологических факторов, влияющих на информативность ЭБУС, тем самым результативность применения методики повышается. Определены

наиболее экономически обоснованные варианты верификации диагноза с помощью эндобронхиальной ультрасонографии, классических бронхобиопсий и хирургических методов в зависимости от ведущего рентгенологического синдрома и предполагаемой нозологии. Доказана техническая возможность и безопасность выполнения ультразвукового контрастного усиления при эндобронхиальной ультрасонографии, определены показатели чувствительности и специфичности паттернов кровотока в отношении оценки генеза патологических изменений.

Разработанный автором научно обоснованный алгоритм комплексной диагностики заболеваний средостения и легких с применением тонкоигльной пункции под контролем эндобронхиальной ультрасонографии, представленный в виде блок-схем для каждого из основных рентген-синдромов, позволяет оптимизировать диагностические процедуры у пациентов в зависимости от уровня оснащения и опыта оператора, адекватно отражает роль хирургических методов верификации диагноза.

Представленные в исследовании практические рекомендации внедрены в клиническую практику многих клиники страны – как онкологического, так и общеклинического профиля.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация изложена на 326 страницах машинописи, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и одного приложения. Материал диссертации богат иллюстрирован (122 рисунка, восемь клинических примеров). Список литературы включает 257 источников, в том числе 74 отечественных и 183 иностранных.

Во **введении** автором обосновывается актуальность темы выбранного исследования, степень разработанности проблемы, четко сформулирована

цель и задачи исследования. Помимо кратко представленных методов исследования, соискателем представлены положения, выносимые на защиту, научная новизна работы, ее теоретическая и практическая значимость.

В главе 1 (обзор литературы) представлен всесторонний анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной проблематике дифференциальной диагностики патологии средостения и легких. Резюмирует данную главу вывод о необходимости совершенствования подходов к данной проблеме, и послужившее отправной точкой исследования.

Во второй главе отражены материалы и методы проведенного исследования. Автором дана подробная характеристика накопленного клинического и эндоскопического материала (свыше 900 пациентов и почти 3000 серий пункций), накопленного с 2011 по 2023 годы, представлены критерии включения и невключения пациентов в исследование. Соискателем обоснован выбор в качестве основного дизайна исследования – проспективного открытого нерандомизированного исследования в параллельных группах. для общей анализируемой выборки в 902 пациента, описаны сформированные группы пациентов – изолированная лимфаденопатия средостения (N=363), сочетание аденопатии и диссеминации неясного генеза в легочной паренхиме (N=386), образование средостения (N=50), периферическое образование легкого (N=103).

В третьей главе представлены данные о роли ЭБУС и эндоскопических бронхобиопсий при изолированной/сочетанной с лёгочной диссеминацией аденопатии средостения. Отмечено, что почти половина пациентов анализируемой выборки имела отягощенный коморбидный фон, в первую очередь – артериальную гипертензию, а 12% пациентов имели отягощенный онкоanamнез. Доля активных курильщиков была невелика, и составляла 8%. 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.

Эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии при изолированной аденопатии средостения (в 85% случаев выполненной из зоны бифуркации) в целом составила 82%, не показав достоверных различий между различными вариантами доступа. Одновременно отмечен значимый вклад в общую результативность биопсий цитологического исследования пунктата, обеспечивавшего прирост суммарной информативности интервенции от 28% до 49% в зависимости от доступа. Итоговая же сравнительная эффективность эндосонографии оказалась достоверно выше таковой для любого из вариантов альтернативных бронхобиопсий (76% и 61%, соответственно), за исключением методики рТИП, которая обеспечивала сопоставимые с ЭБУС результаты.

В четвертой главе автором приведены данные о значении методики ЭБУС и альтернативах ей при объемных образованиях легкого и средостения, а также клинико-anamнестические, функциональные и рентгено-томографические особенности пациентов анализируемой выборки. Отмечено, что на этапе первичной диагностики с равной частотой (36%) формулировался диагноз образования средостения неясного генеза, либо лимфопролиферативное заболевание, при этом у 16% пациентов с образованием средостения первоначальный диагноз формулировался как пневмония. Изначальная попытка верификации диагноза предпринималась более чем у половины пациентов, но в 10% случаев – путем обзорной бронхоскопии без выполнения биопсий. Ведущими жалобами для данной группы являлись слабость (74%), одышкой разной степени выраженности (66%) и снижение веса (64%), при этом значимые обструктивные нарушения по результатам спирометрии отмечались более чем в 30% наблюдений. Размер образований средостения (преимущественно в бифуркационной

области) по данным лучевых методов достигал 28 и 34 мм по малой и большой оси, соответственно.

Эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии при образованиях средостения (в 57% случаев выполненной из зон бифуркации, а также нижних паратрахельных групп) в целом составила 72%, не показав достоверных различий между вариантами доступа. Вместе с тем, выявлено, что основной вклад в общую результативность биопсий вносит цитологическое исследование пунктата, обеспечивавшего относительный прирост суммарной информативности интервенции от 40% до 82% в зависимости от доступа

В структуре верифицированных заболеваний в данной группе преобладали злокачественные состояния (85% выборки), в первую очередь – лимфомы и первично-медиастинальная форма рака легкого (по 32% анализируемой выборки). Использование эндосонографии позволяло с умеренной и высокой (50-80%) эффективностью верифицировать как доброкачественный генез образований средостения, так и неопластическую их причину. Вместе с тем, диагностическое значение эндосонографии в первичной верификации лимфом не превышало 67%, а избежать последующей хирургической верификации диагноза даже при успешной первичной биопсии удалось лишь у 20% пациентов.

В **пятой главе** приводятся результаты факторного и комбинаторного анализа данных, нацеленного на выявление потенциальных маркеров информативности ЭБУС. Особо стоит отметить тот факт, что в данной главе анализ проводился как по пациентно (в пересчете на 881 случай ЭБУС-ТИП), так и посерийно (в пересчете на 2912 серий биопсий).

Автором показано, что вариант применяемой в ходе эндобронхиальной ультрасонографии иглы влияет на информативность процедуры – отмечена тенденция к ее возрастанию по мере увеличения диаметра иглы от 25G к 18|16G с 63% до 100%, соответственно. Также доказано, что применение именно «гистологического» варианта инструментария обеспечивало рост

общей информативностью биопсий с 79% до 86% ($p=0,045$). Еще более явно (в 1,36 раза) с использованием «гистологических» игл возрастала информативность биопсий по данным морфологического исследования. В то же время, результативность биопсий по данным цитологии для разных дизайнов игл была фактически идентичной ($p=0,746$).

Выполнение биопсии в бифуркационной зоне оказалось сопряжено с более высокой ее информативностью как по данным морфологии, так и суммарно в сравнении с зонами 4L, 2R/2L и перигиллярными областями ($p<0,05$ для обеих пар сравнений). Также было продемонстрировано преимущество в информативности биопсий по данным морфологии при их сосредоточении лишь в одной целевой зоне средостения в сравнении с двумя и более зонами (58% и 46% соответственно, $p<0,05$).

В **шестой главе** автором представлены данные о применимости методик соноэластографии и контрастного ультразвукового усиления во время ЭБУС. в том числе предсказательного значения выявляемых паттернов в отношении детекции злокачественного характера изменений в средостении и легочной паренхиме. Хотелось бы отметить существенный объем выборки, проанализированный автором в отношении опции соноэластографии, составивший 126 пациентов. Согласно результатам эксплоративного анализа предсказательного значения паттернов эластографии в отношении разграничения между доброкачественными и злокачественными процессами доказано, что эластографический паттерн III типа по классификации Izumo достоверно чаще встречался при злокачественном характере поражения средостения/легкого, чем паттерн I и II типа ($p<0,05$ для обеих пар сравнений). При саркоидозе, частота встречаемости III паттерна эластографии оказалась достоверно реже, и составила 22,5%, в то время как паттерны I и II типа встречались в 77,5% случаев ($p<0,05$). В то же время, для туберкулеза не было продемонстрировано достоверных различий в частоте выявления различных паттернов эластографии, равно как и их комбинаций ($p>0,05$ для всех пар сравнений).

Представленные впервые в мире данные о возможности применения ультразвукового контрастного усиления в ходе ЭБУС свидетельствуют о том, что для злокачественного генеза изменений характерным являлось выявление дефектов накопления контрастного вещества в зоне интереса (100% случаев).

Подытоживает столь обширный раздел собственных исследований **Глава 7**, в котором отражены результаты первого в российской практике фармакоэкономического исследования методом «затраты-эффективность» различных вариантов установления диагноза при заболеваниях легких и средостения. Так, автором показано, что в рамках первичной диагностики образований средостения наиболее оптимальным по результатам фармакоэкономического анализа методом верификации являлось выполнение биопсии жесткой иглой (стоимость установления генеза образования средостения составляла 98 820 рублей), в 5,6 раза превосходя хирургические методы верификации (значения CER 988,2 и 5575, соответственно) и в 1,48 раза – методику ЭБУС. В то же время, применение жесткой игловой биопсии, выигрывая по экономической эффективности у конкурирующих методик на первоначальном этапе, не позволяет обеспечить экономическую целесообразность ее применения для установления окончательного диагноза, сохраняя пространство для экономически обоснованного использования хирургических методов верификации диагноза.

Все главы, отражающие результаты собственных исследований, содержат большое число убедительных клинических примеров.

В **Заключении** соискателем кратко представлено основное содержание работы, приведено сравнение полученных результатов с данными других авторов.

Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленной цели и задачам, отражают результаты диссертационного исследования.

Автореферат диссертации четко структурирован и в полной мере отражает ее содержание. Замечаний к автореферату нет.

Основные результаты диссертационной работы Сивокозова И. В. опубликованы в большом числе научных работ (38), из них 16 - в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России. 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. для публикаций результатов диссертационных исследований.

Замечания и вопросы к работе

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию работы нет. Диссертация носит целостный и завершённый характер. Вопросов к соискателю не имеется.

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 (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. Представленная работа носит пионерский, прорывной характер для сферы здравоохранения, и представляет несомненную высокую значимость как для теоретической, так и практической медицины, в том числе - пульмонологии, респираторной эндоскопии, торакальной хирургии и онкологии.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне и значимости, обоснованности положений и выводов, а также 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 докторов наук, а ее автор Сивокозов Илья Владимирович заслуживает присуждение ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки).

Заведующий торакальным хирургическим отделением
Отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена -
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,

доктор медицинских наук
(14.01.17. Хирургия,
14.01.12. Онкология
медицинские науки),
профессор

Пикин Олег Валентинович

« 01 » 09 2025г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д.4, тел. +7(495)945-80-20, факс +7(495)945-80-20, E-mail: mail@nmicr.ru, web-сайт: <https://new.nmicr.ru/mnioi>

Подпись доктора медицинских наук, профессора Пикина О.В.
удостоверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России,
кандидат биологических наук



Жарова Елена Петровна