

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЁЗА»

На правах рукописи

Чесалина Яна Олеговна

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

3.1.9. Хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Карпина Наталья Леонидовна

Научный консультант:
кандидат медицинских наук
Сивокозов Илья Владимирович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ	18
1.1 Определение понятия периферического образования легкого, терминология. Распространенность периферических образований легких.....	18
1.2 Тактика ведения пациентов с периферическими образованиями легких	22
1.3 Трансторакальная биопсия периферических образований легких	24
1.4 Бронхоскопия при периферических образованиях легких	25
1.4.1 Понятие «дренирующий бронх».....	26
1.4.2 «Классическая» бронхоскопия.....	29
1.4.3 Выбор целевого бронха по данным КТ ОГК.....	30
1.4.4 Радиальная эндобронхиальная ультрасонография	31
1.4.5 Виртуальная бронхоскопия.....	35
1.4.6 Методы биопсий при бронхоскопии	42
1.5 Хирургическая верификация диагноза	48
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	52
2.1 Дизайн исследования	52
2.2 Оценка клинико-anamnestических характеристик, лабораторных и функциональных показателей у пациентов с периферическими образованиями легких.....	54
2.3 Оценка данных КТ ОГК	57
2.3.1 Рентгенологические характеристики периферических образований легких. 58	58
2.3.2 Определение целевого бронха по N. Kurimoto	62
2.4 Методика выполнения виртуальной бронхоскопии	63
2.5 Навигационная бронхоскопия	66
2.6 Радиальная эндобронхиальная ультрасонография	67
2.7 Бронхобиопсии	68
2.8 Оценка осложнений	72
2.9 Обработка и интерпретация бронхобиопсий	73

2.9.1 Критерии верификации окончательного диагноза в случае информативной эндоскопической диагностики.....	76
2.9.2 Критерии верификации окончательного диагноза в случае неинформативной эндоскопической диагностики.....	77
2.10 Статистическая обработка.....	77
ГЛАВА 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ НАВИГАЦИОННОЙ БРОНХОСКОПИИ	78
3.1 Дифференциально-диагностический ряд нозологических форм заболеваний органов дыхания у пациентов с периферическими образованиями легких по результатам их комплексной диагностики.....	78
3.2 Анализ клинико-anamnestических характеристик пациентов и рентгенологических параметров периферических образований легких в зависимости от нозологической формы.....	84
3.2.1 Клинико-anamnestические характеристики пациентов с различными нозологическими формами периферических образований легких.....	84
3.2.2 Рентгенологические характеристики периферических образований легких различных нозологических форм	86
3.3 Анализ расхождения направительного и установленного диагноза у пациентов с периферическими образованиями легких по результатам комплексной диагностики.....	89
3.4 Результаты эндоскопического исследования у пациентов с периферическими образованиями легких, включенных в исследование.....	94
3.5 Эффективность навигационной бронхоскопии в дифференциальной диагностике периферических образований легких по данным цитоморфологического и комплексного микробиологического исследований	96
3.6 Сравнительная эффективность навигационной бронхоскопии, выполненной на основании данных виртуальной бронхоскопии отдельно и в комбинации с рЭБУС в дифференциальной диагностике периферических образований легких по данным цитоморфологического и микробиологического исследований	101
3.7 Безопасность навигационной бронхоскопии с биопсиями в диагностике периферических образований легких.....	105
Резюме по главе 3	108
Клиническое наблюдение к главе 3.....	112
Клиническое наблюдение 1	112

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ НАВИГАЦИОННОЙ БРОНХОСКОПИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ.....	115
4.1 Предикторы эффективности навигационной бронхоскопии по результатам проведенного исследования в общей когорте пациентов с периферическими образованиями легких.....	115
4.1.1 Клинико-anamнестические данные пациентов.....	116
4.1.2 Рентгенологические характеристики образований.....	117
4.1.3 Параметры выполненной бронхоскопии	122
4.2 Предикторы эффективности навигационной бронхоскопии при периферических образованиях легких различной нозологической принадлежности	128
4.2.1 Предикторы эффективности навигационной бронхоскопии при злокачественной этиологии периферических образований легких	129
4.2.2 Предикторы эффективности при микобактериальной этиологии периферических образований легких.....	130
4.3 Влияние предикторов эффективности на информативность навигационной бронхоскопии при виртуальной бронхоскопии	131
4.3.1 Клинико-anamнестические данные.....	131
4.3.2 Рентгенологические характеристики образований.....	132
4.3.3 Параметры выполненной бронхоскопии	135
4.4 Влияние предикторов эффективности на информативность навигационной бронхоскопии при комбинации виртуальной бронхоскопии и рЭБУС	137
4.4.1 Клинико-anamнестические данные.....	137
4.4.2 Рентгенологические характеристики образований.....	138
4.4.3. Параметры выполненной бронхоскопии	140
Резюме по главе 4.....	142
Клиническое наблюдение к главе 4.....	147
Клиническое наблюдение 2.....	147
ГЛАВА 5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ НЕДОСТАТОЧНОЙ ИНФОРМАТИВНОСТИ НАВИГАЦИОННОЙ БРОНХОСКОПИИ ПРИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАНИЯХ ЛЕГКИХ НА ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ И РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	

ОПЕРАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА. СОЗДАНИЕ НАУЧНО-ОБОСНОВАННОГО АЛГОРИТМА ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ НАВИГАЦИОННЫХ МЕТОДИК В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ.....	150
5.1 Определение характеристик периферических образований, ассоциированных с недостаточной информативностью навигационной бронхоскопии, на основании рентгеноанатомического сопоставления операционного материала.....	150
5.1.1 Характеристика выборки.....	150
5.1.2 Группа пациентов с периферическими образованиями легких микобактериальной этиологии	155
5.1.3 Группа пациентов с периферическими образованиями легких злокачественной этиологии.....	164
5.2 Научно-обоснованный алгоритм дифференциальной диагностики периферических образований легких.....	173
Резюме по главе 5	175
Клинические наблюдения к главе 5	177
Клиническое наблюдение 3.....	177
Клиническое наблюдение 4.....	180
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	184
ВЫВОДЫ	204
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	207
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	208
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	210
ПРИЛОЖЕНИЕ А	234
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	235

ВВЕДЕНИЕ

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, однако ПОЛ 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.

Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), широко применяемая в клинической практике, является основным методом выявления ПОЛ. Широкий спектр нозологий, манифестированный данным рентген-синдромом и включающий как злокачественные, так и доброкачественные образования, дифференцировать только на основании КТ не представляется возможным, поскольку клинико-рентгенологические признаки, характерные для образований различного генеза, не являются достоверно специфичными (Khan T., 2019; Nishino K., 2021; Zhang L., 2023). Таким образом, своевременная и точная дифференциальная диагностика ПОЛ, играющая ключевую роль в дальнейших подходах к лечению пациентов данной когорты, является чрезвычайно актуальной.

На сегодняшний день отсутствует единый подход к определению ведущего метода верификации диагноза при ПОЛ, и, в большей степени, последний определяется локальной клинической практикой и профилем учреждения.

Среди методов малоинвазивной диагностики ПОЛ «золотым стандартом» является трансторакальная пункция, которая обеспечивает верификацию диагноза

в более 90% случаев (Han Y., 2018; Ren Q., 2022; Ho A., 2023, Zou X., 2024), однако, несмотря на высокую эффективность необходимо отметить высокую частоту развития осложнений в виде пневмоторакса и кровотечения до 25% и 18%, соответственно, в особенности у пациентов с локализацией образований во внутренней или средней трети легкого и при наличии эмфиземы. Другим малоинвазивным методом диагностики 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, при этом сопровождается низкой частотой развития осложнений – 3,9%.

Основные трудности бронхологической верификации вызваны необходимостью выполнять биопсии без прямого оптического контроля, фактически – «вслепую», поскольку субстрат (ПОЛ) локализуется за пределами эндоскопической визуализации. Следовательно, для выполнения прецизионных трансбронхиальных биопсий требуются вспомогательные методы навигации, позволяющие определить точное положение ПОЛ относительно бронхов.

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 (Сивокозов 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), представляющая собой трехмерную реконструкцию бронхиального дерева на основании данных КТ ОГК (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; Vo L., 2019; Xu C., 2019; Zheng X., 2023), в то время как 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; Чесалина Я. О., 2021).

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; Чесалина Я. О., 2024). 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-anamnestические 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 высокой 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 клиничко-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 01.07.2020 по 13.10.2022 в отделении эндоскопии ФГБНУ «ЦНИИТ» с целью верификации выявленных 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: ВБ (n = 54) и 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, культуральному и молекулярно-генетическому исследованиям.

В случае неэффективности навигационной бронхоскопии пациентам в качестве завершающего этапа диагностики выполнялась VATC-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 клиничко-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: 21-м Международном Конгрессе Всемирной Ассоциации бронхологов и интервенционных пульмонологов (WABIP) (виртуальный конгресс, Шанхай, Китай, 19-22.11.2020г.), XXX Международном Конгрессе Европейского респираторного общества (виртуальный конгресс, Вена, Австрия 7-9.09.2020г), XXXI Международном Конгрессе Европейского респираторного общества (виртуальный конгресс,, Барселона, Испания 05.09.2021г), 23-м Международном Конгрессе Всемирной Ассоциации бронхологов и интервенционных пульмонологов (WABIP) (Денпасар, Индонезия 24.10.2024г.), XXX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания» (Москва 28.10.2020г.), Ежегодной Российской конференции молодых ученых с международным участием «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» (Москва 20.03.2020г.), Ежегодной Всероссийская конференция молодых ученых с международным участием «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» (Москва 25.03.2021г.), VIII Московском международном фестивале эндоскопии и хирургии (Москва 06.12.2021г.), 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 (Новосибирск 11.02.2022г.), Научно-практической конференции «Актуальные вопросы бронхоскопии», МОНИКИ (Москва 20.05.2022г.), Научно-практической конференции с международным участием «Бронхология как искусство» (Москва 14.10.2022г.), XI Конгрессе «Национальной Ассоциации Фтизиатров» (Санкт-Петербург 24.11.2022), IX Московском международном фестивале эндоскопии и хирургии (Москва 13.12.2022г.), IV Всероссийской научно-практической конференции «Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении заболеваний пищеварительной и дыхательной систем», посвященной памяти

профессора В.Ю. Муравьева (Казань 17.12.2022г.), 14-й научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» (Санкт-Петербург 31.03.2023г.), 12-м Международном конгрессе «Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии» (Санкт-Петербург 22.06.2023г.), VII Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ

1.1 Определение понятия периферического образования легкого, терминология. Распространенность периферических образований легких

Периферические образования легких рентгенологически представляют собой патологические уплотнения легочной ткани округлой или близкой к ней формы, окруженные неизменной паренхимой.

Понятие объединяет несколько рентген-синдромов, включая солитарные легочные узлы (СЛУ, SPN – solitary pulmonary nodule), размер которых не превышает 30 мм, объемные образования размером более 30 мм (lung mass); также в данную группу можно включить полостные образования (cavitary mass), конгломератные образования по типу «сливных узлов» (confluent nodule) [199].

В медицинской практике существуют разночтения в определении некоторых терминов с точки зрения рентгенологии, онкологии и фтизиатрии, а именно: очаг, узел, образование. Согласно действующей в России классификации туберкулеза легких [27, 37], одиночный очаг в легком имеет размер до 10 мм, в то время как в зарубежной литературе очагом (*nodule*) называют локальное уплотнение, полностью окруженное легочной тканью, размером до 3 см. Образование размером более 3 см в зарубежной литературе обозначают термином *mass* – «масса», последний в отечественной практике не используется, и для всех уплотнений легочной ткани размерами более 1 см принято использование термина «патологическое образование». В то же время в России для описания округлых образований размером менее 3 см рентгенологами зачастую используется термин «узел»/ «узелок» (*node/nodule*) [39]. В национальной клинико-анатомической классификации злокачественных образований легких [19] одной из форм периферического рака легкого, т. е. локализованного дистальнее уровня субсегментарных бронхов, является *узловая форма опухоли* [8, 35].

Как правило, округлые образования в легких являются случайной находкой при выполнении лучевых методов исследования органов грудной клетки, поскольку они не имеют клинических и лабораторных проявлений.

Истинная распространенность периферических образований легких в общей популяции неизвестна, однако, ПОЛ являются одной из самых частых находок при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки (ОГК).

На основании тотального ретроспективного анализа результатов обследования всех больных ($n = 16121$), лечившихся в 1961-1979г в Свердловском пульмонологическом центре, доля выявления шаровидных или округлых «теней» среди основных вариантов рентген-синдромов, отображающих патологический процесс в легком, составила 26,33% [21].

На современном этапе, по мере все более широкого внедрения компьютерной томографии (КТ) ОГК в рутинную клиническую практику, а также появления программ скрининга рака легкого растет число выявляемых ПОЛ. Согласно результатам ретроспективного обсервационного исследования, проведенного в США Gould M. и соавт. (2015), частота случайного выявления СЛУ по данным КТ ОГК достигает 31%, при этом необходимо отметить, что с 2006 по 2012г наблюдалось возрастание частоты с 24% до 31% [97].

По данным публикаций из стран, реализующих национальные программы скрининга рака легкого [52], такие как NELSON (Nederlands–Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek, Нидерланды, Бельгия) [125], NLST (National Lung Screening Trial, США) [150] DANTE (Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays, Италия) [202], частота случайного выявления СЛУ по данным рентгенографии органов грудной клетки составляет 0,1 - 0,2%, по данным КТ ОГК – до 13% в общей популяции. У пациентов из групп риска развития рака легкого частота выявления СЛУ в рамках программ скрининга рака легкого по данным рентгенографии органов грудной клетки достигает 9%, по данным низкодозной (НД) КТ ОГК - 33%.

В России в 2017 году в рамках пилотного проекта в Москве стартовал скрининг рака легкого с помощью ультра-НДКТ ОГК [7]. За первый год было

выполнено 4762 ультра-НДКТ: в 6,1% случаев выявлены очаги 3-й категории то есть «вероятно доброкачественные» по классификации LungRADS [137], в 4,8% - очаги категории 4a («подозрительные» на злокачественность), в 4,1% - очаги категорий 4b, 4x («крайне подозрительные»).

Подавляющее большинство выявляемых изменений легких, около 90% - 95%, являются доброкачественными [75, 143], тем не менее, в зависимости от различных клиничко-рентгенологических параметров образований, в первую очередь, размера, и условий их выявления (в скрининге/вне скрининга), доля злокачественных процессов может составлять от 1% до 50% [23, 139, 182].

В то же время, среди доброкачественных ПОЛ, наибольшая доля (до 65%) приходится на инфекционные гранулематозные процессы [178], в первую очередь, туберкулез легких, частота верификации которого различными методами варьирует в зависимости от региона [201].

Так, по данным исследования Lai R. S. и соавт. (Тайвань) частота верификации туберкулеза, рентгенологически манифестировавшего в виде СЛУ, достигла 23,5% среди 170 пациентов [131]; по данным Chan A. и соавт. (Сингапур) среди доброкачественных ПОЛ, оцениваемых в исследовании, 50% пришлось на долю туберкулем [77]; по данным многоцентрового рандомизированного исследования Franzen D. и соавт. – 27,5% среди всех ПОЛ [90]; в исследовании Purandare N. S. и соавт. (Индия) 29,3% доброкачественных СЛУ имели туберкулезный генез [163]; по данным Homrich G. K. (Бразилия) среди доброкачественных ПОЛ 25,9% являлись туберкулемами [111]. Среди резецированных СЛУ до 25% являлись туберкулемами, согласно результатам исследования, проведенного Andreu J. и соавт. [60].

По данным Котив Б. Н. и соавт. (2012), на основании исследования операционного материала у 20 пациентов установлен диагноз туберкулемы, что составило 18,7% среди всех доброкачественных ПОЛ (n = 107) и 7,3% среди всех анализируемых образований, подвергшихся хирургическому лечению (n = 274) [16].

По результатам диссертационного исследования Шабалиной И. Ю., среди 278 пациентов с ПОЛ, обследованных в фтизиатрическом учреждении федерального уровня, согласно установленным диагнозам, было 158 (56,8%) пациентов с туберкулезом легких [47].

Представленные выше данные свидетельствуют о необходимости рациональной и своевременной диагностики, позволяющей, прежде всего, в максимально ранние сроки верифицировать злокачественный процесс, а также исключить туберкулез легких.

Следует отметить, что среди инфекционных гранулематозов микобактериоз легких также может манифестировать в виде ПОЛ, мимикрируя под периферический рак легкого [51, 100, 112, 141, 156]. Данные о распространенности ПОЛ, вызванных нетуберкулезными микобактериями, представлены в единичных исследованиях: по данным Hong S. J. и соавт. (n = 388) – 3,6% среди всех ПОЛ [112], по данным Шабалиной И. Ю. (n = 278) – 7,6% в исследуемой когорте пациентов с ПОЛ при отсутствии выделения *M. tuberculosis* с мокротой [47], по данным Yonemori K. и соавт. (n = 73) – 32,9% среди гранулематозных образований без выделения возбудителя в мокроте [207], по данным Gribetz A. R. (n = 20) – 60% среди ПОЛ, вызванных микобактериальной инфекцией [98]. При этом, рентгенологические паттерны, позволяющие дифференцировать микобактериоз и туберкулез легких (наравне с периферическим раком), манифестированные в виде ПОЛ, отсутствуют [153]. Поэтому пациентам с микобактериозом (узелковая форма) часто на основании гистологического (гранулематозное воспаление) и бактериоскопического исследования биопсийного/операционного материала с выявлением КУМ, устанавливается диагноз «туберкулема» до получения результатов культурального исследования. Следовательно, микобактериоз легких также должен включаться в дифференциально-диагностический ряд при ПОЛ [101].

1.2 Тактика ведения пациентов с периферическими образованиями легких

Тактика ведения пациентов с ПОЛ во многом зависит от региона. В США и странах ЕС, на долю которых в 2022г пришлось 8300 и 27000 случаев впервые выявленного туберкулеза в мире (из 7,5 млн в 2022г) [200], риск злокачественности ПОЛ оценивается как более высокий по сравнению со странами с высоким бременем туберкулеза [61].

На сегодняшний день в западных странах разработаны и успешно применяются в клинической практике рекомендации различных профессиональных сообществ по ведению пациентов с округлыми образованиями легких, включая рекомендации общества Флайшнера [139], рекомендации Британского Торакального Сообщества (British Thoracic Society - BTS) [68, 69], рекомендации Американской Коллегии пульмонологов (American College of Chest Physicians - ACCP) [96], рекомендации Национальной онкологической сети в США (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) [203].

Данные рекомендации регламентируют сроки динамического наблюдения при ПОЛ по данным КТ ОГК, либо необходимость выполнения ПЭТ КТ, либо - малоинвазивных биопсий, либо - активной хирургической тактики, исходя из вероятности злокачественности ПОЛ и соотношения потенциального риска/пользы для пациента.

Модифицированный на основании перечисленных рекомендаций алгоритм ведения солидных и частично-солидных СЛУ предложен Khan Т. и соавт. [121]. При размере солидных и частично солидных СЛУ более 8 мм и 6 мм, соответственно, требуется либо раннее выполнение позитронно-эмиссионной (ПЭТ) КТ в динамике через 3 месяца, либо биопсия, либо комбинация данных методов. В соответствии с уровнем риска злокачественности, рассчитанным с помощью математической модели, пациентам низкого риска (<5%) требуется динамический контроль, высокого риска (> 65%) – хирургическая резекция, промежуточного риска (5 – 65%) - дополнительное обследование в виде ПЭТ/КТ и/или биопсии.

Тем не менее, консенсусом мультидисциплинарной группы по адаптации рекомендаций АССР для Азии отмечено, что тактика ведения СЛУ в Азии, в целом, соответствует западным рекомендациям, однако, последние не учитывают факторы, характерные для регионов Азии: риск рака легких, обусловленный высоким загрязнением воздуха, высокая заболеваемость раком легкого среди некурящих женщин, а также высокая заболеваемость туберкулезом в странах Юго-Восточной Азии и Западно-Тихоокеанского Региона (234 на 100 тыс. населения и 97 на 100 тыс. населения, соответственно, в 2023г [201]).

В Российской Федерации единые регламентирующие алгоритмы дифференциальной диагностики при ПОЛ отсутствует, а тактика ведения определяется локальной клинической практикой, клинико-anamnestическими факторами и рентгенологическими характеристиками выявляемых образований.

Оценка клинико-anamnestических факторов

Основная задача данного этапа – определение наличия факторов риска злокачественности либо факторов, способствовавших появлению СЛУ доброкачественной этиологии [121].

Как правило, клинические симптомы отсутствуют либо являются проявлением основного заболевания, повлекшего возникновение СЛУ. Наличие клинических признаков при ПОЛ злокачественной этиологии чаще всего свидетельствует о более инвазивной стадии заболевания [8, 22].

Anamnestические факторы риска включают: курение в анамнезе, пожилой возраст, злокачественное образование легкого или внелегочной локализации в анамнезе, интерстициальное заболевание легких, наличие эмфиземы легких, воздействие вредных факторов (асбест, уран, радон), профессиональные вредности. Для исключения инфекционной этиологии важное значение имеет сбор эпидемиологического анамнеза, в частности, контакт с больными туберкулезом, прием иммуносупрессивных препаратов. Наличие у пациента системного заболевания (системный васкулит, ревматоидный артрит, саркоидоз) также может быть ассоциировано с появлением СЛУ [94, 95, 114, 116, 118, 124, 132, 148, 151, 185, 194, 196].

Таким образом, в дифференциально-диагностический ряд при ПОЛ входят злокачественные образования, доброкачественные образования, специфические инфекционные процессы (туберкулез или микобактериоз легких), неспецифические инфекции, легочные проявления системных заболеваний.

Оценка рентгенологических характеристик

Критерии, определяемые по данным КТ ОГК, согласно которым устанавливается вероятность злокачественности ПОЛ следующие: размер, локализация, число, плотность (структура), контуры, наличие кальцинации и ее тип, наличие эмфиземы и фиброза легочной паренхимы [139, 197, 208].

На сегодняшний день разработаны математические модели, позволяющие на этапе оценки вышеперечисленных факторов оценить в процентном отношении вероятность злокачественности. В клинической практике наиболее распространены модели клиники Mayo, модель Brock University, при наличии данных ПЭТ – модель Herder [162]. Необходимо учитывать условия, при которых применима каждая из моделей, например, модель Brock была разработана на основании когорты пациентов программы скрининга рака легкого с высоким риском злокачественности, и ее применение вне скрининга может привести к переоценке вероятности злокачественного процесса. Вероятность злокачественности, рассчитанная с помощью математических моделей, позволяет стратифицировать пациентов по группам: на низкий уровень риска (менее 5%), промежуточный (5 – 65%), высокий (более 65%).

К первоочередным, минимально инвазивным, методам диагностики ПОЛ относятся трансторакальная биопсия и бронхоскопия с биопсиями [84].

1.3 Трансторакальная биопсия периферических образований легких

«Золотым стандартом» этиологической верификации периферических образований легких с середины 1980-х годов и по настоящее время является трансторакальная биопсия под контролем КТ либо ультразвука. Суммарная

диагностическая эффективность данной методики по данным зарубежных исследований составляет более 90% и варьирует от 86 до 97% [102, 109, 168, 216].

Согласно литературным данным, в России эффективность трансторакальной биопсии колеблется в диапазоне 86%-95%: Есаков Ю. С. и соавт. (n = 158) - эффективность 88% [11], Мурзин Я. Ю. и соавт. (n = 57) - 90% [25], Дробязгин Е. А. и соавт. (n = 80) - 95% [10], Василашко В. И. (n = 594) - 86% [6].

Тем не менее, трансторакальная биопсия имеет ряд ограничений – в первую очередь, высокий риск развития травматического пневмоторакса (до 25%), а также легочного кровотечения (до 18%), особенно у пациентов с локализацией образований во внутренней или средней трети легкого и при наличии явлений эмфиземы [104].

1.4 Бронхоскопия при периферических образованиях легких

Альтернативой трансторакальной биопсии является бронхоскопия, эффективность которой при периферических образованиях легких зависит от ряда факторов, включая использование вспомогательных методов навигации, варианты биопсий, рентгенологические параметры ПОЛ [177].

Бронхоскопия в России согласно национальным клиническим рекомендациям рекомендована в качестве малоинвазивного метода для морфологической верификации диагноза при подозрении на периферический рак легкого [19], а также при подозрении на туберкулез лёгких при отсутствии возбудителя в мокроте [37], однако, методы и объем выполнения бронхоскопии в рекомендациях не регламентированы.

Следует обратить внимание на то, что целесообразность проведения бронхоскопии при ПОЛ определяется наличием «дренирующего бронха» [19].

Таким образом, является актуальным анализ существующих на сегодняшний день возможностей диагностической бронхоскопии при ПОЛ, основных видов выполняемых биопсий и факторов, влияющих на их эффективность.

1.4.1 Понятие «дренирующий бронх»

Традиционно, в отечественной медицинской литературе термин «дренирующий бронх» относится к рентгенологическому синдрому внутрилегочного полостного образования, преимущественно при деструктивных процессах туберкулезного генеза [34, 49, 50].

С позиции рентгеносемиотики ПОЛ под термином «дренирующий бронх» понимается заполненный воздухом бронх, подходящий к образованию либо прилегающий к нему.

Первое описание взаимоотношений между просветом бронхов и периферическими образованиями было предложено Tsuboi E. и соавт. в 1967 году [192]. Данная работа интересна не только с научно-практической, но и с точки зрения истории медицины. Определение целевого бронха в эру «до КТ» проводилось при бронхографии за несколько суток до биопсии: рентгеноконтрастный препарат позволял определить облитерированный конец вовлеченного бронха независимо от размера образования. Биопсия выполнялась путем кюретажа (скарификации) образования через ранее определенный дренирующий бронх с помощью катетеров Метра с различным изгибом в зависимости от локализации ПОЛ. Манипуляция проводилась под рентгеноскопическим контролем с периодической сменой положения пациента для коррекции визуализации, в то время как эндоскопический контроль проведения инструментов отсутствовал, а в качестве лубриканта использовался 1 мл оливкового масла. Под местной анестезией металлический катетер Метра проводился через полость рта в трахею и затем в сегментарный/субсегментарный бронх до плотного контакта с образованием или стенкой бронха с последующим кюретажем дву- или трехкратно. Критерием успешной биопсии считалось получение материала с примесью крови, в ином случае манипуляция повторялась, и далее проводилась аспирация секрета из целевой зоны. Стоит отметить, что по мнению авторов «кюретаж должен быть достаточным, без страха кровотечения», поскольку массивного кровотечения не возникло ни в одном случае.

Биопсия представленным методом была выполнена в 338 случаях (158 пациентов с первичным раком легкого, 24 – с метастатическим характером ПОЛ, 156 – с доброкачественными образованиями). Эффективность при раке легкого достигла 81,6%, при этом, как ни парадоксально, эффективность метода снижалась по мере увеличения размера образований. Для доказательства влияния взаимоотношения дренирующего бронха и образования на эффективность и изучения причин неэффективности при ряде характеристик был проведен морфологический анализ 47 резецированных опухолей. В результате анализа было выделено 4 типа взаимоотношения: тип I – наиболее «легкий» для кюретажа, при данном типе просвет дренирующего бронха прослеживается вплоть до образования; тип II – бронх вовлекается в растущую опухоль, происходит инвазия опухолевой ткани в просвет, для эффективной биопсии требуется провести кюретку достаточно глубоко; тип III – бронх сдавливается растущей опухолью, просвет его сужен, однако инвазии опухолевой ткани в просвет нет, диагностика данного типа описанным методом представляется практически невозможной; тип IV – бронх в проксимальной части сдавлен за счет опухолевой инфильтрации в подслизистом слое либо пораженными регионарными лимфоузлами, что делает невозможным проведение биопсии, за исключением случаев опухолевой деструкции бронха. Таким образом, было установлено, что III и IV типы характерны для образований большего размера, и их определение при бронхографии в последующем позволит оценивать диагностические возможности до биопсии. Тем не менее, анализ проведен исключительно для образований злокачественного генеза, в то время как в отношении туберкулем (около четверти общей выборки, эффективность диагностики путем кюретажа составила чуть более 1%) изучение факторов, связанных со столь низкой информативностью, не проводилось.

Оценка наличия и значимости признака воздушной бронхограммы при ПОЛ позднее была проведена в рамках исследования Kui M. и соавт. в 1996 году [127]. Было продемонстрировано, что при ПОЛ доброкачественного характера лишь в 5,9% на КТ ОГК определялся признак воздушной бронхограммы (значимо реже,

чем при злокачественных ПОЛ – 28,7%), а стенка бронха морфологически была нормальной.

В 2000 году была опубликована работа Choi J. A. и соавт. [82], в которой аналогично работе Tsuboi E. и соавт. была предложена классификация четырех типов дренирующего бронха и их взаимосвязь с гистологическим типом опухоли (плоскоклеточный рак, аденокарцинома, мелкоклеточный рак, бронхоальвеолярный рак): I – обтурирующий, II – открытый, III – смещающий, IV – конусовидно стенозирующий.

Изучение взаимоотношения бронхов и ПОЛ также проводилось Qiang J. W. и соавт. (2004г). В опубликованном исследовании [164] выделено пять типов: I – бронх прерывается образованием, II – бронх пенетрирует в образование с конусовидным стенозом, III – бронх в пределах ПОЛ открыт и свободен, IV – бронх проходит рядом с образованием, просвет интактен, V – бронх смещен и сдавлен прилежащим ПОЛ. Было показано, что для доброкачественных ПОЛ более характерны V и III тип, и никогда – II тип, и, наоборот, для злокачественных образований I и II типы встречаются значимо чаще.

Упрощенная классификация типов дренирующего бронха была представлена Токоро Y. и соавт. в 2016 году, согласно которой предложено три типа: 0 – дренирующий бронх отсутствует, 1 – дренирующий бронх прилежит к образованию, 2 – дренирующий бронх «входит» в образование [190].

Предиктивное значение наличия по данным КТ ОГК дренирующего бронха было изучено в большом количестве исследований. Согласно мета-анализу Ali M. S. и соавт., общая диагностическая эффективность навигационной бронхоскопии при наличии дренирующего бронха ($n = 2199$) составила 74,1%, при его отсутствии ($n = 971$) – 49,6%, ОШ – 3,4 (95% ДИ, 2,4 – 5,0) [55].

Представленные выше данные свидетельствуют о важнейшей роли наличия дренирующего бронха при ПОЛ. В свою очередь, Британским торакальным Обществом (British thoracic society - BTS) [69], выполнение бронхоскопии при ПОЛ рекомендовано при наличии дренирующего бронха на КТ ОГК. Тем не менее, в реальной клинической практике, не всегда удается визуализировать дренирующий

бронх в связи с наличием у пациента эмфиземы или при недостаточном разрешении КТ ОГК. В подобных ситуациях возможной подсказкой служит анатомия бронхососудистого пучка [32]: ветви легочных артерий сопровождают бронхиальные ветви, следовательно, при отсутствии четко визуализируемого на КТ просвета бронха ветвь легочной артерии (так называемый «признак артерии» - artery sign) может использоваться аналогично дренирующему бронху. В исследовании Но Е. и соавт. была продемонстрирована эффективность навигации на основании разметки с поиском «признака артерии» в 96,7% случаев, что подтвердило гипотезу авторов о возможности использования данного альтернативного рентгенологического признака для планирования бронхоскопии [110].

Таким образом, в исследованиях было убедительно продемонстрировано важное диагностическое значение наличия дренирующего бронха, находящегося в различных взаимоотношениях с ПОЛ, преимущественно злокачественного генеза. В то же время, для доброкачественных ПОЛ подобные данные ограничены.

1.4.2 «Классическая» бронхоскопия

При ПОЛ выполнение бронхоскопии без дополнительных методов навигации требует тщательного предварительного изучения КТ ОГК пациента с оценкой анатомических взаимоотношений образования и бронхиального дерева для выбора зоны биопсии [43]. Эффективность стандартной (традиционной, т. е. без использования навигации) бронхоскопии ограничивается субоптимальным уровнем.

По данным ретроспективного исследования Baaklini W. A. и соавт. эффективность гибкой бронхоскопии в диагностике ПОЛ значительно варьировала в зависимости от размера образований: при размере ПОЛ менее 20 мм эффективность составила 25%, при размере более 20 мм – 69% [67].

Кумулятивная чувствительность традиционной бронхоскопии в диагностике ПОЛ по данным анализа ряда исследований, учтенных в рекомендациях АССР, для ПОЛ размером менее и более 20 мм составила 34% и 63%, соответственно.

В исследовании Liam С. К. и соавт. (2007г) эффективность различных методов бронхобиопсий при образованиях без видимой эндоскопической патологии (n = 163) составила 22,9 - 35,5% [135].

Согласно результатам диссертационного исследования Шабалиной И. Ю. (2023г) при ПОЛ эффективность бронхобиопсий, выполненных по классической методике с выбором «зоны поиска» и дренирующих бронхов по данным КТ ОГК (n = 107), составила 49,4% [47].

Примечательно, что в одном из исследований была отмечена зависимость эффективности бронхоскопии от опыта оператора в диагностике периферического рака легкого без признаков поражения бронхиального дерева на доступном визуализации уровне [145].

1.4.3 Выбор целевого бронха по данным КТ ОГК

Одним из методов ориентирования в бронхиальном дереве по данным КТ ОГК является «прослеживание» целевого бронха в структуре легочной ткани, ведущего к образованию, на аксиальных срезах КТ по методу, предложенному японским торакальным хирургом и эндоскопистом-бронхологом N. Kurimoto [129]. Разработанная методика позволяет сопоставить визуализируемые на КТ просветы бронхов различных генераций с эндоскопической картиной (анатомией) путем поворота аксиального среза в зависимости от сегмента легкого на 90 градусов по либо против часовой стрелки, или на 180 градусов и перемещением в краниальном либо каудальном направлении. Использование данной методики обеспечивает формирование «дорожной карты» для планируемой бронхоскопии и выбор целевого бронха для биопсии.

В исследовании Zhong C. H. метод N. Kurimoto был дополнен картированием по часовому циферблату, эффективность биопсий при выборе целевого бронха «вручную» (n = 48) составила 75% [212]

Разметка «вручную» по данным КТ ОГК может использоваться в качестве дополнения к другим методам навигации. В исследовании Kho S. S. и соавт. было продемонстрировано, что при навигационной бронхоскопии с рЭБУС диагноз был установлен при использовании подготовленной «маршрутной карты» к образованию в 88,8% наблюдений при наличии дренирующего бронха на КТ ОГК. Расхождение между успешной навигацией и диагностической эффективностью составило 10%. Наиболее эффективными были биопсии ПОЛ, локализованных в пределах до 5-ой генерации ТБД: 95,1% против 58,8%, (p <0,001) [123].

Группа исследователей из Японии (2022) по результатам проведенного исследования заключила, что «ручной» подсчет имеет преимущество перед автоматизированными компьютерными методами в корректной идентификации бронхов [184].

1.4.4 Радиальная эндобронхиальная ультрасонография

С появлением ультразвуковых мини-зондов, разработанных в начале 1990-х [71, 113] в респираторной эндоскопии связано начало новой эры навигации.

Принцип визуализации при эндосонографии основан на разнице акустического импеданса легочной паренхимы и структур с более низким акустическим сопротивлением, в том числе образований. Высокочастотные волны, излучаемые датчиком, полностью отражаются воздухом в альвеолах и частично поглощаются образованием, затем волны принимаются тем же датчиком. В результате регистрируется сигнал различной интенсивности в зависимости от плотности образования [36].

Для радиальной эндобронхиальной ультрасонографии используется минизонд, представляющий собой катетер диаметром 1,4 мм или 1,7 мм с механическим вращающимся датчиком с частотой 20 МГц на конце. Минизонд

проводится через инструментальный канал эндоскопа в целевые бронхи для сканирования окружающих структур, таким образом, реализуя возможность визуализации за пределами просвета бронхиального дерева при прямом циркулярном контакте. При рЭБУС в режиме реального времени создается двухмерное изображение на 360°, перпендикулярное оси вводимого минизонда и, соответственно, длинной оси бронха. Разрешение изображения составляет менее 1 мм, а глубина сканирования – 4-5 см [59].

Для навигации и определения зоны для трансбронхиальной биопсии легкого (ТББЛ) при ПОЛ мини-зонды в клинической практике были впервые использованы Herth F. в 2002 году [106].

Технология нашла широкое применение в диагностике периферических образований легких. В исследованиях убедительно доказана значимо более высокая эффективность биопсий при бронхоскопии с рЭБУС по сравнению со стандартной (традиционной) бронхоскопией. В одном из первых рандомизированных исследований по сравнительной оценке бронхоскопии с рЭБУС и стандартной бронхоскопии эффективность составила 71-75% против 23-31%, соответственно [158].

В исследовании Kurimoto N. и соавт. [128] использовалась рЭБУС с тубусом-проводником; эффективность составила 77%, для злокачественных процессов – 81%, для доброкачественных процессов – 73%; при этом достоверно выше эффективность была при центральном положении датчика, чем при прилежащем – 87% против 42%. Результаты Kurimoto N. и соавт. были подтверждены другими исследованиями [78, 180, 206].

Стоит отметить, что рЭБУС рекомендована в 3-ем издании клинических рекомендаций АССР для диагностики ПОЛ [171].

В исследовании Chen A. и соавт. (n = 467) была достигнута общая эффективность 69%, с корреляцией размера образования с информативностью биопсий [79].

Эффективность навигационной бронхоскопии только с рЭБУС по данным крупных мета-анализов Ali M. S. и соавт. (2017) и Sainz Zuñiga P. V. И соавт. (2020)

достигает 70,6% [54] и 72% [172], соответственно. В мета-анализ Ali M. S. и соавт. вошло 57 исследований, суммарно включавших 7872 ПОЛ, однако, более половины из представленных исследований являлись ретроспективными. Более того, были исключены работы по оценке эффективности комбинации рЭБУС с другими методами навигации, в свою очередь потенциально повышающих диагностическую эффективность бронхоскопии [87, 115, 205]. Вместе с тем, на основании анализа данных было установлено, что эффективность навигационной бронхоскопии с рЭБУС повышалась при размере образований более 20 мм, наличии дренирующего бронха, злокачественном генезе ПОЛ, центральном положении минизонда. В мета-анализе Sainz Zuñiga P. V. и соавт., включавшем 51 исследование и 7601 пациентов суммарно, была отмечена выраженная гетерогенность между исследованиями, что не позволило установить взаимосвязь между эффективностью биопсий и различными характеристиками образований, техническими аспектами выполнения навигационной бронхоскопии. Важно отметить, в обеих приведенных выше работах отмечен высокий профиль безопасности навигационной бронхоскопии с рЭБУС – частота осложнений не превышала суммарно 2,8% и 0,7%, соответственно.

Актуальным и более объективным представляется мета-анализ Tian S. и соавт. (2024) проспективных исследований по оценке эффективности рЭБУС в диагностике ПОЛ [188]. В рамках данной работы проанализировано 46 исследований, совокупная диагностическая эффективность по результатам которых достигла 73,4%. Важной особенностью данного исследования являлась стратификация различных факторов, влияющих на эффективность. По результатам стратифицированного анализа к позитивным предиктивным факторам отнесены: локализация образования ($p = 0,035$), размер образования ($p < 0,001$), положение минизонда ($p < 0,001$), наличие дренирующего бронха ($p = 0,001$), КТ-характеристики образований ($p = 0,004$), а также ROSE (Rapid on-site evaluation – срочное цитологическое исследование в операционной сразу после взятия биопсии) биопсийного материала ($p = 0,031$). При этом не было установлено существенной связи между диагностической эффективностью и использованием тубус-проводника ($p = 0,347$), вариантом навигации при бронхоскопии ($p = 0,455$), и комбинированным подходом с

использованием дополнительных методов навигации ($p = 0,718$). В данном мета-анализе также была оценена безопасность: частота осложнений составила 3,1%, но отмечено, что значительная часть осложнений была представлена кровотечениями легкой степени. При более детальном изучении было установлено, что частота клинически значимых кровотечений суммарно составила 1,1%, частота пневмоторакса – 0,4%.

В России данные по результативности рЭБУС представлены в ряде исследований. В Челябинском областном центре онкологии и ядерной медицины методика активно используется с 2009 года. Согласно опубликованным печатным работам, эффективность рЭБУС за многолетний опыт (2009 – 2017г) составила 59,7% [18], эффективность биопсий под контролем рЭБУС с использованием тубус-проводника составила 61% [15]. Одним из ограничений методики авторы считают отсутствие контроля раскрытия браншей биопсийных щипцов в образовании, и для повышения процента верификации была предложена методика с «модифицированным» тубус-проводником. Суть методики заключается в фиксации стандартного тубус-проводника (поливиниловая трубка диаметром 2,8мм, с возможностью проведения биопсийных щипцов) снаружи эндоскопа с помощью дистального колпачка [26]. Модифицированная методика позволила существенно повысить уровень верификации злокачественных образований легких – до 78,8% [30].

Репортируемая эффективность рЭБУС в работе Сивокозова И. В. и соавт. (2013г) составила 63,2%, факторы эффективности включали: наличие дренирующего бронха по данным КТ ОГК, размер образования более 20 мм, центральное положение УЗ-минизонда при рЭБУС, проксимальную локализацию образования по отношению к корню легкого [33].

По данным Вакуровой Е. С. и соавт. (2016г) эффективность верификации ПОЛ ($n = 100$) с использованием рЭБУС достигла 88%, к факторам эффективности были отнесены: размер образований более 20 мм, наличие дренирующего бронха на КТ ОГК, центральное положение минизонда при рЭБУС [5].

Выше представленные работы объединяет значительное преобладание образований злокачественного характера. Напротив, в исследовании Шабалиной И.

Ю. в когорте пациентов с ПОЛ среди нозологических форм преобладали образования туберкулезного генеза – 56,8%, в то время как доля злокачественных процессов составила 28,4%. Верификация диагноза с использованием рЭБУС была достигнута в 67,1% и 77,2% случаев, соответственно [47].

Тем не менее, важно отметить, что ни одно отечественное исследование не являлось рандомизированным проспективным, в свою очередь, данный факт не позволяет считать данные работы лишены субъективизма при отборе ПОЛ, подлежащих верификации, и последующем анализе данных.

1.4.5 Виртуальная бронхоскопия

На этапе подготовки маршрута для навигационных бронхоскопий с биопсиями оценка КТ с чтением срезов в аксиальном легочном окне может ограничивать полноценную визуализацию образования и его взаимоотношения с прилежащими структурами из-за эффекта частичного объема [17]. Виртуальная бронхоскопия – трехмерная реконструкция трахеобронхиального дерева, созданная на основании данных КТ ОГК пациента и предоставляющая информацию о внутренней структуре бронхов вплоть до 2 - 3 мм калибра, относится к вариантам постпроцессинговой обработки изображения. Метод основывается на объединении множества тонких срезов в единый массив с последующей реконструкцией в других плоскостях и построением объемных моделей. Выполнение трехмерной реконструкции оптимально при толщине среза не менее 1,25 мм [17]. Структура бронхиального дерева визуализируется с помощью объемного представления в перспективе, что в свою очередь, позволяет смоделировать будущую бронхоскопию с высокой точностью. Широкое применение метод нашел в диагностике поражений трахеи и бронхов крупного калибра с нарушением проходимости: опухолевых и неопухолевых стенозов, деформации [17]. В отношении заболеваний легких периферической локализации применение ВБ было ограничено, как правило, сегментарным уровнем ТБД [56, 70, 161].

Polverosi R. и соавт. (2001г) отметили, что ВБ может использоваться в качестве «дорожной карты» для выполнения последующей бронхоскопии с трансбронхиальной биопсией [161].

В исследовании Dolina M. Y. и соавт. [86] была выдвинута гипотеза, согласно которой эндоскописты-бронхологи, руководствуясь только данным КТ ОГК, зачастую выбирают неверный бронх для выполнения биопсии ПОЛ, а виртуальная бронхоскопия в качестве метода планирования может способствовать более точному определению «пути» к образованию. В результате было установлено, что, действительно, независимо от опыта оператора, при использовании только данных КТ ОГК, бронхологи чаще ошибались и были не уверены в выборе бронха, чем при планировании исследования с использованием данным ВБ.

Таким образом, ВБ может использоваться в качестве метода навигации и маршрутизации при ПОЛ для последующего выполнения диагностической бронхоскопии с биопсиями, поскольку позволяет как нивелировать эффект частичного объема при ориентировании в аксиальных срезах КТ ОГК, так и выбрать целевой бронх [45]. Так, в исследовании Lachkar S. и соавт. при ПОЛ первоочередной отработанной за 12 лет ($n = 2735$) процедурой стала бронхоскопия с рЭБУС, планируемая по данным ВБ [130], обеспечивая эффективность 74%.

В научной литературе данные по эффективности навигационной бронхоскопии, выполненной исключительно с ВБ, носят крайне ограниченный характер. Важно отметить, что в большинстве исследований использовались системы виртуальной бронхоскопической навигации (ВБН), т. е. автоматизированного типа, для планирования и навигации, то есть создающие «маршрут» к образованию без участия оператора – LungPoint (Bronchus Medical, San Jose, CA, USA) и DirectPath (Olympus, Japan) (ранее Vf-NAVI). В системе LungPoint производится сегментация дыхательных путей диаметром от 3 мм и более, а также кровеносных сосудов; механизм основывается на расчете центральных осей бронхиального дерева при обработке данных КТ ОГК с толщиной среза 1,25 мм и шагом 0,0625мм на высоте глубокого задержанного вдоха, когда отмечается максимальное расширение дыхательных путей. Во время

проведения диагностической бронхоскопии реальные и виртуальные данные синхронизируются [88]. Данная система способна автоматически выбирать изображение ВБ, соответствующее реальной картине при бронхоскопии, однако, эта функция требует очень медленного продвижения эндоскопа по бронхиальному дереву [66]. Эффективность ВБ-навигации с использованием системы LungPoint в когортах с высокой частотой выявления злокачественных образований составляет 77 – 80% [186].

Система Vf-NAVI (в настоящее время – DirectPath) аналогичным образом на основании данных КТ ОГК позволяет выполнить мультипланарную и затем трехмерную реконструкцию трахеобронхиального дерева (ТБД). Изображения, полученные при ВБ в данной системе, можно перемещать вперед-назад, вращать, как бронхоскоп, но для этого также требуется либо помощь ассистента, либо медленное движение эндоскопа.

В рандомизированном мультицентровом исследовании японской группы по виртуальной бронхоскопии (The Virtual Navigation in Japan (V-NINJA) (n = 199) был проведен сравнительный анализ эффективности бронхоскопии с навигацией ВБ (Vf-NAVI) и без нее в сочетании с рЭБУС с тубус-проводником при периферических образованиях диаметром менее 3 см. Было установлено, что эффективность в группе с использованием ВБН была значимо выше – 80,4% против 67%, $p = 0,032$. Помимо этого, было показано, что продолжительность эндоскопического исследования сокращалась при предварительном планировании исследования с помощью системы Vf-NAVI. В более крупном исследовании по навигационной бронхоскопии (n = 334) была установлена тенденция к повышению эффективности бронхобиопсий при использовании ВБН, но статистически значимая разница между группами не была достигнута: 67,1% против 59,9%, $p = 0,173$. При этом при правосторонней верхнедолевой локализации ПОЛ или в наружной трети легкого при выполнении предварительной ВБ эффективность значимо возрастала: 81,3% против 53,2%, $p = 0,004$; 64,7% против 52,1%, $p = 0,047$, соответственно [115].

Стоит отметить, что практически во всех исследованиях, оценивающих бронхоскопическую диагностику ПОЛ, ВБН носит дополнительный характер и сочетается с другими методами навигации – КТ, рентгеноскопический контроль, рЭБУС. Причина тому – невозможность подтвердить корректное положение биопсийного инструмента в «зоне интереса» на основании данных только ВБН [66].

При ВБН в сочетании с КТ-контролем для выполнения бронхоскопии ультратонким эндоскопом была достигнута эффективность в диапазоне 65,4% - 81,6%, в том числе для образований размером менее 2 см [63, 175, 176].

Выполнение бронхологического исследования с такого рода навигацией (ультратонкий бронхоскоп+КТ+ВБН) может быть эффективным в диагностике образований по типу «матового стекла», когда визуализация ПОЛ при рентгеноскопическом и рЭБУС-контроле отсутствует. Тем не менее доза лучевой нагрузки при КТ-контроле существенно возрастает, а диагноз за счет использования инструментов малого размера основывается преимущественно на цитологическом исследовании биопсийного материала [142].

Ряд публикаций посвящен результатам рандомизированных исследований по оценке сравнительной эффективности бронхоскопии с ВБН и другими навигационными методами.

Целью рандомизированного исследования Во L. и соавт. (2019г) была оценка сравнительной эффективности нескольких видов навигационной бронхоскопии, для чего пациенты (n = 1010) были распределены в группы: 1) биопсии без дополнительной навигации; 2) биопсии с рЭБУС и тубус проводником (rEBUS-GS); 3) биопсии с комбинацией ВБН и рЭБУС с тубус-проводником. В результате проведенного исследования было установлено, что эффективность в группах 2 и 3 была сопоставима – 72% и 74%, соответственно, значимо превышая эффективность в группе 1 – 41%. Было установлено, что ВБН позволяет сократить требуемое для навигации рЭБУС время [74].

В рандомизированных исследованиях Chen Z. В. и соавт. (2016) [81] и Xu С. и соавт. (2019) [204] оценивалась эффективность навигационной бронхоскопии с

рЭБУС в сочетании с ВБН и без ВБН. Было показано, что ВБН не повышает диагностическую эффективность, но при этом позволяет более точно определить локализацию образования и сократить время процедуры. Также авторами первого исследования было отмечено существенное преимущество ВБН – возможность выполнения навигационной бронхоскопии без дополнительного рентгеноскопического контроля во время биопсий. В то же время, Asano F. и соавт. (2017) был сделан противоположный вывод о невозможности заменить рентгеноскопический контроль виртуальной бронхоскопией, несмотря на отсутствие достоверной разницы в эффективности (77% и 86%, соответственно) и безопасности (1,5% и 4,7%, соответственно) в группах ВБН и рентген-контроля трансбронхиальных биопсий [65]. Целесообразность рентгеноскопического контроля, по мнению авторов, продиктована необходимостью контроля раскрытия биопсийных щипцов в целевой зоне в режиме реального времени. Вместе с тем, известно, что рентгеноскопический контроль при образованиях размером менее 20 мм весьма ограничен, к тому же сопряжен с лучевой нагрузкой на медицинский персонал в течение 40% времени, затрачиваемого на навигационную бронхоскопию [183]. В исследовании Tachihara M. и соавт. было показано, что рентгеноскопический контроль значимо не повышал эффективность бронхобиопсий с рЭБУС+ВБН – (69% против 83%, $p = 031$). Стоит отметить, что изначально авторы планировали провести исследование по оценке сравнительной эффективности биопсий с ВБН, по сравнению с биопсиями с рЭБУС, но впоследствии не смогли полностью отказаться от рентгеноскопического контроля, в связи с чем изменили методологическую концепцию [183]. В одном из недавно опубликованных исследований Zheng X. и соавт. (2023), посвященных навигационной бронхоскопии, был проведен сопоставительный анализ эффективности бронхобиопсий под контролем ВБН+рЭБУС с тубус-проводником с рентгеноскопическим контролем ($n = 214$) и без него ($n = 212$) при ПОЛ с дренирующим бронхом и подозрительных на злокачественность. Достигнутая эффективность в группах была эквивалентной, составив 84% и 84,4%,

соответственно, значимых осложнений не было в обеих группах, и было доказано отсутствие необходимости в рентгеноскопическом контроле [211].

Репортируемая общая эффективность навигационной бронхоскопии с ВБН составляет 72,4% (55,1% - 89,7%) [149].

Таким образом, во многих исследованиях показана польза ВБН, особенно в сочетании с другими навигационными методиками, однако, подавляющее большинство исследований выполнено на когортах пациентов с неопластическими процессами, к тому же применение методики весьма ограничено, в частности, из-за высокой стоимости оборудования.

В единичных публикациях отмечена возможность использования при ПОЛ технически более простого метода для ВБ с помощью программного обеспечения Osirix: так в исследовании Sano A. [174] оценивалась возможность визуализации бронхов глубоких генераций с дополнительной реконструкцией «маршрута» к ПОЛ. Во всех случаях была выполнена визуализация от 3-ей до 7-ой генерации ТБД, за исключением одного пациента с обтурацией сегментарного бронха опухолью. Во всех случаях построенный «маршрут» позволил достичь ПОЛ, и у 5 пациентов из 10 удалось выполнить эффективную ТББЛ. Таким образом, авторы сделали вывод о потенциальной практической пользе применения ВБ с использованием недорогого доступного программного обеспечения (ПО). Впоследствии Sano A. альтернативно предложил использовать ПО Horos [173], обладающее схожими механизмами трехмерного моделирования ТБД на основании данных КТ ОГК. В исследованиях Reynisson P. J. и соавт. [170] и Miyake K. и соавт. [146] определялись лишь прикладные аспекты ВБ в виде сегментации дыхательных путей и визуализации шпор бронхов без анализа эффективности при ПОЛ.

Также стоит отметить, что в единственном отечественном исследовании Асановым Р. Б. была отмечена возможность использования виртуальной бронхоскопии для диагностики периферически расположенных патологических структур, представляющих собой полостные процессы [3]. В рамках диссертационного исследования, было показано, что применение КТ-виртуальной

бронхоскопии и бронхоскопии с комплексом биопсий позволяет повысить эффективность верификации диагноза при полостных образованиях легких при исследовании материала бронхобиопсий на 37,0%. Однако необходимо подчеркнуть, что данное исследование посвящено дифференциальной диагностике именно деструктивных процессов, в первую очередь, микобактериальной инфекции: среди верифицированных диагнозов доля злокачественных новообразований (ЗНО) составила только 5,7%, а туберкулеза легких и нетуберкулезного микобактериоза легких (ТБ+НТМ) – более 80%, а причиной направления пациентов в учреждение федерального уровня являлось преимущественно подозрение на ТБ легких (61%), деструктивную пневмонию (28%), и лишь в 10% - на ЗНО. В группу по изучению влияния ВБ на верификацию диагноза включено 75 пациентов, 45 из которых выполнялась ВБ. При этом в работе не был отчетливо сформулирован принцип назначения виртуальной бронхоскопии пациентам перед предстоящим бронхологическим исследованием на основании оценки различных рентгенологических характеристик полостных образований, в первую очередь, их размеров и локализации. Среди верифицированных диагнозов в подгруппе ВБ (n = 45) 96% образований имели инфекционную этиологию (деструктивный туберкулез, микобактериоз легких, деструктивная пневмония). Важно заметить, что с точки зрения рентгенологии присутствие воздуха в полости в легком практически всегда сопряжено с наличием бронха, дренирующего эту полость, что само по себе является положительным предиктивным фактором. По данным же зарубежных авторов выполнение виртуальной бронхоскопии у пациентов с периферически расположенными полостными образованиями легких значимо не повышало информативность навигационных бронхобиопсий [103]. Таким образом, принципиальное отличие исследования Асанова Р. Б. заключается в отсутствии задачи изучения возможности применения ВБ при периферически расположенных солидных образованиях с различными рентгенологическими характеристиками, особенно тех, которые потенциально имели признаки злокачественности, что представляет актуальную научно-практическую проблему.

Безусловно, виртуальная бронхоскопия имеет некоторые ограничения, связанные с качеством КТ ОГК, например, при наличии секрета в мелких бронхах просвет не будет визуализирован на реконструкции. Помимо этого, при ВБ не учитываются дыхательные движения и другие факторы, ассоциированные со смещением цели после выполнения КТ (плевральный выпот). ВБ не выполняется в режиме реального времени, следовательно, успешная навигация не всегда приводит к верификации диагноза.

1.4.6 Методы биопсий при бронхоскопии

Бронхоальвеолярный лаваж

Диагностический бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) – метод, обеспечивающий получение эндопульмональной цитогаммы. При заболеваниях, характеризующихся наличием определенных (специфических) клеток, информативность БАЛ может быть приравнена к биопсийным манипуляциям, и проведение БАЛ необходимо считать диагностической процедурой или «жидкостной биопсией» [40].

На сегодняшний день необходимость выполнения диагностического БАЛ при ПОЛ по-прежнему вызывает дискуссии, поскольку метод не обеспечивает получение тканевых образцов, а его эффективность сильно варьирует в зависимости от этиологии патологического процесса. Тем не менее, необходимо отметить, что БАЛ является наиболее оптимальным методом (за счет большой биопсийной площади) для получения диагностического материала при подозрении на инфекционный генез заболевания и рекомендован при пневмониях затяжного течения [166], обеспечивая чувствительность более 70% [152]. Ключевое значение БАЛ имеет в диагностике туберкулеза у пациентов без выделения возбудителя в мокроте [20, 38, 47, 147].

Чувствительность люминесцентной микроскопии (ЛЮМ) в выявлении возбудителя в осадке жидкости БАЛ (жБАЛ) составляет 5-58%, ПЦР – 31-83%, культуральных методов – до 97% [147]. Тем не менее, данные об эффективности

бронхологических методов в диагностике туберкулеза, манифестированного периферическим образованием легкого (туберкулема), крайне ограничены. По данным диссертационного исследования Ловачевой О. В. (1993 г) эффективность БАЛ при туберкулемах составляет 22,7%, что ниже, чем при других клинических формах туберкулеза органов дыхания (фиброзно-кавернозном, диссеминированном, бронхоадените) [20]. Данный факт теоретически является логичным, поскольку именно туберкулемы лидируют среди доброкачественных ПОЛ у оперированных больных, когда менее инвазивные методы (в том числе бронхоскопия с БАЛ) исчерпали свои возможности.

В исследовании Zou X. и соавт. (2022) по изучению диагностической ценности навигационной бронхоскопии при ПОЛ туберкулезного генеза эффективность при активном туберкулезе составила 66,7% (22/33), при стабильном - 0 (0/4), таким образом, общая эффективность – 59,5% (22/37). Помимо этого, авторами установлено, что в случаях подтвержденного активного туберкулеза легких, БАЛ был информативен в 95,6% (21/25), в то время как информативность ТББЛ составила всего 18,2% (4/22) по данным молекулярно-генетического исследования и 13,6% по данным гистологического исследования биоптатов [215]. Однако стоит отметить, что БАЛ выполнялся после ТББЛ, что, в свою очередь, может объяснять получение большего количества возбудителя за счет механического разрушения ткани в зоне интереса, что коррелирует с данными, ранее полученными Lin S. M. и соавт. (2009-2010г) [136].

На сегодняшний день необходимость выполнения БАЛ в отношении диагностики злокачественных образований легких остается предметом дискуссии, и предпочтение отдается бронхоскопическим методикам с получением тканевых образцов. Тем не менее, в реальной клинической практике рутинное выполнение широкого спектра бронхобиопсий ограничено референсными центрами, опытом операторов, профилем клиники и т. д. Именно поэтому не теряет своей актуальности БАЛ как наиболее безопасный метод для первичной верификации диагноза. Специфичность методики составляет 92%, а чувствительность варьирует в диапазоне 35-70% [73, 159, 169, 187].

По данным исследования Rennard S. I. при злокачественных образованиях в 68,6% (24/35) в жБАЛ были выявлены злокачественные клетки, при метастазах рака молочной железы – в 35% (7/20); в заключении автор подчеркнул, что рутинное выполнение процедуры БАЛ, легко выполнимой и хорошо переносимой, может быть полезной опцией в диагностике рака легкого [169]. В исследовании Tang С.С. и соавт. чувствительность только БАЛ в диагностике ЗНО достигла 48,6% [187]. По данным Bezel P. и соавт., чувствительность БАЛ в диагностике ЗНО составила 29% при общей диагностической эффективности в 46%, повышение отмечено при наличии дренирующего бронха и большем размере ПОЛ [72]. Диагностическая эффективность БАЛ в отношении цитологической диагностики периферического рака легкого в рамках исследования Zhang X. и соавт. составила 7-21,4% в зависимости от размеров образований, и авторы заключили, что исключение БАЛ из комплекса биопсий при диагностике рака значимо не повлияет на уровень его верификации, но в случае инфекционной этиологии ПОЛ отсутствие БАЛ может быть критическим [209].

Важным прикладным аспектом выполнения БАЛ является возможность определения типа опухоли при иммуноцитохимическом (ИЦХ) исследовании, что особенно ценно при метастатическом характере ПОЛ. В исследовании Velez-Perez A. и соавт., результаты которого опубликованы в 2022г, представлен 10-летний опыт выполнения БАЛ в Онкологическом центре Техасского Университета: в 187 случаях удалось идентифицировать как первичные опухоли легкого, так и метастазы на основании ИЦХ-исследования [195]. В исследовании Токаг J. J. и соавт. (2017) была продемонстрирована возможность оценки экспрессии TTF1 и p40 при аденокарциноме и плоскоклеточном раке, соответственно, с успехом экстракции репрезентативных линий опухолевых клеток в 84-90% при использовании собственной разработанной технологии [189]. По результатам исследования Zhu H. и соавт. (2021) было установлено, что в жБАЛ у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) уровень аспартат бета-гидроксилазы (ASPH) из экзосом был значительно повышен, по сравнению со здоровыми

пациентами, на основании чего авторы определили потенциальную возможность использования детекции ASPH в качестве биомаркера НМРЛ [214].

Стоит отметить, что также изучается возможность проведения протеомного анализа жБАЛ для диагностики рака легкого.

Так, по данным исследования Zhou Y. и соавт. в образцах БАЛ ($n = 16$) было идентифицировано 462 N-гликопротеида, часть из которых была достоверно повышена при злокачественных образованиях, а экспрессия периостина была повышена при любых выявляемых опухолях [213].

В исследовании Carvalho A. S. и соавт. при масс-спектрометрическом протеомном анализе жБАЛ было выявлено 133 биомаркера, экспрессия которых была значительно повышена при злокачественных образованиях [76].

По данным исследования Li Q. K. и соавт. напсин А может являться подобным биомаркером для диагностики аденокарциномы легкого [134].

Вышеприведенные данные свидетельствуют о существовании перспективы широкого внедрения биомаркеров, выявляемых в жБАЛ, для диагностики злокачественных ПОЛ легких, что позволит проводить дифференциальную диагностику при подозрительных на злокачественность образованиях, особенно при их малом размере, а также избежать нецелесообразных инвазивных процедур.

Таким образом, выполнение БАЛ является наиболее оптимальным методом для получения материала для микробиологического исследования и исключения инфекционного генеза ПОЛ, а также при ином генезе ПОЛ может рассматриваться в качестве комплементарного метода, либо единственного доступного в клинике, либо единственного возможного к выполнению в клинических ситуациях, когда недопустимо проведение тканевых биопсий в связи с высокими рисками осложнений.

Браш-биопсия

Браш-биопсия – метод для получения образцов с помощью защищённой цитологической щетки.

Важным преимуществом метода является его безопасность, поскольку не происходит значимого повреждения тканей.

Согласно результатам мета-анализа Chen С. С. и соавт. (включавшем 17 исследований и 2538 пациентов суммарно) общая чувствительность и специфичность методики составляют 67% и 91%, соответственно [80]. Тем не менее основным ограничением браш-биопсии является получение только цитологического материала.

Браш-биопсия наряду с БАЛ может выполняться для дифференциальной диагностики ПОЛ, несмотря на более низкие показатели информативности, по сравнению с методами получения биоптатов (трансбронхиальной щипцовой биопсией и трансбронхиальной криобиопсией) для гистологического исследования.

Трансбронхиальная биопсия

Среди методов верификации ПОЛ трансбронхиальная биопсия легкого (ТББЛ) занимает одно из ключевых мест. Трансбронхиальная биопсия легкого позволяет получить тканевые образцы из не доступных визуальной эндоскопической оценке структур помощью гибких щипцов.

Традиционно, бронхоскопия с ТББЛ при ПОЛ выполняется под флуороскопическим контролем [14, 24, 41], однако, эффективность методики значительно варьирует в зависимости от размеров образований от 28% до 64% в зависимости от характеристик образований [67, 165].

Широкое внедрение вспомогательных навигационных методик (рЭБУС, ВБ, электромагнитная навигация) [54, 157] позволило повысить диагностическую эффективность ТББЛ до уровня 70% [149, 198]. Выполнение ТББЛ при использовании ультратонкого бронхоскопа в сочетании с рЭБУС и/или ВБН может обеспечить верификацию диагноза в 81,7% случаев [210]

Трансбронхиальная криобиопсия

Доступные на сегодняшний день «классические» инструменты, включающие щетки, аспирационные иглы и щипцы, остаются неизменными последние несколько десятилетий. Одним из лимитирующих факторов наиболее востребованной и применяемой щипцовой ТББЛ является получение недостаточного объема диагностического материала [46, 119].

В контексте морфологической диагностики трансбронхиальная криобиопсия (ТБКБ) представляет собой перспективный метод, поскольку позволяет получать биоптаты лучшего качества за счет большего размера и минимизации краш-артефактов [46, 99].

Механизм криовоздействия основан на эффекте Джоуля-Томсона – физическом феномене, при котором температура газа (криоагента) в наконечнике криозонда падает в результате его адиабатического расширения, за счет чего происходит резкое охлаждение тканей вокруг наконечника криозонда в радиусе, зависящем от экспозиции [46, 160].

ТБКБ зарекомендовала себя как эффективный минимально инвазивный метод биопсии легкого прежде всего при интерстициальных заболеваниях [126, 140], однако, в последние годы активно изучается эффективность методики при других нозологиях, включающих ПОЛ [91]. Согласно результатам крупного международного мультицентрового исследования на когорте 1024 пациентов, эффективность ТБКБ в диагностике ПОЛ может достигать 91% [105].

Вместе с тем в отечественной литературе сведения об эффективности диагностической ТБКБ у пациентов с ПОЛ носят ограниченный характер [9, 48].

Преимущество криозонда реализуется благодаря техническим особенностям самого инструмента: при замораживании наконечника происходит формирование биоптата сферической формы по типу «ледяного шарика», или «ice ball» из ткани, окружающей наконечник [46, 160]. Таким образом, криовоздействие на ткань происходит не только в прямом (на торце), но и в тангенциальном направлении по отношению к инструменту. Тем самым криозонд расширяет возможности диагностики ПОЛ не только I–II типа по классификации Tsuboi [192], но и III типа,

когда граница образования *прилежит* к стенке бронха (значительно более сложного для «классической» диагностики). Данный факт подтверждается результатами, репортируемыми в исследовании SS. Kho и соавт. (2019), в котором выполнение ТБКБ при прилежащей рЭБУС-позиции (n = 24) повысило диагностическую эффективность до 75% [122].

Несмотря на высокие показатели эффективности ТБКБ в диагностике ПОЛ, выполнение данной модальности биопсии сопряжено с повышенным риском развития осложнений, в первую очередь – кровотечения и пневмоторакса, требующего дренирования плевральной полости [105, 108]. Поэтому в большинстве центров практикуется выполнение ТБКБ в условиях комплексного анестезиологического пособия с интубацией эндотрахеальной трубкой, ларингеальной маской или тубусом ригидного бронхоскопа с высокочастотной (ВЧ) вентиляцией, с установкой перед биопсией баллонного блокатора в устье «целевого» бронха для эндоскопического гемостаза [46, 107].

1.5 Хирургическая верификация диагноза

Завершающим этапом диагностики в случае неэффективности менее инвазивных методов является хирургическое вмешательство, как правило, видеоассистированная торакоскопическая (ВАТС) резекция легкого.

Метод широко распространен в отечественной медицинской практике и с успехом применяется для дифференциальной диагностики ПОЛ. Диагностическая эффективность ВАТС-резекции достигает 96% - 100% [2, 13, 29, 31].

Существует мнение, что у пациентов с ПОЛ должна применяться активная хирургическая тактика с исключением менее инвазивных этапов обследования, то есть без морфологической верификации, поскольку, в случае злокачественного образования своевременное его удаление позволяет улучшить отдаленные результаты лечения [44].

Однако необходимо учитывать факт, что доля доброкачественных ПОЛ размерами менее 3 см (СЛУ) среди все выявленных ПОЛ по данным КТ ОГК может

достигать более 90%. По данным публикаций, отражающих результаты хирургической диагностики ПОЛ, доля доброкачественных процессов может составлять от 17% [28] до 65% - 73,5% [2, 31]. В зависимости от профиля учреждения и бремени туберкулеза в регионе, частота его верификации при диагностике ПОЛ может достигать 50% и более [131], что в свою очередь вновь подчеркивает важность рациональной оценки клинико-anamnestических и рентгенологических факторов риска злокачественности во избежание чрезмерных хирургических вмешательств при доброкачественных ПОЛ [53, 62, 138].

В ходе исследования Котив Б. Н. и соавт. было установлено, что от 24% до 31% пациентов с ПОЛ имеют показания к хирургическому вмешательству, верификация по результатам которого была достигнута в 100% наблюдений, и у подавляющего большинства больных – 83% - VATC-резекция являлась окончательным методом лечения [16]. Данные, представленные авторами, интересны не только всесторонним изучением роли видеоторакоскопии при диагностике ПОЛ, но и структурированным алгоритмом диагностической тактики, принятой в клинике госпитальной хирургии ВМедА им. С. М. Кирова, на базе которой проводилось исследование. При небольшом размере образований (до 5 мм), пациенты подвергались динамическому наблюдению. Остальным пациентам были выполнены бронхоскопия с трансбронхиальной биопсией или трансторакальная биопсия под рентгеноскопическим контролем или под контролем КТ. В случае неинформативности вышеуказанных методов была показана диагностическая операция. Согласно анализу, в структуре хирургически верифицированных диагнозов 62% пришлось на ПОЛ злокачественного генеза, что подчеркивает важность своевременной дифференциальной диагностики.

Таким образом, хирургическая верификация диагноза не теряет своей актуальности, поскольку именно она является референсным методом при неэффективности менее инвазивных методов.

При этом следует понимать, что VATC сопряжена с большим числом и тяжестью осложнений (вплоть до смертельных исходов) по сравнению с малоинвазивными методами верификации диагноза при ПОЛ. Так, по данным

Котив и соавт. в 14% наблюдений сохранялся продленный сброс воздуха по дренажам и регистрируемый рентгенологически пневмоторакс в более поздние сроки послеоперационного периода, у 1 больного отмечено развитие внутриплеврального кровотечения в послеоперационном периоде, потребовавшее реторакотомии. Decaluwe Н. и соавт., оценивая опыт шести торакальных центров, в которых было выполнено 3076 VATC-резекций, выполненных преимущественно по поводу периферического рака, отметили, что госпитальная летальность составила 1,4% (n = 43). Переход к открытой торакотомии наблюдался у 5,5% (n = 170), из которых 21,8% (n = 37) были по онкологическим причинам, 29,4% (n = 50) по техническим причинам и 48,8% (n = 83) из-за осложнений. Повреждения сосудов были зарегистрированы у 2,9% (n = 88) пациентов и привели к конверсии у 2,2% (n = 70). Серьезные интраоперационные осложнения были выявлены в 1,5% (n = 46) наблюдений. Они включали ошибочное пересечение бронховаскулярных структур (n=9); повреждения органов желудочно-кишечного тракта (n=5) или проксимальных дыхательных путей (n=6); осложнения, требующие дополнительной незапланированной серьезной операции (n = 9) или осложнения, непосредственно угрожающие жизни (n = 17) [83]. Mei J. и соавт. сообщали о частоте повреждений сосудов 4,1% при проведении серии 414 VATC анатомических резекций [144], Kawachi R. и соавт. - в 8,2% наблюдений среди 73 пациентов, подвергавшихся VATC-лобэктомиям [120].

Ввиду вышеперечисленного в референсных клиниках торакального профиля наблюдается тенденция к внедрению этапности диагностики ПОЛ от менее инвазивного к более инвазивному методу получения биопсийного материала.

Резюме по главе 1

На сегодняшний день не принята единая концепция тактики ведения ПОЛ, что в определенной степени объясняется гетерогенностью данной группы патологии, как с клинко-рентгенологической точки зрения, так и с патоморфологической. Приоритетом дифференциальной диагностики является

своевременная и адекватная верификация злокачественных процессов, а также исключение инфекционной этиологии выявляемых образований.

Среди методов верификации ПОЛ навигационная бронхоскопия занимает одно из ключевых мест по причине малой инвазивности и высокой безопасности. Методика рЭБУС получила определенное распространение в клиниках торакального и онкологического профиля, тем не менее, высокая стоимость требуемого оборудования и необходимость дополнительного обучения врачей-эндоскопистов лимитируют рутинное применение рЭБУС. Альтернативой может являться неинвазивный опосредованный метод навигации – ВБ, представляющая трехмерную реконструкцию бронхиального дерева на основании данных КТ ОГК, однако, данные о возможности ее применения при периферических образованиях легких ограничены. Таким образом, актуальной является оценка возможности использования ВБ в качестве метода навигации при ПОЛ, как самостоятельно, так и в комбинации с рЭБУС, с подробным анализом эффективности и безопасности различных видов выполняемых бронхобиопсий, проведение сравнительного анализа эффективности двух видов навигационной бронхоскопии, определения предикторов их высокой информативности.

В достаточном объеме исследований внимание уделено изучению факторов эффективности навигационной бронхоскопии при различных рентгенологических характеристиках ПОЛ. В то же время данные по анализу причин неэффективности навигационной бронхоскопии, даже при наличии предикторов эффективности, лимитированы единственным исследованием 1967 года – в эру «до гибкой бронхоскопии», и только для злокачественных образований. Следовательно, актуально проанализировать причины неинформативности навигационной бронхоскопии при ПОЛ различной этиологии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Выполнено проспективное одноцентровое открытое частично-слепое рандомизированное исследование. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. В соответствии с целью диссертационного исследования в отделении эндоскопии ЦДЗОД ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 01.07.2020 по 13.10.2022 обследовано 111 пациентов, удовлетворяющих критериям включения в исследование и подписавших форму информированного согласия (ФИС). Пациенты были рандомизированы в две группы в зависимости от применяемой вспомогательной методики навигации. Использован метод сплошной рандомизации с формированием последовательностей кодов, сгенерированных онлайн системой random.org [167]. В группу виртуальной бронхоскопии (группа I: ВБ) включено 54 пациента, в группу комбинированного применения навигационных методик (группа II: ВБ+рЭБУС) - 57. Пациентам в исследуемых группах с целью верификации выявленных ПОЛ была выполнена гибкая видеобронхоскопия с одним или несколькими видами биопсий в различных комбинациях на основании разметки по данным навигации. Данные о результатах биопсий доступны для всех 111 рандомизированных пациентов.

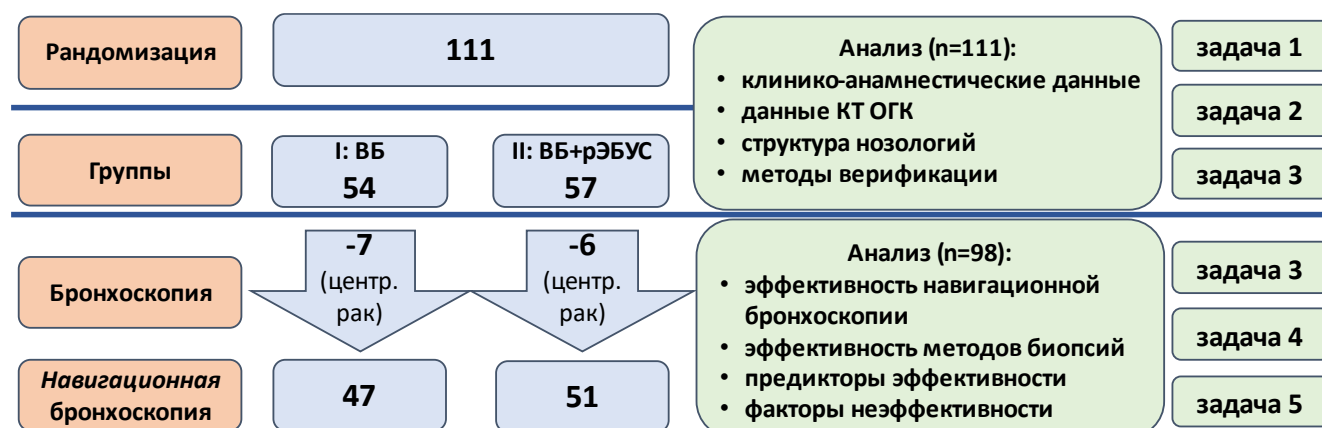


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Из итогового анализа эффективности *навигационной* бронхоскопии исключены данные биопсий пациентов с признаками центрального рака по данным бронхоскопии: 6 человек в группе I и 7 человек в группе II, таким образом, объем анализируемой выборки для оценки роли *навигационных* методов составил 98 наблюдений.

Критериями включения в исследование являлись:

- Впервые выявленные по данным КТ ОГК периферические образования легких;
- Возраст от 18 до 95 лет;
- Отсутствие противопоказаний для проведения комплексного бронхологического исследования;
- Подписание пациентом ФИС.

Критериями исключения из исследования являлись:

- Значимые противопоказания для выполнения комплексного бронхологического исследования:
 - период в течение 6 недель после перенесенного острого инфаркта миокарда или ОНМК;
 - легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии > 30 мм рт. ст.);
 - неконтролируемые аритмии;
 - выраженная тромбоцитопения (тромбоциты менее 100 тыс./мкл);
 - коагулопатия (международное нормализованное отношение > 1,5);
 - низкие функциональные резервы (данные спирометрии – жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), ОФВ₁/ ФЖЕЛ – любой из показателей ниже 49% от должного; данные диффузионного теста – DLCO_{SB}, DLCO_{VA} – любой из показателей ниже 49%);
- Возраст до 18 и старше 95 лет;
- Для анализа эффективности *навигационной* бронхоскопии дополнительный критерий исключения - наличие признаков пролиферативного поражения слизистой ТБД при эндоскопическом исследовании.

2.2 Оценка клинико-anamнестических характеристик, лабораторных и функциональных показателей у пациентов с периферическими образованиями легких

Характеристики включенных в исследование пациентов с ПОЛ в анализируемых группах представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Параметры анализируемых групп в рамках исследования

Параметр	Группа I (N=54)	Группа II (N=57)	p
	M±σ	M±σ	
Мужской пол	25/54 (46%)	27/57 (47%)	0,910
Женский пол	29/54 (54%)	30/57 (53%)	0,910
Средний возраст	49,4±16,2	54,9±14,0	>0,05
Срок от выявления до верификации, нед	13,3±18,0	17,1±40,1	>0,05 (U _{Эмп} = 1504)

Примечание: для оценки уровня значимости различий между группами по номинальным признакам использовался критерий χ^2 Пирсона, по количественно измеряемым признакам – U-критерий Манна-Уитни ($1141 \geq U_{кр} \leq 1259$).

Как видно из таблицы 1, исследуемые группы были сопоставимы по половозрастным характеристикам, средней продолжительности заболевания от момента первичного выявления патологического субстрата поражения по данным рентгенологических методов исследования до момента верификации диагноза, по среднему размеру ПОЛ.

При подготовке к малоинвазивной эндоскопической диагностике всем пациентам проводилось физикальное и общеклиническое обследование, включая оценку клинико-лабораторных и функциональных показателей (гемограмма, спирометрия).

Среди клинических симптомов учитывались наличие или отсутствие у пациента жалоб на одышку, слабость, кашель, а также наличие хрипов при аускультации легких.

При обследовании пациентов оценивались пол, возраст, статус курения (никогда не курившие, курившие в прошлом, курящие в настоящее время), а также индекс курения. Индекс курения вычислялся как число выкуриваемых сигарет в сутки, умноженное на число лет курения и разделенное на 20.

При сборе анамнеза обязательно оценивалось наличие у пациента следующих сопутствующих заболеваний:

- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) с указанием стадии по классификации GOLD
- артериальная гипертензия
- сахарный диабет и его тип
- туберкулез легких в анамнезе.

Отдельно среди коморбидной патологии анализировалось наличие в анамнезе онкологического заболевания как легочной, так и внелегочной локализации.

Структура сопутствующих нозологий и состояний, статуса курения, результаты функциональных исследований, клинических симптомов среди пациентов исследуемых групп приведена в таблице 2.

Таблица 2 – Клинико-функциональные характеристики пациентов анализируемых групп

Параметр	Группа I (N=54)	Группа II (N=57)	p
	n/N / M±σ	n/N / M±σ	
Статус курения			
Курит	8/54 (14,8%)	15/57 (26,3%)	0,136
Курение в анамнезе	3/54 (5,6%)	2/57 (3,5%)	0,604
Не курил	43/54 (79,6%)	40/57 (70,2%)	0,252
Жалобы			
Кашель	23/54 (42,6%)	24/57 (42,1%)	0,959
Одышка	17/54 (35,2%)	18/57 (33,3%)	0,992
Слабость	21/54 (38,9)	18/57 (33,3%)	0,421

Продолжение Таблицы 2

Параметр	Группа I (N=54)	Группа II (N=57)	p
	n/N / M±σ	n/N / M±σ	
Сопутствующая патология			
ХОБЛ	4/54 (7,4%)	9/57 (15,8%)	0,170
Артериальная гипертензия	9/54 (16,7%)	8/57 (14%)	0,701
Сахарный диабет	5/54 (9,3%)	2/57 (3,5%)	0,213
Туберкулез легких в анамнезе	2/54 (3,7%)	1/57 (1,8%)	0,527
ЗНО в анамнезе	5/54 (9,3%)	6/57 (10,5%)	0,824
Анемия (снижение Hb ниже 120 г/л)	5/54 (9,3%)	5/57 (8,9%)	0,929
Данные спирометрии			
ЖЕЛ, % д. в.	99±15,5	99±15,7	>0,05
ОФВ ₁ , % д. в.	95,8±16,8	90,5±18,5	>0,05

Примечание: для оценки уровня значимости различий между группами по номинальным признакам использовался критерий χ^2 Пирсона, по количественно измеряемым признакам – U-критерий Манна-Уитни ($1141 \geq_{0,01} U_{(Kp)0,05} \leq 1259$).

Как видно из таблицы 2, 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 $p > 0,05$).

Всем пациентам выполнялся клинический анализ крови с определением уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов.

Для оценки показателей функции внешнего дыхания пациентам выполнялась спирометрия, учитывались показатели жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁).

Для снижения риска развития постбиопсийного кровотечения уточнялся статус приема прямых и непрямых антикоагулянтов. В случае получения пациентом антикоагулянтной терапии проводилась отмена препаратов за пять суток до планируемой диагностической бронхоскопии.

При первичной консультации пациентов отмечалась как дата первичного выявления ПОЛ с последующим учетом срока до даты выполнения биопсии, так и условия его выявления:

- в рамках профилактического осмотра;
- при самостоятельном обращении пациента;
- при контрольном обследовании в связи с наблюдением по поводу онкологического заболевания или ранее перенесенного туберкулеза легких;

2.3 Оценка данных КТ ОГК

Во всех случаях пациентам была выполнена КТ высокого разрешения (КТВР) ОГК в положении лежа на спине, на высоте глубокого задержанного вдоха, с контрастным усилением или без него. Толщина слоя составляла 0,5 – 2 мм, сканирование выполнялось от уровня вершечек легких до диафрагмы с захватом верхних полюсов почек.

При визуальной интерпретации данных КТВР ОГК оценивались следующие характеристики периферических образований:

- количество ПОЛ (солитарное, единичные, множественные);
- локализация (сторона, доля, сегмент, треть легкого);
- тип образования (Rg-синдром) и его размер (рисунок 2);
- структура образования (рисунок 3);
- наличие дренирующего бронха, а также положение образования по отношению к дренирующему бронху (рисунок 6);
- наличие лучистых контуров (рисунок 4);
- наличие признаков деструкции либо псевдокавитации;
- наличие признаков кальцинации и ее тип;
- наличие сателлитных очагов.

2.3.1 Рентгенологические характеристики периферических образований легких

При оценке локализации образования учитывались сторона, доля, сегмент легкого, а также треть легкого (внутренняя, средняя, наружная).

Одним из этапов оценки КТ-характеристик ПОЛ являлось измерение с помощью функции «линейка» в легочном окне в программном обеспечении (ПО) для просмотра DICOM максимального размера ПОЛ на аксиальном срезе, расстояния от ПОЛ до плевры, а также расстояния от шпоры долевого до ПОЛ, выраженных в мм.

Для определения типа периферического образования легкого в соответствии с рентген-синдромом в первую очередь оценивались его размеры (рисунок 2). Так, при размере образования менее 3 см оно расценивалось как «солитарный легочный узел», или СЛУ (solitary pulmonary nodule) (рисунок 2а), более 3 см – «патологическая масса» / «объемное образование» (lung mass) (рисунок 2б), при наличии распада любой выраженности и характера в его структуре - «полостное образование» (cavitary mass) (рисунок 2в). В особую группу выделялись локальные скопления мелких перилимфатических узелков в пределах вторичной доли, формирующих «сливной узел» (confluent nodule) [199] (рисунок 2г).

В зависимости от КТ-морфологии (степени поглощения луча), СЛУ и образования делились на солидные, частично солидные, а также образования по типу «матового стекла» (рисунок 3). К солидным относили ПОЛ с плотной гомогенной структурой при визуализации (рисунок 3б). К ПОЛ по типу «матового стекла» относили ограниченные зоны снижения прозрачности от низкой до высокой степени, на фоне которой прослеживался бронхососудистый рисунок (рисунок 3б). Под частично солидными образованиями понимались изменения, сочетающие в себе солидный компонент с «матовым стеклом» (рисунок 3а). Образования, отнесенные к категории сливных узлов или полостных, по степени поглощения луча не классифицировались.

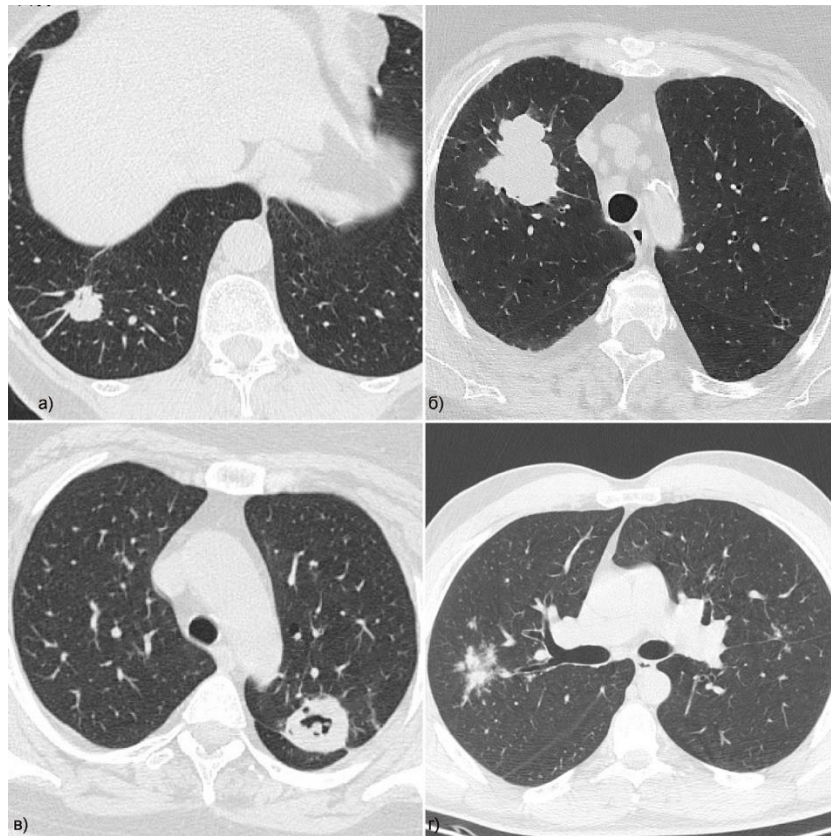


Рисунок 2 – Типы периферических образований:

а) Солитарный легочный узел (СЛУ); б) объемное образование; в) полостное образование; г) сливной узел

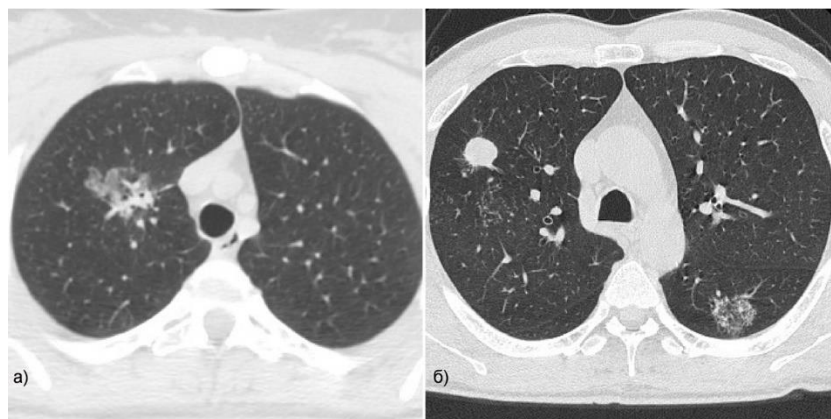


Рисунок 3 – Виды ПОЛ в зависимости от степени поглощения рентгеновского луча:

а) частично солидное; б) солидное (слева), по типу «матового стекла» (справа)

Также оценивались контуры образования (ровные (рисунок 4б), бугристые, спикулообразные (формирующий «лучистый венец» (рисунок 4а) или «corona radiata»), отраженные на рисунке 4.

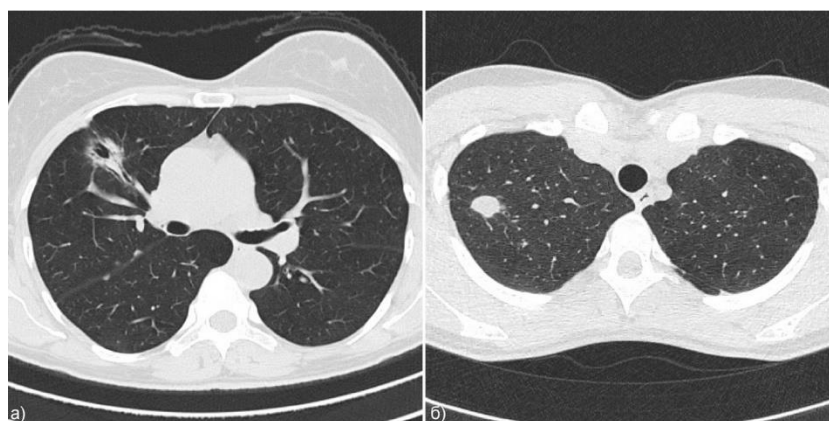


Рисунок 4 – Контуры ПОЛ:

а) лучистые; б) ровные

Учитывалось наличие распада в структуре образования с формированием полости, либо наличие признака псевдокавитации (ограниченной зоны низкой плотности в структуре ПОЛ, представляющей собой паренхиму, эктазированный бронх или участок эмфиземы, а не истинную полость).

При оценке срезов КТ ОГК в медиастиальном режиме также оценивалось наличие признаков кальцинации в структуре образований.

У всех пациентов при анализе данных КТ ОГК учитывалось наличие сателлитных очагов, характеризуемых как мелкие узелки, окружающие ПОЛ.

Рентгенологические характеристики образований в анализируемых подгруппах представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Рентгенологические характеристики образований в анализируемых группах

Параметр/ Рентгенологические характеристики образований	Группа I (N=54) Абс. /%	Группа II (N=57) Абс. /%	p
<i>Рентген-синдром</i>			
Солидарный легочный узел	31 (57,4)	28 (49,1)	0,382
Объемное образование >30мм	15 (27,8)	23(40,4)	0,163
Полостное образование	5 (9,3)	4 (7)	0,666
Сливной узел	3 (5,6)	2 (3,5)	0,604
<i>Локализация (доли)</i>			
Верхняя доля правого легкого	17 (31,5)	20 (35,1)	0,688
Верхняя доля левого легкого	12 (22,2)	13 (22,8)	0,942
Средняя доля	3 (5,6)	5 (8,8)	0,513
Нижняя доля правого легкого	12 (22,2)	15 (26,3)	0,616
Нижняя доля левого легкого	10 (18,5)	4 (7)	0,069
<i>Треть легкого</i>			
Внутренняя	8 (14,8)	8 (14)	0,907
Средняя	27 (50)	33 (57,9)	0,405
Наружная	19 (35,2)	16 (28,1)	0,421
<i>Тип по степени поглощения луча</i>			
Не применимо	8	6	
Солидное	33/46 (71,7)	30/51 (58,8)	0,184
Частично солидное	10/46 (21,7)	20/51 (39,2)	0,063
«Матовое стекло»	3/46 (6,5)	1/51 (2)	0,260
<i>Количественные параметры</i>			
Средний максимальный размер	29,3	33,0	p > 0,05 (U _{ЭМП} =1301,5)
Расстояние до плевры	10,8	15,4	p > 0,05 (U _{ЭМП} =1215,5)
Расстояние от корня	31,4	32,2	p > 0,05 (U _{ЭМП} =1511)
<i>Рентгенологические признаки (характеристики)</i>			
Спикулы	28 (51,9)	37 (64,9)	0,163
Дольчатое строение	28 (51,9)	34 (59,6)	0,409
Кальцинация	10 (18,5)	7 (12,3)	0,362
Распад	11 (20,4)	7 (12,3)	0,248
<i>Дренирующий бронх (наличие)</i>	40 (74,1)	42 (73,7)	0,963

Примечание: для оценки уровня значимости различий между группами по номинальным признакам использовался критерий χ^2 Пирсона, по количественно измеряемым признакам – U-критерий Манна-Уитни ($1141 \leq_{0,01} U_{(Kp)} \leq_{0,05} 1259$).

Как следует из таблицы 3, анализируемые группы пациентов были сопоставимы по основным значимым рентгенологическим критериям, что свидетельствует о сбалансированности исследуемых рентгенологических характеристик ПОЛ в группах рандомизации.

2.3.2 Определение целевого бронха по N. Kurimoto

Важным этапом для навигации, позволяющим ускорить процесс создания виртуальной бронхоскопии, являлось определение наличия дренирующего бронха, а в случае его отсутствия – бронха, наиболее близко расположенного к образованию. В рамках выполнения предварительной разметки «пути» к периферическому образованию проводилось определение целевого бронха по данным КТ ОГК в соответствии с номенклатурой бронхов по N. Kurimoto [129] до наиболее дистального уровня визуализации просвета бронха (вплоть до 7 порядка генерации ТБД). Для каждого пациента формировался «путь» к ПОЛ в виде графической схемы (рисунок 5).

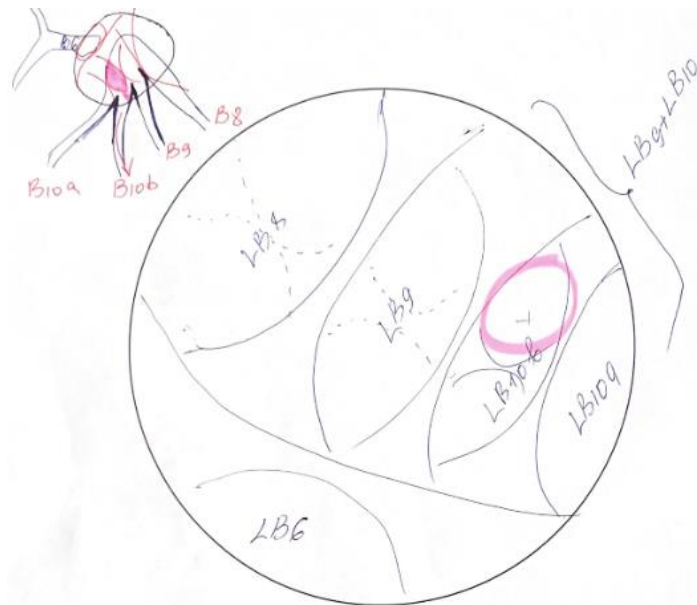


Рисунок 5 – Схема с предварительной разметкой «пути» к образованию на основании ручного подсчета согласно номенклатуре N. Kurimoto

Дополнительно оценивались взаимоотношения бронха с образованием в соответствии с классификацией Е. Tsuboi [192], схематично представленной на рисунке 6.

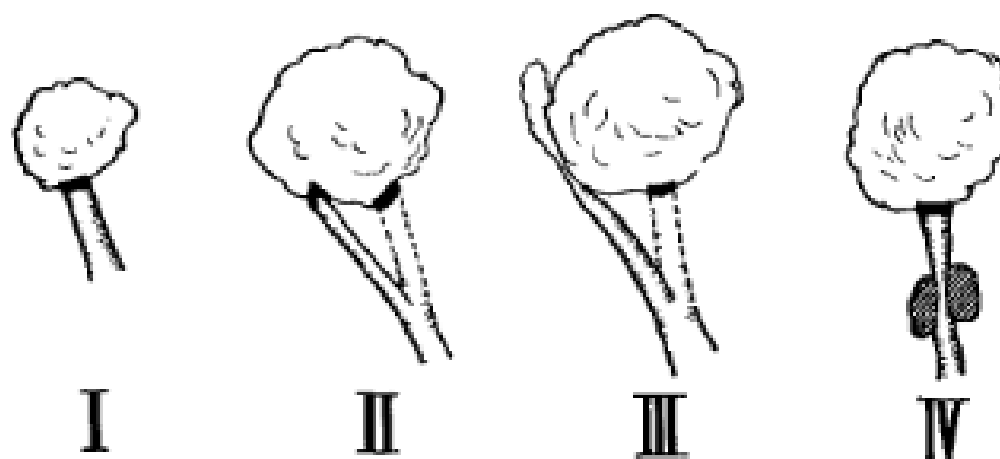


Рисунок 6 – Из оригинальной статьи Tsuboi E., 1967г. Типы взаимоотношений образований с дренирующим бронхов согласно работе Е. Tsuboi

I - просвет бронха заканчивается образованием; II – бронх «захвачен» образованием, сдавлен, слизистая бронха поражена; III - бронх прилежит к образованию, сдавлен и сужен, слизистая интактна; IV – перибронхиальное распространение образования со сдавлением просвета бронха проксимальнее.

Всем пациентам с наличием ПОЛ в виде СЛУ рассчитывался риск малигнизации с помощью калькулятора для модели Brock, у части этих пациентов (при наличии данных ПЭТ КТ) – модели Herder [162].

2.4 Методика выполнения виртуальной бронхоскопии

Метод представляет собой «программную трехмерную реконструкцию на основании КТВР ОГК пациентов для внутрипросветной визуализации трахеобронхиального дерева. DICOM-массив данных анализировался на рабочей станции архитектуры Macintosh (платформа MacOS Mojave 10.14.2) с последующей обработкой с помощью программного пакета OsiriXMD 11.0 (PixmeoSARL, Bernex,

Switzerland) и созданием трехмерной модели трахеобронхиального дерева для визуализации целевого бронха. Под целевым бронхом понимался бронх, дренирующий ПОЛ или, при его отсутствии, - наиболее близко расположенный к образованию» [45].

Трехмерная реконструкция трахеобронхиального дерева выполнялась начиная с уровня нижней трети трахеи и далее вплоть до наиболее дистального из доступных уровня визуализации просвета бронхов (как правило, до 6 - 7 порядка). Фактором, определяющим «глубину» проработки ВБ являлось качество КТ ОГК. При создании имитации эндоскопического исследования в трехмерной модели ТБД использовались функции ротации, движения вперед и изменения контрастности изображения (рисунок 7). Точки для создания виртуальной бронхоскопии в трехмерной модели определялись оператором вручную.

После выполнения трехмерной реконструкции ТБД проводилось измерение расстояния от финальной точки визуализации до проксимального края образования при сопоставлении с мультипланарной реконструкцией. Также в рамках ВБ оценивались признаки возможной централизации процесса, включая стенозы бронхов и изменение рельефа стенок бронхов, с указанием пораженного бронха. Виртуальная бронхоскопия выполнялась не позже, чем за 24 часа до запланированного эндоскопического исследования.

После предварительного обследования и выполнения виртуальной бронхоскопии пациентам в обеих группах выполнялось комплексное бронхологическое исследование.

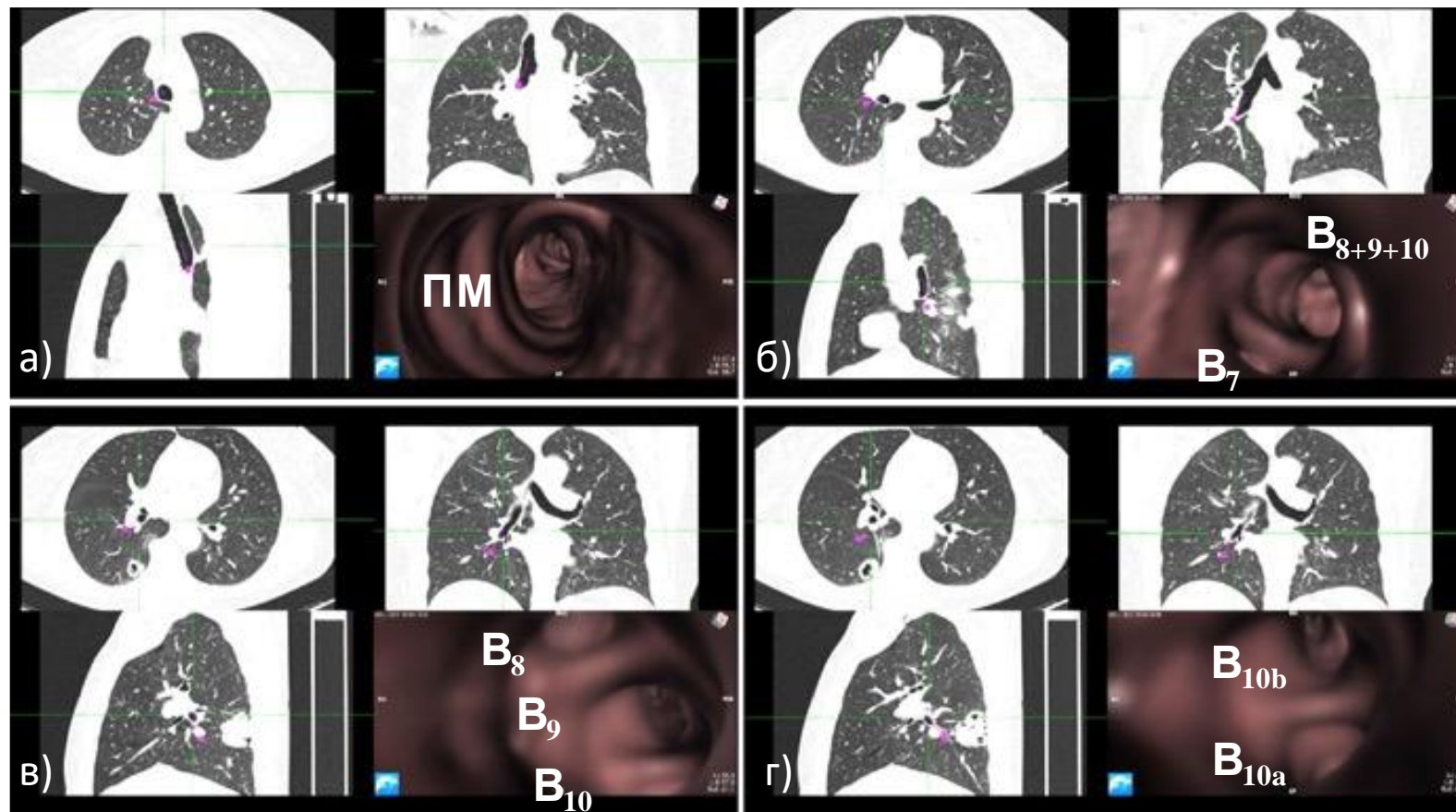


Рисунок 7 – Виртуальная бронхоскопия с визуализацией «пути» к образованию в сопоставлении с мультипланарной реконструкцией

а) просвет правого главного бронха (ПГБ) с визуализацией промежуточного бронха; в) просвет промежуточного бронха (ПМ); б) просвет нижнезонального бронха; в) базальные бронхи; г) субсегменты В10 справа

2.5 Навигационная бронхоскопия

Диагностическая видеобронхоскопия выполнялась эндоскопами высокого разрешения Olympus BF-Q190 (Olympus Corporation, Tokyo, Japan), Pentax EB15-J10 (HOYA Corporation, PENTAX Lifecare Division, Tokyo, Japan). Эндоскопическое исследование выполнялось в положении пациента лежа под местной анестезией (спрей лидокаина 10% и раствор лидокаина 2%) либо в условиях тотальной внутривенной анестезии с миорелаксацией и высокочастотной вентиляцией через тубус ригидного бронхоскопа Karl Storz 11 или 12 размера (Karl Storz Endoskopie, Tuttlingen, Germany) по стандартной методике [21, 181].

При эндоскопическом осмотре оценивалась анатомия бронхиального дерева (рисунок 8), наличие патологических изменений слизистой оболочки трахеобронхиального дерева (изменение рельефа, сосудистого рисунка, характер и объем секрета, наличие пролиферативных изменений). В протоколе исследования фиксировалось общее время процедуры.

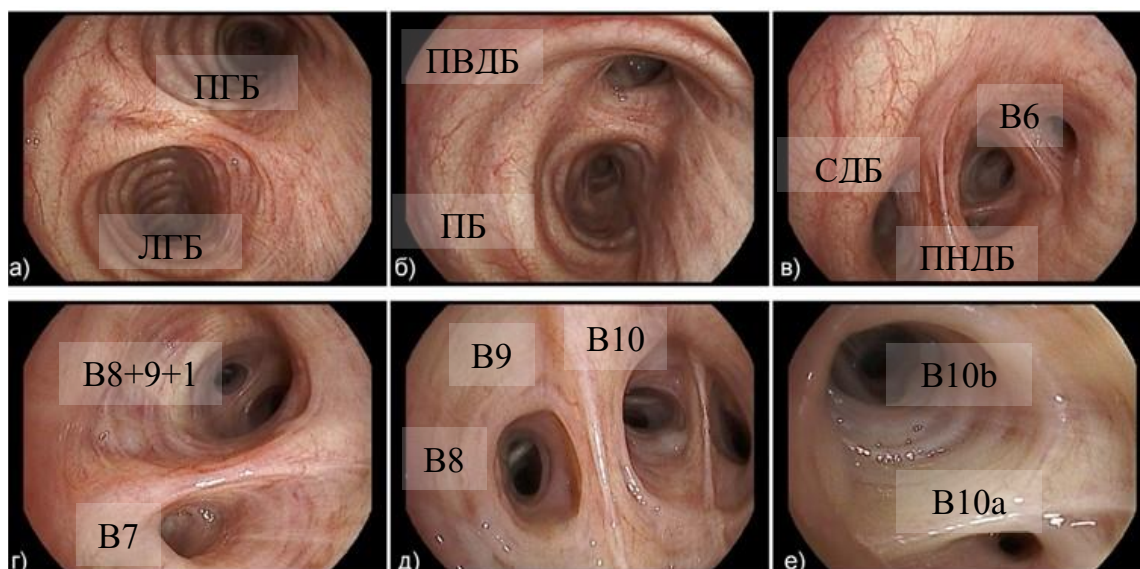


Рисунок 8 – Эндоскопический осмотр с оценкой анатомии трахеобронхиального дерева

- а) просвет трахеи с визуализацией устьев главных бронхов – левый главный бронх (ЛГБ) и правый главный бронх (ПГБ); б) просвет правого главного бронха (ПГБ) с визуализацией устья правого верхнедолевого бронха (ПВДБ) и

промежуточного бронха (ПБ); в) просвет промежуточного бронха; г) просвет нижнезонального бронха; д) базальные бронхи; е) субсегменты В10 справа

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.

2.6 Радиальная эндобронхиальная ультрасонография

Навигация для поиска периферического образования во II группе проводилась путем поочередного сканирования легочной паренхимы радиальным ультразвуковым мини-зондом Olympus UM-S20-17S наружным диаметром 1,7 мм, с частотой 20 МГц (Olympus Corporation, Токуо, Япония) через устья целевых бронхов с учетом результатов ранее выполненной виртуальной бронхоскопии. Мини-зонд, подключенный к ультразвуковому процессору Olympus EU-ME1 (Olympus Corporation, Токуо, Япония), проводился через инструментальный канал видеобронхоскопа. При отражении ультразвука от воздуха альвеол легкого возникла картина «снежной бури» (рисунок 9а), эхокартина образования возникала в результате разницы импеданса нормальной легочной паренхимы и патологического образования. При визуализации образования оценивалось его положение относительно датчика (центральное, краевое, отсутствовала визуализация), структура, контуры, наличие артефактов воздуха и крупных сосудов. Под центральным положением (рисунок 9в) понималось расположение зонда «внутри» образования, то есть, образование полностью окружало бронх, через который производилось УЗ-сканирование. Под краевым, или прилежащим, положением (рисунок 9б) понималось отражение эхосигнала от границы образования в случае его расположения «рядом» с образованием (тип III по E. Tsuboi).

Для определения необходимой дистанции проведения биопсийных инструментов производилось измерение глубины проведения мини-зонда от устья бронха до появления патологической эхокартины.

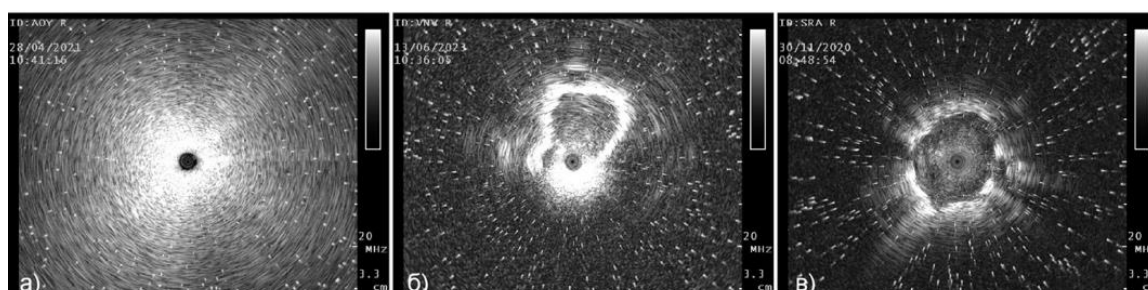


Рисунок 9 – Варианты акустической картины при сканировании радиальным УЗ-МИНИЗОНДОМ

- а) картина «снежной бури» - нормальная легочная ткань; б) смежное, или прилежащее, положение образования по отношению к мини-зонду; в) центральное положение

2.7 Бронхобиопсии

После выполнения навигации всем пациентам выполнялись различные модальности эндоскопических бронхобиопсий через «целевой» бронх: бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), браш-биопсия, трансбронхиальная биопсия легкого (ТББЛ), трансбронхиальная криобиопсия легкого (ТБКБ) как в комбинациях, так и в моновариантах.

Выбор метода биопсии или комбинации осуществлялся индивидуально на подготовительном этапе в зависимости от клинических данных, лабораторно-функциональных показателей, рентгенологических характеристик образования (распад, крупный сосуд, полостное образование), результатов навигации; в ряде случаев объем биопсий определялся непосредственно во время исследования.

Бронхоальвеолярный лаваж выполнялся по стандартной методике [40]. При данном методе биопсии устье «целевого» бронха обтурировалось дистальным концом бронхоскопа, и через инструментальный канал проводилась серия

последовательных введений теплого (37 С) стерильного изотонического раствора хлорида натрия порциями по 20 мл (рисунок 10в) с последующей аспирацией жидкости после каждого введения с помощью электроотсоса в специальную одноразовую систему. Общий объем введенного физиологического раствора составлял не менее 100 мл. Полученный диагностический материал разделялся на порции, каждая из которых помещалась в отдельный стерильный контейнер для последующего цитологического исследования, молекулярно-генетического (полимеразная цепная реакция (ПЦР) на ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) и нетуберкулезных микобактерий (НТМБ)) и культурального исследования с посевом на жидкие питательные среды с детекцией МБТ и НТМБ (ВАСТЕС MGIT960).

Браш-биопсия. Через инструментальный канал эндоскопа в устье «целевого» бронха под визуальным контролем проводилась одноразовая стерильная цитологическая щетка в защитной оплетке (рисунок 10г) на необходимую глубину (по данным предварительной навигации) до ощущения легкого сопротивления с последующей ретракцией на 2 см, после чего щетка выводилась из оплетки и осуществлялись возвратно-поступательные движения; затем щетка возвращалась в оплетку и извлекалась из канала. Для приготовления цитологических стекол щетка выводилась из оплетки и полученный скарификат наносился на предметные стекла. Заключительным этапом браш-биопсии являлось промывание щетки стерильным физиологическим раствором в качестве дополнения к жБАЛ для микробиологического и молекулярно-генетического исследования для детекции или исключения специфического возбудителя.

Трансбронхиальная биопсия легкого. Одноразовый стерильный инструмент (биопсийные щипцы с гладкой чашкой, модели Olympus, Boston Scientific, MTW) под визуальным контролем проводился через инструментальный канал эндоскопа в устье «целевого» бронха (рисунок 10д) на необходимую глубину (по данным предварительной навигации) до ощущения легкого сопротивления с последующей ретракцией закрытых щипцов на 2 см. Далее производилось раскрытие браш биопсийных щипцов, с продвижением их в дистальном

направлении до ощущения сопротивления с последующим захватом ткани, закрытием щипцов и возвратом инструмента из рабочего канала эндоскопа. После извлечения из рабочего канала эндоскопа ассистентом с помощью специальной лопатки из чашечек щипцов извлекался биоптат, приготавливались мазки-отпечатки для цитологического исследования, далее биоптат фиксировался во флаконе с забуференным 10-% раствором формалина для последующего морфологического исследования. Общее число серий ТББЛ колебалось от 1 до 5.

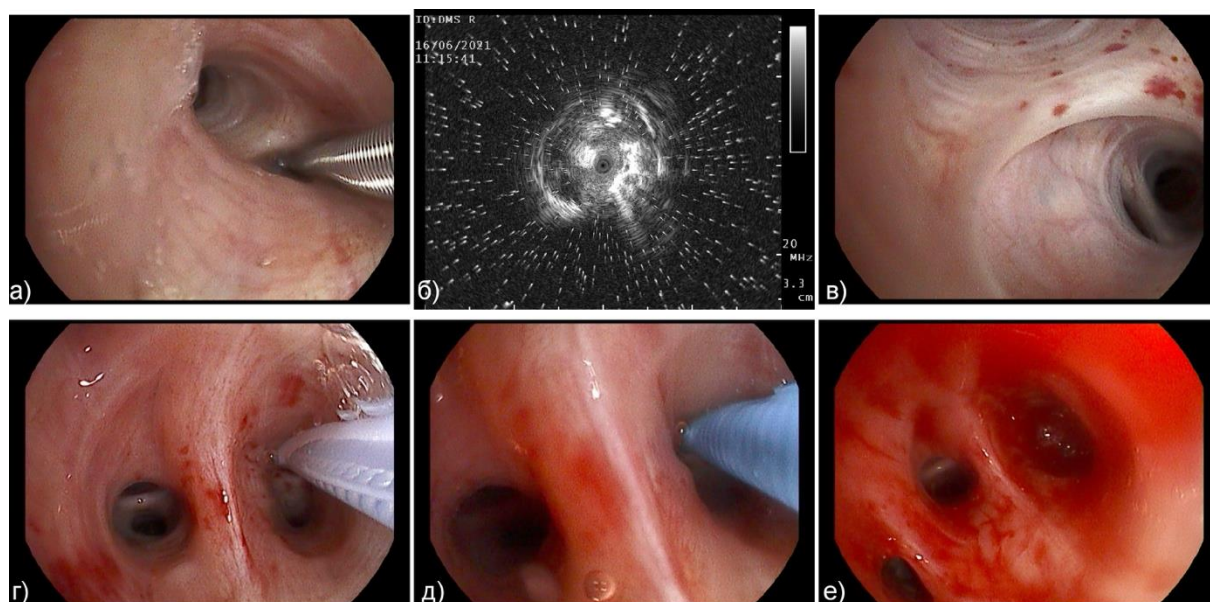


Рисунок 10 – Этапы выполнения навигационной бронхоскопии с биопсиями

а) УЗ-мини-зонд с радиальным датчиком, проведенный в устье «целевого» бронха RB10a; б) эхокартина образования, обнаруженного при сканировании радиальным УЗ-мини-зондом, образование в центральном положении по отношению к УЗ-мини-зонду; в) БАЛ через RB₁₀; г) браш-биопсия через RB_{10a}; д) ТББЛ через RB_{10a}; е) вид устьев сегментарных бронхов после выполнения биопсий

Трансбронхиальная криобиопсия, учитывая более агрессивный характер воздействия на ткани, выполнялась исключительно в условиях тотальной внутривенной анестезии с миорелаксацией с высокочастотной вентиляцией легких. В качестве доступа использовался тубус ригидного бронхоскопа Karl Storz 11 – 12

размера. С целью эндоскопического гемостаза производилась превентивная установка катетера Фогарти размера 4 – 6 Fr параллельно гибкому видеобронхоскопу в устье целевого сегментарного или долевого бронха (рисунок 11б). Катетер фиксировался к тубусу ригидного бронхоскопа. Криозонд диаметром 1,9 мм или 1,1 мм (криосистема ErbeCryo II, Erbe Elektromedizin GmbH, Germany) проводился аналогично другим биопсийным инструментам через инструментальный канал эндоскопа в устье «целевого» бронха на необходимую глубину (рисунок 11а) по данным предварительной навигации, до ощущения легкого сопротивления с последующей криоэкспозицией в течение 3 - 4 секунд и резким возвратным движением и извлечением криозонда единым блоком с эндоскопом. Затем эндоскоп с криозондом в рабочем канале (дистальная часть зонда с биоптатом сохранялась выведенной) извлекался, помещался в теплый физиологический раствор. После извлечения бронхоскопа вместе с криозондом производилось одномоментное раздувание баллона катетера Фогарти в устье бронха, через который выполнялась криоинтервенция. После размораживания биоптата с помощью специальной пластиковой лопатки производилось его снятие с криозонда, далее в течение 5 минут биоптат перемещался во флакон с забуференным 10-% раствором формалина для фиксации и последующего морфологического исследования.

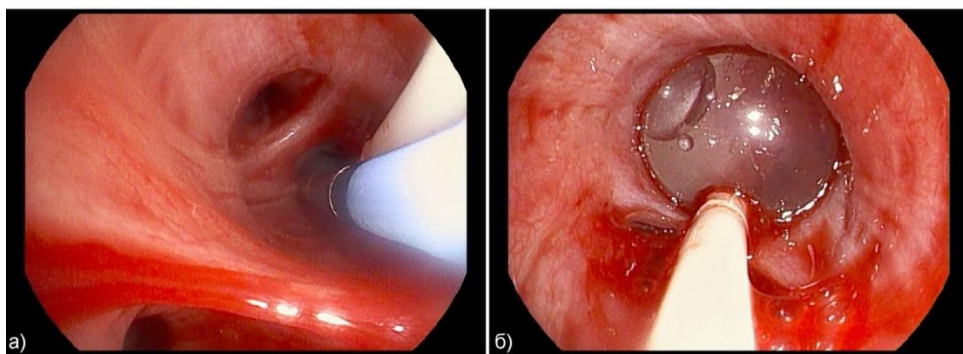


Рисунок 11 – Этапы выполнения ТБКБ: а) криозонд диаметром 1,9 мм, проведенный в «целевой» бронх параллельно катетеру Фогарти; б) раздутый баллон катетера Фогарти, обтурирующий устье бронха после выполненной криобиопсии.

2.8 Оценка осложнений

В ходе выполнения интервенций проводился контроль гемостаза в зависимости от степени кровотечения. При оценке степени кровотечения использовалась шкала Nashville (Таблица 4), разработанная на основании требуемых необходимых действий для остановки кровотечения [89].

Таблица 4 – Шкала оценки тяжести постбиопсийных кровотечений при выполнении бронхоскопии по Nashville

Степень	Действие	Описание
1	Аспирация крови требуется в течение менее 1 минуты	Минимальное кровотечение без клинических последствий
2	Аспирация крови более 1 минуты или обтурация устья бронха дистальным концом эндоскопа при продолжающемся кровотечении или промывание холодным физиологическим раствором либо растворами вазоактивных или гемостатических препаратов	Требуются методы контроля гемостаза и предотвращения последующего кровотечения
3	Селективная интубация ЭТТ или установка баллона либо блокатора в устье бронха менее чем на 20 минут или преждевременное прерывание диагностического исследования	Значимое, но кратковременное изменение клинического статуса пациента, которое требует изменения плана процедуры
4	Селективная интубация более 20 минут или необходимость в интенсивной терапии (перевод в отделение реанимации интенсивной терапии или гемотрансфузия) или эмболизация легочной артерии или реанимационные мероприятия	Изменение уровня оказания медицинской помощи, требующее респираторной и/или гемодинамической поддержки.

При кровотечениях первой степени устье бронха обтурировалось дистальным концом эндоскопа в течение одной минуты с прерывистой аспирацией.

В связи с незначительной клинической значимостью кровотечения первой степени по шкале Nashville не учитывались в финальном анализе безопасности бронхоскопии с биопсиями.

При кровотечениях второй степени по Nashville производилось местное (эндобронхиальное) введение гемостатиков (этамзилат).

При кровотечениях третьей степени по шкале Nashville устье бронха обтурировалось баллоном Фогарти 4 – 6 Fr (рисунок 11б), а также осуществлялась системная гемостатическая терапия ингибиторами фибринолиза (транексамовая кислота), после стабилизации гемостаза диагностическая процедура завершалась. Необходимо отметить, что при выполнении ТБКБ во всех случаях в устье целевого бронха превентивно устанавливался в качестве бронхоблокатора баллон Фогарти 4 – 6 Fr.

Жизнеугрожающих кровотечений (четвертой степени по Nashville) зарегистрировано не было.

После контроля гемостаза и санации ТБД бронхологическое исследование завершалось.

Предполагалось, что при подозрении на пневмоторакс, ассоциированный с биопсией, при наличии клинических проявлений в виде болевого синдрома или одышки сразу после процедуры или в течение двух часов после нее, пациентам было необходимо выполнение контрольной обзорной рентгенографии. Тем не менее, ни в одном наблюдении не отмечалось наличие характерных жалоб, не было зарегистрировано ни одного пневмоторакса.

2.9 Обработка и интерпретация бронхобиопсий

Цитологическое исследование

Материал, полученных в ходе процедуры БАЛ (жБАЛ) подвергалась цитоцентрифугированию с целью подготовки цитологического препарата осадка (не менее 500 клеток) для изучения клеточного состава (эндопульмональной цитограммы).

Цитологические мазки осадка жБАЛ, браш-биопсии и ТББЛ окрашивались методом по Романовскому-Гимзе, при наличии подозрения на микобактериальную инфекцию производилась дополнительная окраска по Циль-Нильсену.

Предметные стекла, полученные при браш-биопсии и ТББЛ высушивались на воздухе, впоследствии выполнялась комбинированная окраска стекол по Романовскому-Гимзе. На нефиксированный мазок пипеткой наливался готовый краситель – фиксатор Мая-Грюнвальда, представляющий собой раствор эозинметиленового синего в метиленовом алкоголе на 3 минуты. Через 3 минуты к покрывающей мазок краске добавлялось равное количество дистиллированной воды с продолжением окраски еще 1 мин. После этого окраска смывалась и проводилось высушивание мазка на воздухе. Затем высушенный мазок докрашивался свежеприготовленным водным раствором краски Романовского в течение 8-15 мин.

Материал цитологических стекол браш-биопсии или мазков-отпечатков ТББЛ рассматривался как информативный в случае наличия цитологических признаков, позволяющих при сопоставлении с клинико-рентгенологическими данными, установить диагноз.

В случае получения результата с формулировкой в заключении «неинформативный материал», цитологические биопсии расценивались как нерепрезентативные.

Гистологическое исследование

Зафиксированные в 10% растворе забуференного формалина (рН 7,2-7,4) биоптаты ТББЛ и/или ТБКБ, обезжировали в спиртах восходящей окраски и заключали в парафин. Полученные на микротоме срезы толщиной 3-4 микрона окрашивали гематоксилином и эозином (обзорная окраска), использовали для гистологического исследования материала биоптатов ТББЛ. Помимо обзорной окраски, при необходимости применялись и дополнительные методы окраски гистологических срезов: по Циль-Нильсену (для выявления в препаратах кислотоустойчивых микобактерий) с обязательным использованием положительного контроля, кислый орсеин в сочетании с окраской по Ван Гизон для

выявления эластических волокон сосудов и ткани легкого, а также волокон соединительной ткани, серебрение по Грокотту для выявления мицелия грибов, окраска по Массону для выявления фокусов фибриноидного некроза, волокон эластического каркаса и соединительной ткани, а также ПАС-реакция для выявления мицелия грибов, тел простейших, базальных мембран сосудов.

Репрезентативность морфологического материала оценивалась по наличию в биоптате патогномоничных морфологических признаков заболеваний и/или наличию в биоптате легочной ткани. Биопсия расценивалась как информативная в случае наличия патогномоничных морфологических критериев (признаки злокачественной опухоли, гранулематозное воспаление) либо в случае наличия неспецифических морфологических изменений (воспалительная инфильтрация, воспаление с вовлечением стенок капилляров) при сопоставлении с клинико-рентгенологической картиной позволяющих установить клинический диагноз.

Микробиологическое исследование

Диагностический материал подвергался комплексному микробиологическому исследованию для исключения либо идентификации возбудителя микобактериальной инфекции (туберкулеза или микобактериоза), включая молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР для выявления ДНК МБТ (ПЦР в реальном времени с помощью набора реагентов компании «СИНТОЛ» (Россия) с интеркалирующим флуоресцентным агентом EvaGreen) и НТМБ, люминесцентную микроскопию, культивирование на жидкой питательной среде в системе ВАСТЕС MGIT 960 с автоматической детекцией роста МБТ.

2.9.1 Критерии верификации окончательного диагноза в случае информативной эндоскопической диагностики

Формулировки окончательных диагнозов были разделены на три группы:

1) злокачественное образование

Критерии:

- наличие стандартизированных признаков злокачественной опухоли легкого в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2015г) для малых образцов и цитологических препаратов [191]

- наличие атипичных клеток (эпителиальных, лимфоидной популяции, мезенхимальных), демонстрирующих выраженные цитоморфологические изменения с подозрением на малигнизацию [12]

2) микобактериальная инфекция (туберкулез или микобактериоз легких)

Критерии:

- положительные результаты молекулярно-генетического и/или микроскопического, и/или культурального исследований на туберкулез или микобактериоз

- цитологические и/или гистологические признаки специфического гранулематозного воспаления (при наличии тканевых образцов) в виде элементов эпителиоидно-клеточных гранул, казеозного некроза, кислотоустойчивых микроорганизмов (КУМ) при окрашивании по Циль-Нильсену

3) прочие доброкачественные заболевания и состояния

Критерии:

- наличие патогномоничных для определенных заболеваний либо неспецифических цитоморфологических признаков, в ряде наблюдений – эндосонографических признаков (для бронхогенных кист), позволяющих при сопоставлении с рентгенологическими и клиничко-anamnestическими данными установить окончательный диагноз.

2.9.2 Критерии верификации окончательного диагноза в случае неинформативной эндоскопической диагностики

В случае неинформативного результата навигационной бронхоскопии при первичной оценке пациенты подвергались диагностической операции (видеоассистированной торакоскопической (ВАТС)-резекции) или повторной навигационной бронхоскопии, либо же динамическому наблюдению на протяжении не менее 6 месяцев. У части пациентов с неинформативными результатами бронхобиопсий (7/111) установить окончательный диагноз оказалось невозможным вследствие выхода их из наблюдения.

В ряде случаев после получения заключений цитоморфологического исследования о наличии фиброза или неспецифического воспаления при последующем динамическом наблюдении, в том числе после курса терапии антибиотиками широкого спектра (АБШС), пациентам клинически устанавливался диагноз доброкачественного характера. Таким образом, результаты биопсии при совпадении с клиническим решением (например, картина неспецифического воспаления при внебольничной пневмонии) при ретроспективной оценке результатов расценивались как «информативные».

2.10 Статистическая обработка

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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ НАВИГАЦИОННОЙ БРОНХОСКОПИИ

3.1 Дифференциально-диагностический ряд нозологических форм заболеваний органов дыхания у пациентов с периферическими образованиями легких по результатам их комплексной диагностики

В соответствии с дизайном исследования (рисунок 1), пациентам с ПОЛ в группах рандомизации выполнялась навигационная бронхоскопия с биопсиями. При выполнении осмотра трахеобронхиального дерева во время бронхоскопии у 7 пациентов из первой группы и у 6 из второй группы были визуализированы признаки центрального рака, то есть, поражение на уровне субсегмента и проксимальнее [19] в виде перибронхиального стеноза устья бронха, пролиферативных изменений слизистой или их сочетания. Подобные изменения, в свою очередь, нивелировали необходимость применения навигационных методик для прецизионной биопсии, так как ее выполнение было возможно под визуальным контролем либо путем проведения биопсийного инструмента в «заинтересованный» стенозированный бронх. Таким образом, во избежание искусственного повышения информативности, анализ эффективности навигационной бронхоскопии проведен на выборке 98 пациентов: 47 в группе ВБ и 51 – ВБ+рЭБУС. Подробный анализ эффективности навигационной бронхоскопии приведен в последующих разделах.

Схематичное изображение этапов диагностики представлено на рисунке 12. При неинформативных результатах бронхоскопии пациентам I и II группы выполнялась лечебно-диагностическая операция (ВАТС-резекция легкого) – в 10 и 4 случаях, повторная бронхоскопия – в 1 и 3 случаях, соответственно; после динамического наблюдения, в ряде ситуаций на фоне назначения АБШС, клиническим решением – в 4 и 3 случаях, соответственно.

Диагноз не был установлен ввиду отказа от дальнейших инвазивных процедур и наблюдения у 3 пациентов группы I и у 4 – группы II.

Рандомизация		111	
Группы		I: VB 54	II: VB + rEBUS 57
Результативность диагностики	Стандартная бронхоскопия	7	6
	Навигационная бронхоскопия	29	37
	ВАТС-резекция легкого	10	4
	Динамическое наблюдение + клиническое решение	4	3
	Повторная бронхоскопия	1	3
	Не установлен	3	4

Рисунок 12 – Этапы диагностики периферических образований легких у пациентов, включенных в исследование, с распределением по методам верификации

По результатам комплексного обследования дифференциально-диагностический ряд был представлен 16-ю нозологиями, приведенными в таблице 5. Нозологические формы верифицированных заболеваний органов дыхания были распределены в три группы:

- 1) злокачественное новообразование легкого (согласно международной гистологической классификации) [191] (50/111 пациентов, 45%);
- 2) образование, вызванное микобактериальной инфекцией (25/111 пациентов, 22,5%);
- 3) доброкачественное новообразование или процесс (29/111 пациентов, 26,1%).

Таблица 5 – Структура окончательных диагнозов с распределением по нозологическим группам (злокачественное новообразование легкого, образование микобактериальной этиологии, доброкачественное новообразование или процесс)

Группа заболеваний	Нозология	Число пациентов	
		Абс. (111)	% (в нозологической подгруппе)
Злокачественное новообразование легкого n = 50, 100%	Аденокарцинома	31/50	62
	Плоскоклеточный рак	8/50	16
	Нейроэндокринные опухоли (мелкоклеточный рак легкого, крупноклеточная нейроэндокринная карцинома (LNEC), карциноид)	4/50	8
	Метастатическое новообразование легкого	2/50	4
	Лимфома	2/50	4
	Ангиосаркома	1/50	2
	Дифференцировка ЗНО не установлена	2/50	4
Образование микобактериальной этиологии n = 25, 100%	Туберкулез	22/25	88
	Микобактериоз	3/25	12
Доброкачественное новообразование или процесс n = 29, 100%	Внебольничная пневмония	10/29	34,5
	Саркоидоз легких	6/29	20,7
	Васкулит с поражением легких	4/29	13,8
	Локальный поствоспалительный пневмофиброз (участок пневмофиброза)	3/29	10,3
	Бронхоэктатическая болезнь (БЭБ) (заполненные бронхоэктазы)	3/29	10,3
	Бронхогенная киста	2/29	6,9
	Эозинофильная пневмония	1/29	3,4
Диагноз не установлен n = 7	NA	7	NA

NA - неприменимо

Из таблицы 5 следует, что среди представленных нозологий в группе злокачественных новообразований легких большая доля представлена аденокарциномой легкого – 62% (31/50), на долю плоскоклеточного рака легкого пришлось 16% (8/50). Другие виды ЗНО имели место в единичных наблюдениях: в 8 % (4/50) - верифицированы нейроэндокринные опухоли, включая мелкоклеточный рак легкого ($n = 2$), крупноклеточный нейроэндокринный рак (LNEC) ($n = 1$) и типичный карциноид ($n = 1$). Также в данную нозологическую группу вошли верифицированные в двух случаях метастазы в легком, еще в двух – лимфома, в одном – ангиосаркома. У двух пациентов установить гистологическую принадлежность злокачественного поражения не удалось.

В нозологической группе образований, вызванных микобактериальной инфекцией, преобладал туберкулез легких – 88% (22/25), против 12% (3/25) при микобактериозе легких.

Нозологическая группа доброкачественных процессов была гетерогенной: среди верифицированных заболеваний чаще имели место внебольничная пневмония - в 34,5% (10/29) и саркоидоз легких – в 20,7% (6/29) (без достоверных различий с другими заболеваниями этой группы). Другие доброкачественные заболевания и процессы были установлены в небольшом количестве наблюдений: системный васкулит с поражением легких - 13,8% (4/29), участок локального поствоспалительного пневмофиброза - 10,3% (3/29), бронхоэктатическая болезнь (заполненные бронхоэктазы) - 10,3% (3/29), бронхогенная киста - 6,9% (2/29), эозинофильная пневмония - 3,4% (1/29).

В 7/111 случаях (6,3%) диагноз не был верифицирован.

Структура диагнозов в зависимости от метода верификации представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Структура установленных диагнозов в зависимости от методов верификации

Верифицированные диагнозы	Метод верификации					
	Навигационная бронхоскопия	Стандартная бронхоскопия	ВАТС	Динамическое наблюдение +клиническое решение	Повторная бронхоскопия	Не верифицирован
ЗНО, n = 50	28 56%	13 26%	5 10%	1 2%	3 6%	7
ТБ+НТМ, n = 25	15 60%	0	9 36%	1 4%	0	
ВП, n = 10	8 80%	0	0	2 20% *	0	
Другие, n = 19	15 78,9%	0	0	3 15,8%*	1 5,3%	
p	p>0,05	Не применимо	p = 0,005	p ₁₋₃ = 0,018 p ₁₋₄ = 0,029	p>0,05	

* - различия носили статистически значимый характер

ЗНО – злокачественное новообразование; ТБ+НТМ – микобактериальная инфекция (туберкулез или микобактериоз легких);

ВП – внебольничная пневмония.

Из таблицы 6 видно, что при злокачественной этиологии ПОЛ диагноз был установлен в 56% (28/50) случаев по результатам навигационной бронхоскопии, в 26% (13/50) случаев - на основании эндобронхиальной биопсии (ЭББ) во время стандартной бронхоскопии, поскольку были выявлены эндоскопические признаки *центрального рака* легкого, следовательно из анализа эффективности *навигационной бронхоскопии* данные этих пациентов исключены. Таким образом, эффективность навигационной бронхоскопии при ПОЛ злокачественной этиологии составила 75,7% (28/37).

Проведение лечебно-диагностического вмешательства (ВАТС-резекции) в связи с неинформативностью материала бронхобиопсий потребовалось в 10% (5/50) случаев злокачественных образований и значимо чаще при образованиях микобактериальной этиологии - в 36% (9/25) ($p = 0,005$). В единичных случаях диагноз был установлен без этиологической и цитоморфологической верификации на основании клинико-рентгенологической картины по решению консилиума одинаково часто: при злокачественных образованиях и образованиях микобактериальной этиологии - в 2% (1/50) и 4% (2/25) ($p > 0,05$) наблюдений, соответственно. С достоверно большей частотой диагноз устанавливался клиническим решением после динамического наблюдения при внебольничной пневмонии - в 20% (2/10) ($p = 0,018$), и при других доброкачественных заболеваниях - в 15,8% (3/19) ($p = 0,029$). Повторная бронхоскопия была эффективна в 6% (3/50) случаев злокачественных образований и в 5,3% (1/19) случаев доброкачественных образований. В 7/111 наблюдениях диагноз не был установлен ни одним из методов после неинформативной навигационной бронхоскопии по причине отказа пациентов от дальнейших инвазивных процедур и динамического наблюдения.

3.2 Анализ клинико-anamнестических характеристик пациентов и рентгенологических параметров периферических образований легких в зависимости от нозологической формы

3.2.1 Клинико-anamнестические характеристики пациентов с различными нозологическими формами периферических образований легких

Проведена оценка клинико-anamнестических данных пациентов в соотношении с нозологическими подгруппами верифицированных ПОЛ. Результаты анализа представлены в таблице 7.

Из представленных в таблице 7 данных видно, что для пациентов подгруппы ЗНО был характерен достоверно больший средний возраст, чем для пациентов подгрупп образований инфекционной этиологии (туберкулез, микобактериоз, внебольничная пневмония) ($p < 0,01$).

В подгруппе ПОЛ микобактериальной этиологии результат пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) чаще был положительным, по сравнению с ПОЛ злокачественной этиологии - 60% против 26,7%, соответственно ($p = 0,051$), а также наблюдалась тенденция к большей частоте сахарного диабета – 12% против 3%, соответственно ($p = 0,07$).

Пациенты подгруппы ЗНО достоверно чаще являлись курильщиками, в отличие от пациентов всех других нозологических подгрупп – 36% против 16,4% ($p = 0,018$).

Следует отметить, что в подгруппе ЗНО наблюдалась тенденция к более частому наличию в анамнезе злокачественного заболевания легочной или внелегочной локализации ($p = 0,052$).

Также у пациентов подгруппы ЗНО, по сравнению с другими нозологическими подгруппами, чаще регистрировалась сопутствующая патология в виде ХОБЛ ($p = 0,063$) и, следовательно, достоверно более низкие показатели спирометрии ($ОФВ_1$) – 83% против 100-107% при другой патологии ($p < 0,05$), и жалобы на одышку ($p = 0,019$).

Таблица 7 – Основные клинико-anamнестические характеристики пациентов с ПОЛ различных нозологических подгрупп

Параметр	Нозологическая подгруппа, абс. (%)					p	
	ЗНО 50	ТБ+НТМ 25	ВП 10	Другие 19	Не установлен 7		
Мужской пол, n	23 (46%)	14 (56%)	4 (40%)	6 (32%)	5	$p > 0,05$	
Женский пол, n	27 (54%)	11 (44%)	6 (60%)	13 (68%)	2	$p > 0,05$	
Средний возраст, лет	58,1*	41,3*	49,6*	52,2	53,3	$p(\text{ЗНО-ТБ+ НТМ}) < 0,01$	
<i>U-критерий Манна-Уитни</i>		$U_{Эмп} = 260$ $417 \leq_{0,01} U_{(кр)0,05} \leq 478$	$U_{Эмп} = 130,5$ $132 <_{0,01} U_{(кр)0,05} \leq 166$				
Реакция на пробу с АТР положительная/ сомнительная, n/N **	4/15* (27%)	12/20* (60%)	2/4 (50%)	0	2/5	$p(\text{ЗНО-ТБ+ НТМ}) = 0,051$	
Курение в настоящее время/ в прошлом, n	18 (36%)	4 (16%)	2 (20%)	3 (16%)	1	$p(\text{ЗНО-ТБ+ НТМ}) = 0,073$ $p(\text{ЗНО-Д.П.сумм}) = 0,018$	
Жалобы	Кашель, n	21 (42%)	9 (36%)	5 (50%)	9 (47%)	3	$p > 0,05$
	Одышка, n	21* (42%)	3* (12%)	3 (30%)	6 (32%)	2	$p(\text{ЗНО-ТБ+ НТМ}) = 0,019$
	Слабость, n	17 (34%)	4 (16%)	6 (60%)	9 (47%)	3	$p > 0,05$
Сопутствующая патология	ХОБЛ, n	9 (18%)	1 (4%)	0	2 (11%)	1	$p(\text{ЗНО-Д.П.сумм}) = 0,063$
	СД, n	1 (2%)	3 (12%)	1 (10%)	1 (5%)	1	$p(\text{ЗНО-ТБ+ НТМ}) = 0,07$
	ТБ, n	0	1 (4%)	1 (10%)	0	1	$p > 0,05$
	ЗНО в анамнезе, n	8 (16%)	1 (4%)	0	2 (11%)	0	$p(\text{ЗНО-Д.П.сумм}) = 0,052$
	Анемия, n	3 (6%)	2 (8%)	1 (10%)	2 (11%)	2	$p > 0,05$
ФВД	ЖЕЛ, % д.в	95	101	110	101	98	$p > 0,05$
	ОФВ ₁ , % д.в	83*	100*	107*	98	91	$p < 0,05$
<i>U-критерий Манна-Уитни</i>		$U_{Эмп} = 199,5$ $196 \leq_{0,01} U_{(кр)0,05} \leq 232$	$U_{Эмп} = 32$ $24 \leq_{0,01} U_{(кр)0,05} \leq 38$	$U_{Эмп} = 154$ $123 \leq_{0,01} U_{(кр)0,05} \leq 150$			

* - различия носили статистически значимый характер

** - кол-во учитываемых результатов / кол-во фактически выполненных проб

ЗНО – злокачественное новообразование; ТБ+НТМ – микобактериальная инфекция (туберкулез или микобактериоз легких); ВП – внебольничная пневмония; АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный; Д. П. сумм. – другая патология суммарно; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СД – сахарный диабет; % д. в. - % от должных величин.

В отношении остальных приведенных в таблице 7 характеристик достоверных различий в зависимости от установленной нозологической принадлежности ПОЛ не было.

Таким образом, для пациентов подгруппы ЗНО был характерен больший возраст, чаще отмечалось наличие сопутствующей патологии в виде ХОБЛ, жалоб на одышку, снижение показателей спирометрии. Помимо этого, у пациентов данной подгруппы в большем количестве наблюдений регистрировалось указание на наличие злокачественного заболевания легочной или внелегочной локализации.

В то же время, для пациентов подгруппы ПОЛ микобактериальной этиологии был характерен меньший возраст, более часто наблюдались положительные результаты пробы с АТР и наличие сахарного диабета.

3.2.2 Рентгенологические характеристики периферических образований легких различных нозологических форм

Дополнительно проведен анализ рентгенологических характеристик при разных нозологических формах ПОЛ, данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Основные рентгенологические характеристики ПОЛ различных нозологических подгрупп

Параметр	Нозологическая подгруппа, абс. (%)					p	
	ЗНО 50	ТБ+ НТМ 25	ВП 10	Другие 19	Не установлен 7		
Средний размер ПОЛ, мм	36,4*	22,6*	32,5	30,3	25,8	$p(\text{ЗНО-ТБ+ НТМ}) < 0,01$	
<i>U-критерий Манна-Уитни</i>		$U_{Эм} = 283$ $417 \leq_{0,01} U_{(Кр)} \leq_{0,05} 478$					
Рентген-синдром	Солидарный легочный узел	23 (46%)	17 (68%)	6 (60%)	9 (47%)	4	$p(\text{ЗНО-ТБ+ НТМ}) = 0,072$
	Объемное образование >30мм	26* (52%)	3* (12%)	2 (20%)	5 (26%)	2	$p(\text{ЗНО-ТБ+ НТМ}) < 0,001$
	<i>*F = 0,0009; ОШ = 7,94 (95%ДИ 2,11 - 29,97)</i>						
	Полостное образование	1* (2%)	4* (16%)	2 (20%)	1 (5%)	1	$p(\text{ЗНО-ТБ+ НТМ}) = 0,022$
	<i>*F = 0,039725; ОШ = 9,33 (95%ДИ 0,98 - 88,57)</i>						
	Сливной узел	0	1 (4%)	0	4 (21%)	0	$p > 0,05$
Локализация	Верхняя доля	31 (62%)	17 (68%)	3 (30%)	6 (32%)	5	$p(\text{ЗНО-ТБ+ НТМ}) > 0,05$ $p(\text{ЗНО-ВП}) = 0,063$
	Средняя/ нижняя доля	19* (38%)	8 (32%)	7 (70%)	13* (68%)	2	$p(\text{ЗНО-ДО}) = 0,024(F_1)$ $p(\text{ТБ+ НТМ-ВП}) = 0,041(F_2)$
<i>*F₁ = 0,03166; ОШ = 0,28 (95%ДИ 0,09 - 0,87); F₂ = 0,06191; ОШ = 4,96 (95%ДИ 1,01 - 24,37)</i>							
Плотность	Не применимо	1 (2%)	5 (20%)	2 (20%)	5 (26%)	1	
	Солидное	35* (70%)	16 (64%)	3* (30%)	7* (37%)	2	$p(\text{ЗНО-ТБ+ НТМ}) > 0,05$ $p(\text{ЗНО-ВП}) = 0,021(F_1)$ $p(\text{ЗНО-ДО}) = 0,012(F_2)$
	<i>*F₁ = 0,02859; ОШ = 5,44 (95%ДИ 1,24 - 23,96); F₂ = 0,01498; ОШ = 4 (95%ДИ 1,32 - 12,15)</i>						
	Частично солидное	13 (26%)	4 (16%)	2 (20%)	7 (37%)	4	$p > 0,05$
	«Матовое стекло»	1* (2%)	0	3* (30%)	0	0	$p(\text{ЗНО-ВП}) = 0,002$
<i>*F = 0,01273; ОШ = 21 (95%ДИ 1,91 - 230,97)</i>							
Дополнительные характеристики	Спикулы	35 (70%)	13 (52%)	5 (50%)	9 (47%)	3	$p > 0,05$
	Дольчатое строение	35* (70%)	8* (32%)	4 (40%)	12 (63%)	3	$p = 0,002$
	<i>*F = 0,00272; ОШ = 4,96 (95%ДИ 1,76 - 13,96)</i>						
	Кальцинация	3* (6%)	9* (36%)	0	3 (16%)	2	$p(\text{ЗНО-ТБ+ НТМ}) < 0,001$
	<i>*F = 0,00169; ОШ = 0,11 (95%ДИ 0,03 - 0,47)</i>						
	Распад	3* (6%)	6* (24%)	4	3 (16%)	2	$p(\text{ЗНО-ТБ+ НТМ}) = 0,024$
<i>*F = 0,05272; ОШ = 0,2 (95%ДИ 0,05 - 0,89)</i>							

* - различия носили статистически значимый характер

F – точный критерий Фишера;

ЗНО – злокачественное новообразование; ТБ+НТМ – микобактериальная инфекция (туберкулез или микобактериоз легких); ВП – внебольничная пневмония, Д. О. – доброкачественные образования (за исключением ТБ+НТМ и ВП)

Как видно из таблицы 8, в нозологической подгруппе ЗНО образования имели достоверно больший размер по сравнению с образованиями микобактериальной этиологии – 36,4 мм против 22,6 мм, соответственно ($p < 0,01$), что обусловлено большей долей объемных образований (lung mass) в данной подгруппе – 52% против 12% ($p < 0,001$; $F = 0,0009$; ОШ = 7,94 (95% ДИ 2,11 - 29,97)). В то же время, полостные образования чаще имели микобактериальную этиологию, по сравнению со злокачественными ($p = 0,022$).

При оценке локализации образований было установлено, что образования злокачественной и микобактериальной этиологии были расположены в верхних долях легких с сопоставимой частотой (62% и 68%, соответственно, $p > 0,05$). В то же время, при внебольничной пневмонии наблюдалась тенденция к нижнедолевой локализации, в отличие от злокачественных ПОЛ ($p = 0,063$) и микобактериальных ПОЛ ($p = 0,41$).

Солидный тип образований был отмечен в подгруппах ЗНО и микобактериальных ПОЛ с одинаковой частотой, но чаще, чем в подгруппе ВП ($p = 0,021$). Напротив, образования по типу «матового стекла» чаще встречались в подгруппе ВП - 30% против 2% ($p = 0,002$).

Образования подгруппы ЗНО чаще имели дольчатые контуры, по сравнению с микобактериальными ПОЛ – 70% против 32%, соответственно ($p = 0,002$).

Наличие кальцинации и распада по данным КТ ОГК чаще было зарегистрировано при ПОЛ микобактериальной этиологии – в 36% и 24%, соответственно, в то время как при ПОЛ злокачественной этиологии – в 6% и 6% наблюдений ($p < 0,001$ и $p = 0,024$, соответственно).

Таким образом, рентгенологически ПОЛ в подгруппе ЗНО имели больший размер, значимо чаще были представлены объемными образованиями размером более 30 мм (lung mass), имели солидную структуру, верхнедолевую локализацию, дольчатое строение. Среди ПОЛ микобактериальной этиологии (туберкулез и микобактериоз легких) чаще встречались СЛУ (SPN) и полостные образования, образования данной подгруппы также имели преимущественно верхнедолевую локализацию, признаки кальцинации и деструкции. В подгруппе ВП чаще

наблюдались образования по типу «матового стекла», для образований доброкачественного генеза в целом (за исключением туберкулеза, микобактериоза) была характерная нижнедолевая локализация.

3.3 Анализ расхождения направительного и установленного диагноза у пациентов с периферическими образованиями легких по результатам комплексной диагностики

Проведен сравнительный анализ частоты и структуры первичного и установленного диагнозов и частота их расхождения.

В 77/111 наблюдениях направительный диагноз был сформулирован как «периферическое образование легкого неясной этиологии», тем не менее, в рамках данного исследования произведена дополнительная оценка рентгенологических и клиничко-анамнестических факторов для стратификации пациентов по группам риска злокачественности, в том числе, с использованием математической предсказательной модели Brock [69, 162]. Солитарные образования размером более 30 мм и образования размером менее 30 мм с промежуточным/высоким риском злокачественности по Brock были предварительно отнесены к злокачественным, таким образом, в 56,8% (63/111) направительный диагноз впоследствии был сформулирован как «злокачественное новообразование легкого неуточненное». При низком риске злокачественности и положительной пробе с АТР в 9,9% (11/111) – «туберкулез легких». С учетом клиничко-рентгенологической картины и данных анамнеза, в 2/111 - «внебольничная пневмония затяжного течения», в 1/111 – «саркоидоз легких». В остальных 30,6% (34/111) случаев формулировка направительного диагноза не менялась. Структура направительных диагнозов представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Структура направительных диагнозов пациентов, включенных в исследование

Направительный диагноз	Число пациентов	
	Абс.	%
Злокачественное новообразование легкого неуточненное	66	59,5
Микобактериальная инфекция (туберкулез легких и микобактериоз легких)	27	24,3
Внебольничная пневмония	15	13,5
Саркоидоз легких	2	1,8
Системный васкулит с поражением легких	1	0,9

В большинстве наблюдений – 59,5% (66/111) предварительный диагноз был сформулирован как «злокачественное новообразование легкого неуточненное», в 24,3% случаев (27/111) – микобактериальная инфекция («туберкулез легких» либо «микобактериоз легких»), в 13,5% (15/111) – «внебольничная пневмония», в 2 наблюдениях – «саркоидоз легких» и в 1 – «системный васкулит с поражением легких».

Для оценки частоты расхождения диагнозов выполнен сопоставительный анализ установленного и направительного диагнозов у пациентов с ПОЛ, направленных на бронхологическое исследование (таблица 10).

Таблица 10 – Частота расхождения установленного и предварительного диагноза у пациентов с ПОЛ

Установленный диагноз	Число пациентов, Абс %	Диагноз предварительный, в том числе	
		Совпадение диагнозов	Расхождение с первоначальным диагнозом
Всего	104 100%	60 57,7%	44 42,3%
1) ЗНО легкого	50 100%	40 80%	10* 20%

Продолжение Таблицы 10

Установленный диагноз	Число пациентов, Абс %	Диагноз предварительный, в том числе	
		Совпадение диагнозов	Расхождение с первоначальным диагнозом
2) Микобактериальная инфекция	25 100%	13* 52%	12* 48%
3) Внебольничная пневмония	10 100%	4* 40%	6* 60%
4) Саркоидоз легких	6 100%	2* 33,3%	4* 66,7%
5) Васкулит	4 100%	1 25%	3 75%
6) Другие доброкачественные заболевания и процессы	9 100%	0* 0%	9* 100%
		$p_{1-2,3,4,6} < 0,05$ $p_{1-5} = 0,062$	$p_{1-2,3,4,6;6-2,3} < 0,05$ $p_{1-5;6-4,5} > 0,05$

* статистически значимые различия

** - для $n \leq 4$ расчет значения достоверности различий проведен с поправкой Йейтса

Из представленных в таблице 10 данных видно, что общая частота расхождения направительного и установленного диагноза составила 42,3% (44/104), при этом она варьировала от 20% при злокачественных образованиях до 100% при доброкачественных процессах. Наиболее часто совпадение диагноза имело место при злокачественных образованиях – в 80% наблюдений, значимо выше, чем при микобактериальной инфекции – в 52% ($p = 0,009$) и доброкачественных процессах иной этиологии – в 0 – 40% ($p < 0,05$). Верифицированный диагноз не совпадал с первичным при доброкачественных ПОЛ, за исключением, внебольничной пневмонии, саркоидоза легких и системного васкулита с поражением легких, при которых совпадение диагноза наблюдалось в 40%, 33,3% и 25%, соответственно. Закономерно, реже всего расхождение диагнозов наблюдалось при злокачественных образованиях, по сравнению с

доброкачественными заболеваниями различной этиологии – в 20% случаев ($p < 0,05$).

Особый интерес представляла оценка диагностических пар «направительный диагноз – установленный диагноз».

Структура направительного и установленного диагнозов у пациентов с периферическими образованиями приведена в таблице 11.

Как следует из таблицы 11, при направительном диагнозе «злокачественное образование легкого неуточненное» совпадение с окончательным наблюдалось в 60,6% (40/66) случаев. Значимо реже, в 12,1% (8/66), установлен туберкулез либо микобактериоз легких ($p < 0,001$). С сопоставимой частотой от 3% до 7,6% верифицированы внебольничная пневмония, саркоидоз легких, системный васкулит с поражением легких и другие доброкачественные процессы ($p < 0,001$).

При подозрении на туберкулез или микобактериоз легких в 48,1% (13/27) установленный диагноз совпадал с направительным, в 25,9% (7/27) имело место образование злокачественной этиологии ($p = 0,091$). Саркоидоз и другие доброкачественные заболевания легких верифицированы в единичных наблюдениях – 3,7% (1/27) и 7,4% (2/27) ($p < 0,001$), соответственно.

У пациентов с направительным диагнозом «внебольничная пневмония» с одинаковой частотой установлены диагнозы: внебольничная пневмония в - 26,6% (4/15) случаях, злокачественное образование легкого – в 20% (3/15), туберкулез или микобактериоз легких – в 26,6% (4/15).

У пациентов с направительным диагнозом «саркоидоз легких» и «системный васкулит с поражением легких», составивших два и одно наблюдения, соответственно, диагноз подтвердился в 100% случаев.

Таблица 11 – Структура расхождения направительного и окончательного диагноза

Направительный диагноз, n = 111	Установленный диагноз						
	1) ЗНО, n = 50	2) ТБ + НТМ, n = 25	3) ВП, n = 10	4) Саркоидоз легких, n = 6	5) Васкулит, n = 4	6) Другие доброкачественные, n = 9	Не верифицирован, n = 7
Злокачественное образование легкого неуточненное, n = 66	40 60,6%	8• 12,1%	4• 6,1%	3• 4,5%	2• 3,0%	5• 7,6%	4 6,1%
p _{1-2,3,4,5,6} < 0,001							
Микобактериальная инфекция (туберкулез легких и микобактериоз легких), n = 27	7 25,9%	13 48,1%	2* 7,4%	1* 3,7%	0 0,0%	2* 7,4%	2 7,4%
p ₁₋₂ = 0,091; p _{2-3,4,6} < 0,001							
Внебольничная пневмония, n = 15	3 20,0%	4 26,6%	4 26,6%	0 0,0%	1 6,7%	2 13,3%	1 6,7%
p _{3-1,2,5,6} > 0,05							
Саркоидоз легких, n = 2	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	2 100%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
Системный васкулит с поражением легких, n = 1	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 100%	0 0,0%	0 0,0%

*статистически значимые различия

3.4 Результаты эндоскопического исследования у пациентов с периферическими образованиями легких, включенных в исследование

Проведена оценка частоты различной патологии, наблюдаемой при осмотре трахеобронхиального дерева во время бронхоскопии. Структура эндоскопической патологии в зависимости от верифицированного диагноза представлена в таблице 12.

Значимо чаще у пациентов с ПОЛ наблюдалось: отсутствие патологии ТБД, картина диффузного двустороннего бронхита 1 степени интенсивности воспаления (ДДБ 1 ст. ИВ), диффузного двустороннего атрофического бронхита (ДДАБ), диффузного двустороннего деформирующего бронхита (ДДДБ), картина центрального рака легкого в 18,9%, 22,5%, 18%, 11,7%, 11,7%, соответственно, без статистически значимой разницы между группами ($p > 0,05$). В редких наблюдениях встречалась эндобронхиальная патология в виде диффузного двустороннего гипертрофического бронхита в 0,9% ($p < 0,001$), строго ограниченного бронхита в 3,6% ($p < 0,001$), расширения шпор долевых или сегментарных бронхов за счет увеличения прилежащих бронхопульмональных ВГЛУ в 8,1% ($p = 0,019$), локальной компрессией бронха без признаков перибронхиального стенозирования просвета или пролиферативного поражения слизистой в 4,5% ($p < 0,001$).

Особый интерес представлял анализ эндобронхиальной патологии в зависимости от верифицированного диагноза.

При злокачественных образованиях в равных долях наблюдалась картина центрального рака легкого в 26%, ДДБ 1 ст. ИВ – в 22%, и ДДАБ – в 14% ($p > 0,05$). Значимо реже описываемые при бронхоскопии изменения включали: ДДГБ - 2% ($p = 0,017$), расширение шпор долевых или сегментарных бронхов и локальную компрессию бронха в одинаковых пропорциях - 10% ($p = 0,038$). В 8% отсутствовали патологические изменения бронхиального дерева ($p = 0,05$).

Таблица 12 – Структура эндобронхиальной патологии, выявленной во время бронхоскопии, у пациентов с ПОЛ

Эндоскопическая картина	Установленный диагноз				
	Всего n = 111 100%	ЗНО n = 50 100%	ТБ+НТМ n = 25 100%	Другие n = 29 100%	Нет диагноза n = 7 100%
1) Патологии нет	21 18,9%	4• 8%	12 48%	3 10,3%	2 28,6%
2) Диффузный двусторонний бронхит 1 степени интенсивности воспаления	25 22,5%	11 22%	2* 8%	9 31%	3 42,9%
3) Диффузный двусторонний атрофический бронхит	20 18%	7 14%	4* 14%	8 27,6%	1 14,3%
4) Диффузный двусторонний деформирующий бронхит	13 11,7%	4 8%	3* 12%	5 17,2%	1 14,3%
5) Диффузный двусторонний гипертрофический бронхит	1• 0,9%	1• 2%	0	0	0
6) Строго ограниченный бронхит	4• 3,6%	0	3* 12%	1* 3,5%	0
7) Расширение шпор долевых/сегментарных бронхов	9• 8,1%	5• 10%	1* 4%	3 10,3%	0
8) Локальная компрессия бронха без стенозирования и признаков поражения слизистой	5• 4,5%	5• 10%	0	0	0
9) Центральный рак (перибронхиальный рост, смешанный рост, экзофитный рост)	13 11,7%	13 26%	0	0	0
	$p_{1-2-3-9} > 0,05$ $p_{5-6-7-8} > 0,05$ $p_{(1-2-3-9)-(5-6-7-8)} < 0,05$	$p_{2-3,2-9,3-9} > 0,05$ $p_{2,3,9-1,5,7,8} < 0,05$	$p_{1-2,3,4,6,7} < 0,05$	$p_{2-6,3-6} < 0,05$ $p_{1-2,2-7} = 0,052$	

При образованиях микобактериальной этиологии патология ТБД отсутствовала в половине случаев – 48%, достоверно реже имели место ДДБ 1 ст. ИВ в 8% ($p = 0,002$), ДДАБ – в 16% ($p = 0,016$), ДДДБ и строго ограниченный бронхит – каждый в 12% ($p = 0,006$), расширение шпор долевого или сегментарного бронха – в 4% наблюдений.

При образованиях доброкачественного характера (за исключением ТБ и НТМ) чаще описаны ДДБ 1 ст. ИВ и ДДАБ – 31% и 27,6% наблюдений, соответственно. С меньшей частотой наблюдался строго ограниченный бронхит – в 3,5% ($p = 0,006$, $p = 0,012$, соответственно), расширение шпор долевых или сегментарных бронхов и отсутствие патологии – в 10,3% ($p = 0,052$); разница между частотой их выявления носила статистически не значимый характер.

3.5 Эффективность навигационной бронхоскопии в дифференциальной диагностике периферических образований легких по данным цитоморфологического и комплексного микробиологического исследований

Анализ эффективности *навигационной* бронхоскопии проведен на выборке в 98 пациентов, так как в 13 случаях были выявлены признаки «централизации» периферических опухолей в виде пролиферативных изменений слизистой, нивелирующих необходимость навигации.

Необходимо подчеркнуть, что пациентам были выполнены диагностические вмешательства различного объема биопсий в зависимости от их клинико-функционального статуса, характеристик образований и результатов навигации. БАЛ был выполнен в 85 случаях, браш-биопсия – в 50, ТББЛ – в 59, ТБКБ - в 21, при этом у части пациентов сочетались различные варианты биопсий. Данные об эффективности каждого из методов приведены в таблице 13.

Таблица 13 – Эффективность навигационной бронхоскопии в общей когорте в зависимости от примененного метода биопсий

Метод биопсии, n	Эффективность биопсий	
	Абс.	%
БАЛ (цитологическое исследование), n = 85	15	17,7
БАЛ (молекулярно-генетическое исследование, посев, ЛЮМ), n = 25	15	60,0
Браш-биопсия (цитологическое исследование), n = 50	20	40,0
ТББЛ (цитологическое исследование), n = 59	34	57,6
ТББЛ (гистологическое исследование), n = 59	37	62,7
ТБКБ (гистологическое исследование), n = 21	15	71,4
$p_{\text{цБАЛ-мБАЛ}} < 0,001$; $p_{\text{браш-цТББЛ}} = 0,067$; $p_{\text{цТББЛ-гТББЛ}} = 0,573$; $p_{\text{ТББЛ-ТБКБ}} = 0,473$		
Суммарно, n = 98	66	67,3

Как следует из таблицы 13, диагностическая эффективность цитологического исследования жБАЛ в верификации всей установленной патологии составила 17,7% (15/85), эффективность комплексного исследования жБАЛ с целью этиологической верификации туберкулеза или микобактериоза легких (молекулярно-генетическое исследование, посев, ЛЮМ) достигла 60,0% (15/25) ($p < 0,001$). Эффективность цитологического исследования мазков браш-биопсии составила 40,0% (20/50); в то время как при цитологическом исследовании мазков-отпечатков биоптатов ТББЛ отмечена тенденция к повышению информативности до 57,6% (34/59) ($p = 0,067$). Диагностически значимые результаты при гистологическом исследовании ТББЛ были получены в 62,7% (37/59) наблюдений, при исследовании криобиоптатов легочной ткани - в 71,4% (15/21) без статистически значимой разницы. Суммарная диагностическая эффективность навигационной бронхоскопии составила 67,3% (66/98).

Роль варианта цитоморфологического (цитологического или гистологического), молекулярно-генетического (ПЦР), культурального (ВАСТЕС)

исследования и ЛЮМ была оценена на основании диагностической эффективности выполняемых биопсий.

Суммарная информативность материала биопсий, полученного при бронхоскопии, по данным цитоморфологического исследования составила 58,8%, комплекса методов этиологической верификации микобактериальной инфекции 60,0%. Более подробно данные по эффективности биопсий в зависимости от приведенных выше критериев указаны в таблице 14.

Таблица 14 – Эффективность навигационной бронхоскопии в общей когорте в зависимости от вида исследования

Вид исследования	Эффективность биопсий	
	Абс.	%
Цитоморфологическое исследование биопсийного материала*		
Цитологическое исследование (БАЛ, браш, ТББЛ), n = 94	46	48,9
Гистологическое исследование (ТББЛ, ТБКБ), n = 72	47	65,3
p = 0,036		
Суммарно, n = 97	57	58,8
молекулярно-генетическое исследование, культуральный метод, ЛЮМ (только для инфекций) *		
ПЦР, n = 25	11	44,0
ВАСТЕС, n = 25	8	32,0
ЛЮМ, n = 25	2	8,0
p ₁₋₂ = 0,383, p ₁₋₃ = 0,004, p ₂₋₃ = 0,034		
Суммарно (по результатам 3-х методов), n = 25	15	60,0

* показатели эффективности бронхобиопсий приведены в пересчете на пациента.

Как следует из таблицы 14, наибольший вклад в итоговый диагностический выход внесли биопсии с получением материала для гистологического исследования, обеспечив эффективность 65,3% (47/72), тогда как эффективность

цитологических методов исследования была достоверно ниже и достигала только 48,9% (46/94) ($p = 0,036$). В этиологической верификации туберкулеза и микобактериоза легких возбудитель выявлен в материале бронхобиопсий в 60,0% наблюдений: молекулярно-генетическим методом (ПЦР) - в 44,0% (11/25); культуральным методом (ВАСТЕС) - в 32,0% (8/25) ($p = 0,383$), ЛЮМ - в 8,0% (2/25) ($p = 0,004$).

Для оценки диагностической значимости различных выполняемых методов биопсий в диагностике злокачественных образований (таблица 15) и микобактериальной инфекции (таблица 16) был осуществлен расчет чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного ответа, прогностической ценности отрицательного ответа и точности [57, 58]. Для пациентов, выбывших из наблюдения, для которых недоступны данные об окончательном диагнозе и методе его верификации, все неинформативные результаты биопсий *расценивались как ложноотрицательные*.

Таблица 15 – Диагностическая значимость различных методов биопсий в выявлении злокачественных новообразований в общей когорте, %

Диагностическая значимость при ЗНО	Методы биопсий			
	БАЛ	Браш	ТББЛ	ТБКБ
Чувствительность, %	44,8	52,2	60,7	72,7
Специфичность, %	98,2	100,0	96,8	100,0
Прогностическая ценность положительного ответа, %	92,9	100,0	94,4	100,0
Прогностическая ценность отрицательного ответа, %	77,5	71,1	73,2	76,9
Точность, %	80,0	78,0	79,7	85,7

Как видно из таблицы 15, при выполнении навигационной бронхоскопии в диагностике злокачественных новообразований наибольшую чувствительность и точность продемонстрировала ТБКБ – 72,7% и 85,7%, соответственно.

Чувствительность ТББЛ составила 60,7%, браш-биопсии - 52,2%, таким образом, отмечена тенденция к снижению чувствительности по мере уменьшения инвазивности методов биопсий. Тем не менее, необходимо отметить, что БАЛ в диагностике ЗНО показал чувствительность 44,8%. Наряду с этим, все методы обладали высокой специфичностью не менее 96,8%.

Таблица 16 – Итоговая диагностическая значимость различных методов биопсий в выявлении микобактериальной инфекции в общей когорте, %

Диагностическая значимость при образованиях микобактериальной этиологии	Методы биопсий			
	БАЛ	Браш	ТББЛ	ТБКБ
Чувствительность, %	60,0	25,0	44,4	100,0
Специфичность, %	100,0	100,0	100,0	100,0
Прогностическая ценность положительного ответа, %	100,0	100,0	100,0	100,0
Прогностическая ценность отрицательного ответа, %	85,9	80,9	90,9	100,0
Общая точность, %	88,4	82,0	91,5	100,0

В диагностике образований микобактериальной этиологии ТБКБ также обладала наивысшей чувствительностью и точностью - 100%, однако, необходимо отметить, что криобиопсия была выполнена лишь в двух случаях при туберкулемах. В диагностике инфекций наибольшую чувствительность продемонстрировал БАЛ - 60,0%. Чувствительность ТББЛ почти в два раза превысила чувствительность браш-биопсии, составив 44,4% и 25,0%, соответственно.

3.6 Сравнительная эффективность навигационной бронхоскопии, выполненной на основании данных виртуальной бронхоскопии отдельно и в комбинации с рЭБУС в дифференциальной диагностике периферических образований легких по данным цитоморфологического и микробиологического исследований

С целью решения задачи 2 выполнен сравнительный анализ эффективности двух вариантов навигационной бронхоскопии, а именно изолированного применения ВБ и комбинации ВБ+рЭБУС в цитоморфологической и/или этиологической верификации периферических образований легких.

Эффективность выполненных биопсий оценивалась как в зависимости от метода лабораторного исследования материала, полученного при навигационной бронхоскопии (цитологический, гистологический, молекулярно-генетический и культуральный), так и в зависимости от примененной модальности (БАЛ, браш, ТББЛ, ТБКБ) биопсии.

Таблица 17 – Сравнительная эффективность биопсий в зависимости от модальности и характера полученного материала при биопсии

Параметр	Эффективность биопсий				p
	Группа I		Группа II		
	Абс.	%	Абс.	%	
БАЛ (цитологическое исследование)	8/43	18,6	7/42	16,7	0,815
БАЛ (молекулярно-генетическое исследование, посев, ЛЮМ)	11/18	61,1	4/7	57,1	0,856
Браш-биопсия (цитологическое исследование)	5/17	29,4	15/33	45,5	0,273
ТББЛ (цитологическое исследование)	8/22	36,4	26/37	70,3	0,011
ТББЛ (гистологическое исследование)	14/22	63,6	23/37	62,2	0,910
ТБКБ (гистологическое исследование)	8/12	66,7	7/9	77,8	0,577
Суммарно	29/47	61,7	37/51	72,5	0,253

Из анализа данных, представленных в таблице 17, следует, что результаты цитологического (18,6% (8/43) и 16,7% (7/42), $p = 0,815$) исследования жБАЛ в группе I и группе II демонстрировали сопоставимую диагностическую эффективность. Цитологическое исследование материала браш-биопсии в группе I обеспечило верификацию в 29,4% (5/17), в группе II – в 45,5% (15/33) ($p = 0,273$). Информативность цитологического исследования мазков-отпечатков биоптатов ТББЛ в группе II статистически значимо превышала таковую в группе I - 70,3% (26/37) против 36,4% (8/22) случаев ($p = 0,011$).

Информативность гистологического исследования биоптатов легкого (ТББЛ) была соизмерима в группе I и группе II, составляя 63,6% (14/22) и 62,2% (23/37), соответственно ($p = 0,910$). Гистологическое исследование биоптатов, полученных при выполнении ТБКБ позволило подтвердить диагноз в 66,7% (8/12) случаев в группе I и в 77,8% (7/9) – в группе II ($p = 0,577$). Суммарная эффективность верификации диагноза по данным гистологического исследования биоптатов ТББЛ и ТБКБ в группе I составила 64,5% (20/31), в группе II – 65,9% (27/41) ($p = 0,907$). Тем не менее, суммарная эффективность биопсий при использовании в качестве метода навигации только ВБ (группа I) достигла 61,7% (29/47), комбинации ВБ и рЭБУС (группа II) - 72,5% (37/51), без статистически значимой разницы ($p = 0,253$).

В отношении вида исследования материала, полученного при выполнении навигационных бронхобиопсий, также был проведен сравнительный анализ. Данные по эффективности методов в группах исследования приведены в таблице 18.

Из представленных в таблице 18 данных следует, что в группе I достоверно более информативными являлись биопсии с получением материала для гистологического исследования, обеспечив эффективность 64,5% (20/31), тогда как эффективность цитологических методов исследования достигала только 34,7% (16/46) ($p = 0,01$). В группе II цитологическое и гистологическое исследование материала биопсий имели сопоставимую диагностическую эффективность - 62,5% и 65,9%, соответственно ($p = 0,743$).

Таблица 18 – Сравнительная эффективность биопсий в группах в зависимости от вида цитоморфологического или микробиологического исследования

Вид исследования	Эффективность биопсий				p
	Группа I		Группа II		
	Абс.	%	Абс.	%	
Вид цитоморфологического исследования (суммарно)					
Цитологическое	16/46	34,7	30/48	62,5	0,008
Гистологическое	20/31	64,5	27/41	65,9	0,907
p*	p = 0,01		p = 0,743		
Суммарно	22/47	46,8	35/50	70	0,021
Молекулярно-генетическое исследование, культуральный метод, ЛЮМ (для микобактериальных инфекций)					
ПЦР ДНК МБТ/НТМБ	8/18	44,4	3/7	42,8	0,707
ВАСТЕС	6/18	33,3	2/7	28,6	0,804
ЛЮМ	2/18	11,1	0/7	0	0,922
	p ₁₋₂ , p ₂₋₃ > 0,05 p₁₋₃ = 0,026		p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , p ₂₋₃ > 0,05		
Суммарно	11/18	61,1	4/7	57,1	0,786

p – достоверность различий между группами

p* – достоверность различий внутри групп

Диагностическая значимость цитологического исследования материала бронхобиопсий, полученного в группе II была достоверно выше, по сравнению с группой I - 62,5% (30/48) против 34,7% (16/46) (p = 0,008).

Гистологическое исследование показало сопоставимые диагностические результаты в группе I и группе II, достигающие 64,5% (20/31) и 65,9% (27/41), соответственно (p = 0,907).

Общая информативность цитоморфологического исследования в дифференциальной диагностике всех верифицированных ПОЛ в

анализируемой когорте в группе II статистически значимо превышала информативность в группе I: 70% (35/50) против 46,8% (22/47) ($p = 0,021$)

В этиологической верификации туберкулеза и микобактериоза легких (ПЦР, ВАСТЕС и ЛЮМ) возбудитель выявлен в материале бронхобиопсий хотя бы одним из методов с сопоставимой частотой в группах I и II: в 61,1% (11/18) и 57,1% (4/7), соответственно, ($p = 0,786$).

Особый интерес представлял сравнительный анализ эффективности биопсий в группах при злокачественной этиологии процесса (таблица 19).

Таблица 19 – Сравнительная эффективность видов цитоморфологического исследования в группах при злокачественных новообразованиях

Параметр	Эффективность биопсий				p*
	Группа I		Группа II		
	Абс.	%	Абс.	%	
Вид цитоморфологического исследования при ЗНО (суммарно)					
Цитологическое	7/13	53,8	20/23	87,0	0,028
Гистологическое	8/10	80,0	15/23	65,2	0,396
p**	0,192		0,084		
Суммарно	8/13	61,5	21/24	87,5	0,068

*уровень значимости p между группами

** уровень значимости p между видами исследования

Из таблицы 19 следует, что при использовании комбинации ВБ и рЭБУС (группа II) информативность цитологического исследования бронхобиопсий достоверно превышала таковую при использовании только ВБ (группа I): 87,0% (20/23) против 53,8% (7/13), соответственно ($p = 0,028$). Диагностическая эффективность гистологического исследования при ЗНО в группах была сопоставима: 80% (8/10) в группе I, 65,2% (15/23) в группе II, ($p = 0,396$). В группе II эффективность гистологического исследования в этиологической верификации

диагноза (65,2% (15/23)) была ниже цитологического (87,0% (20/23)) ($p = 0,084$), в то время как в группе I: 80,0% (7/13) против 53,8% (8/10) ($p = 0,192$).

При диагностике злокачественных новообразований суммарная диагностическая эффективность в группе II была выше, по сравнению с группой I: 87,5% (21/24) против 61,5 % (8/13), соответственно ($p = 0,068$).

3.7 Безопасность навигационной бронхоскопии с биопсиями в диагностике периферических образований легких

Для анализа безопасности навигационной бронхоскопии с комплексом биопсий была проведена оценка частоты развития наиболее опасных осложнений процедуры – реакций на местные анестетики, ларинго- или бронхоспазма, гипоксемии, пневмоторакса и легочного кровотечения.

Реакций на местные анестетики, ларинго- или бронхоспазма, гипоксемии, пневмоторакса не было зафиксировано ни в одном клиническом случае.

Постбиопсийное кровотечение развилось суммарно у 12 пациентов: кровотечение 1 степени по шкале Nashville – в двух случаях, 2 степени – в 8 случаях, 3 степени – в двух случаях. Кровотечений 4 степени не зарегистрировано.

Учитывая незначимый клинический характер, кровотечения 1 степени по шкале Nashville были исключены из последующего анализа, в результате чего частота постбиопсийных кровотечений у пациентов когорты навигационных бронхоскопий составила 10,2% (10/98).

При анализе данных по безопасности было установлено, что клинически значимые кровотечения развивались преимущественно у пациентов со злокачественными образованиями (8/10), в единичных случаях при абсцедирующей пневмонии (1/10) и системном васкулите с поражением легких (1/10).

Безопасность навигации

Виртуальная бронхоскопия, будучи опосредованным неинвазивным методом навигации, прямого влияния на развитие осложнений не оказывала.

При выполнении *рЭБУС* в одном случае (1/51, 2%) развилось кровотечение 2 степени по шкале Nashville во время проведения мини-зонда в область сканирования, где был визуализирован прилежащий к образованию сосуд (рисунок 13).

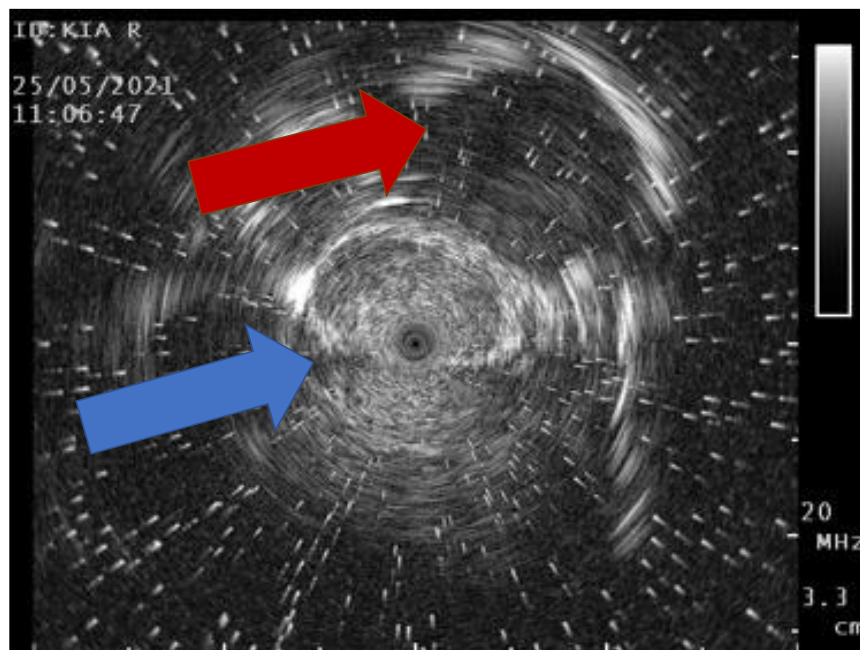


Рисунок 13 – Эндосонограмма рЭБУС

В центральной позиции при рЭБУС визуализировано образование гомогенной эхоструктуры (синяя стрелка) с прилежащим сосудом - гипоехогенная округлая структура (красная стрелка)

Безопасность методов биопсий

Данные по частоте возникновения постбиопсийного кровотечения представлены в таблице 20.

БАЛ

После выполнения БАЛ кровотечения не было зафиксировано ни в одном случае (0/86).

Таблица 20 – Частота развития кровотечения в зависимости от метода выполненной биопсии

Вид биопсии	Степень постбиопсийного кровотечения	
	Абс. (%)	
	Nashville 2	Nashville 3
Браш-биопсия	3/50 (6%)	0
ТББЛ	5/59 (8,5%)	0
ТБКБ	2/21 (9,5%)	2/21 (9,5%)

Браш-биопсия

Выполнение браш-биопсии привело к развитию кровотечения 2 степени по Nashville в трех случаях (6%), в каждом из которых впоследствии были верифицированы ЗНО (аденокарцинома легкого, плоскоклеточный рак и лимфома).

ТББЛ

Постбиопсийное кровотечение 2 степени по шкале Nashville, связанное с выполнением ТББЛ, возникло в 5 наблюдениях (8,5%).

ТБКБ

ТБКБ сопровождалась развитием кровотечения 2 степени по шкале Nashville в двух случаях (9,5%), 3 степени – также в двух случаях (9,5%). Необходимо отметить, что у двух пациентов с эффективным эндоскопическим гемостазом на фоне кровотечения 2 степени после ТББЛ была выполнена ТБКБ, повлекшая развитие повторного кровотечения, в одном случае 2 степени и в одном – 3 степени.

Все кровотечения разрешались путем эндоскопического гемостаза: после браш-биопсии и ТББЛ проводилось промывание бронха холодным физиологическим раствором, в ряде случаев с использованием гемостатических препаратов (этамзилат 500мг), после ТБКБ вне зависимости от степени кровотечения выполнялась обтурация бронхов баллоном Фогарти. Во всех случаях удалось добиться формирования фиксированного геморрагического сгустка в просвете бронха, рецидивов кровотечения не наблюдалось.

Резюме по главе 3

По результатам комплексной дифференциальной диагностики ПОЛ в исследуемой когорте среди нозологических форм заболеваний органов дыхания чаще имели место злокачественные новообразования легкого - 45% (50/111) наблюдений, реже - туберкулез и микобактериоз легких – 22,5% (25/111) ($p < 0,001$), другие доброкачественные заболевания – 26,5% (29/111) ($p = 0,004$).

Эффективность навигационной бронхоскопии при ЗНО составила 75,7% (28/37), 80% (8/10) - при ВП, 60% (15/25) - при образованиях микобактериальной этиологии, без статистически значимой разницы между нозологиями. В 26% (13/50) случаев диагноз злокачественного образования был установлен на основании эндобронхиальной биопсии (ЭББ) во время стандартной бронхоскопии. VATS-резекция была выполнена в 10% (5/50) случаев злокачественных образований и значимо чаще при образованиях микобактериальной этиологии - в 36% (9/25) ($p = 0,005$). Диагноз был установлен на основании клинорентгенологической картины по решению консилиума без этиологической и цитоморфологической верификации – в 2% (1/50) при ЗНО и 4% (2/25) при туберкулезе легких ($p > 0,05$); что значимо реже, чем после динамического наблюдения при внебольничной пневмонии - в 20% (2/10) ($p = 0,018$), и при других доброкачественных заболеваниях – в 15,8% (3/19) ($p = 0,029$). Повторная бронхоскопия была эффективна в 6% (3/50) случаев злокачественных образований и в 5,3% (1/19) случаев доброкачественных образований. В 6,3% (7/111) наблюдений диагноз не был установлен ни одним из методов верификации.

В результате анализа основных клиноранамнестических характеристик пациентов и рентгенологических параметров ПОЛ было установлено, что для пациентов подгруппы ЗНО был характерен больший возраст (58,1 лет), чаще отмечалось наличие сопутствующей патологии в виде ХОБЛ (18%), жалоб на одышку, снижение показателей спирометрии (83% от должных величин). Помимо этого, у пациентов данной подгруппы в большем количестве наблюдений регистрировалось указание на наличие злокачественного заболевания легочной

или внелегочной локализации (16%). Рентгенологически ПОЛ в подгруппе ЗНО имели больший размер (36,4 мм), значимо чаще были представлены объемными образованиями размером более 30 мм (lung mass), имели солидную структуру, верхнедолевую локализацию (62%), дольчатое строение (70%).

Для пациентов подгруппы ПОЛ микобактериальной этиологии был характерен меньший возраст (41,3 лет), чаще наблюдались положительные результаты пробы с АТР (60%) и наличие сахарного диабета.

Рентгенологически чаще ПОЛ микобактериальной этиологии имели меньший размер (22,6 мм) образования данной подгруппы также имели преимущественно верхнедолевую локализацию (68%), признаки кальцинации (36%) и деструкции (34%). В подгруппе ВП чаще наблюдались образования по типу «матового стекла», для образований доброкачественного генеза в целом (за исключением туберкулеза и микобактериоза) была характерная нижнедолевая локализация

Эндоскопическая картина при ПОЛ носила преимущественно неспецифический характер, за исключением пациентов с признаками «централизации» периферического злокачественного новообразования.

Анализ эффективности навигационной бронхоскопии проведен на выборке в 98 пациентов. Общая эффективность навигационной бронхоскопии составила 67,3%. Эндоскопические методы биопсий при дифференциальной диагностике ПОЛ различного генеза продемонстрировали различную эффективность, возрастающую по мере инвазивности: БАЛ - 17,7%, браш-биопсия – 40%, ТББЛ – 62,7%, ТБКБ – 71,4%. Суммарная информативность цитоморфологического исследования материала биопсий - 58,8%, при этом биопсии с получением гистологического материала (ТББЛ и ТБКБ) показали достоверно более высокую эффективность, по сравнению с биопсиями с получением только цитологического материала (БАЛ, браш-биопсия, мазки-отпечатки ТББЛ) – 65,3% против 48,9%, соответственно ($p = 0,036$).

В диагностике злокачественных образований наибольшую чувствительность и точность продемонстрировала ТБКБ – 72,7% и 85,7%, соответственно. Отмечена

тенденция к снижению чувствительности по мере уменьшения инвазивности методов биопсий при ЗНО: чувствительность ТББЛ составила 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% ($p = 0,383$), ЛЮМ – только в 8,0% ($p = 0,004$). Наибольшую чувствительность среди методов бронхологической верификации ТБ и микобактериоза легких (НТМ) показал БАЛ – 60%.

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

Наибольшую информативность в группе I продемонстрировали биопсийные методики с получением материала для гистологического исследования (ТББЛ и ТБКБ), обеспечивая эффективность 64,5% (20/31), тогда как эффективность цитологических методов исследования была статистически значимо ниже и достигала суммарно только 34,7% (16/46) ($p = 0,01$).

В группе II цитологическое и гистологическое исследование материала биопсий имели сопоставимую диагностическую эффективность - 62,5% и 65,9%, соответственно ($p > 0,05$).

Эффективность гистологического исследования щипцовых биоптатов (ТББЛ) была соизмерима в группе I и группе II, составляя 63,6% (14/22) и 62,2% (23/37), соответственно ($p = 0,910$).

Выполнение ТБКБ позволило подтвердить диагноз при ПОЛ в 66,7% (8/12) случаев в группе I и в 77,8% (7/9) – в группе II ($p = 0,577$), что несколько выше по сравнению с результатами ТББЛ.

Информативность цитологического исследования материала бронхобиопсий (БАЛ, браш-биопсия, мазки-отпечатки ТББЛ суммарно), полученного в группе II была достоверно выше, по сравнению с группой I - 62,5% (30/48) против 34,7% (16/46) ($p = 0,008$).

Гистологическое исследование (биоптаты ТББЛ и ТБКБ суммарно) показало сопоставимые диагностические результаты в группе I и группе II, достигающие 64,5% (20/31) и 65,9% (27/41), соответственно ($p = 0,907$).

Показано, что в когорте пациентов с верифицированными ПОЛ в группе II общая информативность цитоморфологического исследования материала бронхобиопсий значительно превышала таковую в группе I: 70% (35/50) против 46,8% (22/47) ($p = 0,021$).

При диагностике злокачественных новообразований суммарная диагностическая эффективность была выше в группе II, по сравнению с группой I: 87,5% (21/24) против 61,5 % (8/13), соответственно ($p = 0,068$), за счет более высокой информативности цитологического исследования бронхобиопсий (БАЛ, браш-биопсия, мазки-отпечатки ТББЛ суммарно): 87,0% (20/23) против 53,8% (7/13), соответственно ($p = 0,028$). Диагностическая эффективность гистологического исследования в группах была сопоставима: 80% (8/10) в группе I и 65,2% (15/23) в группе II, без статистически значимой разницы ($p = 0,396$).

В этиологической верификации туберкулеза и микобактериоза легких (ПЦР, ВАСТЕС и ЛЮМ) возбудитель выявлен в материале бронхобиопсий хотя бы одним из методов с сопоставимой частотой в группах I и II: в 61,1% (11/18) и 57,1% (4/7), соответственно, ($p = 0,786$).

Проведенный анализ позволил установить, что навигационная бронхоскопия обладает удовлетворительным профилем безопасности. Среди методов биопсий наиболее безопасным являлся БАЛ, не вызвавший кровотечения ни в одном наблюдении. Частота развития кровотечений возрастала по мере увеличения инвазивности биопсий: при браш-биопсия частота кровотечения составила 6% (3/50), при ТББЛ - 8,5% (5/59), при ТБКБ - 19% (4/21). Значимые кровотечения (3 степень по шкале Nashville) были отмечены только после выполнения ТБКБ в двух случаях.

Клиническое наблюдение к главе 3

Клиническое наблюдение 1

Пациентка ГКМ, 1999 г. р., история болезни №1407 (2021г).

Из анамнеза известно, что пациентка с 2012 г страдает сахарным диабетом 1 типа, наблюдается у эндокринолога, получает препарат инсулина (Новорапид) (через установленную инсулиновую помпу). В декабре 2020г перенесла коронавирусную инфекцию (подтвержденную ПЦР-исследованием мазка из носоглотки). После излечения сохранялись жалобы на слабость, появление дискомфорта в грудной клетке, в связи с чем пациентка самостоятельно выполнила КТ ОГК. По данным КТ ОГК в нижней доле левого легкого на границе S8 и S9 выявлено конгломератное образование с кавитацией, связанное с плеврой, с неровными бугристыми контурами, перифокальным уплотнением легочной паренхимы, размерами 25 x 28 мм (рисунок 14).

Пациентка обратилась в ФГБНУ ЦНИИТ. Проба с АТР – положительная (гиперемия 5 мм). В анализе мокроты КУМ методом ЛЮМ не выявлены, ДНК МБТ при ПЦР не обнаружена, по данным культурального исследования рост МБТ не выявлен.

Учитывая данные КТ ОГК, положительную кожную иммунологическую пробу с АТР, наличие сопутствующей патологии в виде сахарного диабета 1 типа, пациентке был установлен предварительный диагноз «Конгломератная туберкулема нижней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения. МБТ (-)».

В дальнейшем для выявления возбудителя пациентке была выполнена диагностическая бронхоскопия с БАЛ и браш-биопсией по данным навигации на основании виртуальной бронхоскопии.

При ВБ был определен целевой дренирующий бронх – LB9b (рисунок 14).

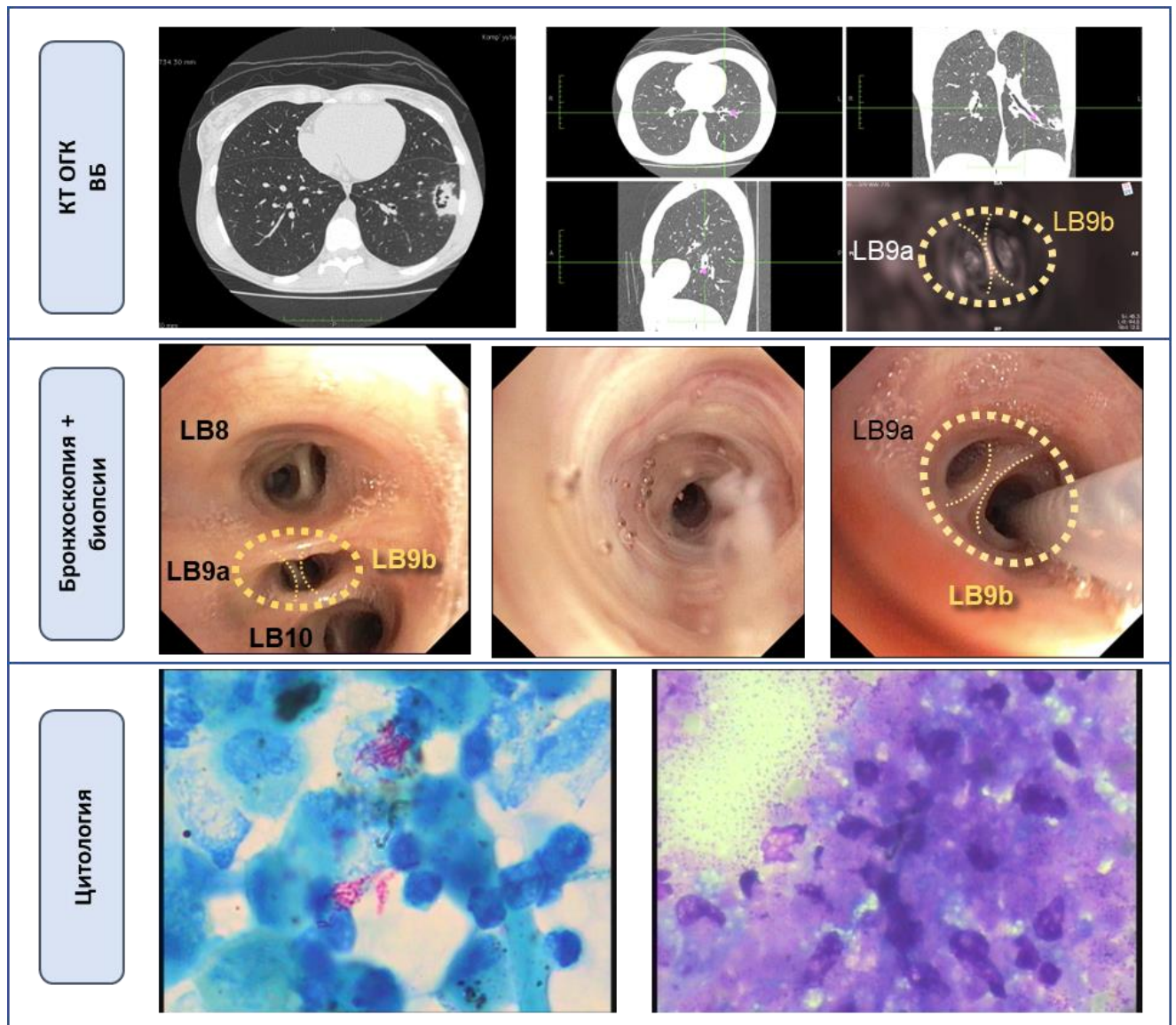


Рисунок 14 — Иллюстрации к клиническому наблюдению 1

Навигационная бронхоскопия (05.02.2021): Видеобронхоскоп проведен через загубник. Гортань без особенностей. Трахея свободна, карина острая. Устья бронхов 1 – 5 порядка справа и слева открыты, не деформированы, шпоры их острые подвижные. Слизистая видимых бронхов бледно-розовая, сосудистый рисунок прослеживается, признаки специфического поражения отсутствуют. Секрет слизистый жидкий в незначительном количестве.

Выполнены БАЛ и браш-биопсия (на основании виртуальной разметки) через LB9b.

Заключение: патологии в трахее и бронхах нет.

Цитологическое исследование жБАЛ: смешанный характер цитограммы (АМ – 35, Л – 23, Н – 42). При окрашивании осадка по Циль-Нильсену выявлены КУМ (рисунок 14).

Цитологическое исследование мазков браш-биопсии: казеозный некроз, лимфо-гистиоцитарная инфильтрация. При окрашивании препаратов по Циль-Нильсену также выявлены единичные КУМ (рисунок 14).

Молекулярно-генетическое исследование жБАЛ (21-0450): обнаружена ДНК МБТ.

Данные ЛЧ от 08.02.2021 (СИНТОЛ): ЛУ к изониазиду, рифампицину.

Культуральное исследование жБАЛ (ВАСТЕС (21-0450)): выявлен рост *M. tuberculosis*, ЛУ к Н (изониазиду), R (рифампицину), E (этамбутолу), Eto (этионамиду), Am (амикацину), Cm (капреомицину), Lfx (левофлоксацину), PAS (ПАСК).

Пациентке был установлен диагноз: **«Конгломератная туберкулема нижней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения. МБТ (-). ШЛУ МБТ (ЛУ к Н, R, E, Eto, Am, Cm, Lfx, PAS)».**

Была назначена противотуберкулезная терапия по V режиму согласно данным ЛЧ МБТ (Линезолид, Бедаквилин, Теризидон, Пиразинамид, Моксифлоксацин).

Комментарий: В данном клиническом наблюдении продемонстрирована возможность применения только ВБ для навигации при бронхоскопии с БАЛ и браш-биопсией для верификации периферического образования туберкулезного генеза, с получением материала для выявления возбудителя туберкулеза и постановки теста лекарственной чувствительности.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ НАВИГАЦИОННОЙ БРОНХОСКОПИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ

4.1 Предикторы эффективности навигационной бронхоскопии по результатам проведенного исследования в общей когорте пациентов с периферическими образованиями легких

Анализ эффективности навигационной бронхоскопии в верификации периферических образований легких был проведен на подгруппе пациентов с отсутствием эндоскопических признаков поражения слизистой ($n = 98$), отобранной из общей популяции ITD (intention to diagnose).

Была проведена проверка целого ряда возможных факторов, связанных с разницей в эффективности навигационной бронхоскопии, выполненной различными методами.

К потенциальным факторам, влияющим на эффективность эндоскопической диагностики, относились:

1. Клинико-anamнестические данные пациентов:
 - а. наличие сопутствующей патологии (ХОБЛ, туберкулеза легких в анамнезе)
 - б. онкологическое заболевание легочной или внелегочной локализации в анамнезе
 - в. статус курения
 - г. наличие клинических проявлений со стороны органов дыхания (кашель, одышка, слабость)
2. Рентгенологические характеристики образований:
 - а. тип образования
 - б. размер образования
 - в. плотность образования
 - г. локализация (доля легкого)
 - д. расположение в зависимости от трети легкого
 - е. расстояние от дистального края образования до висцеральной плевры

- ж. расстояние от шпоры дренирующего долевого бронха до проксимального края образования
- з. наличие/отсутствие дренирующего бронха
- 3. Параметры проводимых интервенций:
 - а. метод навигации
 - б. метод анестезии
- в. расстояние от наиболее дистального визуализируемого по данным ВБ бронха до проксимального края образования
- г. положение зонда относительно образования по данным рЭБУС

4.1.1 Клинико-anamнестические данные пациентов

Результаты оценки связи клинико-anamнестических данных с суммарной эффективностью навигационной бронхоскопии приведены в таблице 21.

Таблица 21 – Зависимость диагностической эффективности бронхобиопсий от ряда клинико-anamнестических факторов в общей выборке, n = 98

Клинико-anamнестические факторы/ сопутствующая патология	Диагностическая эффективность в зависимости от наличия фактора, n/N (%)		p
	(+)	(-)	
Сопутствующая патология			
ХОБЛ	7/11 (63,6)	59/87 (67,8)	0,781
Артериальная гипертензия	12/15 (80)	54/83 (65,1)	0,257
Сахарный диабет	2/2 (100)	35/49 (71,4)	0,937
Анамнез			
Туберкулез в анамнезе	1/3 (33,3)	65/95 (68,4)	0,202
ЗНО в анамнезе	4/6 (66,7)	62/92 (67,4)	0,971
Курение (в прошлом, текущее)	19/24 (79,2)	57/74 (69,4)	0,828
Клинические проявления			
кашель	30/39 (76,9)	36/59 (61)	0,101
одышка	21/29 (72,4)	45/69 (65,2)	0,489
слабость	22/32 (68,8)	44/66 (66,7)	0,837
суммарно	42/58 (72,4)	24/40 (60)	0,198

В результате проведенного анализа статистически значимых различий между эффективностью навигационной бронхоскопии при наличии/отсутствии у пациентов клинических жалоб, сопутствующей патологии и данных анамнеза не установлено ($p > 0,05$ для всех пар сравнений).

4.1.2 Рентгенологические характеристики образований

Наибольший интерес представляла оценка возможного предиктивного значения различных рентгенологических характеристик ПОЛ на эффективность эндоскопической их верификации.

Для анализа рентгенологические характеристики были распределены в группы: 1) *тип образования* согласно рентген-синдрому (рисунок 2) и по степени поглощения рентгеновского луча (рисунок 3) по данным КТ ОГК (таблица 22); 2) *локализация образования* по долям легких, по третям легкого, по удаленности от корня легкого, по удаленности от висцеральной плевры (таблица 23); 3) *размер образования* (таблица 24); 4) *наличие дренирующего бронха* (таблица 25).

4.1.2.1 Тип образования

Была проведена оценка эффективности навигационной бронхоскопии с биопсиями при различных типах образований согласно рентген-синдрому и по степени поглощения луча (плотности) по данным КТ ОГК (таблица 22).

Таблица 22 – Эффективность бронхобиопсий при различных типах ПОЛ по данным КТ ОГК

Тип образования	Эффективность Абс. (%)	p
Рентген-синдром		
Солитарный легочный узел	32/54 (59,3)	p ₁₋₂ = 0,198
Объемное образование >30 мм	22/30 (73,3)	
Полостное образование	8/9 (88,9)	p ₁₋₃ = 0,182
Сливной узел	4/5 (80)	p ₁₋₄ = 0,667
		P ₂₋₃ = 0,603

Продолжение Таблицы 22

Тип образования	Эффективность Абс. (%)	p
Степень поглощения рентгеновского луча (плотность) по КТ ОГК		
Солидное	31/53 (58,5)	
Частично солидное	21/28 (75)	$p_{1-2} = 0,141$
«Матовое стекло»	2/3 (66,7)	

В результате анализа определена эффективность бронхобиопсий: при СЛУ она составила 59,3%, при объемных образованиях более 3 см – 73,3%, при полостных образованиях – 88,9%, при образованиях по типу «сливного узла» - 80%, при этом статистически значимая разница в эффективности биопсий при разных типах образований не установлена. Значимых различий в диагностической информативности биопсий при образованиях различной плотности не установлено.

При солидном типе образований эффективность биопсий составила 58,5%, незначимо уступая эффективности при частично-солидном типе – 75% ($p > 0,05$); при образованиях по типу «матового стекла» верифицировать диагноз удалось в двух из трех наблюдений.

4.1.2.2 Локализация образования

Проведен анализ эффективности навигационных бронхобиопсий в зависимости от локализации образований в доле и трети легкого

Таблица 23 – Эффективность бронхобиопсий в зависимости от локализации ПОЛ

Локализация ПОЛ	Эффективность Абс. (%)	p
Локализация по долям легких:		
Верхняя доля правого легкого	22/32 (68,8)	$p^* > 0,05$
Верхняя доля левого легкого	15/22 (68,2)	
Средняя доля	6/8 (75,0)	
Нижняя доля правого легкого	15/22 (68,2)	
Нижняя доля левого легкого	8/14 (57,1)	

Продолжение Таблицы 23

Локализация ПОЛ	Эффективность Абс. (%)	p
Локализация (треть легкого):		
Внутренняя	10/11 (90,9)	
Средняя	36/53 (67,9)	$p_{1-2} = 0,093$
Наружная	20/34 (58,8)	$p_{1-3} = 0,034$
Средняя + наружная	56/87 (64,4)	$p_{1-(2+3)} = 0,052$
Внутренняя + средняя	46/64 (71,9)	$p_{(1+2)-3} = 0,190$
Расстояние от дистального края образования до висцеральной плевры:		
≤ 10 мм	34/45 (75,6)	$p = 0,108$
> 10 мм	32/53 (60,4)	
Расстояние от шпоры дренирующего долевого бронха до проксимального края образования:		
≤ 40 мм	44/58 (69)	$p = 0,031$
> 40 мм	22/40 (55)	

p^* - значение достоверности различий между группами определено с поправкой

Бонферрони на множественность сравнений

Из представленных в таблице 23 данных видно, что эффективность бронхобиопсий при различной доленой локализации ПОЛ составила от 57,1% до 75%, при этом зависимость информативности навигационной бронхоскопии от доленой локализации не установлена ($p > 0,05$).

Определено влияние локализации по третям легкого на результаты навигационных бронхобиопсий: эффективность верификации ПОЛ при локализации во внутренней (прикорневой) трети достигла 90,9% (10/11), при локализации ПОЛ в средней трети отмечалась тенденция к снижению эффективности до 67,9% (36/53) ($p = 0,093$), в то время как в случае локализации образования в наружной трети эффективность статистически значимо снижалась до 58,8% (20/34) ($p = 0,034$).

Не отмечено значимости различий в эффективности бронхоскопии при удаленности дистальной границы образования от висцеральной плевры на менее и более 10 мм - 75,6% (34/45) и 60,4% (32/53), соответственно ($p = 0,108$).

Эффективность навигационной бронхоскопии при расположении ПОЛ на расстоянии не более 40 мм от шпоры долевого/сегментарного бронха, измеряемого на КТ ОГК была статистически значимо выше, чем при более дистальном расположении – 75,9% (44/58) против 55,0% (22/40) ($p=0,031$).

4.1.2.3 Размер образований

Проведена оценка эффективности навигационной бронхоскопии в зависимости от размеров ПОЛ (таблица 24).

Таблица 24 – Эффективность бронхобиопсий в зависимости от размера ПОЛ

Размер по КТ, мм:	Эффективность Абс. (%)	p
>20 мм	57/72 (79,2)	<0,001*
≤20 мм	9/26 (34,6)	
* $\chi^2 = 17.241$, $F = 0.00007$, сила связи относительно сильная, ОШ = 7,18 (95% ДИ 2,67 - 19,28) $\xi^2 = 17.24$ [Есть достоверная разница]		

Из представленных в таблице 24 данных следует, что эффективность биопсий, выполняемых при навигационной бронхоскопии, для образований размером >20 мм составила 79,2%, что статистически значимо вдвое превышает таковую для образований малого размера, т. е. ≤20 мм - 34,6%, ($p < 0,001$, $\chi^2 = 17.241$, $F = 0.00007$, сила связи относительно сильная) ((ОШ = 7,18 (95% ДИ 2,67 - 19,28) $\xi^2 = 17.24$ [Есть достоверная разница])).

4.1.2.4 Наличие на КТ ОГК дренирующего бронха

С целью определения эффективности навигационной бронхоскопии в зависимости от наличия или отсутствия дренирующего бронха, была произведена оценка аксиальных срезов КТ ОГК с последующим анализом информативности, данные продемонстрированы в таблице 25.

Таблица 25 – Эффективность бронхобиопсий в зависимости от наличия дренирующего бронха на КТ ОГК

Дренирующий бронх по данным КТ ОГК:	Эффективность Абс. (%)	p
Есть	57/71 (80,3)	<0,001*
Нет	9/27 (33,3)	
* $\chi^2 = 19.606$, $F = 0.00002$, сила связи относительно сильная, ОШ = 8,14 (95% ДИ 3,02 – 21,94) $\xi^2 = 19,61$ [Есть достоверная разница]		

Из таблицы 25 видно, что наличие дренирующего бронха ассоциировано со значимым ростом эффективности навигационной бронхоскопии, составляющей 80,3% (57/71), против 33,3% (9/27) при его отсутствии ($p < 0,001$, $\chi^2 = 19.606$, $F = 0.00002$, сила связи относительно сильная) ((ОШ = 8,14 (95% ДИ 3,02 – 21,94) $\xi^2 = 19,61$ [Есть достоверная разница]).

Таким образом, факторами, наиболее значимо влияющими на итоговую диагностическую эффективность, являлись размер образований (порог – 20 мм) и наличие дренирующего бронха на КТ ОГК. Проведена оценка влияния комбинации данных факторов на эффективность биопсий (таблица 26).

Таблица 26 – Эффективность биопсий, выполняемых при навигационной бронхоскопии, в зависимости от комбинации факторов эффективности

Дренирующий бронх, определяемый по данным КТ ОГК:	Размер образования, мм		p
	>20 мм	≤20 мм	
	Эффективность биопсий Абс. (%)		
Есть	51/58 (87,9)	6/13 (46,2)	<0,001
Нет	6/14 (42,9)	3/13 (23,1)	0,276
p	<0,001	0,410	

Из представленной таблицы 26 следует, что при условии наличия дренирующего бронха, определяемого на КТ ОГК, эффективность навигационной

бронхоскопии с биопсиями образований размерами более 20 мм составила 87,9% (51/58), что практически в два раза выше, чем при образованиях размером менее 20мм - 46,2% (6/13), $p < 0,001$ (ОШ = 8,5 (95%ДИ 2,21 - 32,68), $F = 0.002373$ $\xi^2 = 11.71$ [Есть достоверная разница]). В случае отсутствия дренирующего бронха эффективность бронхобиопсий составила 42,9% (6/14) при образованиях размером более 20 мм и 23,1% (3/13) – при размере образований ≤ 20 мм, тем не менее, значимость различий не была достигнута ($p = 0,276$). Таким образом, наибольшая эффективность навигационной бронхоскопии продемонстрирована для образований размером более 20 мм с визуализируемым на КТ дренирующим бронхом - 87,9%.

4.1.3 Параметры выполненной бронхоскопии

4.1.3.1 Метод анестезии

В ходе исследования пациентам выполнялась бронхоскопия как в условиях местной анестезии ($n = 31$), так и в условиях наркоза (тотальная внутривенная анестезия (ТВА) с миорелаксацией и искусственной вентиляцией легких (ИВЛ)) ($n = 67$). Результаты анализа информативности навигационной бронхоскопии приведены в таблице 27.

Таблица 27 – Эффективность навигационной бронхоскопии в зависимости от метода анестезии

Метод анестезии	Эффективность биопсий Абс. (%)	p
местная анестезия	20/31 (64,5)	0,685
наркоз	46/67 (68,7)	

Из таблицы 27 видно, что эффективность биопсий при выполнении бронхоскопии в условиях местной анестезии и наркоза была сопоставима, составив 64,5% и 68,7%, соответственно ($p = 0,685$).

4.1.3.2 Объем биопсий

Пациентам выполнялась навигационная бронхоскопия с различным объемом биопсий. Проведен анализ эффективности различных сочетаний видов бронхобиопсий, выделено 14 различных вариантов их комбинаций. Подробные данные представлены в таблице 28.

Различные варианты объема биопсий в группах продемонстрировали сопоставимую эффективность, за исключением комплекса БАЛ + браш + ТББЛ. В группе ВБ+рЭБУС, по сравнению с группой ВБ, определена значимо более высокая эффективность верификации диагноза при выполнении комплекса биопсий БАЛ + браш-биопсия + ТББЛ: 73,3% (11/15) против 28,6% (2/7), соответственно ($p = 0,047$). Также в группе ВБ+рЭБУС, по сравнению с группой ВБ, установлена более высокая эффективность верификации диагноза по данным навигационной бронхоскопии при ограничении объема биопсий всего одним методом: 100% (5/5) против 46,7% (7/15), соответственно ($p = 0,036$).

В общей выборке отмечена тенденция к увеличению эффективности навигационной бронхоскопии по мере увеличения объема биопсий: так при выполнении одного вида биопсии эффективность суммарно составила 60% (12/20), при комбинировании двух методов - 64,3% (27/42), трех методов – 70,9% (22/31), при выполнении максимального объема биопсий, включающем БАЛ+браш+ТББЛ+ТБКБ, - 100% (5/5).

Таблица 28 – Эффективность навигационной бронхоскопии в зависимости от объема биопсий в группах и в общей когорте

Объем биопсий	Группа I (ВБ)		Группа II (ВБ+рЭБУС)		p	Общая когорта	
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%
БАЛ	5/13	38,5	1/1	100	>0,05	6/14	42,9
браш-биопсия	0/0	0	1/1	100	>0,05	1/1	100
ТББЛ	1/1	100	2/2	100	>0,05	3/3	100
ТБКБ	1/1	100	1/1	100	>0,05	2/2	100
БАЛ+ браш	4/7	57,1	3/8	37,5	>0,05	7/15	46,7
БАЛ + ТББЛ	4/5	80	8/11	72,7	>0,05	12/16	75
БАЛ + браш + ТББЛ*	2/7	28,6*	11/15	73,3*	0,047	13/22	59,1
БАЛ + ТБКБ	2/3	66,7	1/2	50	>0,05	3/5	60
БАЛ + ТББЛ + ТБКБ	6/6	100	1/1	100	>0,05	7/7	100
БАЛ + браш + ТБКБ	0/0	0	1/1	100	>0,05	1/1	100
БАЛ + браш + ТББЛ + ТБКБ	2/2	100	3/3	100	>0,05	5/5	100
Браш+ТББЛ	1/1	100	3/4	75	>0,05	4/5	80
Браш + ТБКБ	1/1	100	0/0	0	>0,05	1/1	100
Браш + ТББЛ + ТБКБ	0/0	0	1/1	100	>0,05	1/1	100
Всего	29/47	61,7	37/51	72,5	>0,05	66/98	67,3
Количество выполненных биопсий							
1 метод*	7/15	46,7*	5	100*	0,036	12/20	60
2 метода	12/17	70,6	25	60	>0,05	27/42	64,3
3 метода	8/13	61,5	18	77,8	>0,05	22/31	70,9
4 метода	2/2	100	3	100	>0,05	5/5	100

* - различия носили статистически значимый характер

4.1.3.3 Значение метода навигации

Для оценки роли метода навигации в анализируемой выборке была проведена оценка эффективности в группах I (ВБ) и II (ВБ+рЭБУС) (таблица 29).

Таблица 29 – Эффективность биопсий в зависимости от примененного метода навигации

Метод навигации	Эффективность биопсий Абс. (%)	p
ВБ	29/47 (61,7)	0,253
ВБ + рЭБУС	37/51 (72,5)	

Суммарная диагностическая эффективность в анализируемой выборке составила 67,3%, при навигации ВБ – 61,7%, при комбинировании ВБ и рЭБУС – 72,5%, при этом статистически значимая разница по результатам исследования не была достигнута ($p = 0,253$), что позволяет сделать вывод: виртуальная бронхоскопия в качестве метода навигации обеспечивает оптимальную эффективность бронхобиопсий, значимо не уступая рЭБУС.

Особый интерес представляла оценка технических аспектов ВБ, повлиявших на диагностическую эффективность.

4.2.3.4 Детализация реконструкции бронхиального дерева по данным ВБ

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. В качестве «финальной точки» ВБ определялся максимально дистальный уровень эндобронхиальной визуализации с четко определяемым просветом дистального бронха глубокой генерации,

измерение дистанции производилось на параллельной мультипланарной реконструкции, как продемонстрировано на рисунке 15.

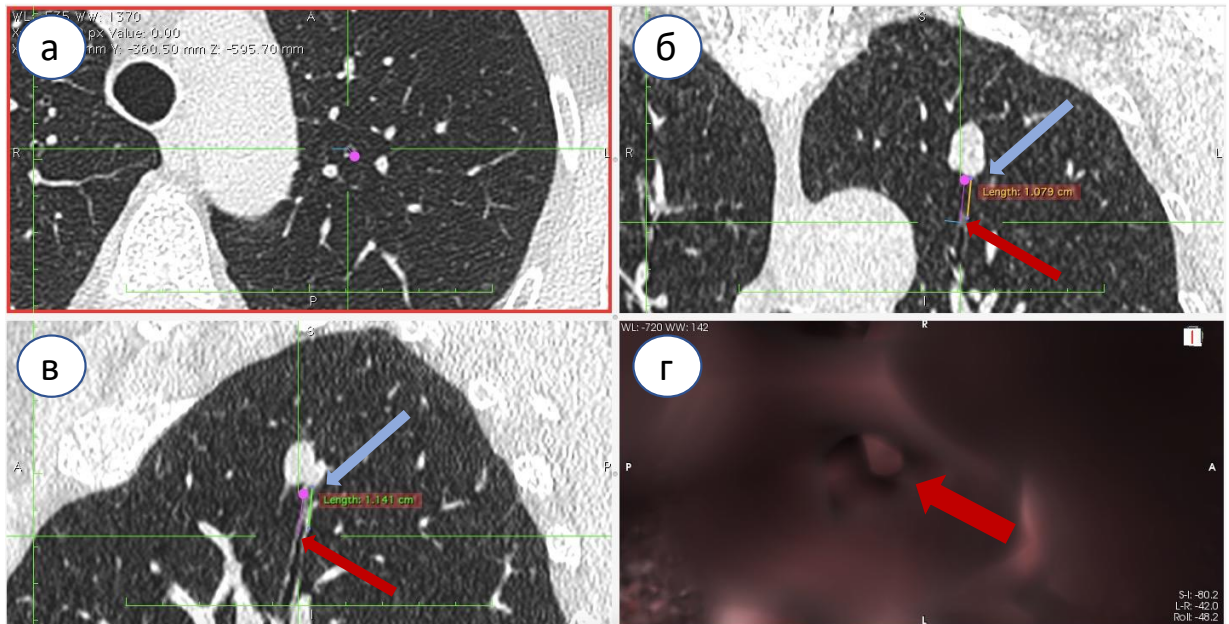


Рисунок 15 – Измерение дистанции от «финальной точки» ВБ до образования (мультипланарная реконструкция)

а) аксиальный срез; б) фронтальный срез; в) сагиттальный срез; г: виртуальная бронхоскопия. Красными стрелками на фронтальном и сагиттальном срезах и на 3D-реконструкции отмечен максимально 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

Проведена оценка влияния глубины трехмерной реконструкции ВБ на итоговую диагностическую эффективность навигационной бронхоскопии. Результаты проведенного анализа приведены в диаграмме на рисунке 16.

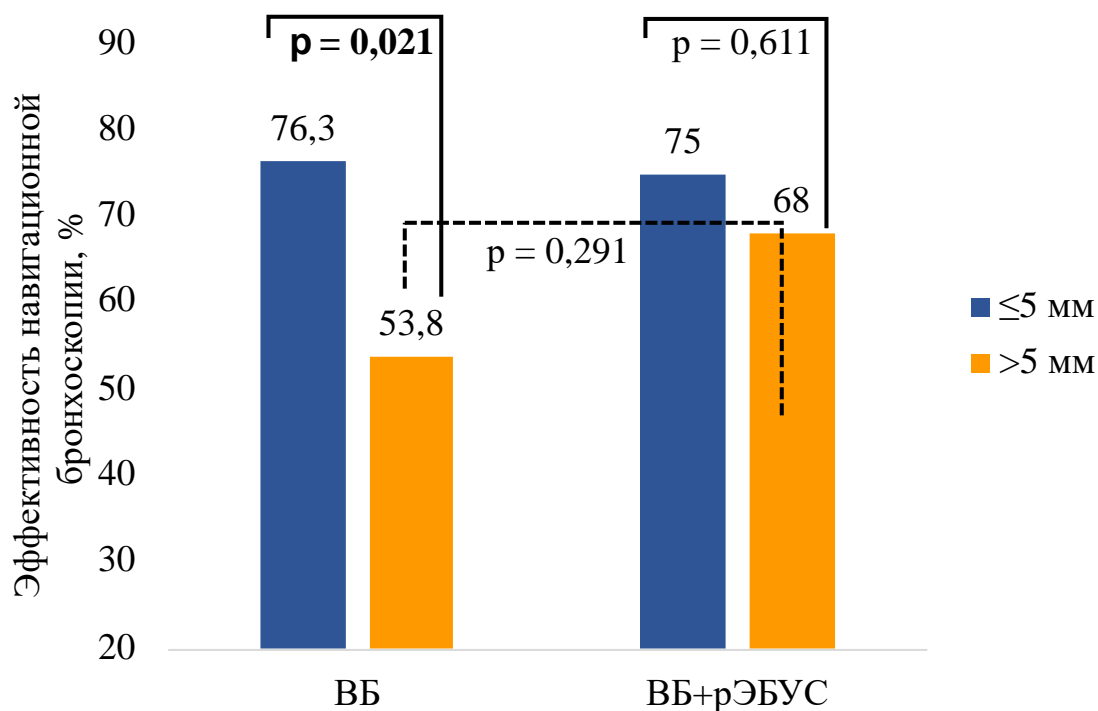


Рисунок 16 – Эффективность навигационной бронхоскопии у пациентов в зависимости от дистанции от наиболее дистального уровня визуализации при ВБ до проксимального края образования

Из диаграммы, представленной на рисунке 16, следует, что достижение достаточной глубины реконструкции ветвлений бронхиального дерева (5 мм и менее до проксимального края образования) по данным ВБ статистически значимо ассоциировано с возрастанием диагностической эффективности навигационных бронхобиопсий до 76,3% (45/59), по сравнению с таковыми при меньшей детализации «маршрута» к образованию - 53,8% (21/39), $p = 0,021$ ($\chi^2 = 5,369$, $F = 0,02788$, сила связи средняя) ((ОШ = 2,76 (95% ДИ 1,15 – 6,57) $\xi^2 = 5,37$ [Есть достоверная разница])). Дополнение «виртуальной» разметки методикой рЭБУС не приводило к дальнейшему возрастанию эффективности навигационной бронхоскопии ($p = 0,893$). В тех случаях, когда глубина просчета «пути» к цели по данным ВБ была меньшей (более 5 мм до образования в паренхиме легкого), сочетание «виртуальной» разметки и методики ультразвука с объективным

подтверждением положения «цели» в легком сопровождалось тенденцией к повышению информативности навигационной бронхоскопии (68%). Тем не менее, наблюдаемые различия не достигли статистически значимых значений ($p = 0,291$).

4.2 Предикторы эффективности навигационной бронхоскопии при периферических образованиях легких различной нозологической принадлежности

Особый интерес представляла оценка потенциальных факторов эффективности навигационной бронхоскопии у пациентов с различным характером нозологий. Для этого был выполнен статистический анализ на объединенной выборке пациентов из обеих групп навигации с установленным диагнозом злокачественного новообразования легкого (ЗНО) и образования микобактериальной этиологии (ТБ+НТМ) ($n = 62$ чел.). Результаты анализа приведены в диаграмме, представленной на рисунке 17.

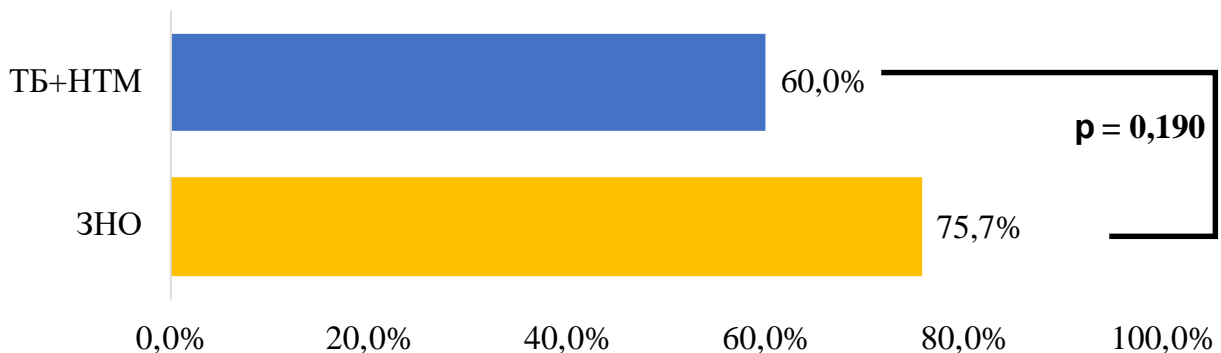


Рисунок 17 – Эффективность навигационной бронхоскопии в зависимости от этиологии ПОЛ

В верификации ПОЛ злокачественной этиологии суммарная эффективность биопсий при навигационной бронхоскопии составила 75,7% (28/37), при ПОЛ микобактериальной этиологии – 60% (15/25), при этом статистически значимая разница между группами нозологий не достигнута ($p = 0,190$).

По результатам проведенного анализа было показано, что эффективность бронхобиопсий в зависимости от различной нозологической принадлежности при оцениваемых рентгенологических характеристиках образований значимо не менялась. Тем не менее, внутри нозологических групп установлена значимость различий при некоторых рентгенологических параметрах (рисунок 18, рисунок 19).

4.2.1 Предикторы эффективности навигационной бронхоскопии при злокачественной этиологии периферических образований легких

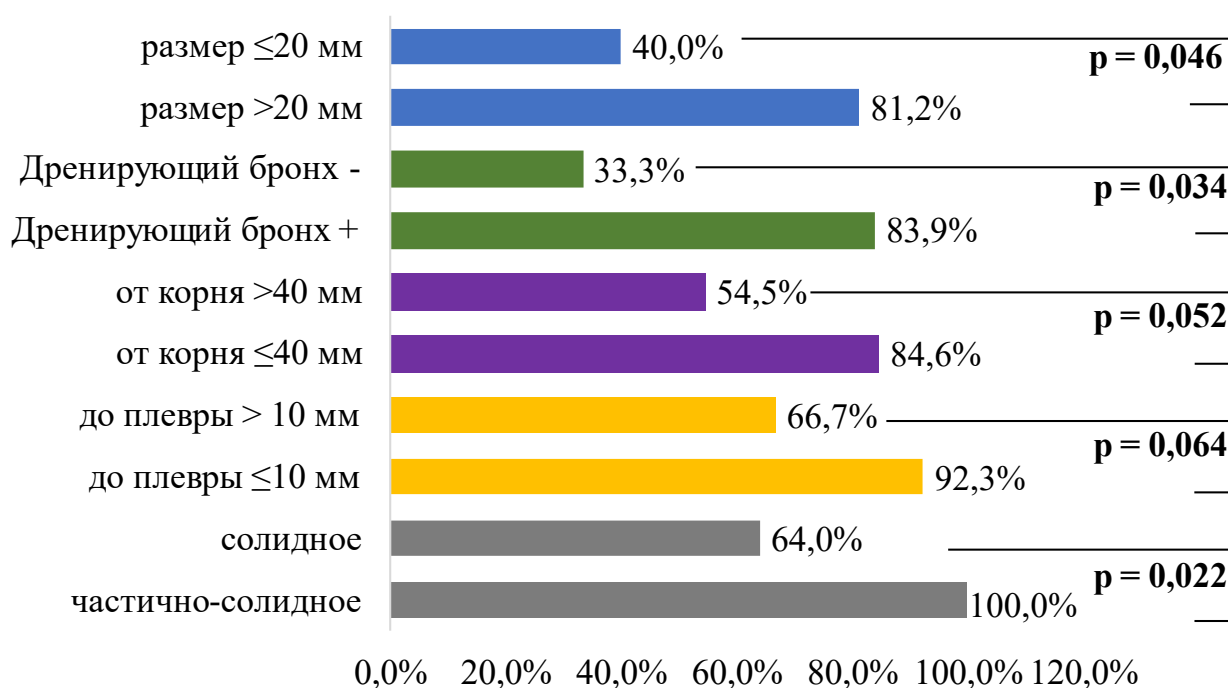


Рисунок 18 – Эффективность навигационной бронхоскопии в зависимости от различных рентгенологических характеристик у пациентов с ПОЛ злокачественной этиологии

Согласно диаграмме, представленной на рисунке 18, 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 образований менее или равном 20 мм, составившей 40% (p = 0,046).

При частично-солидном типе злокачественных образований верифицировать диагноз удалось в 100% случаев, при солидном – в 64% ($p = 0,022$). Субплевральное расположение и более удаленная локализация ПОЛ от корня легкого (расстояние от шпоры дренирующего долевого бронха до проксимального края образования более 40 мм) ассоциированы с тенденцией к снижению эффективности до 66,7% и 54 %, соответственно, в сравнении с более проксимальной локализацией образований по отношению в плевре и корню легкого, обеспечившей эффективность 92,3% ($p = 0,064$) и 84,6 % ($p = 0,052$), соответственно.

Эффективность биопсий при навигационной бронхоскопии в диагностике ПОЛ злокачественной этиологии в случае наличия дренирующего бронха составила 83,9%, что значимо выше, чем при отсутствии дренирующего бронха – 33,3% ($p = 0,034$).

4.2.2 Предикторы эффективности при микобактериальной этиологии периферических образований легких

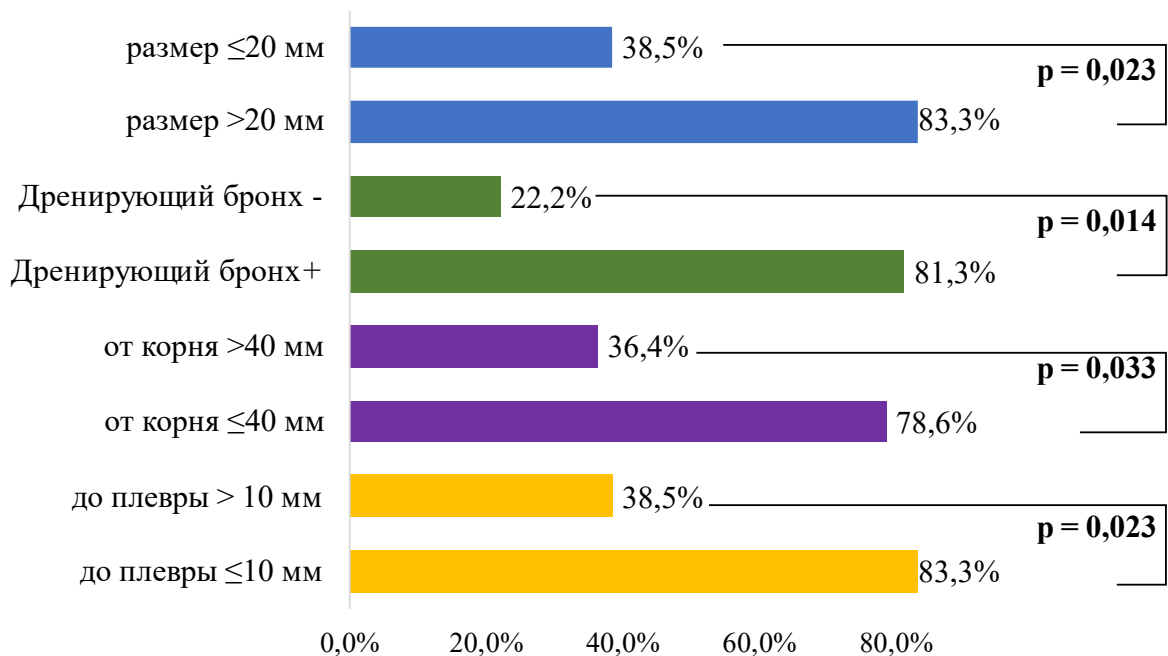


Рисунок 19 – Эффективность навигационной бронхоскопии в зависимости от различных рентгенологических характеристик у пациентов с ПОЛ микобактериальной этиологии (ТБ+НТМ)

Как показано на рисунке 19, при микобактериальной этиологии ПОЛ эффективность биопсий в случае превышения размера образований более 20 мм составила 83,3%, что статистически значимо выше, чем при меньшем размере образований - 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 увеличению диагностической эффективности до 83,3% и 78,6%, в сравнении с 38,5% ($p = 0,023$) и 36,4% ($p = 0,033$), соответственно, при более периферической локализации ПОЛ. Наличие дренирующего бронха по данным КТ ОГК значимо повышало эффективность выполняемых биопсий до 72,2%, при его отсутствии эффективность составила 28,6% ($p = 0,046$).

4.3 Влияние предикторов эффективности на информативность навигационной бронхоскопии при виртуальной бронхоскопии

Проведена оценка роли ранее выделенных факторов, потенциально связанных с разницей в эффективности, в зависимости от метода навигации, включая клиничко-anamнестические данные пациентов с ПОЛ, рентгенологические характеристики ПОЛ, характеристики выполненной бронхоскопии.

4.3.1 Клиничко-anamнестические данные

Результаты оценки связи клиничко-anamнестических данных с суммарной эффективностью навигационной бронхоскопии в группе I приведены в таблице 30.

Как следует из таблицы 30, наличие или отсутствие у пациентов группы I сопутствующей патологии в виде ХОБЛ, артериальной гипертензии, сахарного диабета 1 или 2 типа; указаний в анамнезе о перенесенном туберкулезе легких, злокачественном новообразовании легочной и внелегочной локализации; статус курения и клинические проявления не оказывали значимого влияния на диагностическую эффективность навигационной бронхоскопии.

Таблица 30 – Эффективность навигационной бронхоскопии у пациентов группы I в зависимости от ряда клинико-anamнестических факторов

Параметр	Диагностическая эффективность в зависимости от наличия фактора, n/N (%)		
	(+)	(-)	p
Сопутствующая патология:			
ХОБЛ	2/3 (66,7)	27/44 (61,4)	0,854
Артериальная гипертензия	6/9 (66,7)	23/38 (60,1)	0,732
Сахарный диабет	-	-	NA
Анамнез:			
Туберкулез	1/2 (50)	28/45 (62,2)	0,732
ЗНО	3/3 (100)	26/44 (59,1)	1,000
Курение (текущее/в прошлом)	7/9 (77,8)	22/38 (57,9)	0,256
Клинические проявления:			
Кашель	14/18 (77,8)	15/29 (51,7)	0,069
Одышка	8/13 (61,5)	21/34 (61,7)	0,989
Слабость	9/16 (56,3)	20/31 (64,5)	0,582
Суммарно	19/28 (67,9)	10/19 (52,6)	0,294

4.3.2 Рентгенологические характеристики образований

В результате проведенного анализа был выявлен ряд факторов, ассоциированных с различной эффективностью навигационной бронхоскопии, отображенных на рисунке 20.

В группе I рентгенологическими факторами, значимо влияющими на эффективность навигационной бронхоскопии в диагностике ПОЛ, являлись: размер образований, тип образований по степени поглощения луча, наличие дренирующего бронха по данным КТ ОГК.

Предиктором эффективности навигационной бронхоскопии в анализируемой группе являлся размер образований, прямо пропорционально влиявший на эффективность. При размере ПОЛ менее 20 мм эффективность составила 26,7%, в то время как при превышении порога в 20 мм она значимо возрастала втрое – до 78,1% ($p < 0,001$).

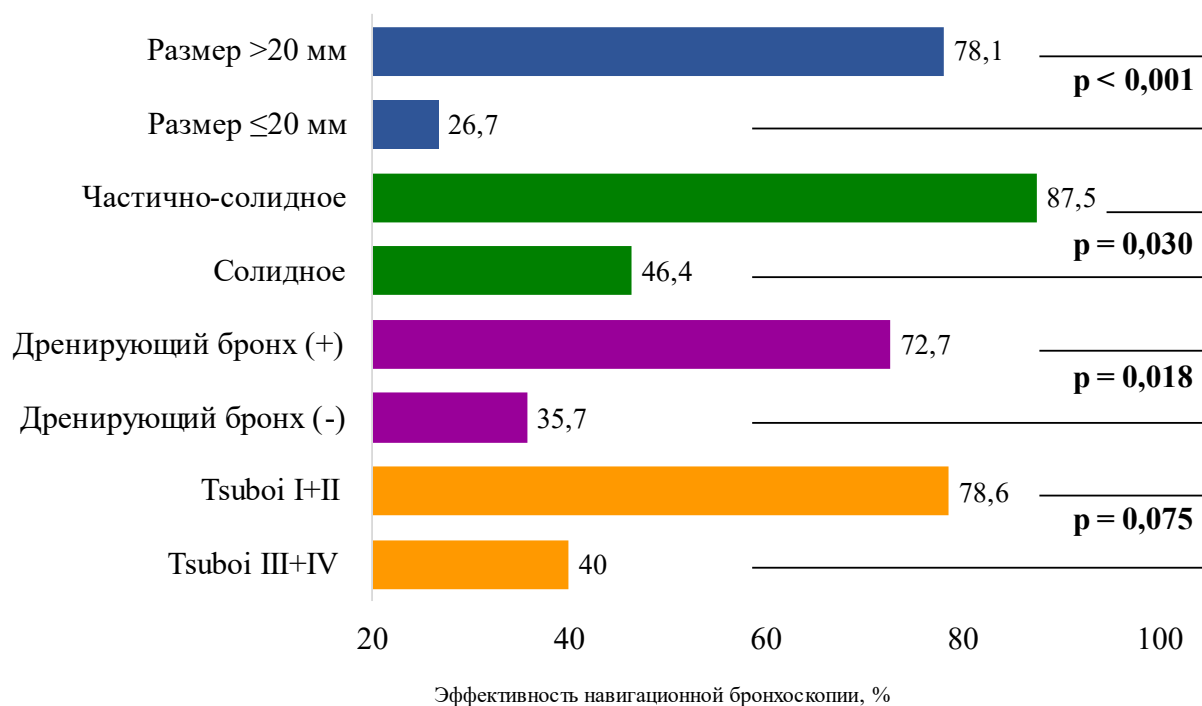


Рисунок 20 – Эффективность навигационной бронхоскопии у пациентов группы I в зависимости от рентгенологических характеристик образований

Эффективность верификации также зависела от типа образования по степени поглощения рентгеновского луча (плотность). Так, при частично солидном типе ПОЛ информативность биопсий достигла 87,5%, достоверно превышая эффективность при солидном типе, составившую 46,4% ($p = 0,030$) и незначимо – при ПОЛ по типу «матового стекла», достигшую 66,7% ($p > 0,05$). Ключевым фактором информативности навигационной бронхоскопии являлось наличие дренирующего бронха по данным КТ ОГК, ассоциированное с эффективностью верификации в 72,7%, что вдвое значимо выше, чем при отсутствии дренирующего бронха (35,7%, $p = 0,018$). Также установлено, что при I+II типе образований по отношению к дренирующему бронху по классификации Tsuboi отмечалась тенденция к увеличению уровня эффективности, по сравнению с III+IV типом – 78,6% и 40%, соответственно ($p = 0,075$).

В отношении остальных лучевых характеристик ПОЛ, приведенных в таблице 31, достоверной связи с эффективностью навигационной бронхоскопии отмечено не было.

Таблица 31 – Эффективность навигационной бронхоскопии в группе I в зависимости от некоторых рентгенологических характеристик ПОЛ

Параметр	Эффективность Абс. (%)	p
Рентген-синдром:		
Солидарный легочный узел	16/30 (53,3)	p>0,05
Объемное образование >30 мм	6/9 (66,7)	
Полостное образование	4/5 (80)	
Сливной узел	3/3 (100)	
Локализация по долям легких:		
Верхняя доля правого легкого	8/13 (61,5)	p>0,05
Верхняя доля левого легкого	6/10 (60)	
Средняя доля	2/3 (66,7)	
Нижняя доля правого легкого	8/11 (72,7)	
Нижняя доля левого легкого	5/10 (50)	
Верхнедолевая локализация:		
Присутствует	14/23 (60,9)	p>0,05
Отсутствует	15/24 (62,5)	
Локализация (треть легкого):		
Внутренняя	6/6 (100)	p>0,05
Средняя+наружная	23/41 (56,1)	
Расстояние от дистального края образования до висцеральной плевры:		
<11 мм	19/27 (70,1)	p>0,05
> 10 мм	10/20 (50)	
Расстояние от шпоры дренирующего долевого бронха до проксимального края образования:		
<41 мм	17/24 (70,1)	p>0,05
>40 мм	12/23 (52,2)	

Тип образования, согласно рентген-синдрому, не оказывал достоверного влияния на диагностическую эффективность навигационной бронхоскопии. При солидарных легочных узлах эффективность бронхобиопсий составила 53,3%, при объемных образованиях более 30 мм – 66,7%, при полостных и образованиях по

типу сливного узла - 80% и 100%, соответственно, без статистически значимой разницы между подгруппами ($p > 0,05$).

Разница в диагностической эффективности бронхобиопсий при различной локализации ПОЛ, включая долю легкого, треть легкого, положение по отношению к висцеральной плевре и корню легкого, не установлена. Уровень верификации диагноза варьировал от 50% до 72,7% в зависимости от долевого локализации без достижения значимой разницы ($p > 0,05$). Примечательно, что верхнедолевая локализация, в целом, не привела к значимому увеличению эффективности навигационной бронхоскопии, составившей 60,9%, а при иной локализации – 62,5% ($p > 0,05$). В ходе исследования установлено, что локализация ПОЛ в зависимости от трети легкого не имела достоверной ассоциации с диагностической эффективностью навигационной бронхоскопии.

4.3.3 Параметры выполненной бронхоскопии

4.3.3.1 Метод анестезии

В ходе анализа характеристик бронхологического исследования в группе I было установлено, что метод анестезии не оказал значимого влияния на эффективность бронхобиопсий: при выполнении навигационной бронхоскопии в условиях наркоза составила 65,5% (19/29), в условиях местной анестезии – 55,6% (10/18) ($p = 0,496$).

4.3.3.2 Метод навигации - виртуальная бронхоскопия

Установлено, что в группе I 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 до 77,8% (21/27), в отличие от эффективности 40% (8/20) при менее детальной реконструкции генераций

бронхиального дерева ($p = 0,009$). Более подробно данные представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Эффективность навигационной бронхоскопии в группе I в зависимости от глубины реконструкции ветвей целевого бронха по данным виртуальной бронхоскопии

Параметр	Глубина детальной реконструкции бронха		p*
	≤5 мм	>5 мм	
Суммарно	21/27 (77,8)	8/20 (40)	0,009
Дренирующий бронх (+)	20/24 (83,3)	4/9 (44,4)	0,026
Дренирующий бронх (-)	1/3 (33,3)	4/11 (36,4)	0,923
p	0,050	0,714	
Тип образования (I/II) по Tsuboi	18/20 (90)	4/8 (50)	0,020
Тип образования (III/IV) по Tsuboi	2/4 (50)	0/1 (0)	0,221
p	0,051	0,343	

p – достоверность различий между строками

p* - достоверность различий между столбцами

Из таблицы 32 следует, что при наличии дренирующего бронха и I/II типе образований по Tsuboi в случае достижения достаточной глубины реконструкции ВБ не более 5 мм до образования отмечалась тенденция к повышению информативности биопсий до 83,3 ($p = 0,050$) и 90% ($p = 0,051$), соответственно. В то же время, при глубине реконструкции более 5 мм наличие дренирующего бронха и I/II тип по Tsuboi не оказывали значимого влияния на диагностическую эффективность.

4.4 Влияние предикторов эффективности на информативность навигационной бронхоскопии при комбинации виртуальной бронхоскопии и рЭБУС

4.4.1 Клинико-анамнестические данные

Результаты оценки связи клинико-анамнестических данных с суммарной эффективностью навигационной бронхоскопии в группе II приведены в таблице 33.

Таблица 33 – Эффективность навигационной бронхоскопии у пациентов группы II в зависимости от ряда клинико-анамнестических факторов

Параметр	Диагностическая эффективность в зависимости от наличия фактора, n/N (%)		p
	(+)	(-)	
Сопутствующая патология			
ХОБЛ	5/8 (62,5)	32/43 (72,1)	0,499
Артериальная гипертензия	6/6 (100)	31/45 (68,9)	1,000
Сахарный диабет	2/2 (100)	35/49 (71,4)	0,937
Анамнез			
Туберкулез в анамнезе	0/1 (5)	37/50 (74)	1,000
ЗНО в анамнезе	1/3 (33,3)	36/48 (75)	0,144
Курение (в прошлом, текущее)	12/15 (80)	25/36 (69,4)	0,433
Клинические проявления			
кашель	16/21 (76,2)	21/30 (70)	0,626
одышка	13/16 (81,3)	24/35 (68,6)	0,347
слабость	13/16 (81,3)	24/35 (68,6)	0,347
суммарно	23/30 (76,7)	14/21 (66,7)	0,434

Из таблицы 33 видно, что достоверная связь диагностической эффективности навигационной бронхоскопии с наличием или отсутствием клинических проявлений и определенными анамнестическими данными не установлена.

4.4.2 Рентгенологические характеристики образований

В группе II установлены рентгенологические характеристики ПОЛ, ассоциированные с разной диагностической эффективностью: размер образований и наличие или отсутствие дренирующего бронха, определяемого на КТ ОГК (рисунок 21).

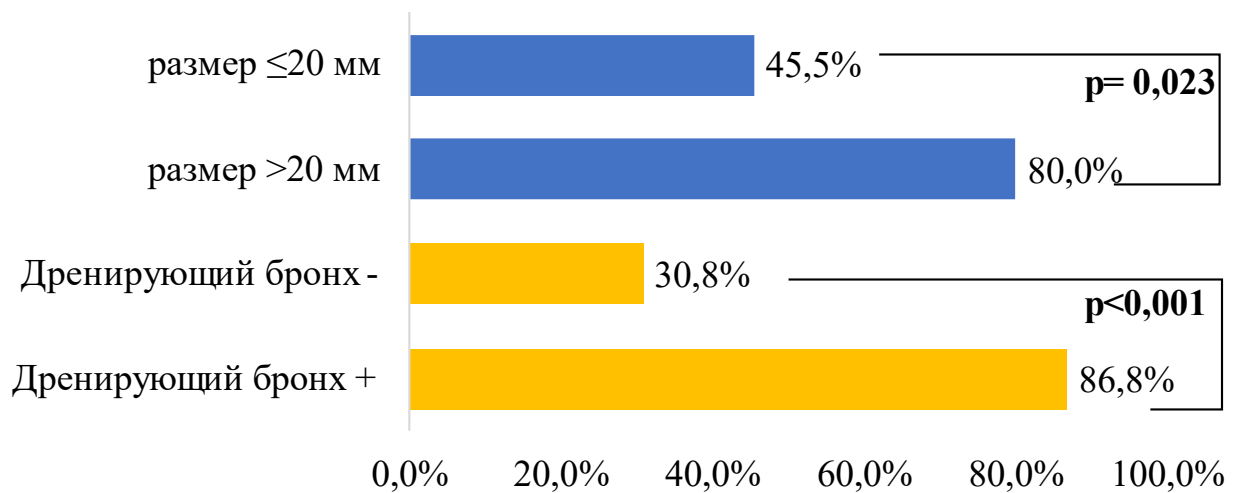


Рисунок 21 – Эффективность навигационной бронхоскопии у пациентов группы II в зависимости от размера образований и наличия/отсутствия дренирующего бронха

В группе II эффективность эндоскопической верификации ПОЛ достигла 80% (32/40) при размере образований более 20мм, статистически значимо превышая таковую при образованиях размером ≤20 мм (p = 0,023). Наличие дренирующего бронха на КТ ОГК сопровождалось существенным ростом диагностической эффективности до 86,8% (33/38), по сравнению с его отсутствием – 30,8% (4/13) (p <0,001).

Другие рентгенологические характеристики образований, приведенные в таблице 34, включая тип образований согласно рентген-синдрому, плотность, локализацию и положение ПОЛ относительно корня легкого и висцеральной плевры, значимого влияния на информативность биопсий в группе II не оказали.

Таблица 34 – Эффективность навигационной бронхоскопии у пациентов группы II в зависимости от рентгенологических характеристик образований

Параметр	Эффективность Абс. (%)	p
Рентген-синдром:		
Солидарный легочный узел	16/24 (66,7)	p*>0,05
Объемное образование >30 мм	16/21 (76,2)	
Полостное образование	4/4 (100)	
Сливной узел	1/2 (50)	
Плотность по КТ:		
Солидное	18/25 (72)	p>0,05
Частично солидное	14/20 (70)	
«Матовое стекло»	-	
Локализация по долям легких:		
Верхняя доля правого легкого	14/19 (73,7)	p*>0,05
Верхняя доля левого легкого	9/12 (75)	
Средняя доля	4/5 (80)	
Нижняя доля правого легкого	7/11 (63,6)	
Нижняя доля левого легкого	3/4 (75)	
Верхнедолевая локализация:		
Присутствует	23/31 (74,2)	p>0,05
Отсутствует	14/20 (70)	
Локализация (треть легкого):		
Внутренняя	4/5 (80)	p>0,05
Средняя+наружная	33/46 (71,7)	
Расстояние от дистального края образования до висцеральной плевры:		
<11 мм	15/18 (83,3)	p>0,05
> 10 мм	22/33 (66,7)	
Расстояние от шпоры дренирующего долевого бронха до проксимального края образования:		
<41 мм	27/34 (70,1)	p>0,05
>40 мм	10/17 (58,8)	

p* - значение достоверности различий между группами определено с поправкой на множественность сравнений

** - для n≤4 расчет значения достоверности различий проведен с поправкой Йейтса

Из представленных в таблице 34 данных видно, что в группе II определяемый по данным КТ ОГК рентген-синдром не оказывал достоверного влияния на эффективность бронхобиопсий: при СЛУ эффективность составила 66,7% (16/24), при объемных образованиях >30 мм - 76,2% (16/21) ($p > 0,05$). Полостные образования и образования по типу «сливного узла» имели место в единичных наблюдениях с информативностью бронхоскопии 100% (4/4) и 50% (1/2), соответственно. Эффективность при солидном и частично-солидном типе ПОЛ была сопоставима, составив 72% (18/25) и 70% (14/20) ($p > 0,05$). Локализация образований в зависимости от доли и трети легкого также не оказала влияния на эффективность эндоскопической верификации. Не отмечено значимой зависимости диагностической эффективности от удаленности образований по отношению к висцеральной плевре и к корню легкого.

4.4.3. Параметры выполненной бронхоскопии

4.4.3.1. Метод анестезии

В группе II взаимосвязь эффективности навигационной бронхоскопии с примененным методом анестезии не установлена: при выполнении бронхоскопии под местной анестезией и под наркозом эффективность была сопоставима и составила 76,9% (10/13) и 71% (27/38) ($p = 0,683$), соответственно.

4.4.3.2 Метод навигации – рЭБУС

Положение мини-зонда по отношению к образованию по данным рЭБУС

Диагностическая эффективность при выполнении УЗ-сканирования радиальным мини-зондом составила 72,5% (37/51).

Проведена оценка влияния положения радиального мини-зонда относительно образования на информативность выполненных биопсий, данные представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Зависимость диагностической эффективности от положения датчика при рЭБУС

Положение рЭБУС	Абс. %	p
Центральное	28/30 (93,3%)	p ₁₋₂ = 0,006
Прилежащее	7/12 (58,3%)	
ПОЛ не найдено	2/9 (22,2%)	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ = 0,098

В таблице 35 представлена зависимость диагностической эффективности бронхобиопсий от положения УЗ-минизонда во время рЭБУС: наивысшая эффективность биопсий достигнута при центральном положении датчика – 93,3% (28/30), в то время как при прилежащем положении и отсутствии визуализации эффективность достоверно снижалась до 58,3% (7/12) (p₁₋₂ = 0,006) и 22,2% (2/9) (p₁₋₃ <0,001), соответственно.

4.4.3.3 Конкордантность разметки по данным ВБ и рЭБУС

В результате анализа полученных данных было установлено, что конкордантность разметки перед биопсией по данным виртуальной бронхоскопии с визуализацией образования при рЭБУС наблюдалась в 80,5% (41/51) выполненных бронхоскопий в группе II. За положительный результат принималось совпадение целевой генерации бронхиального дерева при ВБ и рЭБУС на субсегментарном уровне. Данные по информативности биопсий приведены в таблице 36.

Таблица 36 – Конкордантность данных навигации, выполненной при ВБ и рЭБУС

Конкордантность	Абс. %	Информативность (абс.) %
Да	41/51 80,4%	33/41 80,5%
Нет	10/51 19,6%	4/10 40%
p		0,011

Представленные в таблице 36 данные демонстрируют, что с достоверно большей частотой верифицировать ПОЛ удалось в случае совпадения данных виртуальной бронхоскопии с УЗ-разметкой, то есть при визуализации образования в заранее определенном целевом бронхе, - в 80,5% (33/41), в то время как при дискордантности данных разметки – только в 40% (4/10) наблюдений ($p = 0,011$).

Резюме по главе 4

В данном разделе проведен анализ эффективности навигационной бронхоскопии в верификации периферических образований легких в зависимости от ряда факторов, которые были разделены на группы: 1) клиничко-анамнестические данные пациентов; 2) рентгенологические характеристики ПОЛ; 3) параметры выполненной бронхоскопии.

1. 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.
2. Установлены рентгенологические характеристики образований, повлиявшие на эффективность навигационной бронхоскопии:

- В общей выборке:

Эффективность верификации ПОЛ внутренней (прикорневой) локализации достигла 90,9% (10/11), при локализации ПОЛ в средней трети отмечалась тенденция к снижению эффективности до 67,9% (36/53) ($p_{1-2} = 0,093$), в то время как при наружной локализации эффективность значимо снижалась до 58,8% (20/34) ($p_{1-3} = 0,034$).

Достоверно бóльшая эффективность навигационной бронхоскопии продемонстрирована при расположении ПОЛ на расстоянии не более 40 мм от шпоры долевого/сегментарного бронха, измеряемого на КТ ОГК – 69% (44/58) против 55% (22/40) при более дистальном расположении ($p = 0,032$).

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 большего размера – 79,2% ($p < 0,001$).

Наличие дренирующего бронха было ассоциировано со значимым ростом эффективности навигационной бронхоскопии, составляющей 80,3% (57/71), против 33,3% (9/27) при его отсутствии ($p < 0,001$).

- При ПОЛ злокачественной этиологии:

При злокачественной этиологии процесса итоговая эффективность статистически значимо возрастала до 81,2% при размере образований более 20 мм, по сравнению с диагностической эффективностью при размере образований менее или равном 20 мм, составившей 40% ($p = 0,046$). При частично-солидном типе злокачественных образований 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 уменьшению эффективности до 54 %, в сравнении с более проксимальной локализацией, обеспечившей эффективность 84,6 % ($p = 0,052$). В случае наличия дренирующего бронха информативность биопсий составила 83,9%, что значимо выше, чем при отсутствии дренирующего бронха – 33,3% ($p = 0,034$).

- При ПОЛ микобактериальной этиологии:

При микобактериальной этиологии ПОЛ эффективность биопсий в случае превышения размера образований более 20 мм составила 83,3%, что статистически значимо выше, чем при меньшем размере образований - 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 увеличению диагностической эффективности до 83,3% и 78,6%, в сравнении с 38,5% ($p = 0,023$) и 36,4% ($p = 0,033$), соответственно, при более периферийной локализации ПОЛ. Наличие дренирующего бронха по данным КТ ОГК в 2,5 раза повышало эффективность выполняемых биопсий до 72,2%, при его отсутствии эффективность составила 28,6% ($p = 0,046$).

- В группе ВБ:

В группе I рентгенологическими факторами, значимо влияющими на эффективность навигационной бронхоскопии в диагностике ПОЛ, являлись: размер образований, тип образований по степени поглощения луча, наличие дренирующего бронха по данным КТ ОГК.

При размере ПОЛ менее 20 мм эффективность составила 26,7%, в то время как при превышении порога в 20 мм она возросла втрое – до 78,1% ($p < 0,001$).

При частично солидном типе ПОЛ информативность биопсий была достоверно выше, чем при солидном типе, 87,5%, против 46,4% ($p = 0,030$) и с тенденцией к повышению, чем при ПОЛ по типу «матового стекла» - 66,7% ($p > 0,05$).

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 (по классификации Tsuboi) образований по отношению к дренирующему бронху отмечалась тенденция к увеличению уровня эффективности, по сравнению с III+IV типом – 78,6% и 40%, соответственно ($p = 0,075$).

- В группе рЭБУС:

В группе II эффективность эндоскопической верификации ПОЛ достигла 80% (32/40) при размере образований более 20мм, статистически значимо превышая таковую при образованиях размером ≤ 20 мм ($p = 0,023$). Наличие дренирующего бронха на КТ ОГК сопровождалось существенным ростом диагностической эффективности до 86,8% (33/38), чем при его отсутствии - 30,8% (4/13) ($p < 0,001$).

3. Технические аспекты бронхоскопии и применяемого метода навигации

1) Метод анестезии значимого влияния на итоговую информативность навигационной бронхоскопии не оказывал

- 2) Метод навигации

- В общей выборке:

Суммарная диагностическая эффективность биопсий в анализируемой выборке составила 67,3%, при навигации ВБ – 61,7%, при комбинировании ВБ и рЭБУС – 72,5%, при этом статистически значимая разница по результатам исследования не была достигнута ($p = 0,253$).

Таким образом, виртуальная бронхоскопия в качестве метода навигации обеспечила оптимальную эффективность бронхобиопсий, значимо не уступая рЭБУС.

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

- В группе ВБ:

В группе I 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) ($p = 0,009$).

- В группе рЭБУС:

Наивысшая эффективность биопсий достигнута при центральном положении датчика – 93,3% (28/30), в то время как при прилежащем положении и отсутствии визуализации эффективность достоверно снижалась до 58,3% (7/12) ($p_{1-2} = 0,006$) и 22,2% (2/9) ($p_{1-3} < 0,001$), соответственно.

С достоверно большей частотой верифицировать ПОЛ удалось в случае совпадения данных виртуальной бронхоскопии с УЗ-разметкой, то есть при визуализации образования в заранее определенном целевом бронхе, - в 80,5% (33/41), в то время как при дискордантности данных разметки – только в 40% (4/10) наблюдений ($p = 0,011$).

Клиническое наблюдение к главе 4

Клиническое наблюдение 2

Пациент ААЖ, 1960 г. р., амбулаторная карта №35/22 (2022г).

В Центр диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ ЦНИИТ обратился пациент А. в возрасте 62 лет с впервые выявленным периферическим образованием в верхней доле правого легкого.

Из анамнеза известно, что пациент курил более 55 лет по 2-3 пачки сигарет в день (ИК 137,5 п/л). В течение длительного времени (10 лет) отмечал жалобы на малопродуктивный кашель, одышку при незначительной физической нагрузке. За месяц до обращения в клинику состояние субъективно ухудшилось: усилились кашель и одышка, снизилась толерантность к физическим нагрузкам, в связи с чем пациент обратился к пульмонологу, направлен в ФГБНУ ЦНИИТ.

Спирометрия: резкое снижение вентиляционной способности легких по обструктивному типу (ОФВ₁ 36% д.в.), значительное снижение ЖЕЛ (58% д.в.). Сатурация в покое 91%.

ЭКГ: синусовая тахикардия, перегрузка правых отделов сердца.

КТ ОГК (рисунок 22): в RS1 округлое образование размерами 29x23 мм с неровными лучистыми контурами, связанное с утолщенной костальной плеврой, на фоне эмфиземы; образование классифицировано как тип I по Tsuboi [192]

Виртуальная бронхоскопия: согласно построенной трехмерной модели определена генерация целевого бронха, «подходящего» непосредственно к образованию – RB1a_{ii} (рисунок 22).

С целью верификации диагноза была выполнена навигационная бронхоскопия в условиях ригидной интубации трахеи под внутривенной анестезией с миорелаксацией и высокочастотной вентиляцией легких.

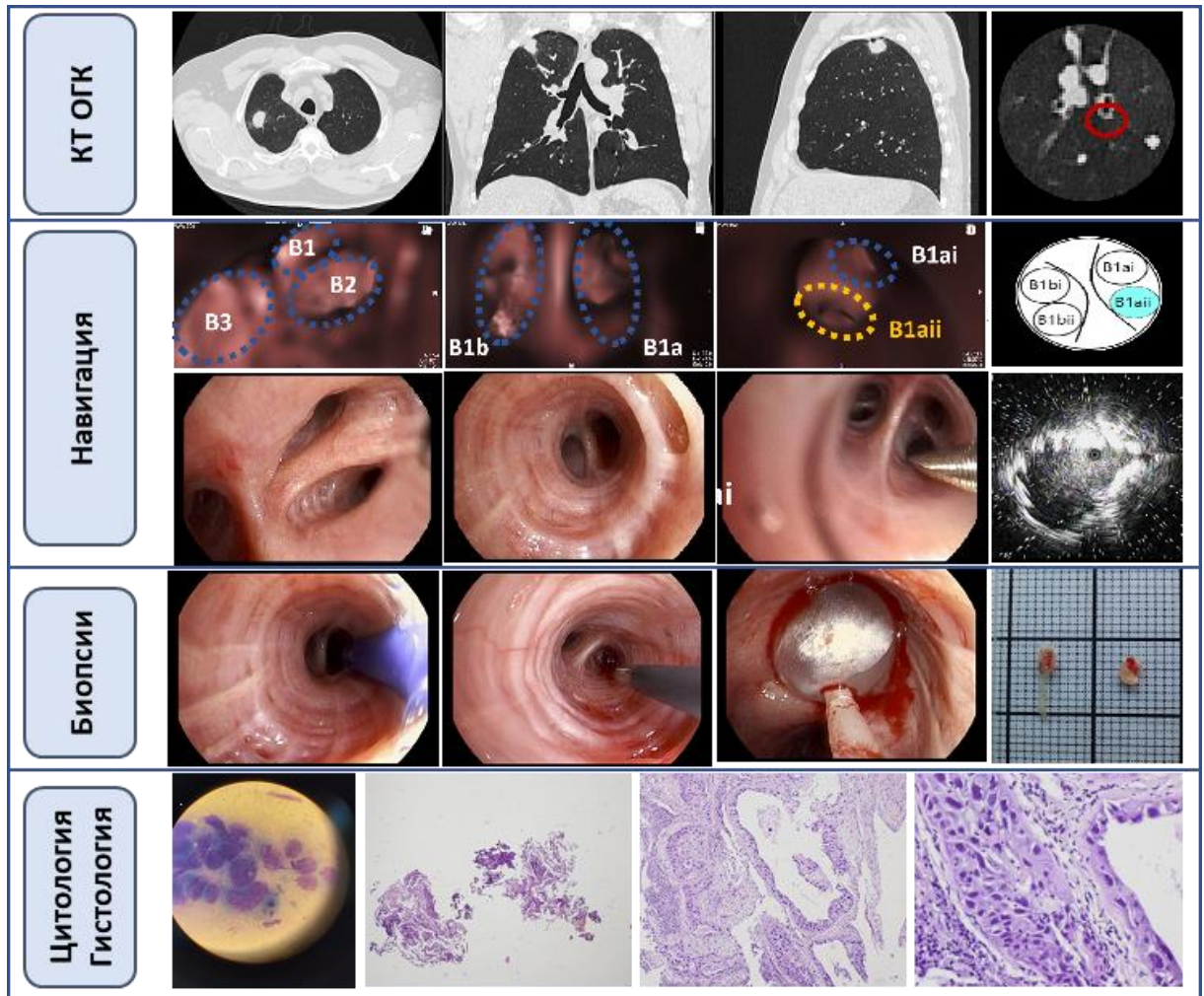


Рисунок 22 — Иллюстрации к клиническому наблюдению 2

Навигационная бронхоскопия (20.01.2022):

Видимый просвет трахеи свободен, карина острая. Устья бронхов 1 - 5 порядка открыты, деформированы за счет хрящевого компонента, умеренной гипертрофии слизистой и дистонии стенок бронхов; шпоры бронхов острые. Слизистая видимых бронхов незначительно гиперемирована, сосудистый рисунок прослеживается.

Локальный статус: при осмотре устья В1 справа отмечается его деформация, межсегментарная шпора (между В1 и В2) утолщена (слизистая над ней не изменена, сосудистый рисунок регулярный), ригидна. Визуализируются устья RB1a и RB1b (рисунок 22).

Эндосонография: при УЗ-сканировании радиальным датчиком через RB1aii на расстоянии 45 мм от устья RB1 определяется образование неправильной формы

с нечеткими неровными прерывистыми контурами с солидным компонентом в центре, а также анэхогенной зоной на периферии образования (воздушная бронхограмма). Достигнуто центральное положение зонда относительно образования, и выполнена разметка перед биопсией путем измерения дистанции от межсегментарной шпоры до образования (рисунок 22).

Выполнено: БАЛ, ТББЛ и ТБКБ через RB1aii (рисунок 22). Получено 5 биоптатов.

Заключение: Диффузный двусторонний деформирующий бронхит 1 степени интенсивности воспаления. Эндосонографическая картина периферического образования RS1.

При *цитологическом исследовании* мазков-отпечатков ТББЛ: в препаратах обнаружены комплексы клеток с резко выраженными признаками атипии – однослойные комплексы злокачественных клеток. При *гистологическом исследовании*: разрастание злокачественной опухолевой ткани, состоящей из железистых структур и отдельных комплексов атипичных клеток с гиперхромными ядрами (рисунок 22).

Окончательный диагноз: Аденокарцинома правого легкого.

Пациент был направлен к онкологу.

Комментарий

Данный клинический пример демонстрирует возможности современной малоинвазивной эндоскопической диагностики периферического образования легкого в анатомически и технически «сложной» зоне легкого (дистальная локализация в субплевральной зоне апикального сегмента правого легкого, дренируемого одним из наиболее «неудобных» с технической точки зрения бронхов - RB1a). Тем не менее, наличие дренирующего бронха, корректная навигация при ВБ и рЭБУС с адекватной визуализацией образования и разметкой позволили выполнить эффективные биопсии для верификации диагноза.

**ГЛАВА 5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ НЕДОСТАТОЧНОЙ
ИНФОРМАТИВНОСТИ НАВИГАЦИОННОЙ БРОНХОСКОПИИ ПРИ
ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАНИЯХ ЛЕГКИХ НА ОСНОВАНИИ
АНАЛИЗА РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ И РЕЗУЛЬТАТОВ
ИССЛЕДОВАНИЯ ОПЕРАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА.
СОЗДАНИЕ НАУЧНО-ОБОСНОВАННОГО АЛГОРИТМА ПРИМЕНЕНИЯ
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ НАВИГАЦИОННЫХ МЕТОДИК В
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ
ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ**

**5.1 Определение характеристик периферических образований,
ассоциированных с недостаточной информативностью навигационной
бронхоскопии, на основании рентгеноанатомического сопоставления
операционного материала**

Для решения задачи 4 с целью установить потенциальные причины неэффективности бронхобиопсий на предыдущем этапе обследования пациентов с ПОЛ, проведен анализ результатов микробиологического и морфологического исследования операционного материала, полученного при хирургическом вмешательстве.

5.1.1 Характеристика выборки

В анализируемой выборке показаниями к хирургическому вмешательству в анализируемой выборке являлись: 1) *верификация диагноза* ($n = 14/21$, 66%) при неинформативности навигационной бронхоскопии; 2) *верификация диагноза при недостаточном объеме материала бронхобиопсий для постановки теста лекарственной чувствительности* ($n = 4/21$, 19%) или *видовой идентификации нетуберкулезных микобактерий* у пациентов с доказанным по данным навигационной бронхоскопии туберкулезом или микобактериозом легких ($n = 1/21$,

5%); 3) этап хирургического лечения после завершения курса противотуберкулезной терапии (n = 2/21, 10%) (рисунок 23).

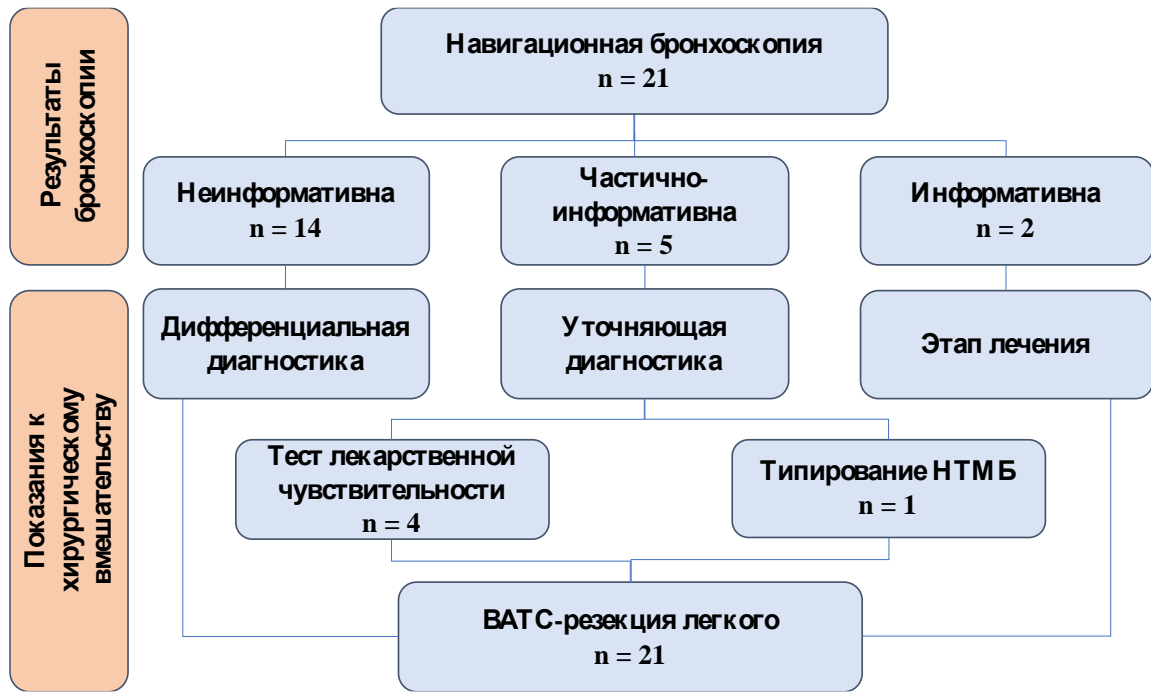


Рисунок 23 – Схема маршрутизации пациентов с различной информативностью навигационной бронхоскопии, которым была выполнена VATS-резекция легкого

Более подробно характеристика рассматриваемой выборки представлена в таблице 37.

Таблица 37 – Характеристика пациентов, подвергшихся оперативному вмешательству

Характеристика пациентов, n = 21	Значение M±σ / n/N (%)
Возраст, лет	44,6 ± 13,1 (22-67)
Пол (м/ж)	9/12
Направительный диагноз	
<i>Туберкулез легких</i>	11/21 (52%)
<i>ЗНО легкого неуточненное</i>	9/21 (43%)
<i>Затяжная внебольничная пневмония</i>	1/21 (5%)
Результат пробы с АТР положительный	10/21 (48%)

Как показано в таблице 37, в исследуемой группе было 9 мужчин и 12 женщин, в возрасте от 22 до 67 лет, средний возраст составил 44,6 года. Причиной направления пациентов являлось в 11/21 случаев подозрение на туберкулез, в 9/21 случаев – на злокачественное новообразование легкого, в одном случае – на внебольничную пневмонию затяжного течения. При оценке кожных иммунологических тестов на туберкулез (проба с АТР) отмечалось одинаковое соотношение положительных (10/21) и отрицательных результатов (11/21).

Проведена оценка рентгенологических характеристик ПОЛ у пациентов, которым было выполнено хирургическое вмешательство (таблица 38).

Таблица 38 – Рентгенологические характеристики ПОЛ у оперированных пациентов

Рентгенологические характеристики ПОЛ, n = 21	Значение M±σ / n/N (%)
Средний размер, мм	20,2 ± 8,3
Структура солидная	19/21 (90%)
Структура частично-солидная	2/21 (10%)
Локализация верхнедолевая	16/21 (76%)
Локализация нижнедолевая	5/21 (24%)
Локализация в средней трети легкого	12/21 (57%)
Локализация в наружной трети легкого	9/21 (43%)
Среднее расстояние от ПОЛ до висцеральной плевры, мм	16,3 ± 9,0
Среднее расстояние от корня легкого до ПОЛ, мм	46,3 ± 16,6
Дренирующий бронх	15/21 (71%)
Спикулы	14/21 (67%)
Кальцинация	7/21 (33%)
Сателлитные очаги	6/21 (29%)

Средний размер образований составил 20,2 мм. Преобладали образования солидной структуры в 90,5%; (19/21) случаев. Чаще наблюдалась верхнедолевая локализация по сравнению с нижнедолевой: 76,2% (16/21) против 23,8%; (5/21) соответственно. Все образования были расположены в средней или наружной трети легкого, на расстоянии в среднем 46 мм от корня легкого и 16 мм - до висцеральной

плевры. В 71,4% (15/21) случаев на КТ ОГК визуализировался дренирующий бронх, в 29% - отсутствовал. Учитывая локализацию процессов, это были труднодоступные для навигационной бронхоскопии, «сложные» с технической точки зрения ПОЛ, и, несмотря на наличие в большинстве случаев дренирующего бронха, уровень информативности бронхоскопии составил лишь 33,3% (7/21). В двух третях наблюдений образования имели спикурообразные контуры, в трети - отмечались признаки кальцинации в структуре ПОЛ. У 6/21 пациентов с ПОЛ на КТ ОГК перифокально определялись сателлитные очаги.

Всем пациентам с целью дифференциальной диагностики была выполнена навигационная бронхоскопия с биопсиями. Впоследствии, в зависимости от результатов бронхоскопии (рисунок 23), в качестве завершающего этапа проводилась хирургическая дифференциальная или уточняющая диагностика, или этап лечения. Операции выполнялись в условиях тотальной внутривенной анестезии с миорелаксацией и отдельной вентиляцией легких в положении пациента лежа на боку. Всем пациентам проводилась видеоассистированная торакоскопическая (ВАТС) резекция легкого различного объема, при опухолях вмешательство дополнялось лимфодиссекцией. Характеристики выполненных операций приведены в таблице 39.

Таблица 39 – Характеристики выполненных ВАТС-резекций по поводу ПОЛ

Характеристики оперативных вмешательств, n = 21	Значение
Вид операции	
Атипичная резекция	13
Анатомическая резекция	3
Лобэктомия с лимфодиссекцией	5
Средняя продолжительность операции, мин	108 (40-275)
Средний объем кровопотери, мл	36 (10-150)
Средние сроки дренирования плевральной полости, дни	2,7

Более чем в половине случаев (13/21) операцией выбора являлась атипичная резекция легкого, в 3/21 случаев была выполнена сегментэктомия, в 5/21 случаях после получения заключений срочного цитологического исследования о наличии

признаков злокачественного процесса планируемый объем операции был расширен до лобэктомии с лимфодиссекцией.

Средняя продолжительность операций составила 108 минут. Интраоперационная кровопотеря преимущественно не была значимой, в среднем составив 36 мл. Средняя длительность дренирования плевральной полости составила 2,7 суток.

Клинически значимых осложнений, связанных с проведением бронхоскопий и операций, не отмечено ни в одном наблюдении.

Структура верифицированных диагнозов представлена в таблице 40.

Таблица 40 – Структура верифицированных диагнозов у оперированных пациентов с ПОЛ при неинформативных и информативных результатах бронхоскопии

Диагноз	Количество пациентов с установленным диагнозом, абс.	
	Бронхоскопия неинформативна, n = 14	Бронхоскопия информативна, n = 7
Туберкулез	8	6
Микобактериоз	1	1
ЗНО	5	0

Для дальнейшего анализа ПОЛ микобактериальной и злокачественной этиологии, верифицированные по результатам операций, рассматривались отдельно.

5.1.2 Группа пациентов с периферическими образованиями легких микобактериальной этиологии

Верификация туберкулеза и микобактериоза легких по результатам морфологического и микробиологического исследования операционного материала у пациентов с неинформативными результатами бронхоскопии.

У пациентов с ПОЛ при неинформативных результатах бронхобиопсий диагноз «туберкулез легких» и «микобактериоз легких» был установлен по результатам исследования операционного материала у 8 и у 1 пациента, соответственно.

На основании клинико-рентгенологических критериев и результатов кожных иммунологических проб (АТР) направительный диагноз при ПОЛ в данной подгруппе был сформулирован в 44,4% (4/9) случаев как «туберкулез легких», в 55,6% (5/9) случаев – «злокачественное новообразование неуточненное».

Сопоставлены данные рентгенологического и эндоскопического исследования с макро- и микроскопической картиной операционного материала.

КТ-характеристики образований (таблица 41) оценивались в соответствии с ранее определёнными рентгенологическими предикторами эффективности бронхоскопии в дифференциальной диагностике ПОЛ микобактериальной этиологии (глава 4), а именно: размер ПОЛ, наличие на КТ ОГК признака дренирующего бронха, расстояние от образования до корня легкого и до висцеральной плевры.

Как видно из таблицы 41, ПОЛ микобактериальной этиологии, не верифицированные по результатам навигационной бронхоскопии с биопсиями, имели размер до 20 мм, за исключением одного образования размером 34 мм, в среднем размер ПОЛ составил 14,9 мм. Образования были локализованы в средней и наружной трети легкого – на расстоянии до висцеральной плевры и от корня легкого в среднем 15,1 мм и 50,4 мм, соответственно. Более чем в половине (56%) случаев дренирующий бронх на КТ ОГК не визуализировался.

Таблица 41 – Рентгенологические характеристики ПОЛ микобактериальной этиологии с неинформативными результатами навигационных бронхобиопсий

Диагноз	Рентгенологические характеристики ПОЛ			
	Размер, мм	Расстояние до плевры, мм	Расстояние от корня, мм	Дренирующий бронх (наличие)
Туберкулема	11	23	36	Да
Туберкулема	34	3	41	Нет
Туберкулема	12	22	66	Да
Туберкулема	10	13	41	Да
Микобактериоз*	15	12	54	Нет
Туберкулема	10	17	62	Нет
Туберкулема	11	11	57	Да
Туберкулема	18	17	32	Нет
Туберкулема	13	18	65	Нет
M±m	14,9 ± 7,6	15,1 ± 6,2	50,4 ± 13,1	44%

* - узелковая форма микобактериоза легких

На дооперационном этапе с целью дифференциальной диагностики пациентам в условиях ФГБНУ ЦНИИТ выполнялась навигационная бронхоскопия с биопсиями. Проанализированы результаты цитоморфологического исследования материала ранее выполненных бронхобиопсий в данной подгруппе (таблица 42).

Как следует из представленных в таблице 42 данных, характер цитограммы жБАЛ был макрофагальным в 2/9 случаев, лимфоцитарным - в 3/9, нейтрофильным – в 3/9, смешанным – в 1/9; в 2/9 случаев определялись многоядерные макрофаги с включениями гемосидерина. При анализе заключений цитологического исследования браш-биопсии (n = 6), мазков-отпечатков биоптатов ТББЛ (n = 3) и морфологического исследования биоптатов ТББЛ (n = 3) установлено, что микроскопическая картина полученных во время навигационной бронхоскопии биоптатов легкого преимущественно отражала процессы реактивных изменений на

фоне хронического воспаления (лимфоцитарная, лимфоцитарно-макрофагальная, макрофагальная инфильтрация с участками фиброза). Этиологическая и/или цитоморфологическая верификация диагноза по результатам исследования материала бронхобиопсий не была достигнута ни в одном наблюдении.

Таблица 42 – Результаты цитологического и морфологического исследования материала бронхобиопсий у пациентов с ПОЛ микобактериальной этиологии, которым была выполнена хирургическая верификация диагноза

Цитоморфологические характеристики (материал бронхобиопсий)	Абс.
Цитограмма жБАЛ, n = 9	
<ul style="list-style-type: none"> • Макрофагальный • Лимфоцитарный • Нейтрофильный • Смешанный 	2/9 (22,2%) 3/9 (33,3%) 3/9 (33,3%) 1/9 (11,1%)
Браш-биопсия, n = 6 (цитологическое исследование)	
<ul style="list-style-type: none"> • Лимфоцитарная инфильтрация • Лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация • Макрофагальная инфильтрация • Участки фиброза 	1/6 (17%) 4/6 (67%) 1/6 (17%) 5/6 (83%)
ТББЛ, n = 3 (цитологическое + морфологическое исследование)	
<ul style="list-style-type: none"> • Лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация • Участки фиброза 	2/3 (67%) 3/3 (100%)

Впоследствии, в качестве метода завершающей диагностики проводилась видеоторакоскопия.

Особый интерес представлял оценка данных морфологического исследования операционного материала. Так, туберкулемы макроскопически были представлены округлыми плотными массами бледно-желтого цвета, однородного, суховатого, не творожистого вида, плотно-эластичной консистенции, некоторые с

участками минерализации (рисунок 24а), окруженные соединительно-тканной капсулой.

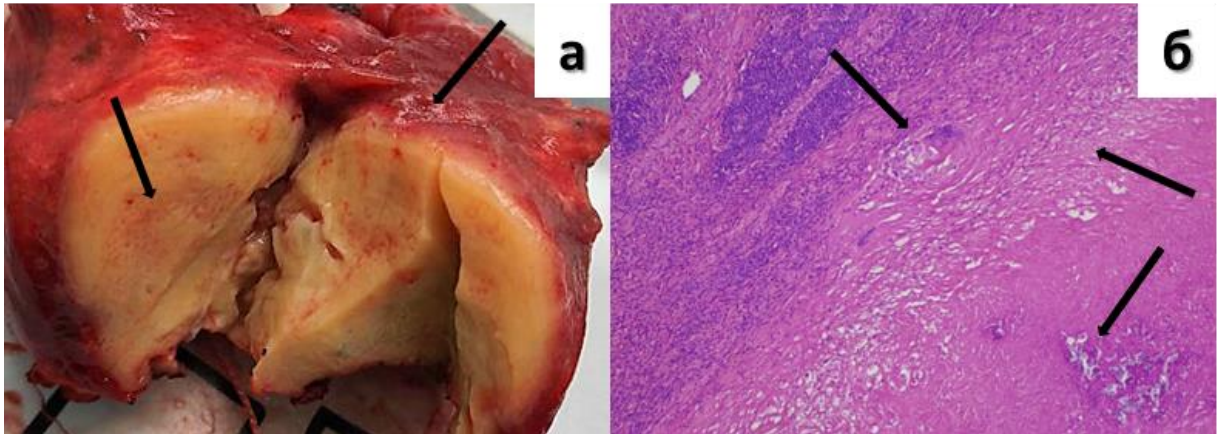


Рисунок 24 – Туберкулема минимальной активности

а) Макроскопический препарат (операционный материал): округлое плотное образование диаметром до 2 см, на разрезе представлено плотным казеозным некрозом, окруженным капсулой; б) Гистологический препарат (окраска гематоксилином и эозином. х 100): очаг плотного казеозного некроза, отграниченный хорошо выраженной соединительно-тканной капсулой; в капсуле и по периферии обнаружены единичные эпителиоидно-клеточные гранулемы и очаговая лимфоидная воспалительная инфильтрация. Морфологическая картина соответствует клиническому диагнозу туберкулемы с признаками минимальной активности воспалительного процесса.

По результатам анализа морфологических критериев были определены факторы, ассоциированные с низкой информативностью эндоскопической верификации диагноза при ПОЛ микобактериальной этиологии (таблица 43): плотность казеозного некроза, состояние капсулы, состояние окружающей паренхимы, в совокупности характеризующие степень активности туберкулезного процесса [1, 4, 42].

Таблица 43 – Морфологические характеристики ПОЛ, отражающие степень активности специфического процесса (на основании результатов морфологического исследования операционного материала)

Морфологические признаки (операционный материал)	Абс. (%)
Плотный казеоз	9/9 (100%)
Перифокальный склероз паренхимы	9/9 (100%)
Очаговая лимфоидная инфильтрация капсулы	6/9 (67%)
Прорастание капсулы фибробластами	2/9 (22%)
Очаговая гранулематозная реакция	8/9 (89%)
Степень активности специфического процесса	
<i>Фаза умеренного прогрессирования</i>	2/9 (22%)
<i>Фаза незначительной активности</i>	5/9 (56%)
<i>Фаза стихания</i>	2/9 (22%)

Как следует из представленных данных, патоморфологические параметры образований и окружающей паренхимы, а именно наличие капсулы с признаками репарации и перифокальный склероз легочной ткани потенциально могли послужить препятствием для получения материала для морфологической и этиологической верификации диагноза микобактериальной инфекции при навигационной бронхоскопии. Степень активности туберкулезного процесса оценивалась по структурному состоянию капсулы. Значительная инфильтрация грануляционного слоя капсулы лимфоцитами не описана ни в одном наблюдении. Очаговая лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация (рисунок 24б), прорастание капсулы фибробластами, свидетельствующие о процессах репарации в туберкулезе – в 6/9 (67%) и 2/9 (22%) случаях, соответственно; признаки кальцификации - в 3/9 (33%) случаев. В 8/9 (89%) случаев отмечено наличие очаговой гранулематозной реакции. Степень активности туберкулеза по морфологическим критериям была оценена следующим образом: фаза умеренного прогрессирования – 22% (2/9), фаза незначительной активности – 56% (5/9), фаза стихания – 22% (2/9).

Вероятно, даже при адекватной навигации, проводимые бронхобиопсийные манипуляции происходили в зоне отграничения патологического процесса от

здоровой ткани, о чем свидетельствовали результаты цитоморфологического материала биопсий, и, следовательно, не могли быть достаточными для верификации диагноза.

Таким образом, патоморфологические параметры образований и окружающей паренхимы в совокупности с рентгенанатомическими параметрами ПОЛ (малый размер, дистальная локализация, отсутствие дренирующего бронха) потенциально служили препятствием для получения материала для морфологической и этиологической верификации диагноза микобактериальной инфекции при проведении бронхобиопсий.

Верификация туберкулеза и микобактериоза легких по результатам морфологического и микробиологического исследования операционного материала у пациентов с информативными результатами бронхоскопии.

В данную подгруппу включено 7 пациентов. Пациенты были обследованы в Центре диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ ЦНИИТ с предполагаемым диагнозом «туберкулез легких» в 4/7 случаев, «злокачественное образование легкого неуточненное» - в 2/7 случаев, «внебольничная пневмония затяжного течения» - в 1/7. У 3/7 пациентов проба с АТР была положительной.

Рентгенологические характеристики ПОЛ в анализируемой подгруппе представлены в таблице 44.

Из таблицы 44 видно, что средний размер образований составил 25,1 мм, во всех случаях на КТ ОГК определялся дренирующий бронх, ПОЛ были локализованы на расстоянии до висцеральной плевры в среднем 15,4 мм, от корня легкого – 37,7 мм. Теоретически, вероятность получения диагностически значимого материала при бронхоскопии была высока в соответствии с наличием рентгенологических факторов эффективности.

Таблица 44 – Рентгенологические характеристики ПОЛ микобактериальной этиологии с информативными / частично-информативными результатами навигационных бронхобиопсий

Диагноз	Рентгенологические характеристики ПОЛ			
	Размер, мм	Расстояние до плевры, мм	Расстояние от корня, мм	Дренирующий бронх (Да/Нет)
Туберкулема	28	28	40	Да
Туберкулема	24	10	63	Да
Туберкулема	29	8	36	Да
Туберкулема	30	12	39	Да
Туберкулема	24	17	23	Да
Микобактериоз*	14	33	34	Да
Туберкулема	27	0	29	Да
Среднее значение	25,1 ± 5,4	15,4 ± 11,6	37,7 ± 12,6	7

* - узелковая форма микобактериоза легких

Для дифференциальной диагностики выявленных ПОЛ, пациентам выполнялась навигационная бронхоскопия с биопсиями, суммарные результаты биопсий в данной подгруппе представлены в таблице 45.

Таблица 45 – Диагностическая значимость материала биопсий, полученного при навигационной бронхоскопии в зависимости от метода исследования

Вид исследования материала бронхобиопсий	Информативность
Цитологическое (БАЛ+браш+ТББЛ)	5/7 (71%)
Гистологическое (ТББЛ)	2/2 (100%)
Молекулярно-генетическое (ПЦР)	5/7 (71%)
Посев (ВАСТЕС)	2/7 (29%)
Люминесцентная микроскопия	1/7 (14%)

Как видно из таблицы 45, у пациентов данной подгруппы в большинстве случаев была достигнута цитологическая и/или морфологическая верификация (заключения о наличии патогномоничных для специфического воспаления элементов (гранулематозное воспаление по туберкулезному типу, наличие КУМ при окрашивании препаратов по Циль-Нильсену, элементы гранулем, некроз)) – в

5/7 и 2/2 наблюдений, соответственно; и в ряде наблюдений – идентификация возбудителя туберкулеза или микобактериоза легких.

Среди исследований для этиологической верификации наиболее информативным являлось молекулярно-генетическое исследование (ПЦР), обеспечившее в 5/7 случаев выявление ДНК МБТ (n = 4) и НТМБ (n = 1). Культуральное исследование (ВАСТЕС) позволило подтвердить диагноз лишь в 2/7 случаев, в дальнейшем данным пациентам был проведен курс противотуберкулезной терапии в соответствии с данными лекарственной чувствительности возбудителя. При ЛЮМ КУМ были обнаружены в одном наблюдении.

Видеоторакоскопическая операция пациентам рассматриваемой подгруппы выполнялась с целью *уточняющей диагностики* при недостаточном количестве малообъемного материала бронхобиопсий: у 4 пациентов ввиду отсутствия данных о лекарственной чувствительности МБТ, у одного пациента - для видовой идентификации НТМБ. Двум пациентам ВАТС резекция легкого выполнялась в качестве завершающего этапа лечения после проведенного курса противотуберкулезной терапии (рисунок 23).

Макроскопически ПОЛ представляли собой солитарные либо конгломератные образования различной плотности в зависимости от наличия расплавления казеоза, окруженные капсулой (рисунок 25а). При анализе макроскопической картины обращало внимание наличие жидкого казеоза в структуре туберкулем в 3/7, а также очагов отсева в 3/7 случаев, наличие последних соответствовало картине сателлитных очагов, определяемых в окружающей ПОЛ паренхиме на КТ ОГК.

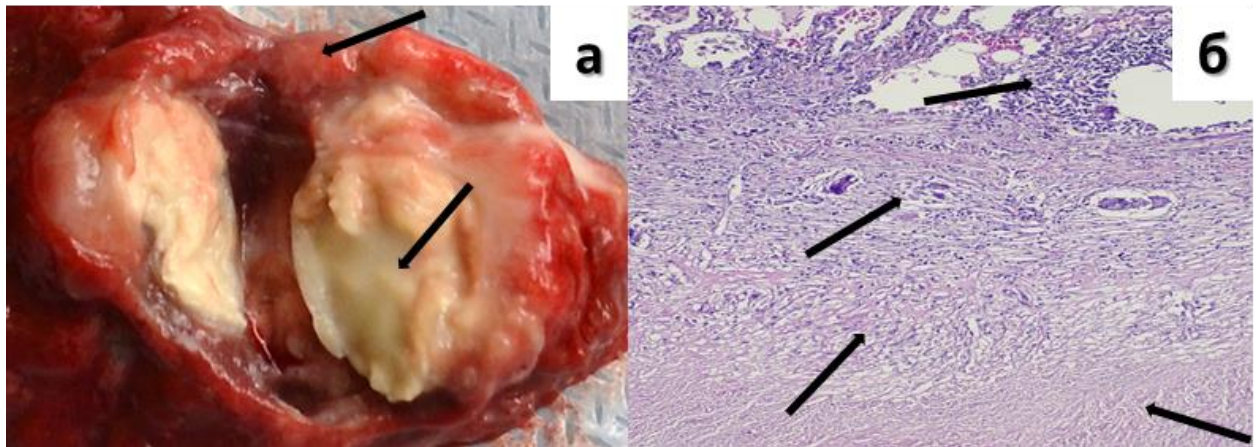


Рисунок 25 – Туберкулема выраженной активности туберкулезного воспаления
 а) Макропрепарат (операционный материал): инкапсулированный очаг расплавленного казеозного некроза, окруженный капсулой продуктивного воспаления; б) Гистологический препарат (Окраска гематоксилином и эозином. х100): очаг казеозного некроза, окруженный капсулой с выраженной лейкоцитарной реакцией внутреннего слоя капсулы и развитием молодой грануляционной ткани. Эпителиоидно-макрофагальная сливная гранулематозная реакция с переходом на прилежащую легочную ткань. Морфологическая картина туберкулемы с выраженными признаками активности туберкулезного воспаления.

При морфологическом исследовании операционного материала был описан ряд особенностей ПОЛ микобактериальной этиологии, отраженных в таблице 46.

Таблица 46 – Морфологические характеристики ПОЛ по данным морфологического исследования операционного материала

Морфологические признаки (операционный материал)	Абс.
Расплавление казеоза	2/7
Выраженная диффузная лимфоидная инфильтрация капсулы	4/7
Эпителиоидно-клеточные гранулемы по периферии капсулы и в прилежащей паренхиме	6/7
Очаги обсеменения	4/7
Гранулематозное воспаление стенок бронхов с аррозией	2/7

Была отмечена выраженная диффузная лимфоидная инфильтрация капсулы (рисунок 25б) в 4/7 случаев, большое количество эпителиоидно-клеточных гранулем по периферии капсулы и в прилежащей легочной паренхиме (рисунок 25б) - в 6/7, очаги обсеменения - в 4/7, расплавление казеоза – в 2/7. Также в 2/7 наблюдений описано перибронховаскулярное гранулематозное воспаление с вовлечением стенок воздухоносных путей с аррозией последних.

В совокупности описанные морфологические признаки позволяют сделать вывод о выраженной активности специфического воспаления и прогрессировании процесса.

Таким образом, в анализируемой подгруппе удовлетворительные результаты навигационной бронхоскопии при образованиях микобактериальной этиологии могли быть обусловлены:

- 1) наличием рентгенологических факторов эффективности (ПОЛ имели средний размер 25,1 мм, были локализованы на расстоянии от корня легкого 37,7 мм, на КТ ОГК во всех случаях определялся дренирующий бронх);
- 2) высокой активностью специфического воспаления в «очаге поражения» (зоне интереса), оцененной на основании морфологических критериев по заключениям гистологического исследования операционного материала.

В совокупности данные параметры облегчили получение диагностически значимого материала при бронхоскопии, позволившего верифицировать диагноз.

5.1.3 Группа пациентов с периферическими образованиями легких злокачественной этиологии

Произведена оценка хирургической верификации диагноза у пациентов с ПОЛ злокачественной этиологии с неинформативными результатами навигационной бронхоскопии.

В анализируемой подгруппе рассмотрены данные пяти пациентов. Для оценки возможных причин неинформативности материала бронхобиопсий при навигации в верификации диагноза был проведен анализ рентгенологических

характеристик ПОЛ с учетом факторов эффективности для ЗНО (наличие дренирующего бронха, размер, локализация, структура), а затем макро- и микроскопических особенностей опухолей (таблица 47).

Таблица 47 – Рентгенологические характеристики ПОЛ злокачественной этиологии с неинформативными результатами навигационной бронхоскопии

Параметр	Установленный диагноз				
	НМРЛ * (аденокарцинома, T1N0M0) №1	НМРЛ (аденокарцинома, T1N0M0) №2	Ангисаркома левого легкого	Типичный карциноид	MALT-лимфома
Локализация	LS1+2	RS9	LS9	RS1	RS3
Дренирующий бронх	Нет	Да	Да	Да	Да
Размер, мм	25	18	15	20	36
Расстояние от корня, мм	42	67	46	52	0
Структура	Солидная	Солидная	Солидная	Солидная	Солидная
Расстояние от финала ВБ, мм	20	19	0	14	0

* НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого

Как видно из таблицы 47, данная подгруппа ПОЛ была гетерогенной в отношении рентгенологических характеристик: образования имели различный размер, локализацию, различный уровень достижения визуализации по данным ВБ. Все образования имели солидную структуру и дренирующий бронх определялся в 4/5 случаев на КТ ОГК.

С учетом небольшого количества наблюдений, клинические случаи были проанализированы отдельно.

НМРЛ (аденокарцинома, T1N0M0) №1

В подгруппе было верифицировано два случая аденокарциномы легкого.

Оба образования относились к солитарным легочным узлам, согласно рентген-синдрому, и имели солидную структуру.

В первом случае образование, несмотря на субоптимальное расположение по отношению к корню легкого (на расстоянии 42 мм) и размер 25 мм, не сообщалось с просветом бронха (рисунок 26).

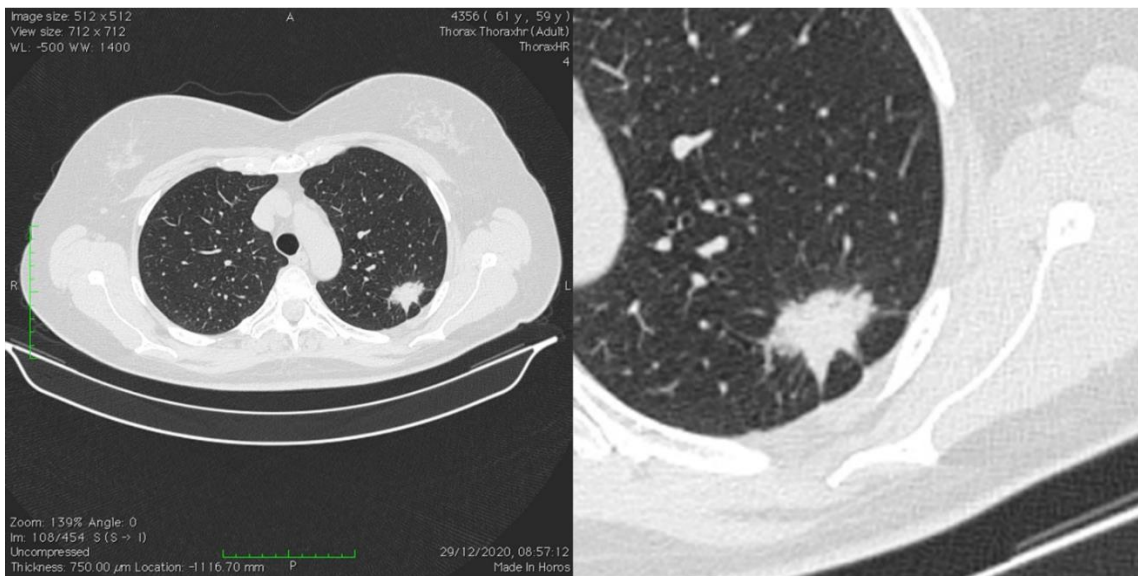


Рисунок 26 – Периферическое образование в S1+2 левого легкого размерами 15x25 мм с лучистыми контурами, визуализируется просвет бронхов в окружающей паренхиме без достоверно определяемого дренирующего бронха

При виртуальной бронхоскопии расстояние от финальной точки до проксимального края образования составило 20 мм, что было вызвано отсутствием достоверно визуализируемого дренирующего бронха на КТ ОГК.

На основании разметки ВБ была выполнена бронхоскопия с БАЛ, браш-биопсией, ТББЛ.

По результатам цитологического исследования полученного материала отмечался лимфоцитарный характер жБАЛ (Л-22%) макрофагально-лимфоцитарная инфильтрация с участками фиброза в цитологических препаратах

браш-биопсии и мазках-отпечатках биоптатов ТББЛ. По результатам гистологического исследования полученный материал оказался неинформативен.

Пациентке в дальнейшем была выполнена лечебно-диагностическая операция в объеме VATC слева верхней лобэктомии с лимфодиссекцией, по результатам гистологического исследования операционного материала установлен диагноз «умеренно дифференцированная аденокарцинома легкого».

Таким образом, в данном клиническом случае фактором, который был ассоциирован с неинформативностью бронхологического исследования, являлось отсутствие дренирующего бронха.

НМРЛ (аденокарцинома, T1N0M0) №2

Во втором случае (рисунок 27) присутствовал дренирующий бронх, о чем свидетельствовало наличие признака псевдокавитации в образовании на КТ ОГК, однако ПОЛ имело размер 18 мм, было локализовано в S9 правого легкого на большом расстоянии от шпоры правого нижнедолевого бронха (ПНДБ) – 67 мм.

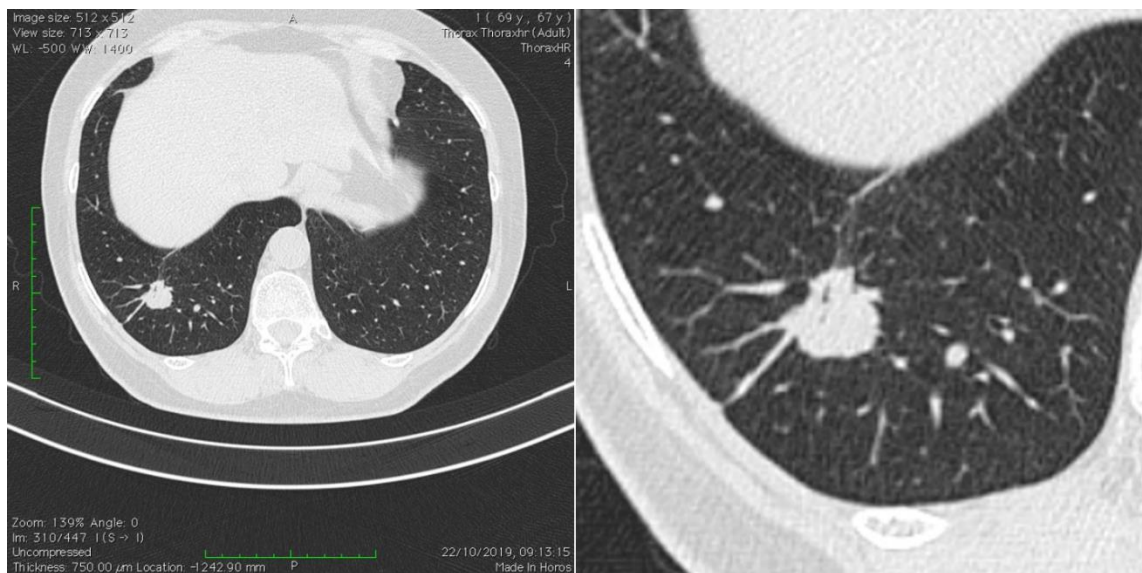


Рисунок 27 – Округлое образование в S9 правого легкого размерами 15x18 мм с признаками лимфангоита, псевдокавитации (симптом Риглера)

При виртуальной бронхоскопии удалось достичь дистанции 19 мм от финальной точки до границы образования, что могло косвенно объясняться

отсутствием достоверно визуализируемого дренирующего бронха оптимального калибра на КТ ОГК. Полученный в ходе бронхоскопии с БАЛ, браш-биопсией и ТББЛ материал также оказался неинформативным в отношении верификации диагноза.

Пациентке была выполнена VATS справа нижняя лобэктомия справа с лимфодиссекцией, по результатам цитоморфологического исследования установлен диагноз «умеренно дифференцированная аденокарцинома легкого»

Таким образом, малый размер образования и дистальная локализация в нижней доле правого легкого с «сомнительным» результатом ВБ в отношении дренирующего бронха привели к неудовлетворительному результату навигационной бронхоскопии.

Ангиосаркома легкого

В одном случае была верифицирована ангиосаркома легкого. Рентгенологически (рисунок 28) была представлена солитарным образованием округлой формы с ровными контурами солидной структуры.

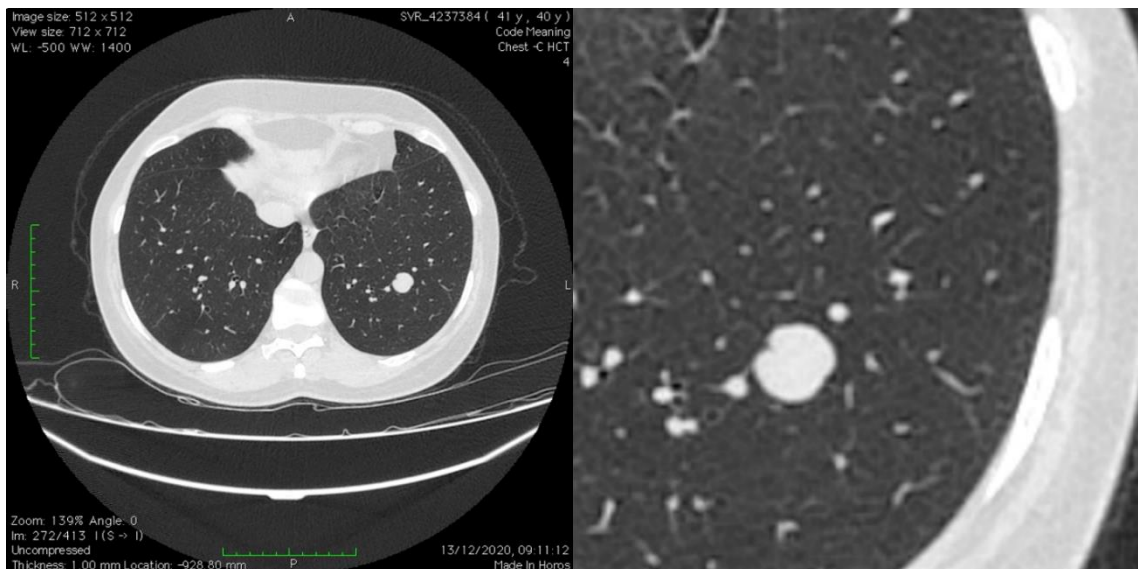


Рисунок 28 – Округлое образование в S9 левого легкого размером 15 мм солидной структуры с гладкими контурами, с наличием дренирующего бронха

В данном наблюдении по данным КТ ОГК определялся дренирующий бронх, образование было расположено на расстоянии 46 мм от шпоры левого нижнедолевого бронха (ЛНДБ). Особо стоит отметить, что при виртуальной бронхоскопии удалось визуализировать просвет бронха вплоть до проксимальной (по отношению к бронху) границы образования.

Пациентке была выполнена навигационная бронхоскопия с БАЛ, браш-биопсией и ТББЛ. Во время процедуры при проведении биопсийных инструментов отмечалась выраженная ригидность тканей, полученный материал был скудным. В цитологических препаратах браш-биопсии и мазках-отпечатках ТББЛ описаны обрывки фиброза.

Впоследствии, учитывая отсутствие верификации диагноза, была выполнена VATS слева, интраоперационно было визуализировано образование гомогенной структуры, инкапсулированное, подозрительное на злокачественную опухоль, в связи с чем, принято решение о расширении операции до нижней лобэктомии с лимфодиссекцией.

При микроскопическом исследовании опухоль была представлена овально-вытянутыми, веретеновидными клетками с атипичными гиперхромными ядрами и умеренной эозинофильной цитоплазмой на фоне тубулярно-образного промежуточного вещества с формированием разнонаправленных пучков.

Следует отметить, что имела место конкордантность рентгенологической и макроскопической интраоперационной картиной: образование по данным КТ ОГК имело гладкие контуры, что соответствовало наличию фиброзной капсулы. Вероятно, при проведении биопсий, инструменты проводились в область капсулы, о чем свидетельствовали ригидность тканей во время биопсии и получение заключения о наличии обрывков фиброза в присланном материале.

Таким образом, наличие плотной капсулы у образования стромального генеза (обладающих высокой ригидностью замещенной опухолью ткани), даже при наличии дренирующего бронха и высокоинформативных результатах навигации по данным ВБ, привело к неудовлетворительным результатам бронхобиопсий.

Типичный карциноид

В одном наблюдении при неинформативной навигационной бронхоскопии по результатам хирургической диагностики был верифицирован типичный карциноид.

По данным КТ ОГК (рисунок 29) в верхней доле правого легкого на границе S1 и S2 определялось конгломератное образование по типу сливного узла, гомогенной структуры, с гладкими контурами, с наличием дренирующего бронха.



Рисунок 29 – Конгломератное образование в верхней доле правого легкого солидной структуры, размер узла с дренирующим бронхом 20 мм

Пациент относился к декретированной группе (учитель) и был направлен в ЦНИИТ для исключения туберкулеза. Проба с АТР была положительная. С целью этиологической верификации диагноза была выполнена навигационная бронхоскопия (группа ВБ) бронхоскопия с БАЛ и браш-биопсией. По результатам цитологического исследования характер жБАЛ был нейтрофильным, в препаратах браш-биопсии определялись эпителиоидоподобные макрофаги. По результатам ПЦР, ЛЮМ, ВАСТЕС данных за туберкулез не получено.

В качестве завершающего этапа диагностики была выполнена ВАТС резекция S1 и S2 правого легкого.

Макроскопически удаленная опухоль была представлена тремя узлами плотноэластической консистенции в общей капсуле дольчатого строения без инвазии в окружающие ткани.

При гистологическом исследовании резектата выявлена картина типичного карциноида.

При анализе определен ряд факторов, которые могли привести к неэффективности эндоскопической верификации: малый размер образования (20 мм), расположенного на большом удалении от шпоры правого верхнедолевого бронха (ПВДБ) (52 мм), наличие капсулы, а также неоптимальный выбор биопсий: даже при достижении зоны интереса БАЛ и браш-биопсия не могли обеспечить пенетрацию капсулы опухоли и получение адекватного объема материала.

MALT-лимфома

В одном наблюдении была верифицирована В-клеточная лимфома (MALT-лимфома).

При обращении в Центр диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ ЦНИИТ у пациентки по данным КТ ОГК (рисунок 30) в верхней доле правого легкого парамедиастинально в области сегментарного деления бронхов определялось округлое образование, муфтообразно окружающее бронхи.

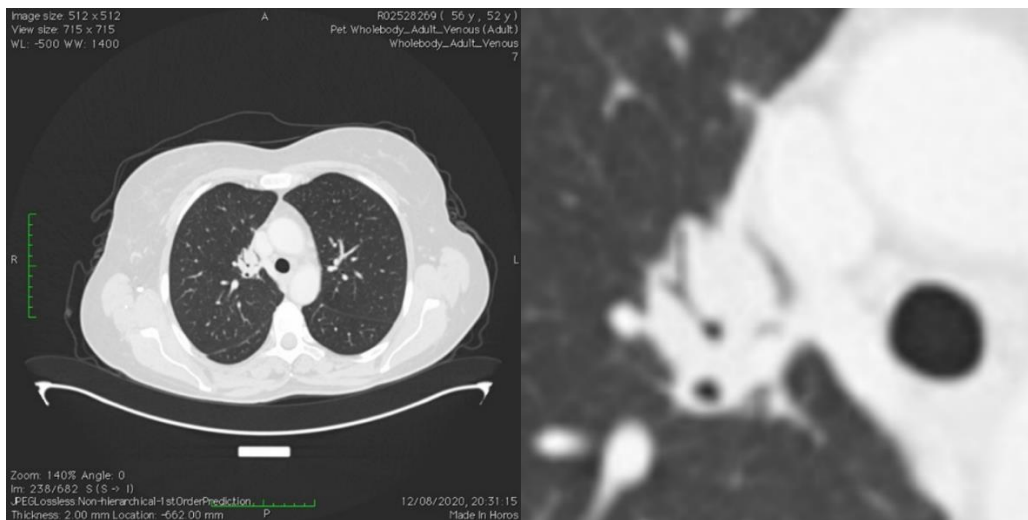


Рисунок 30 – Округлое образование в верхней доле правого легкого, муфтообразно окружающее сегментарные бронхи

По данным КТ ОГК и ВБ отмечалась перибронхиальная локализация образования. Тем не менее, была предпринята попытка бронхологической верификации диагноза.

Эндоскопически отмечалась компрессия сегментарных бронхов верхней доли правого легкого без признаков стеноза или инфильтрации слизистой. При проведении цитологической щетки в просвет целевого бронха развилось кровотечение 2 степени по шкале Nashville. От дальнейшего выполнения запланированной ТБКБ было принято решение воздержаться в связи с потенциально высоким риском кровотечения на фоне минимального контакта, особенно в прикорневой локализации.

При цитологическом исследовании характер цитограммы жБАЛ был лимфоцитарным, в материале браш-биопсии – макрофагально-лимфоцитарная инфильтрация. Результаты молекулярно-генетического исследования (ПЦР на ДНК МБТ и НТМБ), культурального исследования и ЛЮМ были негативными. Пациентке было дано заключение об отсутствии туберкулеза и рекомендовано обследование у онколога.

Ввиду отсутствия верификации диагноза, дальнейший рост образования и появление зоны гиповентиляции в верхней доле правого легкого по данным КТ ОГК пациентке в условиях другого медицинского учреждения была выполнена видеоторакоскопия с правосторонней лобэктомией и лимфодиссекцией. По результатам морфологического и иммуногистохимического исследований операционного материала был установлен диагноз неходжкинской лимфомы (MALT-лимфомы).

В данном наблюдении к неинформативности бронхоскопии привела прежде всего локализация образования – перибронхиальное расположение ПОЛ в прикорневой области без достоверного сообщения с просветом бронха. Помимо этого, развитие кровотечения в ходе биопсий привело к сокращению объема планируемого исследования.

5.2 Научно-обоснованный алгоритм дифференциальной диагностики периферических образований легких

На основании результатов анализа эффективности навигационной бронхоскопии с различными вариантами биопсий и оценки факторов, влияющих на информативность, был разработан алгоритм дифференциальной диагностики ПОЛ, который представлен на рисунках А.1 (приложение А) и Б.1 (приложение Б).

В результате проведенного рандомизированного исследования по сравнительной эффективности бронхобиопсий с навигацией ВБ и рЭБУС у пациентов с ПОЛ был разработан научно-обоснованный алгоритм дифференциальной диагностики ПОЛ. Согласно предложенному алгоритму отправной точкой диагностики должен считаться риск злокачественности периферического образования, который рассчитывается на основании клиничко-анамнестических данных и рентгенологических характеристик образований с использованием математической модели Brock University [162]. В случае убедительного высокого риска злокачественности пациентам с низким периоперационным риском предпочтительно выполнение лечебно-диагностической операции без предварительной нехирургической биопсии. Решение о хирургическом вмешательстве должно уравнивать ожидаемую пользу в виде окончательного диагноза и возможные риски, ассоциированные с операцией. Напротив, пациентам с высоким операционным риском в качестве альтернативных методов диагностики могут выполняться: трансторакальная пункция под контролем КТ/УЗИ или навигационная бронхоскопия с комплексом биопсий в зависимости от характеристик образований. При промежуточном риске злокачественности рекомендовано выполнение нехирургической биопсии – трансторакальной игловой пункции (ТТИП) под контролем КТ или навигационной бронхоскопии. При низком риске злокачественности должна быть оценена обоснованная вероятность инфекционного процесса, в первую очередь, туберкулеза легких, а также вероятность поражения легких, ассоциированного с

другим заболеванием (системным), которые определяют показания к инвазивным вмешательствам.

Предложено определять выбор метода нехирургической биопсии на основании рентгенологических характеристик ПОЛ, в том числе, соответствующих факторам эффективности навигационной бронхоскопии.

При наличии дренирующего бронха по данным КТ ОГК, размере образований более 20 мм, расположении образований на расстоянии не более 40 мм от корня легкого методом выбора должна являться навигационная бронхоскопия. В случае отсутствия дренирующего бронха и размере образования менее 20 мм при невозможности выполнить классическую трансбронхиальную игловую биопсию (кТИП) образования рекомендовано выполнить верификацию путем ТТИП или ВАТС-резекцию легкого. При подозрении на туберкулез или микобактериоз легких при данных рентгенологических характеристиках ПОЛ возможно выполнение бронхоскопии с БАЛ.

При отсутствии дренирующего бронха и размере ПОЛ более 20 мм рекомендовано выполнить бронхоскопию с БАЛ, ограничивая навигацию виртуальной бронхоскопией.

При наличии дренирующего бронха и размере ПОЛ менее 20 мм рекомендовано выполнение ВБ для поиска целевого бронха, в случае более дистальной локализации (на расстоянии более 40 мм от корня легкого) обязательно выполнение рЭБУС. При расстоянии менее 40 мм и достижении максимальной глубины детализации бронхиального дерева (менее 5 мм от финала ВБ до границы образования) возможно ограничиться навигацией ВБ. Дренирующий бронх I или II типа по Tsuboi предполагает выполнение БАЛ, браш-биопсии и ТББЛ. При III или IV типе рекомендовано выполнить БАЛ и ТБКБ, при наличии возможности и опыта оператора – кТИП.

При наличии дренирующего бронха и размере образований более 20 мм рекомендовано выполнить ВБ. В случае превышения размера более 30 мм – рекомендована повторная детальная оценка КТ ОГК с определением потенциальной «централизации» процесса, в случае сомнительного результата –

также обязательно выполнить ВБ. В случае подозрения на поражение ТБД на уровне субсегментарного бронха и проксимальнее необходимо выполнение стандартной бронхоскопии с эндобронхиальной биопсией (щипцами, щеткой) (ЭББ) под контролем зрения. В случае отсутствия признаков «централизации» показано выполнение навигационной бронхоскопии: при достаточной глубине реконструкции ТБД и локализации ПОЛ на расстоянии не более 40 мм от корня легкого применение рЭБУС необязательно, и наоборот.

При успешной ВБ-навигации спектр биопсий может включать БАЛ + браш +ТББЛ; учитывая невозможность при ВБ оценить в режиме реального времени наличие сосуда в зоне биопсии, от выполнения ТБКБ рекомендовано воздержаться.

При выполнении рЭБУС выбор объема биопсий должен основываться на УЗ-картине: при центральной позиции мини-зонда по отношению к образованию рекомендовано выполнять полный спектр доступных биопсий – БАЛ + браш + ТББЛ ± ТБКБ; при прилежащей позиции – БАЛ и биопсии позволяющие получить материал не только в торцевом, но и в тангенциальном направлении по отношению к оси бронха – ТБКБ, кТИП; при отсутствии достоверной УЗ-визуализации ПОЛ рекомендовано ограничиться БАЛ.

Если после проведенной бронхоскопии по результатам исследования материала биопсий диагноз не верифицирован, то при недопустимости динамического наблюдения дальнейшая тактика предполагает выполнение ТТИП образования под контролем КТ или УЗ, при невозможности проведения или неэффективности ТТИП – рассмотрение возможности ВАТС резекции легкого.

Резюме по главе 5

По результатам проведенного в разделе анализа определены факторы, потенциально ассоциированные с неинформативностью бронхобиопсий при навигационной бронхоскопии у пациентов с ПОЛ.

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 E. 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%).

По результатам проведенного исследования разработан научно-обоснованный алгоритм, определяющий ведущий метод дифференциальной диагностики ПОЛ, в зависимости от клинико-anamnestических данных и рентгенологических характеристик ПОЛ. В алгоритме учтены данные по эффективности различных методов биопсий, а также предложена стратификация по выбору метода навигации и объему биопсий в зависимости от наличия различных предикторов эффективности.

Клинические наблюдения к главе 5

Клиническое наблюдение 3

Пациентка ВНМ, 1980 г. р., история болезни №235 (2021г).

Впервые жалобы в виде ночной потливости, чувства озноба, повышения температуры тела до 37,2 °С появились осенью 2020г. Пациентка обследовалась по поводу мочекаменной болезни, при выполнении КТ ОГК выявлено образование в нижней доле левого легкого.

По данным КТ ОГК округлое образование размерами 15 x 16 мм располагалось в S9 левого легкого, имело четкие гладкие контуры, солидную структуру (рисунок 31).

Пациентка самостоятельно обратилась в ФГБНУ ЦНИИТ. При обследовании проба Манту с 2 ТЕ положительная, проба с АТР – отрицательная. В мокроте КУМ методом ЛЮМ не выявлены, ДНК МБТ при ПЦР не обнаружена, по данным культурального исследования рост не выявлен.

Амбулаторно, с целью верификации диагноза была выполнена навигационная бронхоскопия с БАЛ, браш-биопсией и ТББЛ с разметкой согласно данным виртуальной бронхоскопии.

При виртуальной бронхоскопии удалось визуализировать просвет бронха LV9b вплоть до проксимальной (по отношению к бронху) границы образования (рисунок 31).

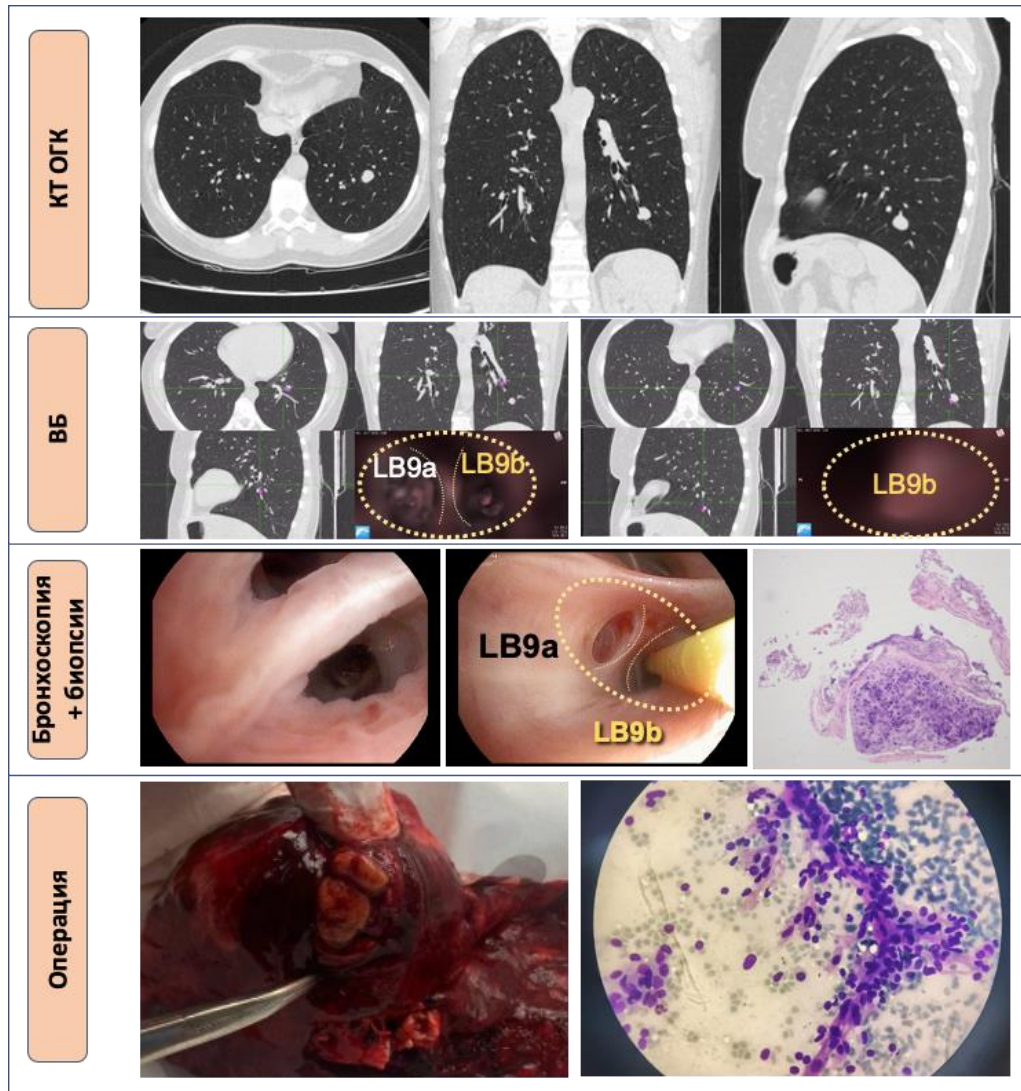


Рисунок 31 – Иллюстрации к клиническому наблюдению 3

Навигационная бронхоскопия (12.01.2021):

Исследование выполнено в условиях ТВА с миорелаксацией и ВЧ-вентиляцией через тубус ригидного бронхоскопа Storz №11. Видеобронхоскоп проведен через ригидный тубус Storz №11. Видимый просвет трахеи свободен, карина острая, бифуркация не расширена. Устья бронхов 1 – 5 порядка справа и слева открыты, не деформированы, шпоры их острые. Слизистая видимых бронхов розовая, очагово гиперемирована, контактно ранима, сосудистый рисунок прослеживается. Секрет слизистый вязкий в виде пристеночных «комочков» в небольшом количестве.

Выполнено: БАЛ через В9 слева, браш-биопсия через LB9b, ТББЛ через LB9b (рисунок 31). При проведении биопсийных инструментов отмечается выраженная ригидность тканей, полученный материал скудный. Получено 3 биоптата.

Заключение: Диффузный двусторонний бронхит 1 степени интенсивности воспаления.

Цитологическое исследование жБАЛ: характер цитограммы макрофагальный (АМ – 87%, Л – 9%, Н - 4%).

Цитологическое исследование мазков браш-биопсии и мазко-отпечатков биоптатов ТББЛ: бронхиальный эпителий с гиперплазией, макрофагальной инфильтрацией, множественные обрывки фиброза.

Гистологическое исследование биоптатов ТББЛ: лимфоплазмочитарная воспалительная инфильтрация стенки бронха с участками фиброза – хроническое воспаление стенки бронха без признаков специфичности (рисунок 31).

Учитывая отсутствие верификации диагноза, пациентке была выполнена лечебно-диагностическая операция.

Протокол операции (02.03.2021): под эндотрахеальным наркозом в положении больной на правом боку проведена торакотомия: боковая в V-ом межреберье слева. В рану введен торакоскоп. Плевральная полость свободная. Плевра не изменена. В центре нижней доли левого легкого пальпируется единичное плотное образование размером 3 x 3 см. В других отделах легкого без видимых изменений. Учитывая локализацию процесса решено провести резекцию S9, на которую в пределах здоровых тканей наложен аппарат СОМИ-80 и S9 удален. При макроскопическом исследовании серое образование, подозрительное на злокачественную опухоль, в связи с чем, принято решение о расширении удаления до нижней лобэктомии. Выделены, перевязаны и пересечены А6, АБС, НЛВ. Выделен прошит УО-40 НДБ и н/доля удалена. По ходу выделения удалены группы лимфоузлов корня нижней доли и нижней легочной связки. Механический шов на бронхе укреплен атравматическим швом. В оставшихся отделах – пальпаторно без патологии. 2 Дренажа. Гемостаз. Рана защита послойно наглухо.

Патологоанатомическое заключение (1321-46):

Макроскопически: на разрезе легочная ткань серого цвета с наличием плотноэластического, местами хрящевидного диаметром 0,9 см образования белого цвета, рыхло спаянного с прилежащей легочной тканью (рисунок 31).

Гистологически: опухолевый узел, отграниченный соединительно-тканной капсулой. Опухоль представлена диффузными полями из комплексов полиморфных клеток со светлой зернистой цитоплазмой, митотической активностью. Между комплексами атипичных клеточных скоплений наблюдаются «стволики» стенок сосудов. Признаков опухолевого роста в стенках прилежащего крупного хрящевого бронха и окружающей легочной паренхиме не обнаружено (рисунок 31).

Пациентке был установлен диагноз **«Злокачественная опухоль сосудистого генеза (ангиосаркома) нижней доли левого легкого»**, после выписки из ФГБНУ ЦНИИИТ была направлена в онкологическое учреждение.

Комментарий: В данном клиническом наблюдении продемонстрировано, что даже при наличии дренирующего бронха и высокоинформативных результатах навигации по данным ВБ плотная капсула у образования стромального генеза (обладающего высокой ригидностью замещенной опухолью ткани) препятствовала получению адекватного тканевого материала из зоны интереса. Таким образом, между успешной навигацией и верификацией диагноза не стоит ставить знак равенства.

Клиническое наблюдение 4

Пациентка ШАВ, 1987 г. р., история болезни №786 (2020г).

Из анамнеза известно, что в апреле 2020 г появились жалобы на слабость, продуктивный кашель, повышение температуры тела до субфебрильных значений. Получала лечение АБШС (амоксциллин) с положительным клиническим эффектом. В мае 2020г пациентка вновь отметила ухудшение состояния в виде усиления кашля. Выполнена КТ ОГК, выявлены изменения в виде локальной зоны

уплотнения легочной ткани размерами 18x27 мм в S3 правого легкого (рисунок 32). Изменения были расценены как внебольничная правосторонняя пневмония, в течение 14 дней пациентка получала терапию левофлоксацином с положительным клиническим эффектом. При контрольной КТ ОГК от 02.07.2020 существенной динамики не отмечено.

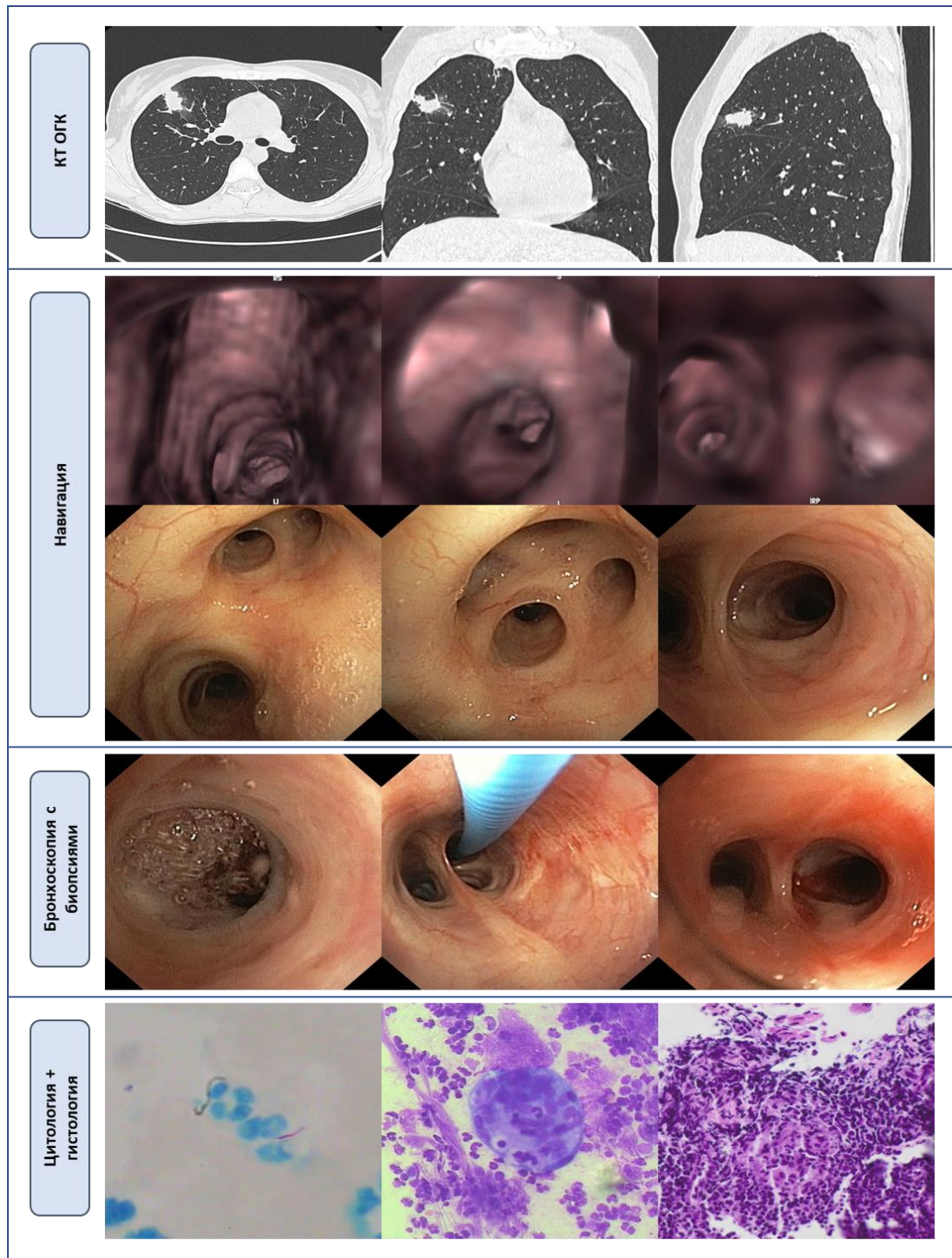


Рисунок 32 – Иллюстрации к клиническому наблюдению 4

Пациентка обратилась в ФГБНУ ЦНИИТ. Проба с АТР отрицательная.

С целью верификации диагноза пациентке была выполнена навигационная бронхоскопия с БАЛ и ТББЛ на основании разметки по данным виртуальной бронхоскопии (группа I).

Навигационная бронхоскопия (15.07.2020):

Видеобронхоскоп проведен через правый нижний носовой ход. Гортань без особенностей. Трахея свободна, карина острая подвижная. Устья бронхов 1 – 5 порядка слева и справа открыты, не деформированы, шпоры их острые, подвижные при дыхании и кашле. Слизистая видимых бронхов бледно-розовая, сосудистый рисунок прослеживается. Секрет слизистый жидкий в незначительном количестве.

Выполнено: БАЛ через В3 справа, ТББЛ через RB3a (рисунок 32), получено 3 биоптата.

Заключение: патологии в трахее и бронхах нет.

Цитологическое исследование жБАЛ: характер цитограммы смешанный (АМ – 33, Л – 30, Н – 37).

Цитологическое исследование мазков-отпечатков ТББЛ: картина хронического гранулематозного воспаления, при окрашивании препарата по Циль-Нильсену обнаружены единичные КУМ (рисунок 32).

Гистологическое исследование биоптатов ТББЛ: картина гранулематозного воспаления по туберкулезному типу (рисунок 32).

Молекулярно-генетическое исследование (20-2896): ДНК МБТ не обнаружена.

ЛЮМ: КУМ не выявлены.

Посев МБТК на жидкую питательную среду в системе ВАСТЕС MGIT 960: рост не выявлен.

Был установлен предварительный диагноз «Туберкулема верхней доли правого легкого в фазе обсеменения. МБТ (-)».

Полученные результаты цитологического и гистологического исследований бронхобиоптатов были патогномичны для специфического процесса, однако,

учитывая отсутствие идентификации возбудителя, пациентке была выполнена VATS справа атипичная резекция S3 (11.08.2020).

Протокол операции: В положении больной на левом боку произведена боковая торакотомия в IV межреберье справа. В рану введен торакоскоп. В S3 определяется фокус 2 см в диаметре, плотной консистенции, в прилежащей ткани – очаги обсеменения. На часть S3 наложен аппарат УО-40 в пределах видимых здоровых тканей, препарат удален. Механические швы на легком укреплены непрерывными атравматическими швами. Гемостаз. Аэростаз. В плевральную полость установлен 1 дренаж. Торакотомная рана послойно ушита.

Патологоанатомическое заключение:

Макроскопически: на разрезе легочная ткань с очагами желтовато-серого цвета диаметром 0,4-0,8 см, сливающимися в конгломераты.

Гистологически: во всех сегментах легочной ткани определяются разновеликие очаги казеозного некроза без видимой капсулы, по периферии окруженные большим количеством эпителиоидно-клеточных гранулем с гигантскими многоядерными клетками и диффузной лимфоидной инфильтрацией. Заключение: туберкулема легкого с обсеменением, с признаками выраженной активности воспалительного процесса.

В операционном материале методом ПЦР обнаружена ДНК НТМБ, при ЛЮМ КУМ+, по данным культурального исследования (ВАСТЕС) получен рост *M. xenopi*.

Учитывая полученные данные комплексного исследования операционного материала решением ВК установлен диагноз **«Микобактериоз легких, вызванный *M. xenopi*. КУМ (-)»**. Назначена терапия согласно данным ЛЧ возбудителя (рифампицин, изониазид, кларитромицин).

Комментарий: Клиническое наблюдение показывает, что при успешной биопсии периферического образования микобактериального генеза не теряет свою актуальность выявление возбудителя в материале биопсий, и при отсутствии идентификации микобактерий требуется дальнейшая инвазивная диагностика.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дифференциальная диагностика периферических образований легких (ПОЛ) представляют актуальную клиническую проблему современной торакальной хирургии, онкологии, фтизиатрии, пульмонологии. В общей популяции частота выявления ПОЛ по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) может достигать 31% [96]. Большинство выявляемых ПОЛ, особенно малого размера, являются доброкачественными [75, 143], но в то же время доля злокачественных процессов у пациентов из группы риска развития рака легкого может достигать 50% [182]. Вместе с тем, среди доброкачественных ПОЛ до 65% приходится на инфекционные гранулематозные процессы [47, 61, 77, 90, 156, 178].

Таким образом, актуальны рациональные подходы к своевременной диагностике, позволяющие верифицировать злокачественный процесс в максимально ранние сроки, а также исключить туберкулез легких, что определяет смещение фокуса дифференциальной диагностики ПОЛ к малоинвазивным методам.

«Золотой стандарт» малоинвазивной диагностики ПОЛ - трансторакальная пункция под контролем КТ, которая обеспечивает верификацию диагноза в 86 - 97% случаев [6, 10, 11, 25, 102, 109, 168, 216], однако, при ТТИП в случае локализации ПОЛ во внутренней трети легкого и при эмфиземе легких частота развития осложнений в виде пневмоторакса и кровотечения может достигать 25% и 18%, соответственно [102].

Информативность бронхоскопии с использованием вспомогательных навигационных методов варьирует в диапазоне 40% - 97% [5, 18, 30, 33, 47, 54, 66, 142, 149, 188] в зависимости от опыта центра, характеристик образований и параметров выполняемых интервенций, но со значительно более высоким профилем безопасности – частота осложнения при навигационной бронхоскопии не превышает 4% [149].

С точки зрения бронхоскопической диагностики сложности верификации ПОЛ обусловлены невозможностью выполнения биопсий под визуальным

контролем, так как образования локализованы в паренхиме за пределами эндоскопической визуализации, а для прецизионных трансбронхиальных биопсий необходимы вспомогательные навигационные методы, позволяющие определить точное положение ПОЛ относительно бронхов.

Широкие возможности навигации открыл метод ультразвуковой визуализации ПОЛ в режиме реального времени при выполнении бронхоскопии – радиальная эндобронхиальная ультрасонография (рЭБУС) [54, 106, 128, 188], обеспечивающая эффективность бронхобиопсий 70,6% - 73,4 % [54, 188]. Метод применяется в практике отделений респираторной эндоскопии как зарубежом [103, 123, 133, 183], так и в отечественных клиниках [5, 18, 30, 33, 47], но технология является дорогостоящей, и ее применение ограничено референсными центрами.

Виртуальная бронхоскопия, представляющая собой трехмерную реконструкцию бронхиального дерева на основании данных КТ ОГК пациента и имитирующая эндоскопическое исследование ТБД [17], может выступать альтернативным методом навигации, однако, в научной литературе сведения о возможности применения ВБ при ПОЛ в качестве самостоятельного метода навигации ограничены, а данные о сравнительной эффективности навигации с ВБ и рЭБУС противоречивы и лимитированы когортами пациентов со злокачественным генезом ПОЛ [65, 102, 115, 117, 205, 211]. Таким образом, целесообразной представляется оценка возможности применения ВБ и комбинации ВБ + рЭБУС, их влияния на эффективность различных видов бронхоскопических биопсий, а также проведение их сравнительного анализа. Помимо этого, актуальным является поиск факторов, влияющих на эффективность эндоскопической верификации ПОЛ различных характеристик.

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, трансбронхиальная биопсия легкого, трансбронхиальная 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.

Исследование было проведено в отделении эндоскопии Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ». В период с 01.07.2020 по 13.10.2022 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.

Критериями включения в исследование являлись:

- Впервые выявленные по данным КТ ОГК периферические образования легких;
- 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 ТБД 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 выявленных 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).

Пациенты были рандомизированы в две группы в зависимости от используемой методики навигации: 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 внутрипросветной визуализацией трахеобронхиального дерева для поиска целевого бронха (ПО OsiriXMD 11.0 (PixmeoSARL, Bernex, Switzerland), платформа MacOS Mojave 10.14.2) [45]. Под

целевым бронхом понимался бронх, дренирующий ПОЛ 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 Olympus BF-Q190 (Olympus Corporation, Tokyo, Japan), Pentax EB15-J10 (HOYA Corporation, PENTAX Lifecare Division, Tokyo, Japan) под местной анестезией (спрей лидокаина 10% и раствор лидокаина 2%) либо в условиях тотальной внутривенной анестезии с миорелаксацией и высокочастотной вентиляцией через тубус ригидного бронхоскопа Storz 11 либо 12 размера (Karl Storz Endoskopie, Tuttlingen, Germany).

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.

Во II группе 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).

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 $p < 0,05$. При проверке ключевых результатов в рамках исследования проводился анализ доказательной силы гипотезы, граничным критерием силы гипотезы выбран уровень 0,8.

Для решения задачи 1 проведен анализ структуры верифицированных диагнозов, клинико-anamнестических 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 - 45% наблюдений, реже - туберкулез и микобактериоз легких – 22,5% ($p < 0,001$), другие доброкачественные заболевания – 26,5% ($p = 0,004$).

В большей половине случаев причиной обращения пациентов с рентген-синдромом ПОЛ в ЦНИИТ служило подозрение на злокачественное новообразование легкого – в 59,5%, подозрение на туберкулез или микобактериоз легких в 24,3%, и более редко – при подозрении на другие заболевания доброкачественного характера.

Общая частота расхождения направительного и установленного диагноза при ПОЛ составила 42,3%. Достоверно чаще совпадение установленного диагноза с направительным отмечалось при злокачественных образованиях – 80% наблюдений, в то время как при микобактериальной инфекции – в 52% ($p = 0,009$) и доброкачественных процессах иной этиологии – в 0 – 40% ($p < 0,05$).

Эндоскопическая картина при ПОЛ носила преимущественно неспецифический характер, и с одинаковой частотой наблюдалось отсутствие патологии ТБД (18,9%) или картина диффузного двустороннего бронхита 1 степени интенсивности воспаления (22,5%), диффузного двустороннего атрофического бронхита (18%), диффузного двустороннего деформирующего бронхита (11,7%) ($p > 0,05$). В 11,7% случаев отмечена картина центрального рака легкого, данные впоследствии были исключены из анализа эффективности *навигационной* бронхоскопии.

Важно отметить, что в 26% ($n = 13/50$) случаев *при злокачественных ПОЛ* во время бронхоскопии были отмечены признаки «централизации» рака легкого в виде визуализируемых пролиферативных изменений слизистой (экзофитная форма роста), стеноза бронха за счет компрессии опухолью (перибронхиальная форма роста), либо их сочетание (смешанная форма роста). Во всех случаях для выполнения прецизионной биопсии необходимость навигации отсутствовала, и диагноз был верифицирован на основании ЭББ (прямой щипцовой биопсии) при стандартной бронхоскопии. При рентген-синдроме ПОЛ наличие признаков центрального рака не является редкой находкой: в исследовании Харченко В. П. и соавт. (2009г) на выборке 462 пациента прямые и косвенные признаки опухолевого поражения бронхов, не представляющие трудности для выполнения биопсии, при бронхоскопии были отмечены в 24,9% и 8,9% наблюдениях, соответственно [41]; в исследовании Gasparini S. и соавт. (1995г) ($n = 1027$), независимо от нозологии, эндоскопически видимые признаки опухоли были выявлены в 12,6% наблюдений [92]; в исследовании Oki M. (2008г) ($n = 102$) при использовании ультратонких бронхоскопов диаметром 3,5 мм в 14% были визуализированы признаки опухоли [154].

В результате анализа основных клинико-anamnestических характеристик пациентов и рентгенологических параметров ПОЛ было установлено, что для пациентов с ПОЛ злокачественного генеза, по сравнению с ПОЛ микобактериальной этиологии, были характерны: 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%, $p = 0,024$), сопоставимо частая локализация ПОЛ в верхних долях легких (62% и 68%, $p > 0,05$). Среди пациентов со злокачественными ПОЛ по сравнению со всеми ПОЛ доброкачественного генеза наблюдалась тенденция к увеличению частоты сопутствующей патологии в виде ХОБЛ (18% против 7%, $p = 0,063$) и злокачественного заболевания легочной и внелегочной локализации в анамнезе (16% против 5%, $p = 0,052$).

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%, что соответствует общемировым данным по эффективности в диагностике ПОЛ: в мета-анализе Nadig T.R. на 126 исследованиях, включавших суммарно 16389 ПОЛ, кумулятивная диагностическая эффективность *навигационной* бронхоскопии составила 69,4%, варьируя от 40% до 96,8% в зависимости от множества факторов [149].

Эндоскопические методы биопсий при дифференциальной диагностике ПОЛ различного генеза по результатам проведенного исследования продемонстрировали различную эффективность, возрастающую по мере инвазивности: БАЛ - 17,7%, браш-биопсия – 40%, ТББЛ – 62,7%, ТБКБ – 71,4%. Суммарная информативность цитоморфологического исследования материала биопсий - 58,8%, при этом биопсии с получением гистологического материала

(ТББЛ и ТБКБ) показали достоверно более высокую эффективность, по сравнению с биопсиями с получением только цитологического материала (БАЛ, браш-биопсия, мазки-отпечатки ТББЛ) – 65,3% против 48,9%, соответственно ($p = 0,036$), что соответствует данным на большой когорте в исследовании Gasparini S. и соавт. (1995) [92].

В диагностике злокачественных образований наибольшую чувствительность продемонстрировала ТБКБ – 72,7%, что сопоставимо с современными мировыми данными [93, 179, 193]. Отмечена тенденция к закономерному снижению чувствительности по мере уменьшения инвазивности методов биопсий при ЗНО: чувствительность ТББЛ составила 60,7%, браш-биопсии - 52,2%, БАЛ - 44,8%. Стоит отметить, что по данным литературы чувствительность БАЛ в диагностике ПОЛ злокачественного генеза значительно варьирует от 7% до 68,6% [72, 169, 187, 209], что может объясняться гетерогенностью выборок исследований и различным профилем клиник, в которых выполнялась диагностика ПОЛ. Чувствительность БАЛ в диагностике ПОЛ злокачественного генеза по результатам нашего исследования свидетельствует в пользу включения БАЛ в спектр методов биопсий при навигационной бронхоскопии, что практически в половине случаев позволит обеспечить безопасную цитологическую верификацию злокачественного образования легкого.

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% ($p = 0,383$), ЛЮМ – только в 8,0% ($p = 0,004$). Наибольшую чувствительность среди методов бронхологической верификации туберкулеза и микобактериоза показал БАЛ – 60%, что практически не уступает результатам исследования Zou X. и соавт., продемонстрировавшего эффективность БАЛ в 66,7% в диагностике активного туберкулеза, манифестированного ПОЛ [215].

Для решения задачи 2 проведен анализ эффективности различных методов биопсий, роли цитологического, морфологического, исследования материала

бронхобиопсий, сравнительный анализ эффективности двух вариантов навигационной бронхоскопии, а именно изолированного применения ВБ и комбинации ВБ+рЭБУС. Суммарная эффективность биопсий при использовании в качестве метода навигации только ВБ (группа I) достигла 61,7%, комбинации ВБ и рЭБУС (группа II) - 72,5%, без статистически значимой разницы ($p = 0,253$).

В научной литературе данные по эффективности навигационной бронхоскопии исключительно с ВБ носят крайне ограниченный характер, репортируемая эффективность составляет 72,4% (55,1% - 89,7%) [149]. Кроме того, исследования по оценке навигационной бронхоскопии с ВБ проводились с использованием автоматизированных систем для планирования и навигации – LungPoint и DirectPath (ранее Vf-NAAVI). В единичных публикациях с малым объемом выборок отмечена возможность использования программного обеспечения Osirix или Horos в качестве навигационного метода при ПОЛ [174, 173, 170, 146]. Таким образом, полученные в нашем исследовании данные являются уникальными, поскольку впервые на репрезентативной выборке была оценена возможность применения ВБ в «ручном» режиме с использованием ПО Osirix/Horos при ПОЛ и ее эффективность на достаточной выборке пациентов.

Эффективность навигационной бронхоскопии с комбинацией ВБ+рЭБУС по данным зарубежных исследований составляет 76,4% (72,7% - 80,1%) [65, 74, 81, 115, 149], при этом эффективность навигационной бронхоскопии только с рЭБУС по данным крупных мета-анализов достигает 70,6% - 73,4 % [54, 188]. Таким образом, полученные результаты в нашем исследовании в отношении эффективности комбинированного применения ВБ и рЭБУС практически не уступают результатам зарубежных авторов.

Проведена сравнительная оценка эффективности биопсий в группах навигации в зависимости от вида лабораторного исследования материала различных модальностей биопсий. Установлено, что, независимо от метода навигации, биопсии по данным различных исследований обладали сопоставимой эффективностью:

- 1) цитологическое исследование жБАЛ - 18,6% и 16,7%, соответственно, ($p = 0,815$);
- 2) цитологическое исследование материала, полученного при браш-биопсии - 29,4% и 45,5%, соответственно, ($p = 0,273$);
- 3) гистологическое исследование щипцовых биоптатов (ТББЛ) - 63,6% и 62,2%, соответственно ($p = 0,910$);
- 4) гистологическое исследование криобиоптатов (ТБКБ) - 66,7% и 77,8%, соответственно ($p = 0,577$).

Наибольшую информативность при использовании в качестве метода навигации ВБ продемонстрировали биопсийные методики с получением материала для гистологического исследования (ТББЛ и ТБКБ), обеспечивая эффективность 64,5%, тогда как эффективность цитологических методов исследования была статистически значимо ниже и достигала только 34,7% ($p = 0,01$).

При комбинировании ВБ с рЭБУС цитологическое и гистологическое исследование материала биопсий имели сопоставимую диагностическую эффективность - 62,5% и 65,9%, соответственно ($p > 0,05$),

Информативность цитологического исследования материала бронхобиопсий, полученного в группе комбинации ВБ и рЭБУС была достоверно выше, по сравнению с группой ВБ - 62,5% против 34,7% ($p = 0,008$), что может объясняться получением большего количества клеток из очага поражения после инвазии мини-зондом ввиду механического разрушения структуры тканей образования при вращении датчика в диапазоне 360 градусов [47].

При диагностике злокачественных новообразований суммарная диагностическая эффективность была выше в группе II, по сравнению с группой I: 87,5% против 61,5 %, соответственно ($p = 0,068$). При ЗНО информативность цитологического исследования бронхобиопсий, полученных при использовании комбинации ВБ и рЭБУС (группа II) достоверно превышала таковую при использовании только ВБ (группа I): 87,0% против 53,8%, соответственно ($p = 0,028$). Диагностическая эффективность гистологического исследования в группах

была сопоставима: 80% в группе I и 65,2% в группе II, без статистически значимой разницы ($p = 0,396$).

В этиологической верификации туберкулеза и микобактериоза легких (ПЦР, ВАСТЕС и ЛЮМ) возбудитель выявлен в материале бронхобиопсий хотя бы одним из методов с сопоставимой частотой в группах ВБ и ВБ+рЭБУС: в 61,1% и 57,1%, соответственно, ($p = 0,786$). Полученные данные соответствуют тенденциям диагностики образований микобактериальной этиологии, наблюдаемым в других исследованиях: в работе Zou X. и соавт. (2022г) эффективность бронхоскопической диагностики с навигацией рЭБУС при ПОЛ туберкулезного генеза составила 66,7%, при этом авторы отметили высокую точность БАЛ - 95,6% [215]; в исследовании Шабалиной И. Ю. (2023г) эффективность верификации ПОЛ туберкулезного генеза составила 65,8%, микобактериоза легких – 61,9% [47].

Проведенный анализ позволил установить, что навигационная бронхоскопия обладает высоким профилем безопасности. Реакций на местные анестетики, ларинго- или бронхоспазма, гипоксемии, пневмоторакса не было зафиксировано ни в одном клиническом случае.

Виртуальная бронхоскопия, будучи неинвазивным методом навигации, прямого влияния на развитие любых осложнений, в том числе кровотечения, не оказывала.

Частота постбиопсийных кровотечений у пациентов когорты навигационных бронхоскопий составила суммарно 10,2% (10/98), в ряде наблюдений могло наблюдаться кровотечение после нескольких видов биопсий у одного пациента. В большинстве исследований репортируемая частота кровотечений несколько ниже, по данным мета-анализа Lee J. и соавт. (2023) частота кровотечений при навигационной бронхоскопии варьирует от 0 до 8,12%, однако, оценка выраженности кровотечений в исследованиях носит преимущественно субъективный характер без использования валидирующих шкал [133].

В нашем исследовании оценка выраженности кровотечения проводилась по стандартизированной шкале Nashville [89], которая в соответствии с четкими критериями позволяет оценить степень кровотечения, возникшего в результате

трансбронхиальной биопсии, от 1 до 4. Данная шкала является уникальной, поскольку позволяет объективно оценить степень кровотечения в зависимости от требуемых методов гемостаза. К клинически значимым относятся кровотечения 3 – 4 степени, в то время как 1 – 2 степень – минимальные и незначительные.

Частота развития кровотечений и их тяжесть в нашем исследовании возрастала по мере увеличения инвазивности биопсий: при браш-биопсии частота кровотечения составила 6% (2 степень), при ТББЛ - 8,5% (2 степень), при ТБКБ - 19% (2 и 3 степень). Значимые кровотечения (3 степень по шкале Nashville) были отмечены только после выполнения ТБКБ в двух случаях, таким образом, общая доля клинически значимых кровотечений не превышала 2%.

Для решения задачи 3 проведен анализ эффективности навигационной бронхоскопии в верификации периферических образований легких в зависимости от ряда факторов, которые были разделены на группы: 1) клиничко-анамнестические данные пациентов; 2) рентгенологические характеристики ПОЛ; 3) параметры выполненной бронхоскопии.

1) 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.

2) Установлены рентгенологические характеристики образований, повлиявшие на эффективность навигационной бронхоскопии: размер ПОЛ, наличие по данным КТ ОГК дренирующего бронха, плотность ПОЛ по степени поглощения луча, удаленность образования от корня легкого.

Проведен анализ эффективности навигационных бронхобиопсий в зависимости от рентгенологических характеристик ПОЛ как в общей когорте пациентов, которым была выполнена навигационная бронхоскопия ($n = 98$), так в группах навигации ($n_I = 47$, $n_{II} = 51$).

Локализация

В некоторых исследованиях авторами сообщается о влиянии на эффективность *локализации ПОЛ по долям легких*. При локализации в средней доле и в верхней доле правого легкого эффективность по данным Asano F. и соавт. (2013)

составляет 80,0 - 81,3% против 51,2 - 64% при других локализациях [64]. Напротив, согласно мета-анализу Lee J. и соавт. (2023), включавшем 31 исследование, на выборке 2048+1911 пациентов влияние долевого локализации образований на эффективность их верификации не установлено: так, верхнедолевая локализация справа сопровождалась информативностью 71%, другая локализация - 76% [133].

В нашем исследовании эффективность бронхобиопсий при различной долевого локализации ПОЛ составила от 57,1% до 75%, при этом зависимость информативности навигационной бронхоскопии от долевого локализации не установлена ($p > 0,05$).

Помимо этого, в ряде исследований установлена зависимость эффективности бронхобиопсий от *локализации периферических образований по третям легких*. Вааклини W. A. и соавт. (2000) продемонстрировали, что по мере удаления от внутренней трети легкого к средней и наружной зоне (плащевой) эффективность составила 82%, 61%, и 53% ($p = 0,05$) [67]; Asano F. и соавт. (2013) сообщали при подобной локализации ПОЛ об эффективности 76,9%, 71,4% и 64,7% соответственно [64].

По результатам, выполненного нами исследования в общей когорте эффективность верификации ПОЛ внутренней (прикорневой) локализации достигла 90,9%, при локализации ПОЛ в средней трети отмечалась тенденция к снижению эффективности до 67,9% ($p = 0,093$), в то время как при наружной локализации эффективность значимо снижалась до 58,8% ($p = 0,034$).

Тем не менее, в научной литературе отсутствуют четкие рентгенологические критерии, определяющие границы между третями легких, следовательно, в большей степени деление по третям легких носит субъективный характер.

Для объективизации влияния данного параметра на диагностическую эффективность в рамках нашего исследования были определены измеряемые на КТ ОГК параметры: *удаленность образования от корня легкого и удаленность от висцеральной плевры*. Не отмечено значимости различий в эффективности бронхоскопии при удаленности дистальной границы образования от висцеральной плевры на менее и более 10 мм - 75,6% (34/45) и 60,4% (32/53), соответственно ($p =$

0,108). 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 ($p=0,032$).

Размер

Во многих исследованиях эффективность бронхоскопии в диагностике ПОЛ оценивалась отдельно для образований, *размер* которых в наибольшем измерении не превышал 20 мм, и для образований большего диаметра. Репортируемая диагностическая эффективность варьирует от 66,7% (Eberhardt R. и соавт. (2007) [87]) до 82,6% (Kurimoto N. и соавт. (2004) [128]) при размере ПОЛ более 20 мм и от 35,7% (Оки М. и соавт. (2009) [155]) до 72,8% (Kurimoto N. и соавт. (2004) [128]) – при размере менее 20 мм; при этом практически всеми авторами сообщается о статистически достоверном влиянии размера ПОЛ на эффективность бронхобиопсий.

В представленном рандомизированном исследовании было установлено, что 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 применения ВБ при размере ПОЛ менее 20 мм эффективность составила 26,7%, в то время как при превышении порога в 20 мм она возростала втрое – до 78,1% ($p < 0,001$).

В группе комбинации ВБ и рЭБУС эффективность эндоскопической верификации ПОЛ при размере образований более 20мм достигла 80% (32/40), статистически значимо превышая таковую при образованиях размером ≤ 20 мм ($p = 0,023$).

Наличие дренирующего бронха

Известно, что наличие *дренирующего бронха*, определяемого на КТ ОГК, является важнейшим предиктором эффективности навигационной бронхоскопии. Большинство исследователей, занимавшихся бронхологической верификацией

ПОЛ, признано, что наличие на КТ ОГК дренирующего бронха сопровождается значимым повышением эффективности биопсий. По результатам мета-анализа Ali M. S. и соавт., проведенном на основании 23 исследований, суммарно включавшим 2199+971 образований, показано, что суммарная диагностическая эффективность бронхоскопии при наличии и отсутствии дренирующего бронха составила 74,1% и 49,6%, соответственно [55].

Наличие дренирующего бронха по результатам нашего исследования было ассоциировано со значимым ростом эффективности навигационной бронхоскопии в общей когорте, составляющей 80,3% против 33,3% при его отсутствии ($p < 0,001$).

При навигации 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 по классификации Tsuboi [192] образований по отношению к дренирующему бронху отмечалась тенденция к увеличению уровня эффективности, по сравнению с III+IV типом – 78,6% и 40%, соответственно ($p = 0,075$)

При комбинации ВБ и рЭБУС наличие дренирующего бронха на КТ ОГК сопровождалось статистически значимым ростом диагностической эффективности до 86,8% (33/38), чем при его отсутствии - 30,8% (4/13) ($p < 0,001$).

Плотность по степени поглощения рентгеновского луча

При частично солидном типе ПОЛ информативность биопсий в группе применения 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 может объясняться более высокой частотой злокачественных процессов при ПОЛ частично-солидного типа.

Предикторы эффективности при различной этиологии ПОЛ

Был проведен анализ ранее приведенных факторов, ассоциированных с информативностью навигационной бронхоскопии, в зависимости от этиологии ПОЛ.

При злокачественной этиологии процесса итоговая эффективность статистически значимо возрастала до 81,2% при размере образований более 20 мм,

по сравнению с диагностической эффективностью при размере образований менее или равном 20 мм, составившей 40% ($p = 0,046$). При частично-солидном типе злокачественных образований 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 уменьшению эффективности до 54 %, в сравнении с более проксимальной локализацией, обеспечившей эффективность 84,6 % ($p = 0,052$). В случае наличия дренирующего бронха информативность биопсий составила 83,9%, что значимо выше, чем при отсутствии дренирующего бронха – 33,3% ($p = 0,034$).

При *микобактериальной этиологии* ПОЛ эффективность биопсий в случае превышения размера образований более 20 мм составила 83,3%, что статистически значимо выше, чем при меньшем размере образований - 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 увеличению диагностической эффективности до 83,3% и 78,6% соответственно, в сравнении с 38,5% ($p = 0,023$) и 36,4% ($p = 0,033$), соответственно, при более периферической локализации ПОЛ. Наличие дренирующего бронха по данным КТ ОГК в 2,5 раза повышало эффективность выполняемых биопсий до 72,2%, при его отсутствии эффективность составила 28,6% ($p = 0,046$).

3) Технические аспекты бронхоскопии и применяемого метода навигации

Объем биопсий при навигационной бронхоскопии

Учитывая, что пациентам в исследовании выполнялись бронхоскопии с различным объемом биопсий, интересным являлся поиск наиболее оптимального комплекса биопсий. В общей выборке отмечена тенденция к увеличению эффективности навигационной бронхоскопии по мере увеличения объема биопсий: так при выполнении одного вида биопсии эффективность суммарно составила 60% (12/20), при комбинировании двух методов - 64,3% (27/42), трех методов – 70,9% (22/31), при выполнении максимального объема биопсий, включающем БАЛ+браш+ТББЛ+ТБКБ, - 100% (5/5). Различные комбинации биопсий в группах продемонстрировали сопоставимую эффективность, за исключением комплекса

БАЛ + браш + ТББЛ: в группе ВБ+рЭБУС, по сравнению с группой ВБ, отмечена значимо более высокая эффективность верификации диагноза при выполнении комплекса биопсий БАЛ + браш-биопсия + ТББЛ: 73,3% против 28,6%, соответственно ($p = 0,047$). Также в группе ВБ+рЭБУС, по сравнению с группой ВБ, установлена более высокая эффективность верификации диагноза по данным навигационной бронхоскопии при ограничении объема биопсий всего одним методом: 100% против 46,7%, соответственно ($p = 0,036$), что может быть свидетельством большей прецизионности биопсий при ультразвуковой разметке.

Метод навигации

Виртуальная бронхоскопия в качестве метода навигации обеспечила оптимальную эффективность бронхобиопсий, значимо не уступая таковой при рЭБУС.

В некоторых работах, посвященных применению ВБ в качестве метода навигации при диагностике ПОЛ, оценивался уровень достижимой при ВБ генерации бронхиального дерева [64, 85], однако, в рамках нашего исследования критерий генерации ТБД представлялся нелогичным, поскольку отмечалась гетерогенность в анализируемой выборке по локализации образований. 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 ветвлений бронхиального дерева (5 мм и менее до проксимального края образования) по данным ВБ достоверно ассоциировано с возрастанием диагностической эффективности навигационной бронхоскопии до 76,3% (45/59), по сравнению с таковой при меньшей детализации «маршрута» к образованию - 53,8% (21/39), $p = 0,021$. Дополнение «виртуальной» разметки методикой рЭБУС не приводило к дальнейшему возрастанию 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) ($p = 0,009$). В группе комбинации 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.

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

Для решения задачи 4 проведен анализ результатов морфологического исследования операционного материала, сопоставление их с результатами бронхобиопсий и рентгенологическими параметрами ПОЛ. Показано, что факторами, потенциально ассоциированными с низкой информативностью биопсий при навигационной бронхоскопии, являлись следующие рентгенологические, макро- и микроскопические характеристики ПОЛ, а также особенности проводимого эндоскопического исследования: малый размер образований (до 20 мм), отсутствие дренирующего бронха на КТ ОГК, удаленность от корня легкого более 40 мм, перибронхиальное расположение образования без сообщения с просветом бронха (III тип по E. Tsuboi), наличие фиброзной капсулы, склероз окружающей образование легочной паренхимы, ригидность тканей при проведении биопсий с получением скудного материала.

Дополнительно в результате рентгеноанатомического сопоставления были определены факторы, ассоциированные с недостаточной информативностью навигационной бронхоскопии при ПОЛ туберкулезного генеза: отсутствие очагов отсева, отсутствие расплавления казеозного некроза, незначительная/умеренная активность специфического воспаления при туберкулемах. Полученные данные представляют исключительную новизну, поскольку для образований

туберкулезного генеза (туберкулем) впервые проведен подобный анализ рентгенологических характеристик в соотношении с данными исследований материала бронхобиопсий и морфологическими параметрами ПОЛ по результатам исследования операционного материала у больных с хирургическими вмешательствами. Результаты схожего анализа лимитированы единственным исследованием 1967 года – в эру «до гибкой бронхоскопии», и только для злокачественных образований [192].

В результате проведенного рандомизированного исследования по сравнительной эффективности бронхобиопсий с навигацией ВБ и рЭБУС у пациентов с ПОЛ был разработан научно-обоснованный алгоритм дифференциальной диагностики ПОЛ, представленный на рисунках А.1 и Б.1.

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. Патогномичными 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 бронхобиопсий 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 трансbronхиальной 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+rЭБУС 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 rЭБУС (93,3% против 58,3% и 22,2%, соответственно, при прилежащем положении и отсутствии визуализации, $p = 0,006$ и $p < 0,001$); конкордантность данных ВБ с УЗ-разметкой при rЭБУС (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 трансbronхиальная 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБШС – антибактериальные препараты широкого спектра

АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

ВАТС – видеоассистированная торакоскопия

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВБ – виртуальная бронхоскопия

ВБН – виртуальная бронхоскопическая навигация

ВП – внебольничная пневмония

ВЧ – высокочастотная

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

жБАЛ – жидкость бронхоальвеолярного лаважа

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ЗНО – злокачественное новообразование

ИВ – интенсивность воспаления

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

КТ ВР – компьютерная томография высокого разрешения

КУМ – кислотоустойчивые микобактерии

ЛЧ – лекарственная чувствительность

ЛЮМ -люминесцентная микроскопия

МБТ – микобактерии туберкулеза

МРЛ – мелкоклеточный рак легкого

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

НТМ – нетуберкулезный микобактериоз легких

НТМБ – нетуберкулезные микобактерии

ОГК – органы грудной клетки

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха на первую секунду

ПОЛ – периферические образования легких

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография

рЭБУС – радиальная эндобронхиальная ультрасонография

СД – сахарный диабет

СЛУ – солитарный легочный узел

ТБ – туберкулез легких

ТБД – трахеобронхиальное дерево

ТББЛ – трансbronхиальная биопсия легкого

ТБКБ – трансbronхиальная криобиопсия легкого

ТВА – тотальная внутривенная анестезия

ТТИП - трансторакальная игловая пункция

УЗ – ультразвуковой

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легкого

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

АССР – American College of Chest Physicians (Американская коллегия пульмонологов)

ATS – American Thoracic Society (Американское торакальное общество)

BTS – British Thoracic Society (Британское торакальное общество)

DICOM – медицинский отраслевой стандарт создания, хранения передачи и визуализации цифровых медицинских изображений

NCCN – National Comprehensive Cancer Network (Национальная онкологическая сеть в США)

rEBUS – radial endobronchial ultrasonography (радиальная эндобронхиальная ультрасонография)

ROSE – Rapid on-site evaluation (срочное цитологическое исследование в операционной сразу после взятия биопсии)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авербах, М.М. Туберкуломы легкого / М.М. Авербах. – М. : Медицина, 1969. – 334 с.
2. Анистратов, П.А. Опыт применения видеоторакоскопии (ВТС) в торакальной онкологии для диагностики и лечения малых новообразований легкого / П.А. Анистратов, Ю.Н. Лазутин, Г.З. Сергостьянц [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2014. – № 3(10). – С. 18-21.
3. Асанов, Р.Б. Диагностика и дифференциальная диагностика деструктивного туберкулеза легких в условиях противотуберкулезного учреждения: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 3.1.26; 3.1.25 / Асанов Руслан Баймуратович; [Место защиты: Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза]. – Москва, 2021. – 27 с.
4. Багиров, М.А. Показания к хирургическому лечению туберкулем легких в современных условиях / М.А. Багиров, Л.Н. Лепеха, С.С. Садовникова [и др.] // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2018. – № 2. – С. 43-48.
5. Вакурова, Е.С. Эндобронхиальная ультрасонография в диагностике периферических новообразований легких / Е.С. Вакурова, Г.В. Унгиадзе, О.В. Чистякова [и др.] // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). – 2016. – № 5(26). – С. 17-20.
6. Василашко, В.И. Современные возможности дифференциальной диагностики периферического рака легкого / В.И. Василашко, Ю.А. Аблицов, А.Ю. Аблицов [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 10-14.
7. Гомболевский, В.А. Основные достижения низкодозной компьютерной томографии в скрининге рака легкого / В.А. Гомболевский, В.Ю. Чернина, И.А. Блохин [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 61-70.
8. Давыдов, М.И. Рак легкого / М.И. Давыдов, Б.Е. Полоцкий. – М. : Радикс, 1994. – 206 с.

9. Данилевская, О.В. Криотехнологии в эндоскопической диагностике и лечении заболеваний дыхательных путей. Что нужно, чтобы начать? / О.В. Данилевская, А.В. Аверьянов, А.Л. Черняев [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2021. – № 6 (27). – С. 23-29.
10. Дробязгин, Е.А. Трансторакальная пункционная биопсия в диагностике очаговых образований лёгких / Е.А. Дробязгин, А.С. Кудрявцев, Ю.В. Чикинев [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2016. – Т. 175, № 5. – С. 32-35.
11. Есаков, Ю.С. Клиническая эффективность трансторакальной биопсии периферических новообразований легких под контролем МСКТ / Ю.С. Есаков, И.В. Шрайнер, Е.И. Кирпичникова [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 5. – С. 34-42.
12. Киреев, А.А. Современные цитоморфологические классификации доброкачественных и опухолевых поражений легких / А.А. Киреев // Лабораторная служба. – 2023. – № 1(12). – С. 14-20.
13. Клименко, В.Н. Видеоторакоскопия в диагностике и лечении одиночных округлых образований легкого / В.Н. Клименко, А.С. Барчук, В.Г. Лемехов // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52, № 3. – С. 349-352.
14. Коржева, И.Ю. Комплексная рентгено-эндоскопическая диагностика периферических образований легких / И.Ю. Коржева, Н.Е. Чернеховская, В.В. Степанова [и др.] // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2020. – Т. 1, № 4. – С. 16-22.
15. Королев, В.Н. Возможности эндобронхиальной ультрасонографии с использованием тубуса-проводника для верификации периферических поражений легких / В.Н. Королев, А.В. Важенин, А.Ю. Кинзерский [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2012. – Т. 13, № 1(69). – С. 27-30.
16. Котив, Б.Н. Видеоторакоскопия в дифференциальной диагностике и лечении периферических образований легких / Б.Н. Котив, А.П. Чуприна, Д.А. Ясюченя [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 18-21.

17. Котляров, П.М. Виртуальная бронхоскопия в диагностике заболеваний легких и трахеобронхиальной системы (обзор литературы) / П.М. Котляров, В.И. Овчинников, Н.И. Сергеев // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2017. – Т. 17, № 1. – С. 4.
18. Кулаев, К.И. Многолетний опыт применения эндоскопического ультразвука периферических новообразований легких (EBUS) / К.И. Кулаев, А.В. Важенин, К.С. Зуйков [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5, № S2. – С. 233.
19. Лактионов, К.К. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Клинические рекомендации / К.К. Лактионов, Е.В. Артамонова, Т.Н. Борисова [и др.] // Современная онкология. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 369-402.
20. Ловачева, О.В. Бронхоальвеолярный лаваж в диагностике и оценке эффективности лечения у больных туберкулезом легких: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.00.26 / Ловачева Ольга Викторовна [Место защиты: Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза]. – Москва, 1993. – 33 с.
21. Лукомский, Г.И. Бронхология / Г.И. Лукомский, М.Л. Шулутко, М.Г. Виннер, А.С. Сметенев. – М. : Медицина, 1973. – 359 с.
22. Лукомский, Г.И. Бронхопульмонология / Г.И. Лукомский, М.Л. Шулутко, М.Г. Виннер, А.А. Овчинников. – М. : Медицина, 1982. – 400 с.
23. Морозов, С.П. Московский скрининг: скрининг рака легкого с помощью низкодозовой компьютерной томографии / С.П. Морозов, Е.С. Кузьмина, Н.Н. Ветшева [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2019. – № 27. – С. 630-636.
24. Муравьев, В.Ю. Опыт применения сочетанного метода рентген-ассистированной бронхоскопии для морфологической верификации периферического рака легких / В.Ю. Муравьев, А.И. Иванов, А.П. Максимов [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2017. – № 5(32). – С. 51-56.
25. Мурзин, Я.Ю. Роль трансторакальной пункции в дифференциальной диагностике очаговых образований легких / Я.Ю. Мурзин, Н.В. Черниченко, Н.Ю.

- Яровая [и др.] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2012. – № 12(3). – С. 2.
26. Патент № 2719666 С1 Российская Федерация. Способ диагностики периферических новообразований легких с эндосонографическим контролем положения эндоскопического инструмента в патологическом очаге / Е.А. Пушкарев, А.В. Важенин, К.И. Кулаев, К.С. Зуйков, И.М. Юсупов, И.А. Попова. – № 2019118726; заявл. 17.06.2019; опубл. 21.04.2020.
27. Перельман, М.И. Фтизиатрия. Национальное руководство / М.И.Перельман. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 506 с.
28. Пикин, О.В. Возможности видеоторакоскопии в диагностике и лечении злокачественных опухолей внутригрудной локализации / О.В. Пикин, В.В. Соколов, Е.В. Филоненко [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2010. – № 1. – С. 13-21.
29. Пилькевич, Д.Н. Опыт применения видеоторакоскопических атипичных резекций легкого при очаговых образованиях / Д.Н. Пилькевич, М.А. Чекакина, С.С. Ануфриева // РМЖ. – 2023. – № 1. – С. 18-21.
30. Пушкарев, Е.А. Эффективность модифицированной методики биопсии при эндобронхиальном ультразвуковом исследовании (EBUS) в диагностике периферических новообразований легких: результаты клинического исследования / Е.А. Пушкарев, А.В. Важенин, К.И. Кулаев [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2022. – Т. 21, № 6. – С. 19-25.
31. Самородов, Н.А. Применение видеоассистированных торакоскопических резекций легкого для дифференциальной диагностики заболеваний легких / Н.А. Самородов, Ж.Х. Сабанчиева, И.В. Васильев // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 16-20.
32. Сапин, М.Р. Анатомия человека : учебник : [в 2 томах] / М.Р. Сапин, Д.Б. Никитюк, В.Н. Николенко, С.В. Клочкова; под ред. М.Р. Сапина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – Т. II. – 464 с.
33. Сивокозов, И.В. Эффективность эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике периферических образований легких / И.В. Сивокозов, А.А. Зайцев,

- А.В. Фокин [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2013. – № 2. – С. 16-20.
34. Сметанина, Е.А. Особенности рентгенологической характеристики клинических форм туберкулеза / Е.А. Сметанина, А.Г. Сметанин, В.А. Стаханов [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2016. – № 22(4). – С. 198-202.
35. Трахтенберг, А.Х. Клиническая онкопульмонология / А.Х. Трахтенберг, В.И. Чиссов. – М. : ГЭОТАР Медицина, 2000. – 599 с.
36. Труфанов, Г.Е. Лучевая диагностика : учебник / Г. Е. Труфанов и др. ; под ред. Г. Е. Труфанова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 496 с.
37. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации / Под ред. И.А. Васильевой, Г.С. Баласанянц, С.Е. Борисова [и др.]. – Москва, 2021. – 135 с.
38. Тюлькова, Т.Е. Диагностика туберкулеза легких при недоказанном бактериовыделении (обзор литературы) / Т.Е. Тюлькова, Т.К. Луговкина, Д.М. Кутузова [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – № 6(7). – С. 387-392.
39. Тюрин, И.Е. Словарь терминов в торакальной визуализации / Тюрин И.Е., Авдеев С.Н., Гаврилов П.В. [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2023. – № 104(5). – С. 292-332.
40. Филиппов, В.П. Бронхоальвеолярный лаваж при диффузных поражениях легких / В.П. Филиппов. – М. : Медицина, 2006. – 79 с.
41. Харченко, В.П. Алгоритм инструментальной диагностики злокачественных новообразований легких / В.П. Харченко, Н.В. Черниченко, А.А. Гваришвили [и др.] // Вопросы онкологии. – 2009. – Т. 55, № 4. – С. 459-462.
42. Холодок, О.А. Морфологические аспекты активности туберкулом легкого / О.А. Холодок, М.И. Черемкин // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2013. – № 49. – С. 51-54.
43. Черниченко Н.В. КТ-навигация как залог успеха бронхобиопсии при периферических образованиях в легких / Н.В. Черниченко, И.Д. Лагкуева, И.О. Сусарев [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2024. – Т. 105, № 1. – С. 29-36.

44. Черноусов, А.Ф. Диагностика и лечение периферических образований легких малого размера / А.Ф. Черноусов, Ю.В. Павлов, А.Ю. Павлов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2010. – № 6. – С. 61-69.
45. 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.
46. Чесалина, Я.О. Навигационная бронхоскопия с трансbronхиальной 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.
47. Шабалина, И.Ю. Эффективность применения эндосонографических и эндоскопических методов в диагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза легких: диссертация ... доктора медицинских наук: 3.1.29, 3.1.26. / Шабалина Ирина Юрьевна; [Место защиты: Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза]. – Москва, 2023. – 297 с.
48. Шабалина, И.Ю. Радиальная эндобронхиальная ультрасонография в комбинации с эндоскопической трансbronхиальной криобиопсией в дифференциальной диагностике инфильтрата в легком / И.Ю. Шабалина, А.М. Тихонов, С.В. Шишова [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – № 7. – С. 84-89.
49. Яковлев, В.Н. Диагностика полостных образований в легких / В.Н. Яковлев, Ж.В. Шейх, А.В. Араблинский [и др.] // Клиническая медицина. – 2012. – № 90(7). – С. 59-62.
50. Ясногородский, О.О. Синдром внутрилегочного полостного образования / О.О. Ясногородский, М.В. Талдыкин, А.С. Качикин [и др.] // РМЖ. – 2014. – № 30. – С. 21-24.
51. Abe, M. Solitary Pulmonary Nodule Due to *Mycobacterium kansasii* / M. Abe, Y. Kobashi, K. Mouri [et al.] // Internal Medicine. – 2011. – Vol. 7(50). – P. 775-778.

52. Adams, S.J. Lung cancer screening / S.J. Adams, E. Stone, D.R. Baldwin // *Lancet* (London, England). – 2023. – Vol. 10374(401). – P. 390-408.
53. Alam El, R. Rate of benign nodule resection in a lung cancer screening program / R. Alam El, S.C. Byrne, M.M. Hammer // *Clinical Imaging*. – 2023. – Vol. 104. – P. 109984.
54. Ali, M.S. Radial endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: A systematic review and meta-analysis / M.S. Ali, W. Trick, B.I. Mba [et al.] // *Respirology*. – 2017. – Vol. 22(3). – P. 443-453.
55. Ali, M.S. Computed Tomography Bronchus Sign and the Diagnostic Yield of Guided Bronchoscopy for Peripheral Pulmonary Lesions. A Systematic Review and Meta-Analysis / M.S. Ali, J. Sethi, A. Taneja [et al.] // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2018. – Vol. 8(15). – P. 978-987.
56. Aliannejad, R. Comment on “Comparison of virtual bronchoscopy to fiber-optic bronchoscopy for assessment of inhalation injury severity” / R. Aliannejad // *Burns*. – 2015. – Vol. 7(41). – P. 1613-1615.
57. Altman, D.G. Statistics Notes: Diagnostic tests 1: sensitivity and specificity / D.G. Altman, J.M. Bland // *BMJ*. – 1994. – Vol. 6943(308). – P. 1552-1552.
58. Altman, D.G. Statistics Notes: Diagnostic tests 2: predictive values / D.G. Altman, J.M. Bland // *BMJ*. – 1994. – Vol. 6947(309). – P. 102-102.
59. Anantham, D. Endobronchial ultrasound / D. Anantham, M. Siyue Koh, A. Ernst // *Respiratory Medicine*. – 2009. – Vol. 10(103). – P. 1406-1414.
60. Andreu, J. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis / J. Andreu, J. Cáceres, E. Pallisa [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2004. – Vol. 2(51). – P. 139-149.
61. Apperley, S. Region specific lung nodule management practice guideline / S. Apperley, S. Lam // *Journal of thoracic disease*. – 2016. – Vol. 9(8). – P. 2319-2323.
62. Archer, J.M. Surgical Resection of Benign Nodules in Lung Cancer Screening: Incidence and Features / J.M. Archer, D.P. Mendoza, Y.P. Hung [et al.] // *JTO Clinical and Research Reports*. – 2023. – Vol. 12(4). – P. 100605.

63. Asano, F.A Virtual Bronchoscopic Navigation System for Pulmonary Peripheral Lesions / F. Asano, Y. Matsuno, N. Shinagawa [et al.] // *Chest*. – 2006. – Vol. 2(130). – P. 559-566.
64. Asano, F. Virtual bronchoscopic navigation combined with ultrathin bronchoscopy. A randomized clinical trial / F. Asano, N. Shinagawa, T. Ishida [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2013. – Vol. 3(188). – P. 327-33.
65. Asano, F. Virtual bronchoscopic navigation without X-ray fluoroscopy to diagnose peripheral pulmonary lesions: a randomized trial / F. Asano, T. Ishida, N. Shinagawa [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2017. – Vol. 1(17). – P. 184.
66. Asano, F. Virtual bronchoscopic navigation for peripheral pulmonary lesions / F. Asano, R. Eberhardt, F.J. Herth // *Respiration; international review of thoracic diseases*. – 2014. – Vol. 5(88). – P. 430-40.
67. Baaklini, W.A. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules / W.A. Baaklini, M.A. Reinoso, A.B. Gorin [et al.] // *Chest*. – 2000. – Vol. 117(4). – P. 1049-1054.
68. Baldwin, D.R. Pulmonary nodules again? The 2015 British Thoracic Society guidelines on the investigation and management of pulmonary nodules / D.R. Baldwin, M.E. Callister, R. Graham [et al.] // *Clinical Radiology*. – 2016. – Vol. 1(71). – P. 18-22.
69. Baldwin, D.R. The British Thoracic Society guidelines on the investigation and management of pulmonary nodules / D.R. Baldwin, M.E. Callister // *Thorax*. – 2015. – Vol. 8(70). – P. 794-798.
70. Bauer, T.L. Virtual Bronchoscopy: Clinical Applications and Limitations / T.L. Bauer, K.V. Steiner // *Surgical Oncology Clinics of North America*. – 2007. – Vol. 2(16). – P. 323-328.
71. Becker, H.D. Endobronchialer Ultraschall - Eine neue Perspektive in der Bronchologie [Endobronchial ultrasound - A new perspective in bronchology] / H.D. Becker // *Ultraschall. Med*. – 1996. – Vol. 03(17). – P. 106-112.

72. Bezel, P. Diagnostic Value of Bronchoalveolar Lavage for Diagnosis of Suspected Peripheral Lung Cancer / P. Bezel, V. Tischler, C. Robinson [et al.] // *Clinical Lung Cancer*. – 2016. – Vol. 5(17). – P. e151-e156.
73. Binesh, F. Comparative Assessment of the Diagnostic Value of Transbronchial Lung Biopsy and Bronchoalveolar Lavage Fluid Cytology in Lung Cancer / F. Binesh, A. Pirdehghan, M.R. Mirjalili [et al.] // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2015. – Vol. 1(16). – P. 201-204.
74. Bo, L. Diagnosing a solitary pulmonary nodule using multiple bronchoscopic guided technologies: A prospective randomized study / L. Bo, C. Li, L. Pan [et al.] // *Lung Cancer*. – 2019. – Vol. 129. – P. 48-54.
75. Callister, M.E.J. How should pulmonary nodules be optimally investigated and managed? / M.E.J. Callister, D.R. Baldwin // *Lung Cancer*. – 2016. – Vol. 91. – P. 48-55.
76. Carvalho, A.S. Bronchoalveolar Lavage Proteomics in Patients with Suspected Lung Cancer / A.S. Carvalho, C.M. Cuco, C. Lavareda [et al.] // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 1(7). – P. 42190.
77. Chan, A. Radial endobronchial ultrasound in diagnosing peripheral lung lesions in a high tuberculosis setting / A. Chan, A. Devanand, S.Y. Low [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2015. – Vol. 1(15). – P. 90.
78. Chao, T.Y. Endobronchial Ultrasonography-Guided Transbronchial Needle Aspiration Increases the Diagnostic Yield of Peripheral Pulmonary Lesions / T.Y. Chao, M.T. Chien, C.H. Lie [et al.] // *Chest*. – 2009. – Vol. 1(136). – P. 229-236.
79. Chen, A. Radial Probe Endobronchial Ultrasound for Peripheral Pulmonary Lesions. A 5-Year Institutional Experience / A. Chen, P. Chenna, A. Loiselle [et al.] // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2014. – Vol. 4(11). – P. 578-582.
80. Chen, C.C. Evaluation of the diagnostic accuracy of bronchial brushing cytology in lung cancer: A meta-analysis / C.C. Chen, C.H. Bai, K.Y. Lee [et al.] // *Cancer Cytopathology*. – 2021. – Vol. 9(129). – P. 739-749.
81. Chen, Z.B. [A study of the diagnostic value of endobronchial ultrasound guide sheath transbronchial lung biopsy combined with virtual bronchoscopic navigation in peripheral pulmonary lesions] / Z.B. Chen, Y.P. Jin, Y.M. Yu [et al.] // *Zhonghua jie he*

he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases. – 2016. – Vol. 7(39). – P. 509-13.

82. Choi, J.A. CT bronchus sign in malignant solitary pulmonary lesions: value in the prediction of cell type / J.A. Choi, J.H. Kim, K.T. Hong [et al.] // *European Radiology*. – 2000. – Vol. 8 (10). – P. 1304-1309.

83. Decaluwe, H. Major intraoperative complications during video-assisted thoracoscopic anatomical lung resections: an intention-to-treat analysis / H. Decaluwe, R.H. Petersen, H. Hansen [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2015. – Vol. 4(48). – P. 588-599.

84. Deppen, S.A. Cost-Effectiveness of Initial Diagnostic Strategies for Pulmonary Nodules Presenting to Thoracic Surgeons / S.A. Deppen, W.T. Davis, E.A. Green [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2014. – Vol. 4(98). – P. 1214-1222.

85. Diez-Ferrer, M. Ultrathin Bronchoscopy with and without Virtual Bronchoscopic Navigation: Influence of Segmentation on Diagnostic Yield / M. Diez-Ferrer, A. Morales, C. Tebé [et al.] // *Respiration*. – 2019. – Vol. 3(97). – P. 252-258.

86. Dolina, M.Y. Interbronchoscopist Variability in Endobronchial Path Selection / M.Y. Dolina, D.C. Cornish, S.A. Merritt [et al.] // *Chest*. – 2008. – Vol. 4(133). – P. 897-905.

87. Eberhardt, R. Multimodality Bronchoscopic Diagnosis of Peripheral Lung Lesions / R. Eberhardt, D. Anantham, A. Ernst [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2007. – Vol. 1(176). – P. 36-41.

88. Eberhardt, R. LungPoint – A New Approach to Peripheral Lesions / R. Eberhardt, N. Kahn, D. Gompelmann [et al.] // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2010. – Vol. 10(5). – P. 1559-1563.

89. Folch, E.E. Standardized Definitions of Bleeding After Transbronchial Lung Biopsy: A Delphi Consensus Statement from the Nashville Working Group / E.E. Folch, A.K. Mahajan, C.L. Oberg [et al.] // *Chest*. – 2020. – Vol. 1(158). – P. 393-400.

90. Franzen, D. Ultrathin bronchoscopy for solitary pulmonary lesions in a region endemic for tuberculosis: a randomised pilot trial / D. Franzen, A.H. Diacon, L. Freitag [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2016. – Vol. 1(16). – P. 62.

91. Ganganah, O. Efficacy and safety of cryobiopsy versus forceps biopsy for interstitial lung diseases and lung tumours: A systematic review and meta-analysis / O. Ganganah, S.L. Guo, M. Chiniah [et al.] // *Respirology*. – 2016. – Vol. 5(21). – P. 834-841.
92. Gasparini, S. Integration of Transbronchial and Percutaneous Approach in the Diagnosis of Peripheral Pulmonary Nodules or Masses / S. Gasparini, M. Ferretti, E.B. Secchi [et al.] // *Chest*. – 1995. – Vol. 1(108). – P. 131-137.
93. Goel, M.K. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy by flexible bronchoscopy using laryngeal mask airway in diffuse and localized peripheral lung diseases / M.K. Goel, A. Kumar, G. Maitra [et al.] // *Lung India*. – 2021. – Vol. 2(38). – P. 109-116.
94. Gorospe, L. PET/CT Findings of Granulomatosis With Polyangiitis Presenting as a Solitary Pulmonary Nodule and Mimicking Lung Cancer / L. Gorospe, O. Ajuria-Illarramendi, C. de la Puente-Bujidos [et al.] // *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. – 2020. – Vol. 5(26). – P. e122-e123.
95. Gotway, M.B. Sarcoidosis Presenting as an Enlarging Solitary Pulmonary Nodule / M.B. Gotway, N.K. Tchao, J.W. Leung [et al.] // *Journal of Thoracic Imaging*. – 2001. – Vol. 2(16). – P. 117-122.
96. Gould, M.K. Evaluation of Individuals With Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer? / M.K. Gould, J. Donington, W.R. Lynch [et al.] // *Chest*. – 2013. – Vol. 5(143). – P. e93S-e120S.
97. Gould, M.K. Recent Trends in the Identification of Incidental Pulmonary Nodules / M.K. Gould, T. Tang, I.L. Liu [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2015. – Vol. 10(192). – P. 1208-1214.
98. Gribetz, A.R. Solitary pulmonary nodules due to nontuberculous mycobacterial infection / A.R. Gribetz, B. Damsker, E.J. Bottone [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 1981. – Vol. 1(70). – P. 39-43.
99. Griff, S. Morphometrical analysis of transbronchial cryobiopsies / S. Griff, W. Ammenwerth, N. Schönfeld [et al.] // *Diagnostic Pathology*. – 2011. – Vol. 1(6). – P. 53.

100. Gutiérrez, J. Nódulo pulmonar solitario como presentación inhabitual de infección por *Mycobacterium abscessus*. Reporte de un caso clínico [Solitary pulmonary nodule as an unusual presentation of infection by *Mycobacterium abscessus*. Report of a clinical case] / J. Gutiérrez, P. Yumay, G. Schiappacasse [et al.] // *Revista médica de Chile*. – 2023. – Vol. 12(151). – P. 1636-1639.
101. Hahm, C.R. Solitary Pulmonary Nodules Caused by *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* Complex / C.R. Hahm, H.Y. Park, K. Jeon [et al.] // *Lung*. – 2010. – Vol. 1(188). – P. 25-31.
102. Han, Y. Diagnosis of small pulmonary lesions by transbronchial lung biopsy with radial endobronchial ultrasound and virtual bronchoscopic navigation versus CT-guided transthoracic needle biopsy: A systematic review and meta-analysis / Y. Han, H.J. Kim, K.A. Kong, [et al.] // *PLOS ONE*. – 2018. – Vol. 1(13). – P. e0191590.
103. Hayama, M. Radial endobronchial ultrasound with a guide sheath for diagnosis of peripheral cavitory lung lesions: a retrospective study / H. Hayama, N. Okamoto, H. Suzuki [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2016. – Vol. 1(16). – P. 76.
104. Heerink, W.J. Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis / W.J. Heerink, G.H. de Bock, G.J. de Jonge [et al.] // *European Radiology*. – 2017. – Vol. 1(27). – P. 138-148.
105. Herth, F.J.F. Safety and Performance of Transbronchial Cryobiopsy for Parenchymal Lung Lesions / F.J.F. Herth, M. Mayer, J. Thiboutot [et al.] // *Chest*. – 2021. – Vol. 4(160). – P. 1512-1519.
106. Herth, F.J.F. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in solitary pulmonary nodules and peripheral lesions / F.J.F. Herth, A. Ernst, H.D. Becker // *European Respiratory Journal*. – 2002. – Vol. 4(20). – P. 972-974.
107. Hetzel, J. Transbronchial Cryobiopsies for the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Expert Statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a Call for Standardization of the Procedure / J. Hetzel, F. Maldonado, C. Ravaglia [et al.] // *Respiration*. – 2018. – Vol. 3(95). – P. 188-200.
108. Hetzel, J. Bleeding risk of transbronchial cryobiopsy compared to transbronchial forceps biopsy in interstitial lung disease – a prospective, randomized, multicentre cross-

- over trial / J. Hetzel, R. Eberhardt, C. Petermann [et al.] // *Respiratory Research*. – 2019. – Vol. 1(20). – P. 140.
109. Ho, A.T.N. Solitary Lung Nodule: CT-Guided Transthoracic Biopsy vs Transbronchial Biopsy With Endobronchial Ultrasound and Flexible Bronchoscope, a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / A.T.N. Ho, R. Gorthi, R. Lee [et al.] // *Lung*. – 2023. – Vol. 1(201). – P. 85-93.
110. Ho, E. The Feasibility of Using the “Artery Sign” for Pre-Procedural Planning in Navigational Bronchoscopy for Parenchymal Pulmonary Lesion Sampling / E. Ho, R.J. Cho, J.C. Keenan [et al.] // *Diagnostics*. – 2022. – Vol. 12(12). – P. 3059.
111. Homrich, G.K. Prevalence of Benign Diseases Mimicking Lung Cancer: Experience from a University Hospital of Southern Brazil / G.K. Homrich, C.F. Andrade, R.C. Marchiori [et al.] // *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. – 2015. – Vol. 2(78). – P. 72.
112. Hong, S.J. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease mimicking lung cancer: Clinicoradiologic features and diagnostic implications / S.J. Hong, T.J. Kim, J.H. Lee [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 26(95). – P. e3978.
113. Hurter, T. Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results / T. Hürter, P. Hanrath // *Thorax*. – 1992. – Vol. 7(47). – P. 565-567.
114. Iking-Konert, Ch. ANCA-assozierte systemische Vaskulitis (M. Wegener) mit pulmonaler Beteiligung [ANCA-associated systemic vasculitis (M. Wegener) with pulmonary manifestation] / Ch. Iking-Konert, A. Scherer, M. Schneider // *Zeitschrift for Rheumatologie*. – 2003. – Vol. 1(62). – P. 82-83.
115. Ishida, T. Virtual Navigation in Japan Trial Group. Virtual bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound to diagnose small peripheral pulmonary lesions: a randomised trial / T. Ishida, F. Asano, K. Yamazaki [et al.] // *Thorax*. – 2011. – Vol. 12(66). – P. 1072-1077.
116. Itoh, T. [A case of sarcoidosis presenting as a solitary pulmonary nodule] / T. Itoh, D. Kobayashi, K. Rensha [et al.] // *Nihon Kokyuki Gakkai zasshi = the journal of the Japanese Respiratory Society*. – 2008. – Vol. 12(46). – P. 992-996.

117. Iwano, S. Virtual bronchoscopy-guided transbronchial biopsy for aiding the diagnosis of peripheral lung cancer / S. Iwano, K. Imaizumi, T. Okada [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2011. – Vol. 1(79). – P. 155-159.
118. Jiang, J. Clinical and Computed Tomography Characteristics of Solitary Pulmonary Nodules Caused by Fungi: A Comparative Study / J. Jiang, Z.M. Lv, F.J. Lv [et al.] // *Infection and Drug Resistance*. – 2022. – Vol. 15. – P. 6019-6028.
119. Katzenstein, A.L. Katzenstein and Askin's surgical Pathology of non-neoplastic lung disease / A.L. Katzenstein. – Saunders Company, 2006. – 487 p.
120. Kawachi, R. Morbidity in Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy for Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: Is VATS Lobectomy Really Safe? / R. Kawachi, H. Tsukada, Y. Nakazato [et al.] // *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. – 2009. – Vol. 3(57). – P. 156-159.
121. Khan, T. Diagnosis and management of peripheral lung nodule / T. Khan, Y. Usman, T. Abdo [et al.] // *Annals of Translational Medicine*. – 2019. – Vol. 15(7). – P. 348-348.
122. Kho, S.S. Performance of transbronchial cryobiopsy in eccentrically and adjacently orientated radial endobronchial ultrasound lesions / S.S. Kho, S.K. Chan, M.C. Yong [et al.] // *ERJ Open Research*. – 2019. – Vol. 4(5). – P. 00135-02019.
123. Kho, S.S. Feasibility of manual bronchial branch reading technique in navigating conventional rEBUS bronchoscopy in the evaluation of peripheral pulmonary lesion / S.S. Kho, L.E. Nyanti, C.S. Chai [et al.] // *The Clinical Respiratory Journal*. – 2021. – Vol. 6(15). – P. 595-603.
124. Kirino, Y. [A solitary lung lesion in Wegener's granulomatosis, which was difficult to differentiate from lung neoplasm] / Y. Kirino, T. Tsuji, S. Ohno [et al.] // *Ryumachi [Rheumatism]*. – 2003. – Vol. 1(43). – P. 39-43.
125. de Koning, H.J. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial / H.J. de Koning, C.M. van der Aalst, P.A. de Jong [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 6(382). – P. 503-513.

126. Korevaar, D.A. European Respiratory Society guidelines on transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung diseases / D.A. Korevaar, S. Colella, M. Fally [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2022. – Vol. 5(60). – P. 2200425.
127. Kui, M. Evaluation of the Air Bronchogram Sign on CT in Solitary Pulmonary Lesions / M. Kui, P.A. Templeton, C.S. White [et al.] // *Journal of Computer Assisted Tomography*. – 1996. – Vol. 6(20). – P. 983-986.
128. Kurimoto, N. Endobronchial Ultrasonography Using a Guide Sheath Increases the Ability To Diagnose Peripheral Pulmonary Lesions Endoscopically / N. Kurimoto, T. Miyazawa, S. Okimasa [et al.] // *Chest*. – 2004. – Vol. 3(126). – P. 959-965.
129. Kurimoto, N. *Bronchial Branch Tracing* / N. Kurimoto, K. Morita. – Springer Nature, 2020. – 173 p.
130. Lachkar, S. Radial-EBUS and virtual bronchoscopy planner for peripheral lung cancer diagnosis: How it became the first-line endoscopic procedure / S. Lachkar, L. Perrot, D. Gervereau [et al.] // *Thoracic Cancer*. – 2022. – Vol. 20(13). – P. 2854-2860.
131. Lai, R.S. Diagnostic value of transbronchial lung biopsy under fluoroscopic guidance in solitary pulmonary nodule in an endemic area of tuberculosis / R.S. Lai, S.S. Lee, Y.M. Ting [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 1996. – Vol. 90(3). – P. 139-143.
132. Lee, H.N. Atypical CT findings of pulmonary sarcoidosis: A case report / H.N. Lee, J.I. Kim, K. Won [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 29(97). – P. e11456.
133. Lee, J. Diagnostic yield of radial probe endobronchial ultrasonography-guided transbronchial biopsy without fluoroscopy in peripheral pulmonary lesions: A systematic review and meta-analysis / J. Lee, J. Song // *Thoracic Cancer*. – 2023. – Vol. 2(14). – P. 195-205.
134. Li, Q.K. Glycoproteomic Analysis of Bronchoalveolar Lavage (BAL) Fluid Identifies Tumor-Associated Glycoproteins from Lung Adenocarcinoma / Q.K. Li, P. Shah, Y. Li [et al.] // *Journal of Proteome Research*. – 2013. – Vol. 8(12). – P. 3689-3696.
135. Liam, C.K. Diagnostic yield of flexible bronchoscopic procedures in lung cancer patients according to tumour location / C.K. Liam, Y.K. Pang, S. Poosparajah // *Singapore medical journal*. – 2007. – Vol. 7(48). – P. 625-631.

136. Lin, S.M. Diagnostic value of endobronchial ultrasonography for pulmonary tuberculosis / S.M. Lin, F.T. Chung, C.D. Huang [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2009. – Vol. 1(138). – P. 179-184.
137. Lung CT Screening Reporting and Data System (Lung-RADS) [Электронный ресурс] // American College of Radiology. – Режим доступа: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LungRADS>.
138. Ma, Z. Decreasing Prevalence of Benign Etiology in Resected Lung Nodules Suspicious for Lung Cancer over the Last Decade / Z. Ma, Y. Zhang, Q. Huang [et al.] // *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2022. – Vol. 3(34). – P. 1093-1099.
139. MacMahon, H. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017 / H. MacMahon, D.P. Naidich, J.M. Goo [et al.] // *Radiology*. – 2017. – Vol. 1(284). – P. 228-243.
140. Maldonado, F. Transbronchial Cryobiopsy for the Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: CHEST Guideline and Expert Panel Report / F. Maldonado, S.K. Danoff, A.U. Wells [et al.] // *Chest*. – 2020. – Vol. 4(157). – P. 1030-1042.
141. Marukawa, M. Solitary pulmonary nodules caused by Mycobacterium avium complex / M. Marukawa, A. Taniguchi, G. Kimura [et al.] // *Respiratory Investigation*. – 2019. – Vol. 6(57). – P. 566-573.
142. Matsuno, Y. CT-guided Ultrathin Bronchoscopy: Bioptic Approach and Factors in Predicting Diagnosis / Y. Matsuno, F. Asano, J. Shindoh [et al.] // *Internal Medicine*. – 2011. – Vol. 19(50). – P. 2143-2148.
143. Mazzone, P.J. Evaluating the Patient With a Pulmonary Nodule / P.J. Mazzone, L. Lam // *JAMA*. – 2022. – Vol. 3(327). – P. 264.
144. Mei, J. A novel method for troubleshooting vascular injury during anatomic thoracoscopic pulmonary resection without conversion to thoracotomy / J. Mei, Q. Pu, H. Liao [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2013. – Vol. 2(27). – P. 530-537.
145. Minami, H. Interbronchoscopist Variability in the Diagnosis of Lung Cancer by Flexible Bronchoscopy / H. Minami, Y. Ando, F. Nomura [et al.] // *Chest*. – 1994. – Vol. 6(105). – P. 1658-1662.

146. Miyake, K. The Direct Oblique Method / K. Miyake, O. Morimura, T. Inoue [et al.] // *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology*. – 2018. – Vol. 4(25). – P. 305-314.
147. Mondoni, M. Bronchoscopic techniques in the management of patients with tuberculosis / M. Mondoni, A. Repossi, P. Carlucci [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 64. – P. 27-37.
148. Murphy, D. Nodular rheumatoid arthritis (RA): A distinct disease subtype, initiated by cadmium inhalation inducing pulmonary nodule formation and subsequent RA-associated autoantibody generation / D. Murphy, E. Sinha-Royle, K. Bellis [et al.] // *Medical Hypotheses*. – 2019. – Vol. 122. – P. 48-55.
149. Nadig, T.R. Guided Bronchoscopy for the Evaluation of Pulmonary Lesions / T.R. Nadig, N. Thomas, P.J. Nietert [et al.] // *Chest*. – 2023. – Vol. 6(163). – P. 158-1598.
150. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening / National Lung Screening Trial Research Team, D.R. Aberle, A.M. Adams [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 5(365). – P. 395-409.
151. N'Gabou, D. Une cause rare de nodule pulmonaire solitaire : la sarcoïdose [A rare cause of solitary pulmonary nodule: sarcoidosis] / D. N'gabou, D. Gossot, S. Lenoir [et al.] // *Journal de Radiologie*. – 2010. – Vol. 12(91). – P. 1302-1303.
152. Nieto, J.M.S. The role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of bacterial pneumonia / J.M.S. Nieto, A.C. Alcaraz // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 1995. – Vol. 10(14). – P. 839-850.
153. Nishino, K. Imaging characteristics of nontuberculous mycobacterial pulmonary nodules / K. Nishino, K. Iguchi, O. Ishibashi [et al.] // *Romanian Journal of Internal Medicine*. – 2021. – Vol. 4(59). – P. 369-374.
154. Oki, M. Novel thin bronchoscope with a 1.7-mm working channel for peripheral pulmonary lesions / M. Oki, H. Saka, C. Kitagawa [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2008. – Vol. 2(32). – P. 465-471.

155. Oki, M. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Biopsy Using Novel Thin Bronchoscope for Diagnosis of Peripheral Pulmonary Lesions / M. Oki, H. Saka, C. Kitagawa [et al.] // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2009. – Vol. 10(4). – P. 1274-1277.
156. Ose, N. Analysis of pulmonary nodules caused by nontuberculous mycobacteriosis in 101 resected cases: multi-center retrospective study / N. Ose, Y. Takeuchi, N. Kitahara [et al.] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2021. – Vol. 2(13). – P. 977-985.
157. Ost, D.E. Diagnostic Yield and Complications of Bronchoscopy for Peripheral Lung Lesions. Results of the AQUIRE Registry / D.E. Ost, A. Ernst, X. Lei [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2016. – Vol. 1(193). – P. 68-77.
158. Paone, G. Endobronchial Ultrasound-Driven Biopsy in the Diagnosis of Peripheral Lung Lesions / G. Paone, E. Nicastrì, G. Lucantoni [et al.] // *Chest*. – 2005. – Vol. 5(128). – P. 3551-3557.
159. Pirozynski, M. Bronchoalveolar Lavage in the Diagnosis of Peripheral, Primary Lung Cancer / M. Pirozynski // *Chest*. – 1992. – Vol. 2(102). – P. 372-374.
160. Poletti, V. Transbronchial cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease / V. Poletti. – Springer Cham, 2020. – 170 p.
161. Polverosi, R. [и др.]. Valutazione delle lesioni tracheo-bronchiali con TC spirale: Confronto tra endoscopia virtuale e broncoscopia [Evaluation of tracheobronchial lesions with spiral CT: comparison between virtual endoscopy and bronchoscopy] / R. Polverosi, M. Vigo, S. Baron // *La Radiologia medica*. – 2001. – Vol. 5–6(102). – P. 313-319.
162. Pulmonary nodule malignancy risk score: Herder score, Brock score & Volume Doubling Time [Электронный ресурс] // *CancerCalc Clinical tools for oncology professionals*. – Режим доступа: https://www.cancercalc.com/spn_score.php
163. Purandare, N. Solitary pulmonary nodule evaluation in regions endemic for infectious diseases: Do regional variations impact the effectiveness of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography / N.C. Purandare, C.S. Pramesh, J.P. Agarwal [et al.] // *Indian Journal of Cancer*. – 2017. – Vol. 1(54). – P. 271.

164. Qiang, J.W. The relationship between solitary pulmonary nodules and bronchi: multi-slice CT–pathological correlation / J.W. Qiang, K.R. Zhou, G. Lu [et al.] // *Clinical Radiology*. – 2004. – Vol. 12(59). – P. 1121-1127.
165. Radke, J.R. Diagnostic Accuracy in Peripheral Lung Lesions / J.R. Radke, W.A. Conway, W.R. Eyler [et al.] // *Chest*. – 1979. – Vol. 2(76). – P. 176-179.
166. Rand, Du I.A. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE / Du I.A. Rand, J. Blaikley, R. Booton [et al.] // *Thorax*. – 2013. – Vol. 68. Suppl. 1. – P. i1–i44.
167. Random Sequence Generator [Электронный ресурс] // RANDOM.ORG. – Режим доступа: <https://www.random.org/sequences>.
168. Ren, Q. Imaging-guided percutaneous transthoracic needle biopsy of nodules in the lung base: fluoroscopy CT versus cone-beam CT / Q. Ren, Y. Zhou, M. Yan [et al.] // *Clinical Radiology*. – 2022. – Vol. 5(77). – P. e394-e399.
169. Rennard, S.I. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of cancer / S.I. Rennard // *Lung*. – 1990. – Vol. 168. Suppl. 1. – P. 1035-1040.
170. Reynisson, P.J. Airway Segmentation and Centerline Extraction from Thoracic CT – Comparison of a New Method to State of the Art Commercialized Methods / P.J. Reynisson, M. Scali, E. Smistad // *PLOS ONE*. – 2015. – Vol. 12(10). – P. e0144282.
171. Rivera, P.M. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / P.M. Rivera, A. Mentha, M. Wahidi // *Chest*. – 2013. – Vol. 143. Suppl 5. – P. e142S-e165S.
172. Sainz Zuñiga, P.V. Sensitivity of Radial Endobronchial Ultrasound-Guided Bronchoscopy for Lung Cancer in Patients With Peripheral Pulmonary Lesions / P.V. Sainz Zuñiga, E. Vakil, S. Molina [et al.] // *Chest*. – 2020. – Vol. 4(157). – P. 994-1011.
173. Sano, A. Virtual bronchoscopy using Horos / A. Sano // *Lung India*. – 2020. – Vol. 5(37). – P. 457.
174. Sano, A. Virtual Bronchoscopy Using OsiriX / A. Sano, T. Tsuchiya // *Journal of bronchology & interventional pulmonology*. – 2014. – Vol. 2(21). – P. 113-116.

175. Shinagawa, N. CT-Guided Transbronchial Biopsy Using an Ultrathin Bronchoscope With Virtual Bronchoscopic Navigation / N. Shinagawa, K. Yamazaki, Y. Onodera [et al.] // *Chest*. – 2004. – Vol. 3(125). – P. 1138-1143.
176. Shinagawa, N. Endobronchial ultrasonography with a guide sheath in the diagnosis of benign peripheral diseases / N. Shinagawa, K. Nakano, H. Asahina [et al.] // *Ann Thorac Surg*. – 2012. – Vol. 93. – P. 951-957
177. Silvestri, G.A. An Evaluation of Diagnostic Yield From Bronchoscopy / G.A. Silvestri, B.T. Bevil, J. Huang [et al.] // *Chest*. – 2020. – Vol. 6(157). – P. 1656-1664.
178. Smith, M.A. Prevalence of Benign Disease in Patients Undergoing Resection for Suspected Lung Cancer / M.A. Smith, R.J. Battafarano, B.F. Meyers [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2006. – Vol. 5(81). – P. 1824-1829.
179. Sryma, P.B. Efficacy of Radial Endobronchial Ultrasound (R-EBUS) guided transbronchial cryobiopsy for peripheral pulmonary lesions (PPL...s): A systematic review and meta-analysis / P.B. Sryma, S. Mittal, N.K. Madan [et al.] // *Pulmonology*. – 2023. – Vol. 1(29). – P. 50-64.
180. Steinfort, D.P. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis / D.P. Steinfort, Y.H. Khor, R.L. Manser [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2011. – Vol. 37(4). – P. 902-910.
181. Stradling, P. *Diagnostic bronchoscopy* / P. Stradling. – Churchill Livingstone, 1992. – 190 p.
182. Swensen, S.J. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography / S.J. Swensen, J.R. Jett, J.A. Sloan [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2002. – Vol. 4(165). – P. 508-13.
183. Tachihara, M. Bronchoscopy Using Virtual Navigation and Endobronchial Ultrasonography with a Guide Sheath (EBUS-GS) with or without Fluoroscopy for Peripheral Pulmonary Lesions / M. Tachihara, D. Tamura, T. Kiriu [et al.] // *The Kobe journal of medical sciences*. – 2018. – Vol. 4(63). – P. e99-e104.
184. Takata, S. The superiority of manual over automated methods in identifying bronchial trees on identical CT images / S. Takata, K. Miyake, A. Kumanogoh // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 1(12). – P. 5416.

185. Taketa, T. Pulmonary sarcoidosis presenting as a solitary nodule mimicking lung cancer / T. Taketa, T. Nakamura // *Clinical Case Reports*. – 2021. – Vol. 6(9). – P. e04208
186. Tamiya, M. Diagnostic yield of combined bronchoscopy and endobronchial ultrasonography, under LungPoint guidance for small peripheral pulmonary lesions / M. Tamiya, N. Okamoto, S. Sasada [et al.] // *Respirology*. – 2013. – Vol. 5(18). – P. 834-839.
187. Tang, C.C. Value of bronchoalveolar lavage combined with transbronchial lung biopsy in the diagnosis of peripheral lung cancer / C.C. Tang, C.J. Hsiao, H. Chen [et al.] // *Chang Gung medical journal*. – 2000. – Vol. 11(23). – P. 695-700.
188. Tian, S. Radial endobronchial ultrasound - guided bronchoscopy for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: A systematic review and meta-analysis of prospective trials / S. Tian, X. Li, J. Liu [et al.] // *Heliyon*. – 2024. – Vol. 8(10). – P. e29446.
189. Tokar, J.J. Interrogating Bronchoalveolar Lavage Samples via Exclusion-Based Analyte Extraction / J.J. Tokar, J.W. Warrick, D.J. Guckenberger [et al.] // *SLAS Technology*. – 2017. – Vol. 3(22). – P. 348-357.
190. Tokoro, Y. Computed tomography-guided bronchoscopy in the diagnosis of small peripheral pulmonary lesions: A retrospective study of 240 examinations in a single academic center / Y. Tokoro, M. Yasuo, T. Kobayashi [et al.] // *Respiratory Investigation*. – 2016. – Vol. 5(54). – P. 347-354.
191. Travis, W.D. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors / W.D. Travis, E. Brambilla, A.G. Nicholson [et al.] // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2015. – Vol. 9(10). – P. 1243-1260.
192. Tsuboi, E. Transbronchial biopsy smear for diagnostic of peripheral pulmonary carcinomas / E. Tsuboi, S. Ikeda, M. Tajima [et al.] // *Cancer*. – 1967. – Vol. 20(5). – P. 687-698.
193. Udagawa, H. Feasibility and utility of transbronchial cryobiopsy in precision medicine for lung cancer: Prospective single-arm study / H. Udagawa, K. Kirita, T. Naito [et al.] // *Cancer Science*. – 2020. – Vol. 7(111). – P. 2488-2498.

194. Vahid, B. The solitary pulmonary nodule: not always bronchogenic carcinoma / B. Vahid, F.T. Leone // *Primary Care Respiratory Journal*. – 2006. – Vol. 4(15) – P. 256-258.
195. Velez-Perez, A. Detection of non-haematolymphoid malignancies in bronchoalveolar lavages – A cancer centre’s 10-year experience / A. Velez-Perez, B. Abuharb, C.E. Bammert // *Cytopathology*. – 2022. – Vol. 4(33). – P. 449-453.
196. Voulgari, P.V. A single pulmonary rheumatoid nodule masquerading as malignancy / P.V. Voulgari, N. Tsifetaki, Z.M. Metafratzi [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2005. – Vol. 5(24). – P. 556-559.
197. Wahidi, M.M. Evidence for the Treatment of Patients With Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer? / M.M. Wahidi, J.A. Govert, R.K. Goudar [et al.] // *Chest*. – 2007. – Vol. 3(132). – P. 94S-107S.
198. Wang Memoli, J.S. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule / J.S. Wang Memoli, P.J. Nietert, G.A. Silvestri // *Chest*. – 2012. – Vol. 142. – P. 385-393.
199. Webb, W. *Thoracic Imaging: Pulmonary and Cardiovascular Radiology* / W. Webb, C. Higgins. – Wolters Kluwer, 2017. – 986 p.
200. WHO Global Tuberculosis Report 2023 [Электронный ресурс] // WHO. – Режим доступа: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>.
201. WHO Global Tuberculosis Report 2024 [Электронный ресурс] // WHO. – Режим доступа: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>.
202. Wille, M.M. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling / M.M. Wille, A. Dirksen, H. Ashraf [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2016. – Vol. 5(193). – P. 542-551.
203. Wood, D.E. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines for Lung Cancer Screening / D.E. Wood // *Thoracic Surgery Clinics*. – 2015. – Vol. 2(25). – P. 185-197.

204. Xu, C. Usefulness of virtual bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound guided transbronchial lung biopsy for solitary pulmonary nodules / C. Xu, Q. Yuan, Y. Wang [et al.] // *Medicine*. – 2019. – Vol. 7(98). – P. e14248.
205. Xu, C. Diagnostic Value of Virtual Bronchoscopic Navigation Combined With Endobronchial Ultrasound Guided Transbronchial Lung Biopsy for Peripheral Pulmonary Lesions / C. Xu, Y. Wang, L. Li [et al.] // *Technology in Cancer Research & Treatment*. – 2021. – Vol. 20. – P. 1533033821989992.
206. Yamada, N. Factors Related to Diagnostic Yield of Transbronchial Biopsy Using Endobronchial Ultrasonography With a Guide Sheath in Small Peripheral Pulmonary Lesions / N. Yamada, K. Yamazaki, N. Kurimoto [et al.] // *Chest*. – 2007. – Vol. 2(132). – P. 603-608.
207. Yonemori, K. Solitary pulmonary granuloma caused by Mycobacterium avium-intracellulare complex / K. Yonemori, U. Tateishi, K. Tsuta [et al.] // *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. – 2007. – Vol. 2(11). – P. 215-221.
208. Zhang, L. Analysis of the correlation between clinical and imaging features of malignant lung nodules and pathological types / L. Zhang, R. Wan, J. Chen [et al.] // *Frontiers in Surgery*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1321118.
209. Zhang, X. Shifted focus of bronchoalveolar lavage in patients with suspected thoracic malignancy: an analysis of 224 patients / X. Zhang, Y. Kuang, Y. Zhang Y [et al.] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2016. – Vol. 11(8). – P. 3245-3254.
210. Zheng, X. Ultrathin bronchoscope combined with virtual bronchoscopic navigation and endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions with or without fluoroscopy: A randomized trial / X. Zheng, F. Xie, Y. Li [et al.] // *Thoracic Cancer*. – 2021. – Vol. 12(12). – P. 1864-1872.
211. Zheng, X. Virtual bronchoscopic navigation and endobronchial ultrasound with a guide sheath without fluoroscopy for diagnosing peripheral pulmonary lesions with a bronchus leading to or adjacent to the lesion: A randomized non-inferiority trial / X. Zheng, C. Zhong, F. Xie [et al.] // *Respirology*. – 2023. – Vol. 4(28). – P. 389-398.

212. Zhong, C.H. Hierarchical clock-scale hand-drawn mapping as a simple method for bronchoscopic navigation in peripheral pulmonary nodule / C.H. Zhong, Z.Q. Su, W.Z. Luo [et al.] // *Respiratory Research*. – 2022. – Vol. 1(23). – P. 245.
213. Zhou, Y. Proteomic Analysis of the Air-Way Fluid in Lung Cancer. Detection of Periostin in Bronchoalveolar Lavage (BAL) / Y. Zhou, W. Yang, M. Ao [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2020. – Vol. 10. – P.1072.
214. Zhu, H. Overexpression of Human Aspartyl (Asparaginy) β -hydroxylase in NSCLC: Its Diagnostic Value by Means of Exosomes of Bronchoalveolar Lavage / H. Zhu, H. Liu, J. Wen [et al.] // *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. – 2021. – Vol. 10(29). – P. 720–727.
215. Zou, X. Diagnostic value of ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in peripheral tuberculous pulmonary lesions / X. Zou, Y. Zhu, Q. Hu [et al.] // *Diagnostic Cytopathology*. – 2022. – Vol. 12(50). – P. 572-578.
216. Zou, X. Conventional versus cone-beam computed tomography in lung biopsy: diagnostic performance, risks, and the advantages of tract embolization with gelfoam particle suspension / X. Zou, N. Cui, Q. Ma [et al.] // *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. – 2024. – Vol. 9(14). – P. 6479-6492.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

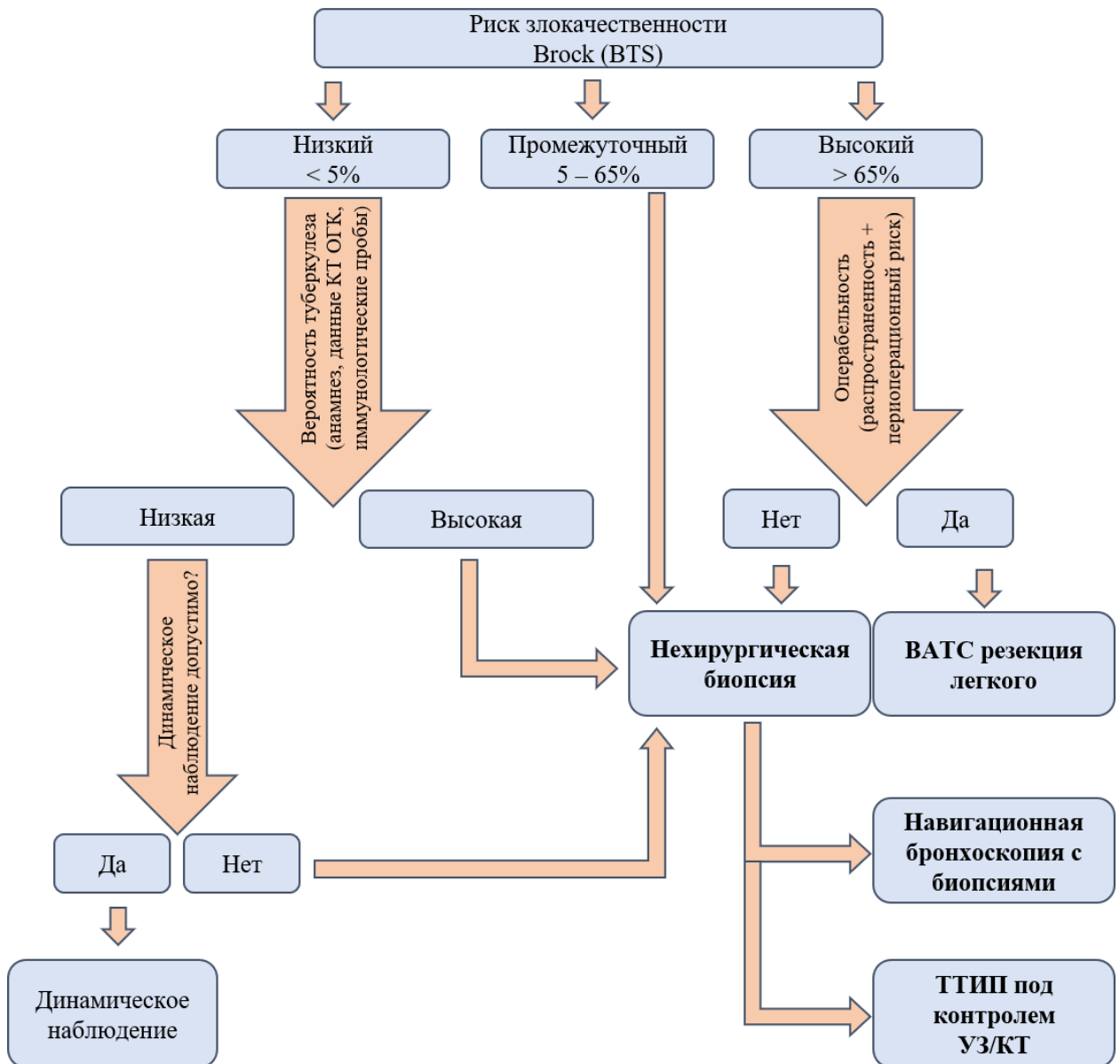


Рисунок А.1 – Алгоритм оптимальной тактики ведения пациентов с ПОЛ

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

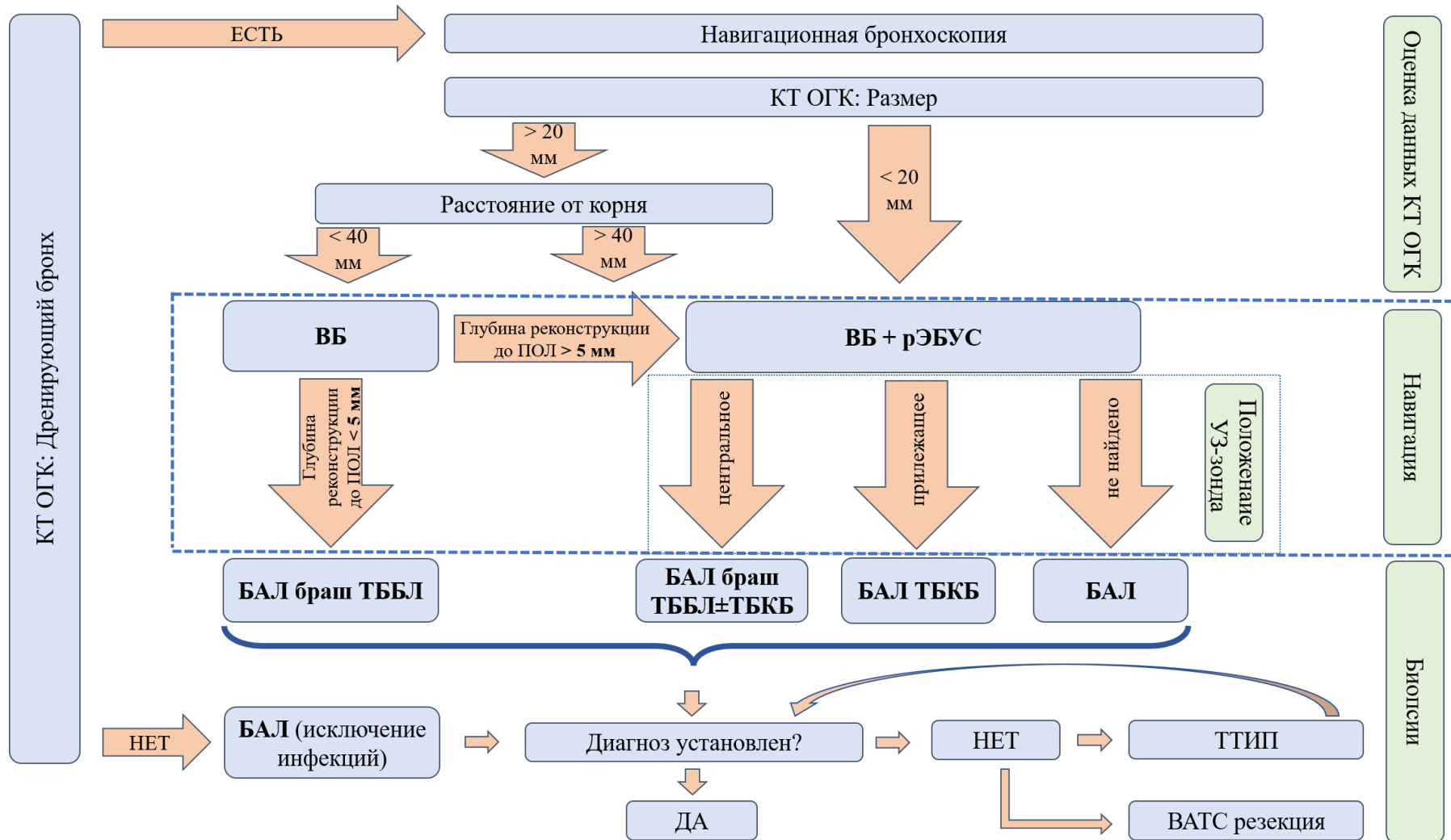


Рисунок Б.1 – Алгоритм верификации диагноза в зависимости от факторов эффективности в соотношении с КТ-характеристиками ПОЛ, методами навигации и видами биопсий