

На правах рукописи

Чесалина Яна Олеговна

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ
ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВИРТУАЛЬНОЙ
БРОНХОСКОПИИ И РАДИАЛЬНОЙ ЭНДОБРОНХИАЛЬНОЙ
УЛЬТРАСОНОГРАФИИ**

3.1.9. Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, **Карпина Наталья Леонидовна**

Научный консультант:

кандидат медицинских наук, **Сивокозов Илья Владимирович**

Официальные оппоненты:

Коржева Ирина Юрьевна - доктор медицинских наук, доцент, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель эндоскопической службы

Пикин Олег Валентинович - доктор медицинских наук, доцент, Московский научно-исследовательский институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, торакальное хирургическое отделение Отдела торакоабдоминальной онкохирургии, заведующий

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «22» апреля 2025 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» (107564, г. Москва, Яузская аллея, дом 2; www.critub.ru)

Автореферат разослан «___» _____ 20___ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета, д.м.н.

Юхименко Наталья Валентиновна

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования

Периферические образования легких (ПОЛ) представляют собой патологические уплотнения легочной ткани, как правило, округлой формы, окруженные неизменной паренхимой. Истинная распространенность ПОЛ в общей популяции неизвестна, но они являются одной из самых частых находок при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки, составляя до 31% среди выявляемых изменений (Gould M. K., 2013). Доля злокачественных процессов при ПОЛ значительно варьирует от 1% до 50% (Морозов С. П., 2019; MacMahon H., 2017; Adams S. J., 2023). В то же время среди ПОЛ доброкачественного генеза до 65% приходится на инфекционные гранулематозные процессы (Smith M. A., 2005; Chan A., 2015; Apperley S., 2016; Franzen D., 2016; Ose N., 2021; Шабалина И. Ю., 2023), прежде всего туберкулез легких, особенно в регионах с высоким бременем туберкулеза.

Одним из методов верификации ПОЛ выступает навигационная бронхоскопия, которая демонстрирует различную эффективность в диапазоне 40% - 97% (Ost D. E., 2016; Silvestri G. A., 2020; Mazzone P. J., 2022; Nadig T. R., 2022) в зависимости от опыта центра, характеристик образований и параметров выполняемых бронхоскопий, с низкой частотой развития осложнений – 3,9%. Традиционно, бронхобиопсии при ПОЛ выполняются под рентгеноскопическим контролем (Муравьев В. Ю., 2017; Коржева И. Ю., 2020), но он сопряжен с лучевой нагрузкой на медицинский персонал и пациента, а эффективность биопсий колеблется от 28% до 64% в зависимости от характеристик образований (Baaklini W. A., 2000; Silvestri G. A., 2020).

Новый этап навигационной бронхоскопии связан с внедрением в клиническую практику ультразвуковых радиальных мини-зондов на рубеже XX-XXI века (Hürter T., 1992; Becker H. D., 1996; Herth F., 2002; Kurimoto N., 2002), которые позволили в режиме реального времени с помощью ультразвука визуализировать образование в легочной паренхиме для определения зоны биопсии. Эффективность навигационной бронхоскопии с применением радиальной эндобронхиальной ультрасонографии (рЭБУС) составляет 71% - 73 % (Ali M. S., 2017; Sainz Zuñiga P. V., 2020; Tian S., 2024). Методика широко применяется в практике референсных отделений респираторной эндоскопии как за рубежом (Nayama H., 2016; Tachihara M., 2018; Kho S. S., 2021; Lee J., 2022), так и в отечественных клиниках (Сивокосов И. В., 2013; Вакурова Е. С., 2016; Кулаев К. И., 2018; Шабалина И. Ю., 2023). Вместе с тем, технология является дорогостоящей, и в рутинной клинической практике ее применение ограничено. Альтернативным методом навигации может выступать виртуальная бронхоскопия (ВБ), представляющая собой трехмерную реконструкцию бронхиального дерева на

основании данных КТ ОГК пациента и имитирующая эндоскопическое исследование трахеобронхиального дерева (Котляров П. М., 2017).

Тем не менее, данные о возможностях применения ВБ в качестве самостоятельного метода навигации при ПОЛ носят фрагментарный характер, а данные о сравнительной эффективности навигации с ВБ и рЭБУС противоречивы и в подавляющем большинстве ограничены когортами пациентов с ПОЛ злокачественного генеза (Ishida T., 2011; Iwano S., 2011; Asano F., 2017; Han Y., 2018; Tachihara M., 2018; Xu C., 2021; Zheng X., 2023).

Таким образом, актуальной задачей современной эндоскопии, хирургии, онкологии, фтизиатрии, пульмонологии является разработка научно-обоснованного подхода к дифференциальной диагностике ПОЛ, изучение эффективности эндоскопической верификации ПОЛ с использованием ВБ и рЭБУС в качестве методов навигации, проведение их сравнительного анализа.

Степень разработанности темы

Дифференциальная диагностика ПОЛ представляет актуальную проблему практического здравоохранения. Приоритетом дифференциальной диагностики является своевременная и адекватная верификация злокачественных процессов, а также исключение инфекционной этиологии выявляемых образований. Вместе с тем, оптимальная тактика ведения пациентов с ПОЛ, а именно методы и объем их верификации, остаются предметом дискуссии.

Навигационная бронхоскопия с рЭБУС, выступающая в качестве одного из методов верификации ПОЛ, демонстрирует эффективность в диапазоне 71%-73%, при этом, ее применение ограничено референсными отделениями эндоскопии. Причинами тому могут служить дороговизна требуемого оборудования, необходимость дополнительного обучения врачей-эндоскопистов.

Альтернативой может являться неинвазивный опосредованный метод навигации – виртуальная бронхоскопия (ВБ) (Sano A., 2014; Lachkar S., 2022).

В научной литературе подавляющее число публикаций, посвященных ВБ в качестве метода навигации при ПОЛ, отражают данные по эффективности использования дорогостоящих систем автоматизированного типа, то есть, не требующих участия оператора в создании трехмерной модели (Eberhardt R., 2010; Tamiya M., 2013; Asano F., 2014; Bo L., 2019; Xu C., 2019; Zheng X., 2023), а сведения о возможности применения технически более простого и не требующего дополнительного обучения метода ВБ, позволяющего выполнить трехмерную реконструкцию в «ручном» режиме при использовании доступного программного обеспечения, имеются лишь в единичных работах с выборками малого объема (Sano A., 2020; Reynisson P. J., 2015; Miyake K., 2018).

Таким образом, актуальными являются оценка возможности использования в реальной клинической практике ВБ в качестве метода навигации при ПОЛ как

самостоятельно, так и в комбинации с рЭБУС с различными видами бронхоскопических биопсий, а также проведение их сравнительного анализа.

Во многих исследованиях по изучению навигационной бронхоскопии проводилась оценка предикторов эффективности при различных рентгенологических характеристиках ПОЛ (Choi J. A., 2000; Yamada N., 2007; Matsuno Y., 2011; Ost D. E., 2016; Ali M. S., 2018; Kho S. S., 2019; Ho E., 2022; Zou X., 2022; Zhang L., 2023; Шабалина И. Ю., 2023). В то же время, в представленных работах отсутствует концептуальный подход к анализу причин *неэффективности* навигационной бронхоскопии, даже при наличии предикторов эффективности.

Следовательно, актуальным является доказательство влияния ряда факторов на эффективность эндоскопической верификации ПОЛ при применении ВБ и комбинации ВБ с рЭБУС, а также анализ причин неинформативности навигационной бронхоскопии при ПОЛ различной этиологии.

Цель исследования

Совершенствование подходов к дифференциальной диагностике периферических образований легких при бронхоскопии путем применения вспомогательных навигационных методик: виртуальной бронхоскопии и радиальной эндобронхиальной ультрасонографии.

Задачи исследования

1. Определить нозологические формы и клинико-рентгенологические проявления заболеваний органов дыхания, входящих в дифференциально-диагностический ряд при впервые выявленных периферических образованиях легких.

2. Провести сравнительный анализ эффективности и безопасности различных видов бронхобиопсий (бронхоальвеолярный лаваж, браш-биопсия, трансbronхиальная биопсия легкого, трансbronхиальная криобиопсия легкого), выполняемых с применением виртуальной бронхоскопии и комбинации виртуальной бронхоскопии с радиальной эндобронхиальной ультрасонографией, в дифференциальной диагностике периферических образований легких на основании цитологического, морфологического и микробиологического исследования материала бронхобиопсий.

3. Установить предикторы эффективности бронхобиопсий при периферических образованиях легких, верифицированных по результатам навигационной бронхоскопии.

4. Определить факторы, потенциально ассоциированные с недостаточной информативностью навигационной бронхоскопии при дифференциальной диагностике периферических образований легких, на основании изучения рентгенологических данных и результатов исследования

операционного материала (морфологические характеристики образований и прилежащей легочной ткани).

5. Разработать научно-обоснованный алгоритм верификации диагноза у пациентов с периферическими образованиями легких.

Научная новизна

Впервые проведено рандомизированное исследование и на репрезентативной выборке доказана возможность эффективного применения виртуальной бронхоскопии и комбинации виртуальной бронхоскопии с радиальной эндобронхиальной ультрасонографией в качестве методов навигации для выполнения прецизионных биопсий в дифференциальной диагностике периферических образований легких.

Впервые установлена значимость детализации реконструкции бронхиального дерева по данным виртуальной бронхоскопии для навигации при периферических образованиях легких.

Впервые выявлены факторы, влияющие на эффективность бронхобиопсий при выполнении виртуальной бронхоскопии и в случае комбинации виртуальной бронхоскопии с радиальной эндобронхиальной ультрасонографией.

Впервые проанализированы эффективность и безопасность трансbronхиальной криобиопсии легкого в дифференциальной диагностике периферических образований легких.

Впервые проведено сопоставление рентгенологических параметров и морфологических характеристик периферических образований легких, установленных на основании исследования операционного материала, для определения причин недостаточной информативности навигационной бронхоскопии.

Разработан научно-обоснованный алгоритм дифференциальной диагностики ПОЛ, демонстрирующий, что ведущим методом верификации является навигационная бронхоскопия, обеспечивающая высокую информативность при наличии предикторов эффективности и обладающая высоким профилем безопасности.

Теоретическая и практическая значимость работы

Дано научное обоснование возможности использования ВБ в качестве самостоятельного метода навигации, что обеспечивается, прежде всего, детальностью реконструкции бронхиального дерева.

Доказано, что виртуальная бронхоскопия и комбинация виртуальной бронхоскопии с рЭБУС обладают сопоставимой эффективностью в качестве методов навигации для бронхоскопической диагностики ПОЛ с различными

вариантами бронхобиопсий (бронхоальвеолярный лаваж, браш-биопсия, трансбронхиальная биопсия легкого, трансбронхиальная криобиопсия).

Установлены предикторы эффективности верификации ПОЛ с использованием ВБ и рЭБУС, определен высокий профиль безопасности навигационной бронхоскопии.

Предложенный алгоритм, учитывающий факторы эффективности навигационных методик, позволит проводить малоинвазивную дифференциальную диагностику ПОЛ на амбулаторном этапе и корректировать дальнейшую маршрутизацию пациентов в зависимости от верифицированной нозологии, что важно для практической медицины.

Положения, выносимые на защиту

1. В структуре нозологических форм заболеваний органов дыхания, манифестирующих в виде периферических образований легких, наиболее часто встречаются злокачественные новообразования, реже – туберкулез легких и доброкачественные заболевания легких, имеющие различные клинико-анамнестические и рентгенологические характеристики, позволяющие определить вектор дифференциальной диагностики.

2. Навигационная бронхоскопия с различными вариантами биопсий обеспечивает верификацию диагноза при периферических образованиях легких в случае применения только виртуальной бронхоскопии в 62%, в случае сочетания с радиальной эндобронхиальной ультрасонографией (рЭБУС) – 73%, демонстрируя высокий профиль безопасности, независимо от метода навигации и объема биопсий.

3. Предикторами эффективности навигационной бронхоскопии являются рентгенологические и ультразвуковые характеристики образований и окружающих структур: размер образования более 20 мм, наличие дренирующего бронха по данным КТ ОГК, частично-солидный тип образования, удаленность образования от корня легкого менее 40 мм, более детальная реконструкция бронхиального дерева при ВБ, конкордантность данных ВБ с УЗ-разметкой при рЭБУС, центральное положение УЗ-датчика во время рЭБУС.

4. Навигационная бронхоскопия при периферических образованиях легких может быть малоинформативна в случае отсутствия рентгенологических предикторов эффективности. Морфологическими характеристиками, ассоциированными с недостаточной эффективностью навигационных бронхобиопсий при периферических образованиях легких, являются: наличие фиброзной капсулы, высокая плотность образования, склероз окружающей легочной паренхимы; для туберкулем - отсутствие очагов отсева в легочной ткани, отсутствие расплавления казеозного некроза, незначительная/умеренная активность специфического воспаления.

5. Разработан научно-обоснованный алгоритм дифференциальной диагностики периферических образований легких, оптимизирующий подходы к выбору методов и объема получения биопсийного материала на основании клинико-рентгенологических характеристик и предикторов эффективности, обеспечивающий высокий уровень верификации диагноза.

Методология и методы диссертационного исследования

Предмет исследования: изучение и проведение сравнительного анализа эффективности ВБ и комбинации ВБ и рЭБУС в качестве методов навигации при бронхоскопии в дифференциальной диагностике ПОЛ.

Исследование являлось рандомизированным проспективным одноцентровым открытым.

Объект исследования: 111 пациентов с ПОЛ, которым в период с 01.07.2020г. по 13.10.2022г. в отделении эндоскопии ФГБНУ «ЦНИИТ» с целью верификации выявленных ПОЛ была выполнена гибкая видеобронхоскопия с одним или несколькими видами биопсий в различных комбинациях. Пациенты были рандомизированы в две группы в зависимости от используемой методики навигации для корректного позиционирования образования: I - ВБ (n = 54) и II - комбинация ВБ и рЭБУС (n = 57).

После навигации пациентам выполнялись различные варианты бронхобиопсий: БАЛ, браш-биопсия, ТББЛ, ТБКБ. Полученный в ходе биопсий материал подвергался цитологическому, морфологическому, молекулярно-генетическому и культуральному исследованиям.

В случае неэффективности навигационной бронхоскопии пациентам в качестве завершающего этапа диагностики выполнялась VATS-резекция легких.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ Microsoft Office Excel 10,0, а также программы Statistica 17. Для оценки уровня значимости различий между группами по номинальным признакам использовался критерий χ^2 Пирсона, χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера; по количественно измеряемым признакам – U-критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов подтверждается достаточным для решения поставленных задач объемом проведенного исследования на выборке 111 человек, объективным формированием групп пациентов путем рандомизации, всесторонним изучением научной литературы по теме исследования, полноценным анализом большого объема результатов клинико-лабораторных, рентгенологических, инструментальных (бронхоскопических и хирургических) исследований. Научные

выводы обоснованы, вытекают из поставленных задач. Достоверность первичных материалов подтверждена и не вызывает сомнения.

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на 4 международных конгрессах и 13 национальных конгрессах и конференциях с международным участием: XXX и XXXI Международном Конгрессе Европейского респираторного общества (7-9.09.2020г., 05.09.2021г.), 21-м и 23-м Международном Конгрессе Всемирной Ассоциации бронхологов и интервенционных пульмонологов (WABIP) (19-22.11.2020г., 24.10.2024г.), XXX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания» (28.10.2020г.), Ежегодной Российской конференции молодых ученых с международным участием «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» (20.03.2020г., 25.03.2021г.), VIII и IX Московском международном фестивале эндоскопии и хирургии (06.12.2021г., 13.12.2022г.), X Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых, посвященной Дню Российской науки «Развитие науки и перспективы фтизиатрии: прикладные и фундаментальные аспекты» организованная совместно ФГБНУ «ЦНИИТ» и ФГБОУ «НГМУ» МЗ РФ (11.02.2022г.), Научно-практической конференции «Актуальные вопросы бронхоскопии», МОНИКИ (20.05.2022г.), Научно-практической конференции с международным участием «Бронхология как искусство» (14.10.2022г.), XI Конгрессе «Национальной Ассоциации Фтизиатров», IV Всероссийской научно-практической конференции «Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении заболеваний пищеварительной и дыхательной систем», посвященной памяти профессора В.Ю. Муравьева (17.12.2022г.), 14-й научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» (31.03.2023г.), 12-м Международном конгрессе «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии» (22.06.2023г.), VII Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (15.02.2024г.).

Соответствие паспорту научной специальности

По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки) и направлениям исследования: пунктам 1 («Изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний»), 2 («Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний»).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику отделения эндоскопии ФГБНУ «ЦНИИТ». Материалы диссертационного исследования используются в

работе учебного центра ЦНИИТ при проведении тематических лекций в рамках программы «Телемедицина», при прохождении курсов профессиональной переподготовки, а также при обучении врачей-эндоскопистов.

Личный вклад автора

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от выбора темы исследования, постановки цели и задач, их реализации до обобщения и обсуждения полученных результатов в научных публикациях, докладах и внедрении в практику. Автором лично выполнялись все этапы бронхологической диагностики в исследуемой когорте пациентов, включая виртуальную бронхоскопию, рЭБУС и биопсии по данным навигации. Автором произведены сбор и интерпретация теоретического материала, анализ клинико-лабораторных, рентгенологических, эндоскопических, морфологических параметров, дано научное обоснование выводов. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации

Диссертационная работа является фрагментом научно-исследовательской работы № 122041200022-2 «Туберкулез и заболевания органов дыхания - современная мультимодальная диагностика и реабилитация при коморбидных состояниях», выполняемой в Центре диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (2022 – 2024 гг).

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликованы 17 научных работ, в том числе 6 работ в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертации, из них 5 работ в научных изданиях, индексируемых базами Scopus. Получен 1 патент на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 235 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, 4 клинических наблюдений, списка использованной литературы, содержащего 50 отечественных и 166 зарубежных источников, 2 приложений. Работа иллюстрирована 34 рисунками и 47 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование было проведено в отделении эндоскопии Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ». В период с 01.07.2020г. по 13.10.2022г. в исследование было включено 111 пациентов в возрасте от 18 до 81 года. В качестве дизайна исследования был выбран вариант проспективного одноцентрового открытого рандомизированного исследования.

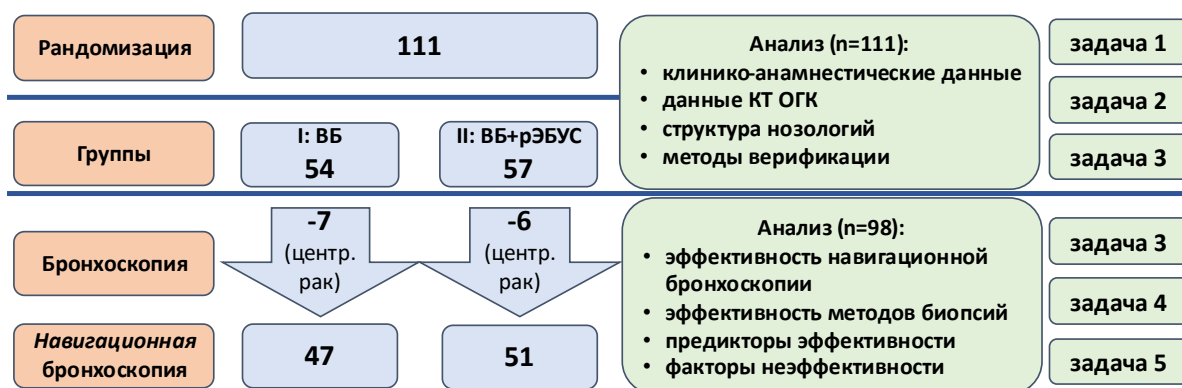


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критериями включения в исследование являлись:

- Впервые выявленные ПОЛ по данным КТ ОГК;
- Возраст от 18 до 95 лет;
- Отсутствие противопоказаний для проведения комплексного бронхологического исследования;
- Подписание пациентом формы информированного согласия.

Критериями исключения из исследования являлись:

- Значимые противопоказания для выполнения комплексного бронхологического исследования;
- Наличие признаков пролиферативного поражения слизистой бронхов при эндоскопическом исследовании (данные исключались из анализа эффективности навигационной бронхоскопии).

Достоверных различий в отношении данных анамнеза, статуса курения, клинической картины, структуры сопутствующей патологии и функционального статуса между группами отмечено не было (во всех парах сравнения значения $p > 0,05$).

Пациентам с целью верификации ПОЛ была выполнена гибкая видеобронхоскопия с одним или несколькими видами биопсий в различных комбинациях. Для корректного позиционирования образования и последующей биопсии использовались вспомогательные навигационные методики: виртуальная бронхоскопия (ВБ) и радиальная эндобронхиальная ультрасонография (рЭБУС).

В зависимости от используемой методики навигации пациенты были рандомизированы в две группы: в группу виртуальной бронхоскопии (группа I: ВБ) включено 54 пациента, в группу комбинированного применения навигационных методик (группа II: ВБ+рЭБУС) – 57.

Виртуальная бронхоскопия проводилась путем трехмерной реконструкции на основании КТ ОГК пациентов с внутрисветовой визуализацией трахеобронхиального дерева для поиска целевого бронха (КТ-данные в формате DICOM обрабатывались в ПО OsiriXMD 11.0 (PixmeoSARL, Bernex, Switzerland), платформа MacOS Mojave 10.14.2). Под целевым бронхом понимался дренирующий бронх или при его отсутствии - наиболее близко расположенный к образованию.

После предварительного обследования и ВБ, пациентам в обеих группах выполнялось комплексное бронхологическое исследование. Диагностическая видеобронхоскопия выполнялась эндоскопами высокого разрешения под местной анестезией либо в условиях тотальной внутривенной анестезии с миорелаксацией и высокочастотной вентиляцией через тубус ригидного бронхоскопа № 11 или 12. При наличии эндоскопических признаков пролиферативного поражения слизистой субсегментарного уровня бронхиального дерева и проксимальнее пациенты в обеих группах исследования исключались из финального анализа эффективности *навигационной* бронхоскопии, поскольку биопсии выполнялись под визуальным контролем: 6 человек в группе I и 7 человек в группе II, таким образом, объем анализируемой выборки для оценки роли *навигационных* методов составил 98 наблюдений.

В группе I бронхобиопсии выполнялась после осмотра бронхиального дерева с учетом результатов исключительно виртуальной бронхоскопии, без ультразвукового позиционирования цели.

В группе II для поиска периферического образования дополнительно проводилась навигация путем поочередного сканирования легочной паренхимы радиальным ультразвуковым мини-зондом Olympus UM-S20-17S наружным диаметром 1,7 мм, с частотой 20 МГц (Olympus Corporation, Tokyo, Japan) через устья целевых бронхов с учетом результатов ранее выполненной виртуальной бронхоскопии. При визуализации образования оценивалось его положение относительно датчика (центральное, прилежащее, отсутствовала визуализация), структура, контуры, наличие артефактов воздуха и крупных сосудов.

После навигации выполнялись различные варианты бронхобиопсий: БАЛ, браш-биопсия, ТББЛ, ТБКБ. Определение объема биопсий осуществлялось индивидуально на подготовительном этапе либо интрапроцедурно. Полученный материал направлялся на цитологическое, гистологическое (при наличии биоптата), молекулярно-генетическое (ПЦР на ДНК МБТ и НТМБ) и культуральное исследования с посевом на жидкие питательные среды с детекцией МБТ (ВАСТЕС MGIT960).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения задачи 1 проведен анализ структуры верифицированных диагнозов, клинико-anamnestических и рентгенологических характеристик при ПОЛ различной нозологической принадлежности. По результатам дифференциальной диагностики ПОЛ в исследуемой когорте среди нозологических форм заболеваний органов дыхания чаще имели место злокачественные новообразования легкого (ЗНО) - 45% наблюдений, реже - туберкулез и микобактериоз легких (ТБ и НТМ) – 22,5% ($p < 0,001$), другие доброкачественные заболевания – 26,5% ($p = 0,004$). Структура методов верификации диагноза в зависимости от нозологической подгруппы представлена на рисунке 2. Бронхоскопия (навигационная, стандартная, повторная) являлась доминирующим методом верификации ПОЛ любой этиологии. VATC-резекция легкого была выполнена в большей доле наблюдений при туберкулезе и микобактериозе легких, манифестированных ПОЛ. Диагноз был установлен на основании клинико-рентгенологической картины и/или результатов динамического наблюдения более часто при доброкачественных ПОЛ (кроме ТБ и НТМ).

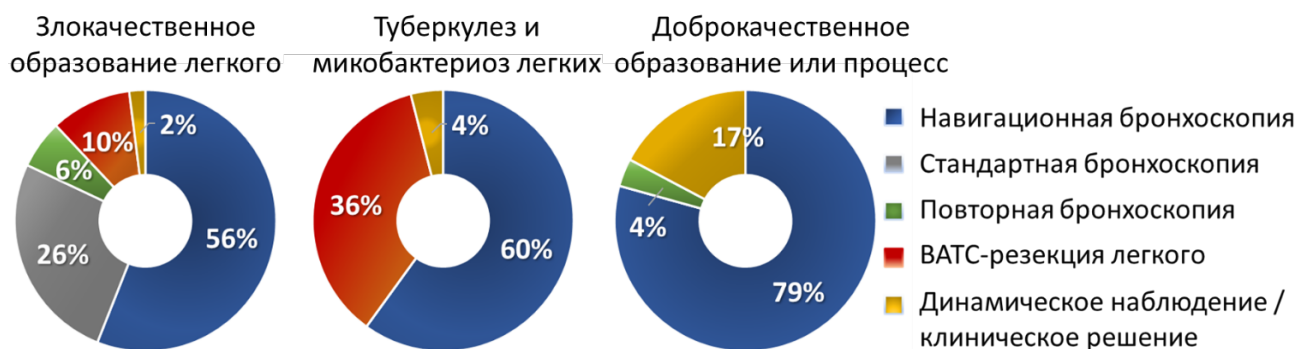


Рисунок 2 – Методы верификации диагноза при ПОЛ разной этиологии

Анализ основных клинико-anamnestических характеристик показал, что для пациентов подгруппы злокачественных новообразований был характерен достоверно больший средний возраст (58,1 лет), чем для пациентов с инфекционным генезом ПОЛ (туберкулез и микобактериоз легких (41,3 лет), внебольничная пневмония (49,6 лет)) ($p < 0,01$); пациенты с ЗНО достоверно чаще были курильщиками, чем пациенты при других нозологиях – 36% против 16,4% ($p = 0,018$); наблюдалась тенденция к более частому наличию в анамнезе злокачественного заболевания легочной или внелегочной локализации ($p = 0,052$), чаще регистрировалась сопутствующая патология в виде ХОБЛ ($p = 0,063$) и достоверно более низкие показатели спирометрии (ОФВ₁) – 83% против 100-107% при другой патологии ($p < 0,05$), и жалобы на одышку ($p = 0,019$). В подгруппе ПОЛ микобактериальной этиологии результат пробы с аллергеном туберкулезным

рекомбинантным (АТР) был положительным чаще, чем у пациентов с ЗНО - 60% против 26,7%, соответственно ($p=0,051$), а также наблюдалась тенденция к большей частоте сахарного диабета – 12% против 3%, соответственно ($p=0,07$).

Анализ основных характеристик ПОЛ на КТ ОГК показал, что ЗНО имели достоверно больший размер, чем ПОЛ микобактериальной этиологии – 36,4 мм против 22,6 мм, соответственно ($p<0,01$), за счет большей доли объемных образований (lung mass) – 52% против 12% ($p<0,001$; $F=0,0009$; $ОШ=7,94$ (95% ДИ 2,11-29,97)). При ПОЛ микобактериального генеза полостные образования отмечены чаще, чем среди ЗНО ($p=0,022$). Верхнедолевая локализация злокачественных и микобактериальных ПОЛ наблюдалась с сопоставимой частотой (62% и 68%, соответственно, $p>0,05$). При внебольничной пневмонии (ВП) наблюдалась тенденция к нижнедолевой локализации, в отличие от ЗНО ($p=0,063$) и микобактериальных ПОЛ ($p=0,41$). Солидный тип образований при ЗНО и микобактериальных ПОЛ обнаружен с одинаковой частотой, но чаще, чем при ВП ($p=0,021$). В подгруппе ВП образования по типу «матового стекла» встречались чаще - 30% против 2% ($p=0,002$). ЗНО чаще имели дольчатые контуры, чем микобактериальные ПОЛ – 70% против 32%, соответственно ($p=0,002$). При ПОЛ микобактериальной этиологии кальцинация и распад выявлялись в 36% и 24% наблюдений, что значимо чаще, чем при ЗНО – в 6% ($p<0,001$) и 6% ($p=0,024$), соответственно.

Для решения задачи 2 проведен анализ эффективности различных методов биопсий, роли цитологического, морфологического, молекулярно-генетического и культурального исследования материала бронхобиопсий, сравнительный анализ эффективности двух вариантов навигационной бронхоскопии: ВБ и комбинации ВБ+рЭБУС.

Анализ эффективности *навигационной* бронхоскопии проведен на выборке в 98 пациентов с ПОЛ, не доступных визуальной оценке при эндоскопическом осмотре. Общая эффективность навигационной бронхоскопии составила 67,3%.

Суммарная эффективность биопсий в группе I (ВБ) достигла 61,7% (29/47), в группе II (ВБ и рЭБУС) - 72,5% (37/51), без статистически значимой разницы ($p=0,253$).

В диагностике злокачественных ПОЛ наибольшую чувствительность и точность демонстрировала ТБКБ – 72,7% и 85,7%, соответственно. При ЗНО выявлена закономерная тенденция к снижению чувствительности при уменьшении инвазивности биопсий: для ТББЛ - 60,7%, браш-биопсии - 52,2%, БАЛ - 44,8%.

В этиологической верификации туберкулеза и микобактериоза легких возбудитель выявлен в материале бронхобиопсий в 60,0% наблюдений: наиболее часто - молекулярно-генетическим методом (ПЦР) - в 44,0%; реже - культуральным методом (ВАСТЕС) - в 32,0% ($p=0,383$), микроскопией (ЛЮМ) – только в 8,0%

($p=0,004$). Наибольшую чувствительность среди методов эндоскопической верификации туберкулеза и микобактериоза легких показал БАЛ – 60%.

Различные методы биопсий продемонстрировали в группах сравнения сопоставимую эффективность по результатам лабораторной диагностики, включая цитологическое, морфологическое исследование и комплекс исследований для этиологической верификации туберкулеза и микобактериоза легких (ПЦР, ВАСТЕС и ЛЮМ – хотя бы один из методов) (рисунок 3).

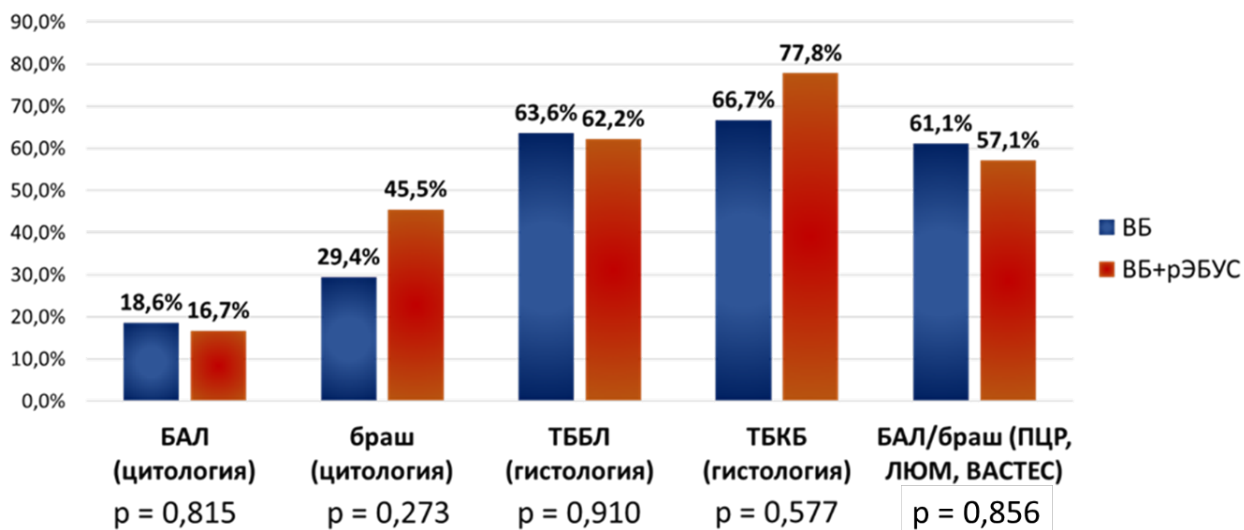


Рисунок 3 – Эффективность различных методов бронхобиопсий в зависимости от вида лабораторного исследования в группах сравнения

При сравнительной оценке эффективности бронхобиопсий как внутри групп, так и между группами при всех нозологиях (рисунок 4) было установлено: при выполнении только ВБ биопсийные методики с получением материала для гистологического исследования (ТББЛ и ТБКБ) продемонстрировали наибольшую информативность, чем биопсии, материал которых исследовался цитологически (суммарно БАЛ, браш-биопсия, мазки-отпечатки ТББЛ) - 64,5% (20/31) против 34,7% (16/46) ($p=0,01$); при применении комбинации ВБ и рЭБУС информативность указанных методик была эквивалентна; информативность цитологического исследования материала бронхобиопсий в группе ВБ+рЭБУС была достоверно выше, по чем в группе ВБ - 62,5% (30/48) против 34,7% (16/46) ($p=0,008$); информативность гистологического исследования в группах была сопоставима. Общая информативность цитоморфологического исследования материала бронхобиопсий в группе ВБ+рЭБУС значимо превышала таковую в группе ВБ: 70% (35/50) против 46,8% (22/47) ($p=0,021$).

При диагностике ЗНО достоверные различия достигнуты при сравнении информативности цитологического исследования в группах сравнения (87,0% (20/23) против 53,8% (7/13), соответственно $p=0,028$) (рисунок 5).

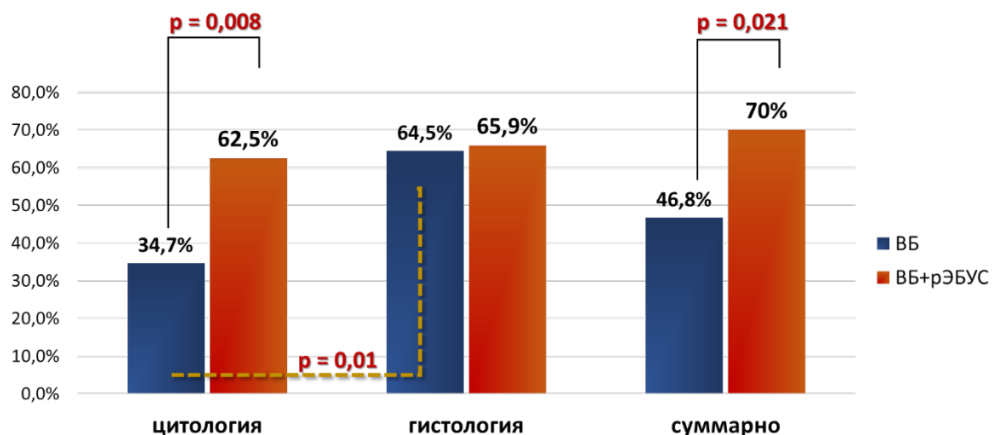


Рисунок 4 – Общая информативность цитологических (суммарно БАЛ, браш-биопсия, мазки-отпечатки ТББЛ) и гистологических (ТББЛ и ТБКБ) методов исследования в группах сравнения

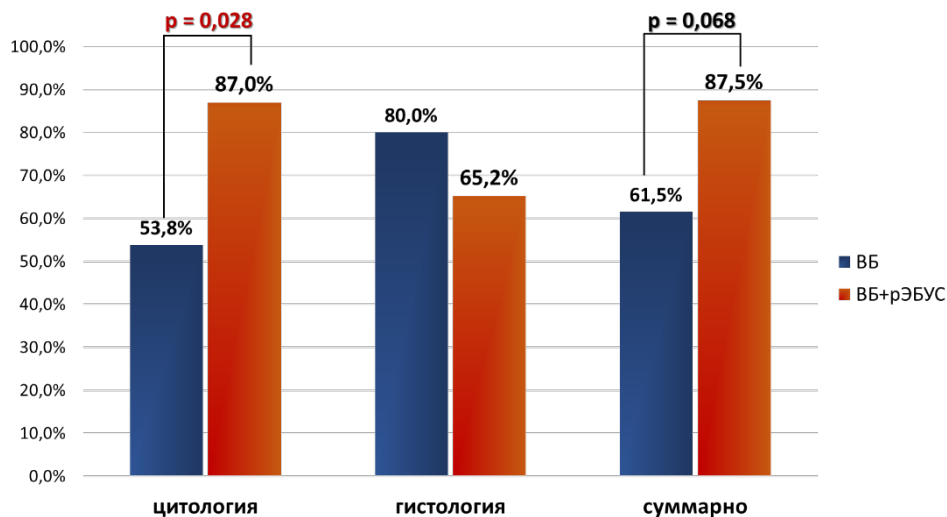


Рисунок 5 – Информативность цитологического и гистологического исследования бронхиобиопсий в группах сравнения при злокачественных новообразованиях легкого

При оценке профиля безопасности было установлено, что частота постбиопсийных кровотечений у пациентов когорты навигационной бронхоскопии составила 10,2% (10/98), при этом общая доля клинически значимых кровотечений (3 степень по шкале Nashville), ассоциированных только с ТБКБ, не превышала 2%.

Для решения задачи 3 проведен анализ эффективности навигационной бронхоскопии в верификации ПОЛ в зависимости от ряда факторов: 1) клинико-анамнестические характеристики пациентов; 2) рентгенологические характеристики ПОЛ; 3) параметры выполненной бронхоскопии.

Разница в эффективности навигационной бронхоскопии в зависимости от наличия/отсутствия у пациентов клинических жалоб, сопутствующей патологии и данных анамнеза в общей выборке и в группах не установлена.

Рентгенологические характеристики. Локализация. Эффективность бронхиобиопсий при различной долеой локализации ПОЛ составила от 57,1% до

75%, при этом зависимость информативности навигационной бронхоскопии от долевого локализации не установлена ($p>0,05$).

Достоверно бóльшая эффективность навигационной бронхоскопии в общей когорте продемонстрирована при расположении ПОЛ на расстоянии не более 40 мм от шпоры долевого/сегментарного бронха, измеряемого на КТ ОГК – 69% против 55% при более дистальном расположении ($p=0,032$).

Наличие дренирующего бронха. Наличие дренирующего бронха по результатам исследования было ассоциировано со значимым ростом эффективности навигационной бронхоскопии в общей когорте: 80,3% против 33,3% при его отсутствии ($p<0,001$). В группе ВБ наличие дренирующего бронха по данным КТ ОГК, позволило верифицировать диагноз в 72,7%, что вдвое выше, чем при отсутствии дренирующего бронха (35,7%, $p=0,018$). При I+II типе образований по отношению к дренирующему бронху по классификации Tsuboi отмечалась тенденция к повышению эффективности, по сравнению с III+IV типом – 78,6% и 40%, соответственно ($p=0,075$). В группе ВБ и рЭБУС эффективность диагностики при наличии дренирующего бронха на КТ ОГК была статистически значимо выше, чем при его отсутствии - 86,8% (33/38) против 30,8% (4/13) ($p<0,001$) (рисунок 7а).

Размер. В общей когорте эффективность биопсий, выполняемых при навигационной бронхоскопии, для образований *малого размера*, т. е. ≤ 20 мм, составила 34,6%, более чем в два раза уступая эффективности при образованиях *большого размера* – 79,2% ($p<0,001$). В группе ВБ эффективность при размере ПОЛ ≤ 20 мм составила 26,7%, при размере более 20 мм она возростала втрое – до 78,1% ($p<0,001$). В группе ВБ и рЭБУС эффективность эндоскопической верификации ПОЛ при размере образований более 20мм достигла 80% (32/40), статистически значимо превышая таковую при ПОЛ размером ≤ 20 мм (46%, $p=0,023$) (рисунок 7б).

Плотность по степени поглощения рентгеновского луча. При частично солидном типе ПОЛ информативность биопсий в группе ВБ была достоверно выше, чем при солидном типе - 87,5% против 46,4% ($p=0,030$), и с тенденцией к повышению по сравнению с ПОЛ по типу «матового стекла» - 66,7% ($p>0,05$), что объясняется более высокой частотой злокачественных процессов при ПОЛ частично-солидного типа.

Предикторы эффективности при различной этиологии ПОЛ. При *злокачественной этиологии* процесса итоговая эффективность статистически значимо возростала до 81,2% при размере образований более 20 мм, по сравнению с диагностической эффективностью при размере ПОЛ ≤ 20 мм - 40% ($p=0,046$). При частично-солидном типе ЗНО верифицировать диагноз удалось в 100% случаев, при солидном – в 64% ($p=0,022$). Локализация ПОЛ, более удаленная от корня (более 40 мм), была ассоциирована с тенденцией к снижению эффективности до 54%, чем при более проксимальной локализации, обеспечившей эффективность 84,6% ($p=0,052$).

В случае наличия дренирующего бронха информативность биопсий составила 83,9%, что значимо выше, чем при его отсутствии – 33,3% ($p=0,034$).

При *микобактериальной этиологии* ПОЛ эффективность биопсий при размере образований >20 мм составила 83,3%, что статистически значимо выше, чем при размере образований ≤ 20 мм 38,5% ($p=0,023$). Расположение границ образований (дистальной на расстоянии более 10 мм от висцеральной плевры и проксимальной менее 40 мм от корня легкого) приводило к росту диагностической эффективности до 83,3% и 78,6% соответственно, чем при более периферической локализации ПОЛ 38,5% ($p=0,023$) и 36,4% ($p=0,033$), соответственно. Наличие дренирующего бронха по данным КТ ОГК в 2,5 раза повышало эффективность выполняемых биопсий, чем его отсутствие: 72,2% против 28,6% ($p=0,046$).

Технические аспекты бронхоскопии и применяемого метода навигации

Объем биопсий при навигационной бронхоскопии. В общей выборке отмечена тенденция к росту эффективности навигационной бронхоскопии по мере увеличения объема биопсий: так при выполнении одного вида биопсии эффективность суммарно составила 60% (12/20), при комбинации двух методов – 64,3% (27/42), трех методов – 70,9% (22/31), при выполнении максимального объема биопсий, включающего БАЛ+браш+ТББЛ+ТБКБ – 100% (5/5). В группе ВБ+рЭБУС при выполнении комплекса биопсий БАЛ + браш-биопсия + ТББЛ отмечена значимо более высокая эффективность верификации диагноза, чем в группе ВБ: 73,3% против 28,6%, соответственно ($p=0,047$). Также в группе ВБ+рЭБУС установлена более высокая эффективность верификации диагноза по данным навигационной бронхоскопии при ограничении объема биопсий одним методом, чем в группе ВБ: 100% против 46,7%, соответственно ($p=0,036$).

Метод навигации. Для объективизации оценки влияния *виртуальной бронхоскопии* на эффективность выполненных биопсий был определен измеряемый параметр, характеризующий глубину трехмерной реконструкции – расстояние от финальной точки ВБ до проксимального края образования.

Достижение достаточной глубины реконструкции (рисунок 6) ветвлений бронхиального дерева (5 мм и менее до проксимального края образования) по данным ВБ достоверно ассоциировано с возрастанием диагностической эффективности навигационной бронхоскопии по сравнению с таковой при меньшей детализации «маршрута» к образованию: 76,3% (45/59) против 53,8% (21/39), $p=0,021$. Дополнение «виртуальной» разметки методикой рЭБУС не приводило к дальнейшему росту эффективности навигационной бронхоскопии ($p=0,893$).

В группе ВБ при максимальном уровне визуализации на трехмерной реконструкции бронхиального дерева и, вследствие, достижения дистанции не более 5 мм от финальной точки ВБ до границы образования информативность биопсий значимо возрастала, чем при менее детальной реконструкции генераций бронхиального дерева – 77,8% (21/27) против 40% (8/20) ($p=0,009$).

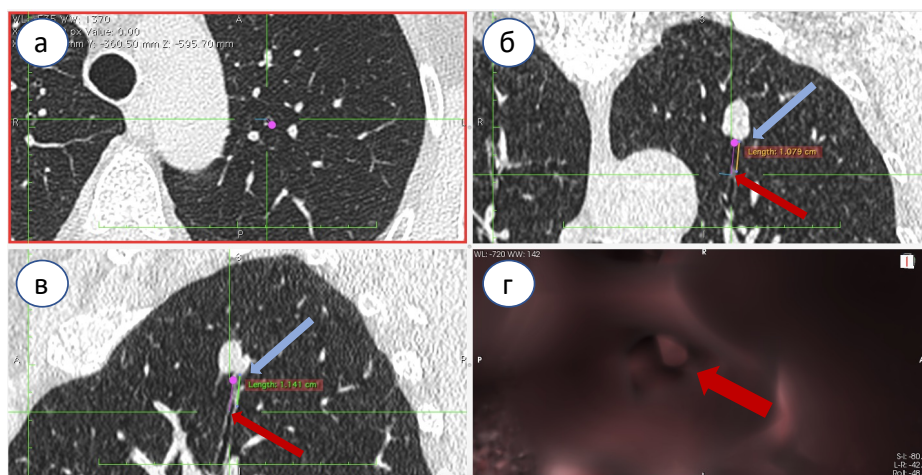


Рисунок 6 – Измерение дистанции от «финальной точки» ВБ до образования (мультипланарная реконструкция) а) аксиальный срез; б) фронтальный срез; в) сагиттальный срез; г) виртуальная бронхоскопия. Красными стрелками на фронтальном и сагиттальном срезах и на 3D-реконструкции отмечен наиболее дистальный уровень визуализации просвета бронха глубокой генерации по данным ВБ (финальная точка). Синими стрелками на фронтальном и сагиттальном срезах отмечена измеренная дистанция от финальной точки до образования

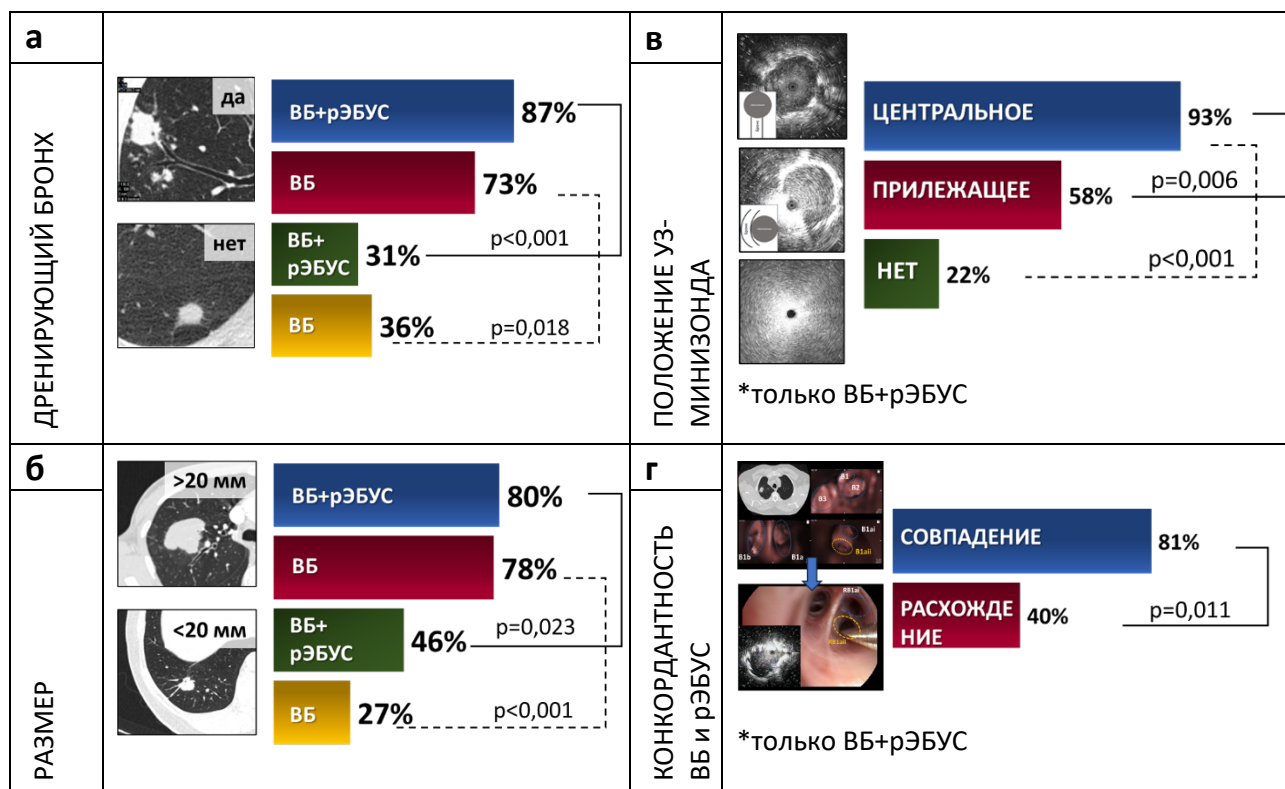


Рисунок 7 – Факторы эффективности: а) наличие дренирующего бронха; б) размер образований; в) положение датчика; г) конкордантность данных ВБ и рЭБУС

В группе ВБ и рЭБУС наивысшая эффективность биопсий достигнута при центральном *положении* УЗ-датчика – 93,3% (28/30), в то время как при прилежащем положении и отсутствии визуализации эффективность достоверно

снижалась до 58,3% (7/12) ($p=0,006$) и 22,2% (2/9) ($p<0,001$), соответственно (рисунок 7в).

В группе ВБ и рЭБУС этиологическая верификация ПОЛ отмечалась с достоверно большей частотой при *совпадении данных виртуальной бронхоскопии с УЗ-разметкой*, то есть при визуализации образования в заранее определенном целевом бронхе - в 80,5% (33/41), при дискордантности данных разметки – только в 40% (4/10) наблюдений ($p=0,011$) (рисунок 7г).

Для **решения задачи 4** проведен ретроспективный анализ результатов морфологического исследования операционного материала 21 пациента с ПОЛ в исследуемой выборке, сопоставление их с результатами бронхобиопсий и рентгенологическими параметрами ПОЛ (рисунок 8).



Рисунок 8 – Схема маршрутизации пациентов с различной информативностью навигационной бронхоскопии, которым была выполнена ВАТС-резекция легкого

Факторами, ассоциированными с неинформативностью бронхобиопсий при навигационной бронхоскопии у пациентов с ПОЛ, являлись:

Рентгенологические факторы: малый размер образований (медиана 20,2 мм); отсутствие дренирующего бронха на КТ ОГК ($n=6/21$; 29%); удаленность от корня легкого более 40 мм (медиана 46,3 мм);

Эндоскопические факторы: перибронхиальное расположение ПОЛ, без сообщения с просветом бронха (тип III по Tsuboi); развитие кровотечения, препятствующего выполнению запланированного объема биопсий; ригидность замещенных опухолью тканей при проведении биопсий с получением скудного материала; выбор неоптимального объема биопсий;

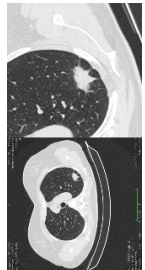
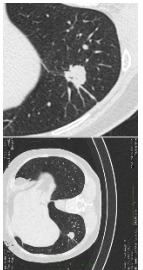
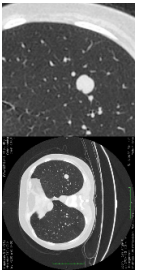
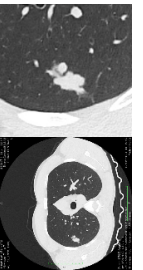
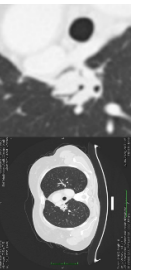
Морфологические факторы: наличие фиброзной капсулы ($n=18/21$; 85,7%); склероз окружающей образование легочной паренхимы ($n=9/21$; 42,9%); отсутствие очагов отсева при туберкулемах ($n=4/16$; 25%); отсутствие расплавления казеоза при туберкулемах ($n=14/16$; 87,5%); незначительная/умеренная активность специфического воспаления при туберкулемах ($n = 9/16$; 56,3%).

Оценка ПОЛ микобактериальной и злокачественной этиологии, верифицированных по результатам операций, проводилась отдельно.

Образования злокачественной этиологии. В подгруппу вошли данные пяти пациентов, которым диагноз ЗНО легкого был установлен путем хирургической верификации после безуспешной навигационной бронхоскопии. Приведенные в

таблице 1 характеристики образований (выделены жирным шрифтом) были ассоциированы с неинформативностью навигационной бронхоскопии.

Таблица 1– Характеристики ПОЛ с верифицированным диагнозом ЗНО

Параметр	Установленный диагноз				
	НМРЛ (аденокарцин ома, TINOM0) №1	НМРЛ (аденокарцин ома, TINOM0) №2	Ангисаркома левого легкого	Типичный карциноид	MALT- лимфома
КТ ОГК					
Локализация	LS ₁₊₂	RS ₉	LS ₉	RS ₁	RS ₃
Дренирующий bronх	Нет	Да	Да	Да	Да
Размер, мм	25	18	15	20	36
Расстояние от корня, мм	42	67	46	52	0
Особенности ПОЛ	нет	нет	выраженная капсула	капсула	перибронхиальная локализация
Комплекс биопсий	БАЛ браш ТББЛ	БАЛ браш ТББЛ	БАЛ браш ТББЛ	БАЛ браш	БАЛ браш
Примечание	нет	нет	нет	нет	кровоотечение в ходе браш

Образования микобактериальной этиологии. В подгруппу включены данные 16-ти пациентов. Рентгенологические характеристики образований в данной подгруппе представлены в таблице 2.

При *ПОЛ микобактериальной этиологии, не верифицированных по результатам навигационной бронхоскопии* макроскопически они характеризовались как округлые образования различного размера, на разрезе представляющие инкапсулированные массы уплотненного казеоза (рисунок 9а), в ряде случаев – с кальцинацией. Микроскопически во всех случаях отмечалось наличие соединительно-тканной капсулы, окружающей уплотненный казеоз, и перифокальных склеротических изменений паренхимы с перибронхиальным и периваскулярным фиброзом (рисунок 9б). Распределение степени активности специфического процесса в туберкулемах (структурное состояние капсулы) по морфологическим критериям представлено: фазой умеренного прогрессирования – 2/9, фазой незначительной активности – 5/9, фазой стихания - 2/9.

Таблица 2 – Рентгенологические характеристики ПОЛ микобактериальной этиологии с неинформативными и частично-информативными /информативными результатами навигационных бронхобиопсий

Результаты навигационной бронхоскопии	Окончательный диагноз	Рентгенологические характеристики ПОЛ микобактериальной этиологии			
		Размер, мм	Расстояние до плевры, мм	Расстояние от корня, мм	Дренирующ ий бронх
ПОЛ, не верифицированных по результатам исследования материала бронхобиопсий	Туберкулема	11	23	36	+
	Туберкулема	34	3	41	-
	Туберкулема	12	22	66	+
	Туберкулема	10	13	41	+
	Микобактериоз**	15	12	54	-
	Туберкулема	10	17	62	-
	Туберкулема	11	11	57	+
	Туберкулема	18	17	32	-
	Туберкулема	13	18	65	-
	M±m	14,9 ± 7,6	15,1 ± 6,2	50,4 ± 13,1	44%
	ПОЛ с информативными и частично-информативными результатам исследования материала бронхобиопсий	Туберкулема	28	28	40
Туберкулема		24	10	63	+
Туберкулема		29	8	36	+
Туберкулема		30	12	39	+
Туберкулема		24	17	23	+
Микобактериоз**		14	33	34	+
Туберкулема		27	0	29	+
M±m		25,1 ± 5,4	15,4 ± 11,6	37,7 ± 12,6	100%

* - результаты бронхоскопии неинформативны

* - результаты бронхоскопии частично-информативны /информативны

** - узелковая форма микобактериоза легких

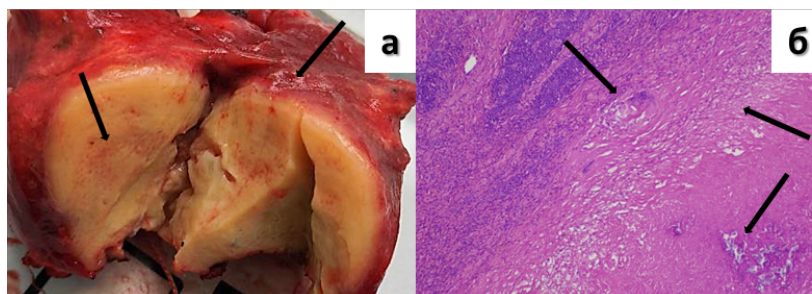


Рисунок 9 – Туберкулема минимальной активности. а) Макроскопический препарат: плотный казеозный некроз, окруженный капсулой б) Гистологический препарат. Легочная ткань. Очаг плотного казеозного некроза с минерализацией. Широкий слой соединительно-тканной капсулы. Единичные фрагменты макрофагально-клеточных гранулем. Диффузная лимфоидная инфильтрация по периферии. Окраска гематоксилином и эозином. X 100.

При *ПОЛ микобактериальной этиологии с информативными / частично-информативными результатами бронхоскопии* по данным морфологического исследования операционного материала макроскопически отмечалось наличие жидкого казеоза (рисунок 10а) в структуре туберкулем в 3/7, очагов отсева в 3/7 случаев (сателлитные очаги, определяемые в окружающей паренхиме на КТ ОГК). Микроскопически отмечена выраженная диффузная лимфоидная инфильтрация капсулы, большое количество эпителиоидно-клеточных гранулем по периферии капсулы и в прилежащей легочной паренхиме (рисунок 10б), наличие очагов обсеменения и

расплавления казеоза, в некоторых случаях - перибронховаскулярное гранулематозное воспаление с вовлечением стенок воздухоносных путей с аррозией последних, что отражает выраженную активность специфического воспаления и прогрессирование процесса и объясняет удовлетворительные результаты навигационной бронхоскопии.

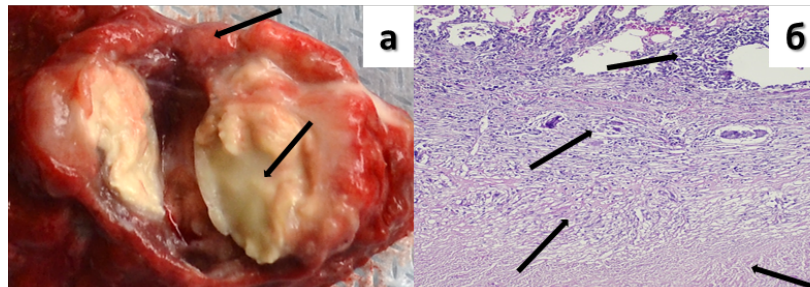


Рисунок 10 – Туберкулема выраженной активности туберкулезного воспаления.
 а) Макроскопический препарат: очаг рыхлого казеозного некроза, фрагментированная соединительно-тканная капсула; б) Гистологический препарат. Легочная ткань. Очаг рыхлого казеозного некроза. Двухслойная капсула. Эпителиоидно-макрофагальные гранулемы. Лимфоидная инфильтрация прилежащих межальвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином. X 100.

В результате проведенного исследования **для решения задачи 5** был разработан научно-обоснованный алгоритм дифференциальной диагностики ПОЛ (рисунки 11, 12).

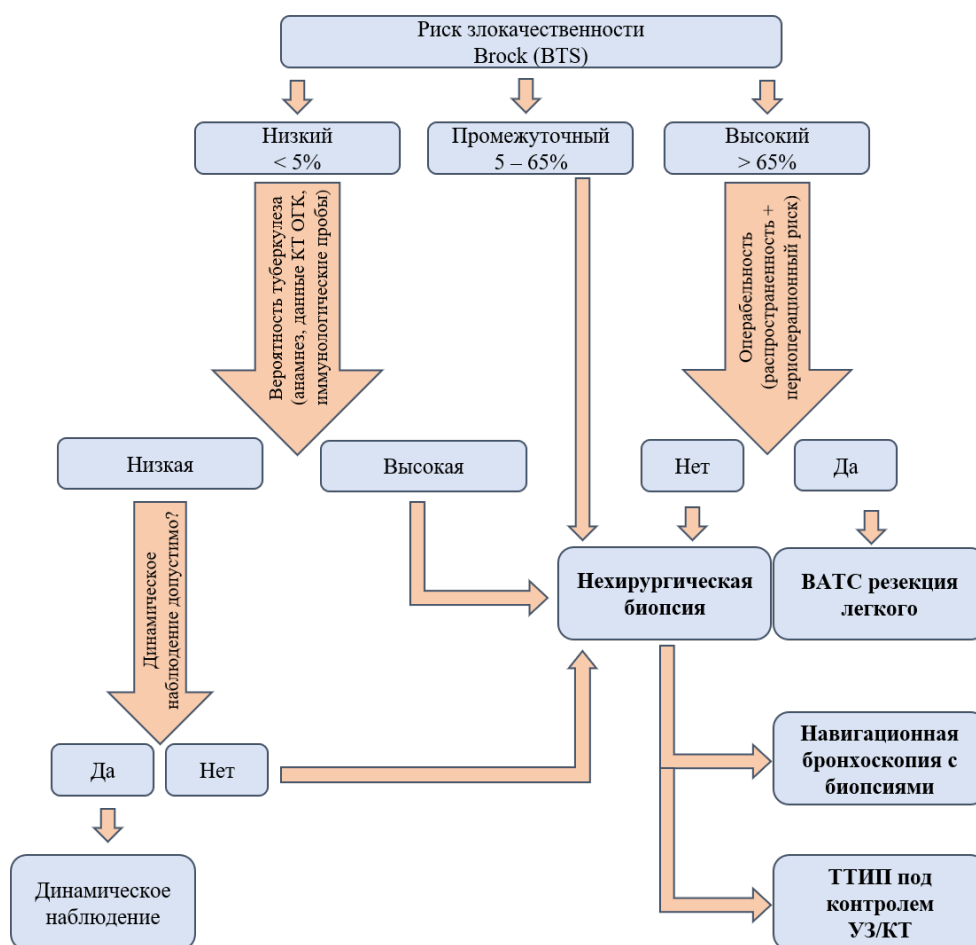


Рисунок 11 – Алгоритм оптимальной тактики ведения пациентов с ПОЛ

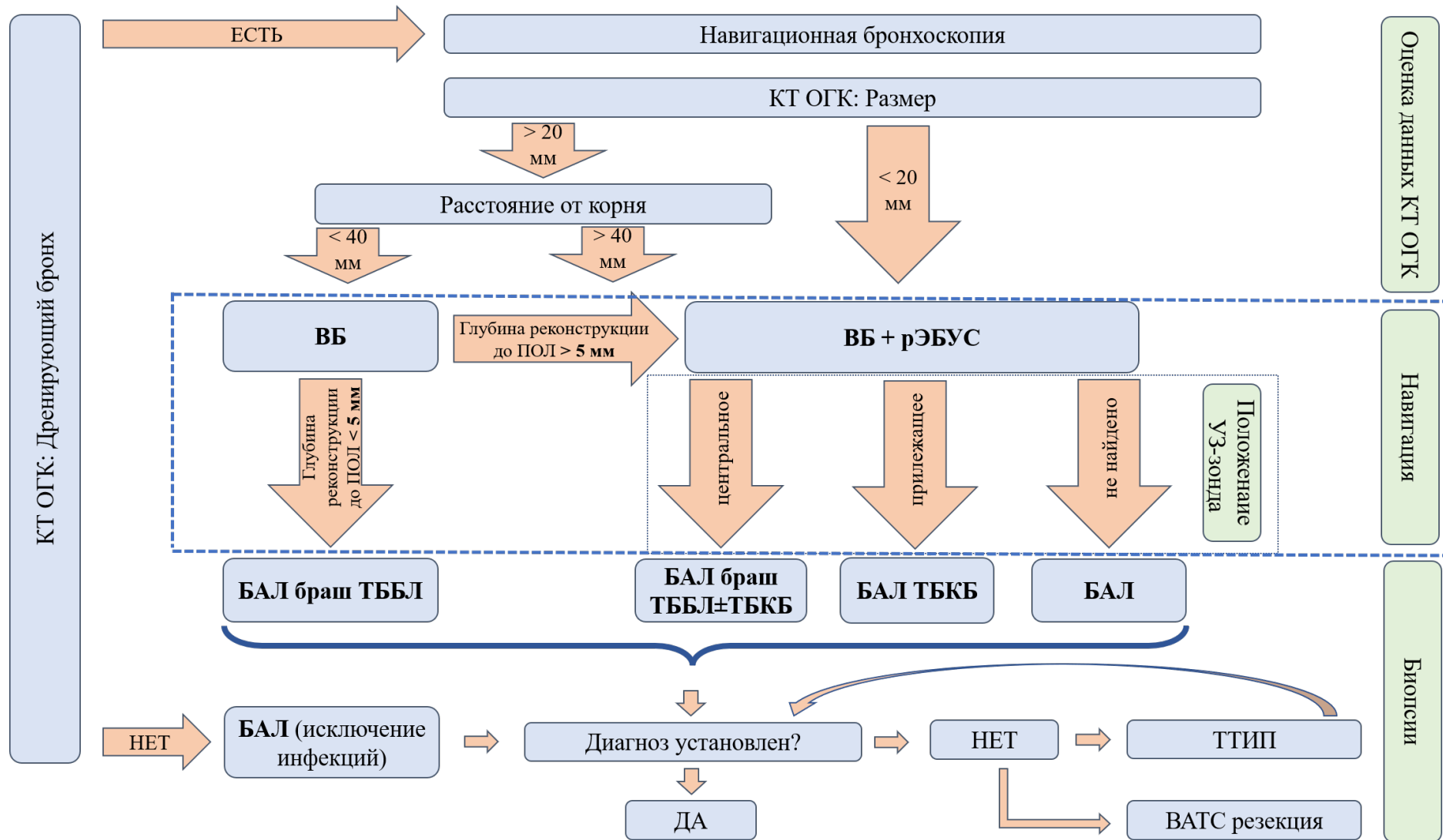


Рисунок 12 – Алгоритм верификации диагноза в зависимости от предикторов эффективности в соотношении с КТ-характеристиками ПОЛ, методами навигации и видами биопсий

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что при впервые выявленных периферических образованиях легких превалируют злокачественные новообразования легких (45%), по сравнению с инфекционными заболеваниями, вызванными микобактериальной инфекцией (туберкулез легких и микобактериоз легких) (22,5%) и другими образованиями доброкачественного генеза (26,1%).

2. Патогномоничными признаками ПОЛ злокачественного генеза, при сравнении с ПОЛ микобактериальной этиологии, являются: больший средний возраст (58,1 лет против 41,3 лет, $p < 0,01$), снижение среднего показателя ОФВ₁ (83% против 100% от должных величин, $p < 0,05$), большая частота одышки (42% против 12%, $p = 0,019$), меньшая частота положительной пробы с АТР (27% против 60%, $p = 0,051$), по данным КТ ОГК: больший размер ПОЛ (36,4 мм против 22,6 мм, $p < 0,01$), дольчатое строение (70% против 32%, $p = 0,002$), значимо реже – признаки кальцинации (6% против 36%, $p < 0,001$) и деструкции (6% против 34%, $p = 0,024$).

3. Установлено, что общая диагностическая эффективность бронхиобисий в исследуемой когорте составляет 67,3% без значимых различий между группами сравнения (ВБ и ВБ+рЭБУС): 61,7% против 72,5 %, соответственно ($p = 0,253$). Эффективность различных методов биопсий в верификации генеза периферических образований легких в группах сравнения сопоставима по результатам: цитологического исследования жБАЛ - 18,6% и 16,7%, соответственно ($p = 0,815$); цитологического исследования препаратов браш-биопсии - 29,4% и 45,5%, соответственно ($p = 0,273$); морфологического исследования биоптатов легкого при ТББЛ - 63,6% и 62,2%, соответственно ($p = 0,910$), при ТБКБ - 66,7% и 77,8%, соответственно ($p = 0,577$); комплекса исследований для этиологической верификации туберкулеза и микобактериоза легких (ЛЮМ, ПЦР, ВАСТЕС MGIT960) - 61,1% и 57,1%, соответственно ($p = 0,856$). Применение комбинации ВБ+рЭБУС позволяет значимо повысить суммарную информативность тканевых биопсий по данным цитоморфологического исследования - 70% против 46,8% при применении только ВБ ($p = 0,021$).

4. Установлено, что навигационная бронхоскопия с комплексом биопсий обладает высоким профилем безопасности, независимо от метода навигации. Общая частота развития легочного кровотечения при выполнении бронхоскопии составляет 10%, а доля клинически значимых кровотечений не превышает 2% и ассоциирована с применением трансбронхиальной криобиопсии легкого.

5. Установлено, что наиболее значимыми предикторами эффективности навигационной бронхоскопии с применением только ВБ являются: размер образований > 20 мм (78,1% против 26,7% при размере ≤ 20 мм, $p < 0,001$); частично-солидный тип ПОЛ (87,5% против 46,4% при солидном типе, $p = 0,030$); наличие дренирующего бронха по данным КТ ОГК (72,7% против 35,7% при его отсутствии, $p = 0,018$); I+II тип по классификации E. Tsuboi образований по отношению к дренирующему бронху (тенденция к увеличению уровня эффективности – 78,6% против 40% при III+IV типе, $p = 0,075$); более детальная реконструкция бронхиального дерева при ВБ (прослеживание просвета бронха мелких генераций

на расстоянии не более 5 мм до образования - 77,8% против 40% при менее детальной реконструкции, $p=0,009$).

6. Установлено, что наиболее значимыми предикторами эффективности навигационной бронхоскопии с применением комбинации ВБ+рЭБУС являются: размер образований >20 мм (80% против 45,5% при размере ≤ 20 мм, $p=0,023$); наличие дренирующего бронха на КТ ОГК (86,8% против 30,8% при его отсутствии, $p<0,001$); центральное положение УЗ-датчика во время рЭБУС (93,3% против 58,3% и 22,2%, соответственно, при прилежащем положении ($p=0,006$) и отсутствии визуализации ($p < 0,001$); конкордантность данных ВБ с УЗ-разметкой при рЭБУС (совпадение «целевого» бронха при виртуальной и УЗ-навигации – 80,5% против 40% при дискордантности данных разметки, $p=0,011$).

7. Доказано, что достижение достаточной глубины реконструкции ветвлений бронхиального дерева (5 мм и менее до проксимальной границы образования) по данным ВБ достоверно ассоциировано с возрастанием диагностической эффективности навигационных бронхобиопсий до 76,3%, по сравнению с таковой при меньшей детализации «маршрута» к образованию - 53,8% ($p=0,021$), а добавление рЭБУС не приводит к дальнейшему возрастанию эффективности (75%, $p>0,05$). В случае меньшей детализации реконструкции (более 5 мм) при ВБ добавление рЭБУС показывает тенденцию к повышению эффективности биопсий (68%, $p>0,05$).

8. Определены факторы, ассоциированные с недостаточной информативностью навигационной бронхоскопии, на основании анализа и сопоставления рентгенологических и морфологических параметров ПОЛ при исследовании операционного материала: малый размер образований (медиана 20,2 мм), отсутствие дренирующего бронха на КТ ОГК (29%), удаленность ПОЛ от корня легкого более 40 мм (медиана 46,3 мм), перибронхиальное расположение образования без сообщения с просветом бронха (III тип по E. Tsuboi), наличие фиброзной капсулы (85,7%), склероз окружающей образование легочной паренхимы (42,9%), высокая плотность ПОЛ.

9. Определены характеристики туберкулем, ассоциированные с недостаточной информативностью навигационной бронхоскопии, на основании морфологического исследования операционного материала: отсутствие очагов отсева в легочной ткани (25%), отсутствие расплавления казеозного некроза внутри туберкулемы (87,5%), незначительная/умеренная активность специфического воспаления (56,3%).

10. Разработан научно-обоснованный алгоритм дифференциальной диагностики ПОЛ, позволяющий обеспечить суммарный показатель уровня верификации 93,7% по совокупности эндоскопических и хирургических методов получения биопсийного материала. По результатам навигационной бронхоскопии высокая эффективность верификации диагноза (82%-88%) демонстрируется при злокачественном генезе ПОЛ, умеренная эффективность (59%-61%) – при микобактериальном генезе ПОЛ. Наибольшую чувствительность в диагностике ЗНО показывает трансбронхиальная криобиопсия легкого (72,7%), в диагностике туберкулеза и микобактериоза легких – БАЛ (60%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В случае отсутствия возможности проведения рЭБУС при бронхоскопии рекомендовано выполнение ВБ, которая при наличии рентгенологических предикторов эффективности, достаточной детализации трехмерной реконструкции бронхиального дерева (менее 5 мм до ПОЛ при ВБ) и оптимальной локализации образования (менее 40 мм от корня легкого) обеспечивает сопоставимую с рЭБУС диагностическую эффективность эндоскопической верификации ПОЛ.

2. При дифференциальной диагностике ПОЛ выполнять навигационную бронхоскопию рекомендовано при наличии дренирующего бронха и размера образования более 20 мм по данным КТ ОГК.

3. При подозрении на злокачественную этиологию ПОЛ для навигации рекомендовано применять комбинацию ВБ+рЭБУС, с включением цитологического исследования (БАЛ, браш, ТББЛ) в спектр лабораторной оценки биопсийного материала. Для повышения эффективности морфологической верификации при наличии оборудования рекомендовано выполнение ТБКБ.

4. При подозрении на микобактериальную этиологию ПОЛ возможно применение в качестве метода навигации только ВБ с обязательным включением в комплекс биопсий БАЛ, обладающего максимальной чувствительностью в этиологической верификации туберкулеза или микобактериоза легких.

5. Рекомендовано для повышения диагностической эффективности навигационной бронхоскопии в дифференциальной диагностике ПОЛ комбинировать не менее трех видов доступных биопсий (из комплекса БАЛ, браш, ТББЛ, ТБКБ).

6. При дифференциальной диагностике ПОЛ в случае отсутствия верификации диагноза по результатам комплексного исследования материала бронхобиопсий рекомендовано выполнение пациентам VATC-резекции легкого.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Чесалина, Я.О. Сравнительная эффективность виртуальной бронхоскопии и эндобронхиальной ультрасонографии в малоинвазивной диагностике периферических образований легких – первый опыт / Я.О. Чесалина, Н.Л. Карпина, Ю.С. Березовский [и др.] // Пульмонология. – 2021. – № 31(6). – С. 718-728. *
2. Шабалина, И.Ю. Оценка предикторов эффективности бронхоскопических биопсий с навигацией эндобронхиальными ультразвуковыми мини-зондами при периферических образованиях легких разной этиологии / И.Ю. Шабалина, Я.О. Чесалина, Е.Е. Ларионова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – № 100(2). – С. 24-32. *
3. Карпина, Н.Л. Аспекты этапной диагностики микобактериоза легких в реальной клинической практике / Н.Л. Карпина, А.Д. Егорова, Я.О. Чесалина [и др.] // Туберкулез и болезни лёгких. – 2023. – № 2(101). – С. 30-37. *
4. Шабалина, И.Ю. Значение компьютерно-томографического исследования при выполнении навигационных бронхобиопсий в дифференциальной диагностике периферических образований легких / И.Ю. Шабалина, Я.О. Чесалина, Р.В. Тарасов [и др.] // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2023. – № 2(23). – С. 52-66. *

5. Чесалина, Я.О. Навигационная бронхоскопия с трансбронхиальной криобиопсией в дифференциальной диагностике периферических образований легких / Я.О. Чесалина, И.Ю. Шабалина, Л.А. Семенова [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2024. – № 6. – С. 36-44. *
6. Чащина, М.В. Дифференциальная диагностика кокцидиоидомикоза, манифестированного периферическим образованием легкого / М.В. Чащина, С.С. Садовникова, **Я.О. Чесалина** [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2024. – № 8. – С. 77-85. *
7. Чесалина, Я.О. Конкордантность виртуальной бронхоскопической навигации и радиальной эндобронхиальной ультрасонографии в дифференциальной диагностике периферических образований легких / Я.О. Чесалина, И.В. Сивокозов, Д.В. Дедушкин [и др.] // Кардиоторакальная радиология. Сборник тезисов VII международного конгресса и школы для врачей. Санкт-Петербург. – 2020. – С. 64-66.
8. Чесалина, Я.О. Сравнительная оценка эффективности радиальной эндобронхиальной ультрасонографии и бронхоскопической навигации в дифференциальной диагностике периферических образований легких / Я.О. Чесалина, Д.В. Дедушкин, И.В. Сивокозов / Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2020. – № S1. – С. 62-63.
9. Chesalina, Y. Concordance between virtual bronchoscopy and radial endobronchial ultrasound results in peripheral pulmonary lesions / Y. Chesalina, D. Dedushkin, I. Shabalina [et al.] // CHEST. – 2020. – Vol. 157(6), Suppl. – P. A355.
10. Chesalina, Y.O. The use of rEBUS - radial endobronchial ultrasonography in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions (PPLs) of single TB Centre experience / Y.O. Chesalina, I.Yu. Shabalina, I.V. Sivokozov [et al.] // CHEST. – 2020. – Vol. 157(6), Suppl. – P. A357.
11. Chesalina, Y. Comparative efficacy of radial endobronchial ultrasound versus virtual bronchoscopy in patients with peripheral pulmonary lesions / Y. Chesalina, D. Dedushkin, I. Shabalina [et al.] // European Respiratory Journal. – 2020. – Vol. 56, Suppl. 64. – P. 2868.
12. Shabalina, I. The assessment of Detection Acid Fast Bacilli in specimens of radial EBUS and conventional bronchoscopy and concordance in the diagnosis of pulmonary TB / I. Shabalina, I. Sivokozov, **Y. Chesalina** [et al.] // European Respiratory Journal. – 2020. – Vol. 56, Suppl. 64. – P. 535.
13. Shabalina, I. The comparative assessment of microbiological examination of radial EBUS specimens vs conventional bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary TB / I. Shabalina, I. Sivokozov, **Y. Chesalina** [et al.] // European Respiratory Journal. – 2021. – Vol. 58. – P. A1043.
14. Chesalina, Y. Virtual bronchoscopy navigation versus rEBUS in patients with peripheral pulmonary lesions: efficacy in real clinical practice / Y. Chesalina, D. Dedushkin, E. Larionova [et al.] // European Respiratory Journal. – 2021. – Vol. 56. – P. A2459.
15. Чесалина, Я.О. Промежуточные результаты рандомизированного исследования по оценке сравнительной эффективности виртуальной бронхоскопии и радиальной эндосонографии в диагностике периферических образований / Я.О. Чесалина // Сборник тезисов «XII Всероссийская Научно-Практическая Конференция Актуальные вопросы эндоскопии». – 2021. – С. 25.
16. Чесалина, Я.О. Сравнительная эффективность виртуальной бронхоскопии и радиальной эндосонографии в диагностике периферических образований легких – результаты рандомизированного исследования / Я.О. Чесалина // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2021. – № S1. – С. 88-88.
17. Чесалина, Я.О. Трансбронхиальная криобиопсия в дифференциальной диагностике периферических образований легких / Я.О. Чесалина // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2023. – № S1. – С. 109-110.
18. Патент № 2805393 РФ. Способ эндоскопической биопсии периферических образований легких / И. В. Сивокозов, **Я. О. Чесалина**, И. Ю. Шабалина; № 2023103658; заявл. 17.02.2023; опубл. 16.10.2023.

*журналы из перечня ВАК

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный	ПОЛ – периферические образования легких
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж	ПЦР – полимеразно-цепная реакция
ВАТС – видеоассистированная торакоскопия	рЭБУС – радиальная эндобронхиальная ультрасонография
ВБ – виртуальная бронхоскопия	ТБ – туберкулез легких
ВП – внебольничная пневмония	ТББЛ – трансbronхиальная биопсия легкого
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота	ТБКБ – трансbronхиальная криобиопсия легкого
жБАЛ – жидкость бронхоальвеолярного лаважа	ТТИП - трансторакальная игловая пункция
ЗНО – злокачественное новообразование	УЗ – ультразвуковой
КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки	ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легкого
ЛЮМ -люминесцентная микроскопия	ВТС – British Thoracic Society (Британское торакальное общество)
МБТ – микобактерии туберкулеза	ДИСОМ – медицинский отраслевой стандарт создания, хранения передачи и визуализации цифровых медицинских изображений
НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого	
НТМ – нетуберкулезный микобактериоз легких	
НТМБ – нетуберкулезные микобактерии	
ОФВ ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду	