

На правах рукописи

Сивокозов Илья Владимирович

**ЭНДОБРОНХИАЛЬНАЯ УЛЬТРАСОНОГРАФИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДОСТЕНИЯ И ЛЕГКИХ**

3.1.29. Пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2025

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

Научные консультанты:

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Эргешов Атаджан

доктор медицинских наук

Макарьянц Наталья Николаевна

Официальные оппоненты:

Авдеев Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) ГБОУ ВПО, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедра пульмонологии, заведующий

Черниченко Наталия Васильевна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ, научно-исследовательский отдел хирургии, урологии, гинекологии и инвазивных технологий в онкологии, лаборатория хирургических технологий в онкологии, ведущий научный сотрудник

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

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита состоится «11» ноября 2025 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, Яузская аллея, д.2; <http://www.critub.ru>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, д.м.н.

Юхименко Н. В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Дифференциальная диагностика аденопатий и образований средостения, паратрахеально расположенных периферических образований легких является весьма актуальной клинической проблемой (Чучалин А. Г. 2024). Неспецифический характер клинической симптоматики, результатов функциональных исследований, сходные рентгенологические проявления заболеваний злокачественной и доброкачественной этиологии у пациентов данной группы обуславливают сложности, возникающие у клинициста при формулировании диагноза (Шмелев Е. И. 2001, Макарьянц Н. Н. 2019). Таким образом, окончательная верификация диагноза у пациентов с лимфаденопатией средостения (в сочетании с легочной диссеминацией и без таковой), образованиями средостения и легких требует получения цитоморфологического, а в ряде случаев – молекулярно-генетического и культурального его подтверждения (Трофименко И. Н. 2024, Бородулина Е. А. 2024).

Спектр доступных вариантов биопсий, с помощью которых можно точно установить диагноз у этой группы пациентов, чрезвычайно широк – от эндоскопической тонкоигольной пункции, выполняемой через инструментальный канал стандартного гибкого бронхоскопа до трансбронхиальной криобиопсии средостения и хирургических методов – медиастиноскопии, торакоскопии либо торакотомии (Данилевская О. В. 2023, Мотус И. Я. 2012, Trisolini R. 2013). В последнее десятилетие широкое распространение получает методика эндобронхиальной ультрасонографии (ЭБУС) – эндоскопического варианта исследования, когда биопсия средостения или легкого выполняется под эндоскопическим ультразвуковым контролем в режиме реального времени (Васильев И. В. 2021, Tyan 2017, Vilmann P. 2007, Yasufuku 2007).

В современной научной литературе данные об эффективности эндобронхиальной/эндоскопической ультрасонографии сильно различаются как между странами, так и от центра к центру (Королев В. Н. 2016, Скороход А. А. 2020, Cho R. 2024, Sanz-Santos J. 2022). Результаты исследований, посвященных оценке сравнительной эффективности различных видов биопсий средостения под контролем эндосонографии зачастую противоречат друг другу, что не позволяет определить преимущества того или иного вида диагностического вмешательства (Малихова О. А. 2019, Cetinkaya E. 2011, Jernlås B. 2012, Szlubowski A. 2008).

Таким образом, все вышеперечисленное делает крайне актуальным оценку информативности эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике патологии легких и средостения в сравнении с альтернативными методами эндоскопической и хирургической верификации диагноза, определение факторов, влияющих на информативность ЭБУС, равно как и оценку потенциала применения новых модальностей эндосонографии – эластографии и контрастного ультразвукового усиления.

Степень разработанности проблемы

Дифференциальная диагностика аденопатий и образований средостения, паратрахеально расположенных периферических образований легких является актуальной клинической

проблемой, для решения которой зачастую требуется выполнение пациенту ряда бронхобиопсий.

Литературные данные о сравнительной информативности различных вариантов эндоскопических интервенций в диагностике как изолированных аденопатий/образований средостения, так и сочетания аденопатии с легочной диссеминацией весьма противоречивы, а результаты исследований могут трактоваться как в пользу «классических» методик (Dziedzic D. 2017), так и в пользу ЭБУС (Gupta D. 2014, von Bartheld M. 2013).

До настоящего времени «золотым стандартом» диагностики периферических образований легких (ПОЛ) выступает трансторакальная игловая биопсия (Василяшко В. И. 2013, Мурзин Я. Ю. 2012, Zhu J. 2019), альтернативой которой выступает метод навигационной бронхоскопии (Вакурова Е. С. 2016, Кулаев К. И. 2017, Шабалина И. Ю. 2023). Тем не менее, в определенных случаях (паратрахеальное/парамедиастинальное расположение образования) ЭБУС-ТИП может рассматриваться как альтернатива навигационной бронхоскопии (Nakajima T. 2008). Данные о применении ЭБУС-ТИП по такому показанию весьма ограничены (Васильев И. В. 2021, Bhatti H. 2013, Chen C. 2017) и противоречивы.

Применение соноэластографии в ходе ЭБУС позволяет предположить генез выявленной патологии, а также выполнить прицельную биопсию в зоне интереса (Trosini-Desert V. 2013, Demirkol B. 2023). В то же время, данные о клиническом опыте применения методики противоречивы (Rozman A. 2015, Madan M. 2022). Влияние же соноэластографии на результативность ЭБУС, равно как и ее роль при чреспищеводном (ЭУС-б) применении эхобронхоскопа до сих пор остаются неизвестными.

Опыт применения контрастных агентов при эндобронхиальной ультрасонографии средостения крайне скуден и представлен единственной экспериментальной работой (McGrath S. 2024), оценившей лишь потенциальную возможность контрастирования при ЭБУС.

Несмотря на важность фармакоэкономического анализа с оценкой стратегии применения различных вариантов бронхобиопсий в диагностике патологии легких и средостения, представленные в зарубежной научной литературе результаты исследований весьма противоречивы и немногочисленны.

Таким образом, представляется актуальным и практически значимым оценить анамнестические и клинико-функциональные особенности, а также структуру установленных диагнозов у пациентов с различными рентгенологическими синдромами, наблюдаемыми при болезнях органов дыхания: изолированной аденопатией средостения, сочетании аденопатии с легочной диссеминацией, образованиями средостения, периферическими образованиями легких. Также актуальным является выполнение оценки информативности эндобронхиальной ультрасонографии в сравнении с методами классических бронхобиопсий, в том числе с применением навигационных методик при каждом из указанных выше рентген-синдромов. Актуальным и весьма значимым для клинической практики является определение факторов, влияющих на информативность эндобронхиальной ультрасонографии, поиск наиболее оптимальных технических параметров выполнения биопсий под ее контролем, оценка

возможностей применения новых ультразвуковых модальностей (соноэластографии и контрастного усиления), а также фармакоэкономический анализ затрат, понесенных в ходе использования различных стратегий диагностики.

Цель исследования

Совершенствование дифференциальной диагностики лимфаденопатии средостения (как изолированной, так и в сочетании с легочной диссеминацией), образований средостения, а также периферических образований легких путем применения комплекса современных эндоскопических методов исследования, в том числе эндобронхиальной ультрасонографии.

Задачи исследования

1. Установить анамнестические и клинико-функциональные особенности у пациентов с болезнями органов дыхания, проявляющимися изолированной и сочетанной с легочной диссеминацией аденопатией средостения, образованиями средостения, периферическими образованиями легких, определить структуру установленных им диагнозов;
2. Провести сравнительную оценку информативности тонкоигольной/криозондовой биопсии под контролем эндобронхиальной ультрасонографии и различных вариантов эндоскопических бронхобиопсий у пациентов с изолированной аденопатией средостения, на основании результатов микробиологического и цитоморфологического исследования полученного материала;
3. Сопоставить информативность тонкоигольной/криозондовой биопсии под контролем эндобронхиальной ультрасонографии и различных вариантов эндоскопических бронхобиопсий у пациентов с аденопатией средостения в сочетании с легочной диссеминацией, на основании результатов микробиологического и цитоморфологического исследования биоптатов;
4. Выполнить сравнительный анализ информативности тонкоигольной/криозондовой биопсии под контролем эндобронхиальной ультрасонографии и различных вариантов эндоскопических бронхобиопсий у пациентов с образованиями средостения, на основании результатов микробиологического и цитоморфологического исследования полученного материала;
5. Провести сопоставление информативности тонкоигольной/криозондовой биопсии под контролем эндобронхиальной ультрасонографии и различных вариантов эндоскопических бронхобиопсий у пациентов с периферическими образованиями легких парамедиастинальной или парабронхиальной локализации, на основании результатов микробиологического и цитоморфологического исследования биоптатов;
6. Выявить факторы, влияющие на результативность тонкоигольной пункции под контролем эндобронхиальной ультрасонографии у пациентов с болезнями органов дыхания, проявляющимися изолированной и сочетанной с легочной диссеминацией аденопатией средостения, образованиями средостения, периферическими образованиями легких;

7. Оценить предсказательное значение результатов эндобронхиальной соноэластографии в определении генеза аденопатий и образований средостения и легких и ее влияние на результативность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии;
8. Оценить возможность применения ультразвукового контрастного усиления в ходе эндобронхиальной ультрасонографии, предсказательное значение контрастирования в установлении генеза аденопатий и образований средостения и легких;
9. Провести фармакоэкономический анализ применения тонкоигльной пункции под контролем эндобронхиальной ультрасонографии в сравнении с классическими методиками трансбронхиальной и ВАТС-биопсии для верификации патологических процессов средостения и легкого;
10. Разработать научно обоснованный алгоритм комплексной диагностики заболеваний средостения и легких с применением тонкоигльной пункции под контролем эндобронхиальной ультрасонографии.

Научная новизна исследования

Впервые оценена диагностическая значимость биопсий, выполняемых под контролем эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике изолированной/сочетанной с легочной диссеминацией аденопатии средостения, образований средостения, а также периферических образований легких. Впервые оценена информативность криобиопсии лимфатических узлов и образований средостения под контролем эндобронхиальной ультрасонографии с применением тонких одноразовых криозондов диаметром 1,1 мм.

Впервые в условиях полной сопоставимости выборок проведено сравнение информативности эндобронхиальной ультрасонографии и эндоскопических бронхобиопсий в установлении диагноза при изолированной/сочетанной с легочной диссеминацией аденопатии средостения, образованиях средостения, а также периферических образованиях легких.

Впервые определены факторы, влияющие на результативность тонкоигльной пункции под контролем эндобронхиальной ультрасонографии при различной патологии средостения и легких.

Впервые в мире проведено определение оптимальных комбинаций технологических параметров выполнения биопсий средостения под контролем эндобронхиальной ультрасонографии с учетом применяемого инструментария и характера обработки биоптатов, в том числе для молекулярно-генетической и микробиологической верификации туберкулеза.

Впервые в отечественной клинической пульмонологической практике оценено предсказательное значение результатов эндобронхиальной соноэластографии в оценке генеза аденопатий и образований средостения, определено влияние паттернов соноэластографического картирования на результативность биопсий.

Впервые в мире доказана возможность и безопасность клинического применения ультразвукового контрастного усиления при эндобронхиальной ультрасонографии, определены оптимальные технические параметры выполнения ультразвукового контрастирования. Доказана высокая чувствительность и общая диагностическая точность метода контрастного усиления в

детекции злокачественного поражения средостения и легких при выполнении эндобронхиальной ультрасонографии.

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

Впервые разработан научно обоснованный алгоритм комплексной диагностики заболеваний средостения и легких с применением тонкоигльной пункции под контролем эндобронхиальной ультрасонографии в зависимости от ведущего рентгенологического синдрома, а также уровня оснащенности конкретного медицинского центра.

Теоретическая и практическая значимость работы

Оценены клинические, функциональные и лучевые особенности, сроки верификации диагноза у пациентов с патологией средостения и легких при ряде рентгенологических синдромов. Показана высокая информативность эндобронхиальной ультрасонографии при верификации генеза изолированной или сочетанной с легочной диссеминацией аденопатии средостения, образованиях средостения и легких, в том числе с применением криобиопсии средостения.

Выполнено сравнение информативности трансbronхиального и чреспищеводного доступа при выполнении тонкоигльной пункции под контролем эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике патологии легких и средостения.

Оценена результативность классических бронхобиопсий в диагностике аденопатий средостения, в том числе в сочетании с легочной диссеминацией, а также образований средостения и легких. Сопоставлена информативность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии с различными комбинациями тканевых бронхобиопсий в диагностике саркоидоза органов дыхания. Оценена чувствительность, специфичность и общая точность разработанной шкалы оценки цитогаммы БАЛ в диагностике саркоидоза органов дыхания.

Проведено сопоставление результативности эндобронхиальной ультрасонографии и классических бронхобиопсий в зависимости от превалирующего рентгенологического синдрома, с выбором наиболее оптимальных вариантов биопсий. Установлен ряд клинико-анамнестических и технологических факторов, влияющих на информативность эндобронхиальной ультрасонографии, что позволяет повысить результативность применения методики.

Оценена чувствительность, специфичность, общая точность паттернов соноэластографии в ходе эндобронхиальной ультрасонографии для предварительной оценки генеза аденопатии средостения.

Доказана техническая возможность и безопасность выполнения ультразвукового контрастного усиления при эндобронхиальной ультрасонографии, определены показатели

чувствительности и специфичности паттернов кровотока в отношении оценки генеза патологических изменений.

Определены наиболее экономически обоснованные варианты верификации диагноза с помощью эндобронхиальной ультрасонографии, классических бронхобиопсий и хирургических методов в зависимости от ведущего рентгенологического синдрома и предполагаемой нозологии.

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертационная работа представляет собой исследование, в котором решается проблема совершенствования дифференциальной диагностики патологии средостения и легких с применением эндобронхиальной ультрасонографии, за счет разработки новых диагностических подходов. Объектом исследования являлись 902 пациента с различной патологией средостения и паренхимы легкого, направленные для верификации диагноза в ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2011 по 2023 год. Дизайн исследования: для общей выборки пациентов – одноцентровое проспективное нерандомизированное открытое в параллельных группах, при сравнении информативности ЭБУС и классических бронхобиопсий - одноцентровое нерандомизированное перекрестное исследование.

Общий дизайн исследования предполагал стратификацию всей доступной выборки в четыре страты в зависимости от ведущего рентгенологического синдрома: изолированная лимфаденопатия средостения (N=363), сочетание аденопатии и диссеминации неясного генеза в легочной паренхиме (N=386), образование средостения (N=50), периферическое образование легкого (N=103). В каждой из основных страт было предусмотрено аллоцирование пациентов в одну из двух групп: применения эндобронхиальной ультрасонографии разными доступами, либо использования видеобронхоскопии с выполнением различных бронхобиопсий. Для каждой из указанных ветвей определялась информативность верификации окончательного диагноза, а также для ветвей эндобронхиальной ультрасонографии проводился поиск факторов, влияющих на информативность методики (решение задачи 6), оценка диагностической роли соноэластографии (решение задачи 7), возможности применения контрастного ультразвукового усиления и его значимости (решение задачи 8). Для общей анализируемой выборки проводился фармакоэкономический анализ методом «затраты-эффективность» (решение задачи 9), с разработкой алгоритма применения эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике заболеваний легких и средостения (решение задачи 10).

При сравнении информативности эндобронхиальной ультрасонографии с альтернативными бронхобиопсиями на этапе распределения по группам, для всех пациентов предусматривался перекрест между анализируемым ветвями биопсий. Тем самым обеспечивалось полное сопоставление анализируемых выборок, ведь группа контроля и группа сравнения в таком случае была представлена одними и теми же пациентами, что позволило решить задачи 2 – 5 в части, посвященной сравнению информативности методик.

Предметом исследования являлись клиничко-anamнестические, лучевые, функциональные, эндоскопические, эндосонографические, цитоморфологические и

микробиологические показатели и результаты диагностики пациентов анализируемых групп. Гипотеза исследования предполагает наличие различий в информативности между сравниваемыми ветвями диагностики, а также разные значения информативности эндобронхиальной ультрасонографии в зависимости от ряда факторов. Гипотезы должны найти свое отражение не только в клинико- функциональных особенностях пациентов, но и в показателях диагностической значимости эндоскопических, цитоморфологических, микробиологических результатов исследования биоптатов средостения и легкого, получаемых в ходе применения как эндобронхиальной ультрасонографии, так и альтернативных бронхобиопсий, включая методику бронхоальвеолярного лаважа. Для решения поставленных задач были использованы эмпирические методы (наблюдение, описание) и универсальные методы научного познания (анализ, синтез, индукция, дедукция).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Office Excel 10.0, а также программы Statistica 13.3. Учитывались результаты с уровнем статистической надежности ($p < 0,05$).

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с аденопатией средостения в сочетании с легочной диссеминацией или без таковой, образованиями средостения, а также периферическими образованиями легких верификация диагноза носит отсроченный характер, преимущественно с синдромальным подходом без определения четкой нозологической принадлежности патологии. Попытки первичной верификации генеза указанных изменений предпринимаются редко, и выбирается консервативная тактика ведения пациентов с назначением терапии *ex juvantibus*.
2. В структуре установленных пациентам окончательных диагнозов при изолированной или сочетанной с легочной диссеминацией аденопатии средостения преобладают доброкачественные заболевания (преимущественно саркоидоз органов дыхания), имеющие стертую клиническую картину или бессимптомное течение. В то же время, при образованиях средостения преобладают лимфопролиферативные состояния и первично-медиастинальная форма рака легкого, а при периферических образованиях легкого – рак легкого, для которых характерно наличие астении, одышки и слабости.
3. При верификации окончательного диагноза у пациентов с изолированной и сочетанной с легочной диссеминацией аденопатией средостения, тонкоигольная пункция под контролем эндобронхиальной ультрасонографии обладает преимуществом над большинством из вариантов классических бронхобиопсий.
4. У пациентов с образованиями средостения значимость тонкоигольной пункции под контролем эндобронхиальной ультрасонографии сопоставима с результативностью классических бронхобиопсий. При периферических образованиях легких применение эндобронхиальной ультрасонографии с пункцией обеспечивает большую информативность в сравнении с диагностической бронхоскопией, в том числе навигационной.

5. Результативность биопсий, выполненных под контролем эндобронхиальной ультрасонографии, зависит от ряда условий и технологических параметров ее выполнения, что следует учитывать при планировании диагностической интервенции.
6. Применение эластографического картирования и ультразвукового контрастного усиления являются важными дополнительными опциями, позволяющими повысить информативность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии.
7. Независимо от ведущего рентгенологического синдрома, эндоскопические методы, принципиально выигрывая по экономической эффективности, сохраняют пространство для экономически обоснованного использования хирургических методов верификации диагноза. Структура и объем затрат, понесенных в ходе установления диагноза, значительно различаются в зависимости от выбранного метода его верификации при различных рентгенологических синдромах.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность и обоснованность результатов работы подтверждается четким формулированием цели и вытекающих из нее задач, применением современных методов статистического анализа многопараметрической базы данных 902 включенных в исследование пациентов и выполненных им 2912 серий биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии, а также всесторонним изучением отечественной и зарубежной литературы. Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на 18 международных конгрессах и 30 национальных конгрессах и конференциях с международным участием, в том числе:

XX–XXVI, XXVIII, XXX–XXXI Международном Конгрессе Европейского Респираторного общества (Вена – 2012 г., Барселона – 2013 г., Мюнхен – 2014 г., Амстердам – 2015 г., Лондон – 2016 г., Париж – 2018 г., 2020 г. - виртуальный конгресс, 2021 г. - виртуальный конгресс); Международной Конференции Американского Торакального Общества (Филадельфия – 2013 г., Сан-Диего – 2014 г., Вашингтон – 2017 г.); XIX Международном Конгрессе Всемирной Ассоциации бронхологов и интервенционных пульмонологов (WABIP) (Флоренция – 2016 г.); V и VIII Европейском Конгрессе по Эндосонографии (Стамбул – 2013 г., Москва – 2019 г.); II и III Международной Конференции BRONCHUS (Хайдарабад – 2021 г, 2023 г.); I и II Национальном Конгрессе «Белградские дни пульмонологии» (Белград – 2023 г., 2024 г.); VI, IX Международном Конгрессе «Кардиоторакальная Радиология» (Санкт-Петербург – 2019 г, Москва – 2022 г.); VI, VIII-X Московском Международном Фестивале Эндоскопии и Хирургии (Москва – 2019 г., 2021 – 2023 г.); I-IV Сибирском Эндоскопическом Форуме (Новосибирск – 2021 – 2024 г.); I - III Московском Бронхологическом Форуме (Москва – 2021 – 2023 г.); I и III Национальном Онкопульмонологическом конгрессе (Москва – 2021 г, 2023 г.); Междисциплинарном образовательном курсе «Интервенциология 2022», «Интервенциология 2024» (Сочи – 2022 г., 2024 г.); XXXI, XXIII Международном конгрессе «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии» (Санкт-Петербург – 2022 г., 2024 г.); X – XV Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии»

(Санкт-Петербург – 2019 – 2024 г.); XXIII, XXVI, XXIX-XXXIV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Казань – 2013 г., Москва – 2016 г., 2019-2024 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Внедрение в практику результатов исследования

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

Личный вклад автора

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от выбора его темы, постановки цели и задач, их реализации до обобщения и обсуждения полученных результатов в научных публикациях, докладах и внедрении в практику. Автором лично проведено выполнение как биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии, так и бронхоскопий с классическими бронхобиопсиями, в том числе с применением навигационных методик в анализируемых группах пациентов, сбор и обработка теоретического и клинико-лабораторного, рентгенологического и инструментального, эндоскопического и эндосонографического материалов и сформулировано научное обоснование выводов. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации

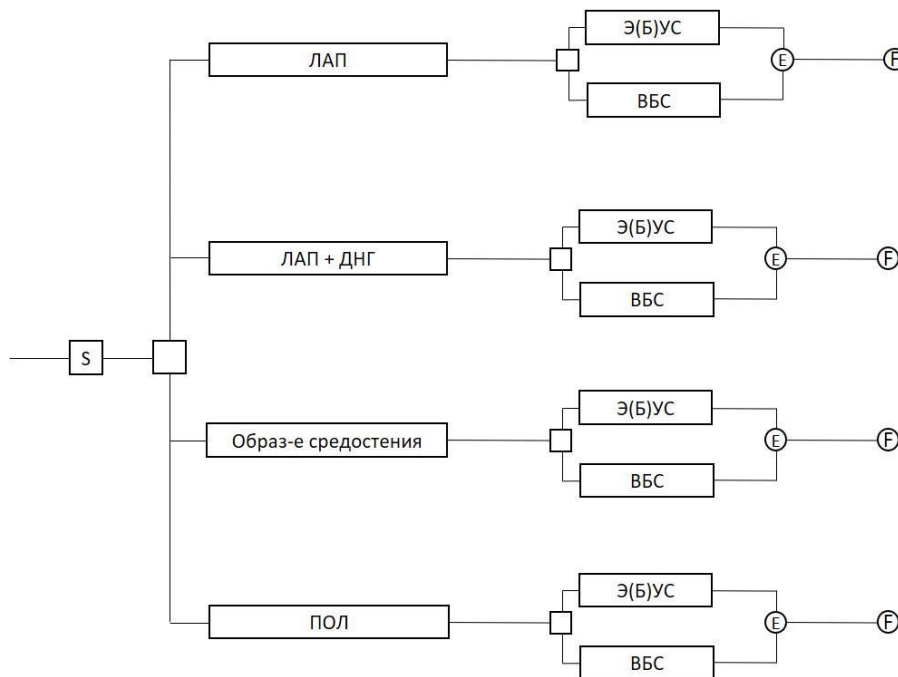
Диссертационная работа является фрагментом исследований НИР № 122041200022-2 «Туберкулез и заболевания органов дыхания – современная мультимодальная диагностика и реабилитация при коморбидных состояниях», выполняемых в Центре диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликованы 38 научных работ, в том числе 16 работ в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертации, из них 4 работы в научных изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, и две работы в научных изданиях, индексируемых в международной базе Web of Science. Получены три патента на изобретение. По материалам диссертационного исследования опубликованы три главы в отечественных руководствах, одна глава в отечественной монографии, две главы – в зарубежных монографиях.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В соответствии с целями исследования в условиях ФГБНУ ЦНИИТ в период с 2011 по 2023 год были обследованы 902 пациента с различной патологией средостения и паренхимы легкого, направленные для верификации диагноза с помощью эндобронхиальной ультрасонографии. Дизайн исследования: для общей выборки пациентов – одноцентровое проспективное нерандомизированное открытое в параллельных группах (Рисунок 1), при сравнении информативности ЭБУС и классических бронхобиопсий - одноцентровое нерандомизированное перекрестное исследование (Рисунок 2).



Общий дизайн исследования предполагал распределение всей доступной выборки в четыре страты в зависимости от ведущего рентгенологического синдрома: изолированная лимфаденопатия средостения (N=363), сочетание аденопатии и диссеминации неясного генеза в легочной паренхиме (N=386), образование средостения (N=50), периферическое образование легкого (N=103). В каждой из основных страт было предусмотрено аллоцирование пациентов в одну из двух групп: применения эндобронхиальной ультрасонографии разными доступами, либо использования видеобронхоскопии с выполнением различных бронхобиопсий.

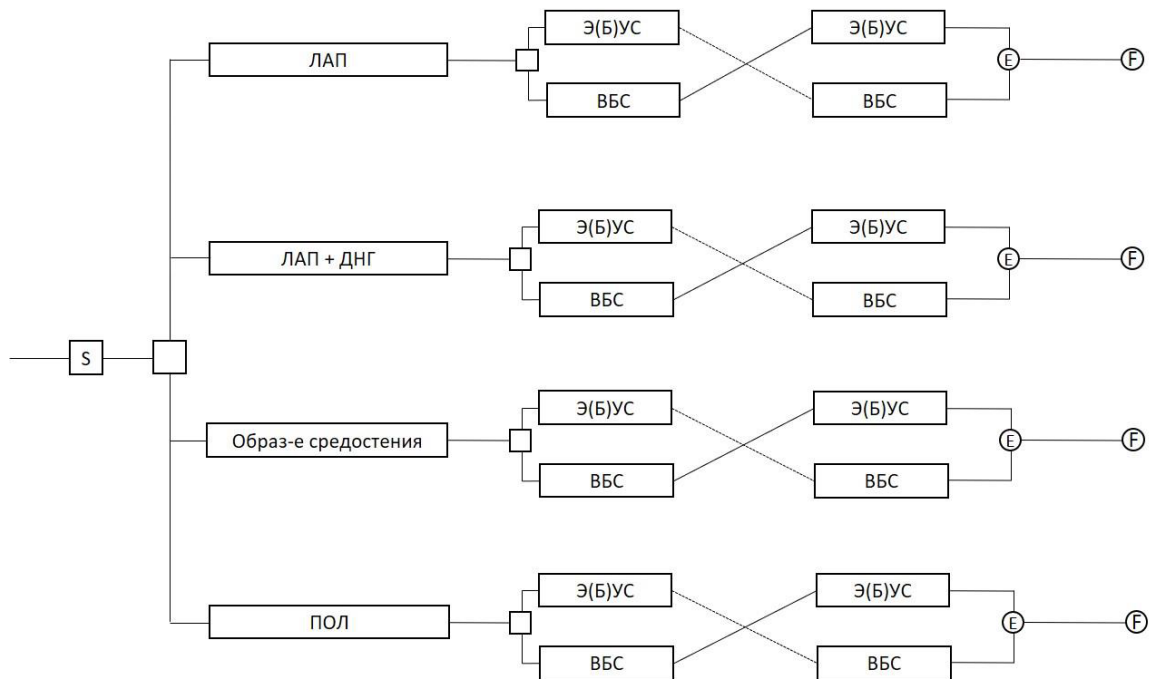


Рисунок 2 – Перекрестный дизайн исследования в подгруппах сравнения информативности ряда биопсий

Критерии включения в исследование:

- Наличие у пациента значимой (более 10 мм при измерении по малой оси) аденопатии либо образования средостения/легкого в сочетании с легочной диссеминацией либо без таковой, послуживших показанием для выполнения эндобронхиальной ультразвукографии с тонкоигльной пункцией;
- Наличие у пациента данных КТ ОГК в формате DICOM, с коллимацией срезов не более 2 мм (независимо от применения контрастного усиления или ПЭТ), доступных для просмотра и анализа;
- Способность пациента перенести процедуру эндобронхиальной ультразвукографии (в сочетании с классической бронхоскопией или без таковой) с учетом результатов основных клинических, лабораторных и функциональных показателей;
- Желание пациента выполнить процедуру эндобронхиальной ультразвукографии (в сочетании с классической бронхоскопией или без таковой), выраженное в подписании и датировании формы информированного согласия.

Критерии невключения в исследование:

- Отказ пациента выполнить процедуру эндобронхиальной ультразвукографии (в сочетании с классической бронхоскопией или без таковой), оформленный документально;
- Одновременная гиперчувствительность к местным анестетикам и средствам для внутривенной анестезии (пропофолу, суксаметония хлориду);
- Заболевания/состояния, делающие невозможным проведение бронхологического исследования по показателю «риск/польза»;
- ВИЧ-инфекция;
- Беременность и период грудного вскармливания.

Все обследуемые пациенты подвергались осмотру, при котором оценивалась клиническая картина заболевания путем физикального осмотра, сбора жалоб и оценки анамнеза болезни. Оценке подвергались следующие клинические симптомы: одышка, кашель, слабость, наличие кровохарканья, потери веса, наличие синдрома Лефгрена. Все симптомы, кроме одышки, оценивались по дихотомическому признаку (наличие/отсутствие) с внесением этих данных в индивидуальную регистрационную карту (ИРК) пациента. Также во всех случаях выполнялся общий клинический анализ крови, биохимическое исследование крови с определением уровня АЛТ, АСТ, общего билирубина, креатинина и мочевины, показателей коагулограммы.

На этапе включения в исследования у всех пациентов выполнялась компьютерная томография органов грудной клетки в условиях высокого разрешения (КТВР) на мультисрезовом компьютерном томографе Siemens Somatom Emotion в положении больного лежа на спине, на высоте глубокого задержанного вдоха. Толщина слоя составляла 0,8-1,0 мм, шаг стола 1 см, томограммы выполнялись от верхушек легких до диафрагмы. В ряде случаев КТ-исследование сопровождалось контрастным усилением с введением контрастного вещества («Омнипак» или аналогичное), а также позитронно-эмиссионная томографией (ПЭТ-КТ), как с захватом области грудной клетки, так и в режиме «всего тела».

Всем пациентам проводили спирометрию, исследования выполняли на аппаратах «Master Screen Pneumo» фирмы «Jaeger» (Viasys Healthcare, США). В качестве функциональных показателей использовали жизненную емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), отношение объема форсированного выдоха за 1 секунду к жизненной емкости легких (ОФВ₁/ЖЕЛ%).

Эндоскопические методы исследования и бронхобиопсии

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялась эндобронхиальная ультрасонография трансбронхиальным (ЭБУС-ТИП) либо чреспищеводным (ЭУС-б-ТИП) доступом (эндоскопами Olympus BF UC180|190F, Pentax EB1970UK|EB19 J10U, Fujifilm EB 530US и совместимых ультразвуковых центрах) в положении пациента лежа на спине как под местной анестезией, так и в различных вариантах анестезиологического пособия – от седации до тотальной внутривенной анестезии с миорелаксацией. Выбор метода анестезии определялся как клинико-функциональным состоянием пациента, так и планируемыми вариантами биопсий.

Эндобронхиальная ультрасонография выполнялась поэтапно. *Первым этапом* выполнялась оценка таргетных структур средостения в зоне интереса в В-режиме (серой шкале). Оценивались следующие характеристики – форма (округлая/неправильная), контур (четкий/смазанный), эхогенность (гипер-/гипо-/изоэхогенное), наличие либо отсутствие признаков кальцинации, фиброза, некроза в структуре выбранной цели (Рисунок 3а).

Вторым этапом проводилась оценка характера кровотока в зоне интереса с помощью доплерографии (Рисунок 3б). Анализировались степень васкуляризации (отсутствует / низкая / умеренная / выраженная), ее характер (септальный/капсульный тип). *На третьем этапе* (при биопсии) проводилась оценка плотности выбранной «цели» (мягкая/эластичная/плотная/крайне

плотная). На четвертом этапе (в подгруппе пациентов) проводилась оценка степени плотности лимфатического узла/образования с помощью методики компрессионной соноэластографии (Рисунок 3в), с применением классификации Izumo (Izumo T., 2014).

На пятом этапе (в подгруппе пациентов) выполнялась объективная оценка кровотока зоны интереса с применением предварительно установленного режима контрастного усиления (рисунок 3г), со значениями механического индекса (MI) от 0,1 до 0,4.

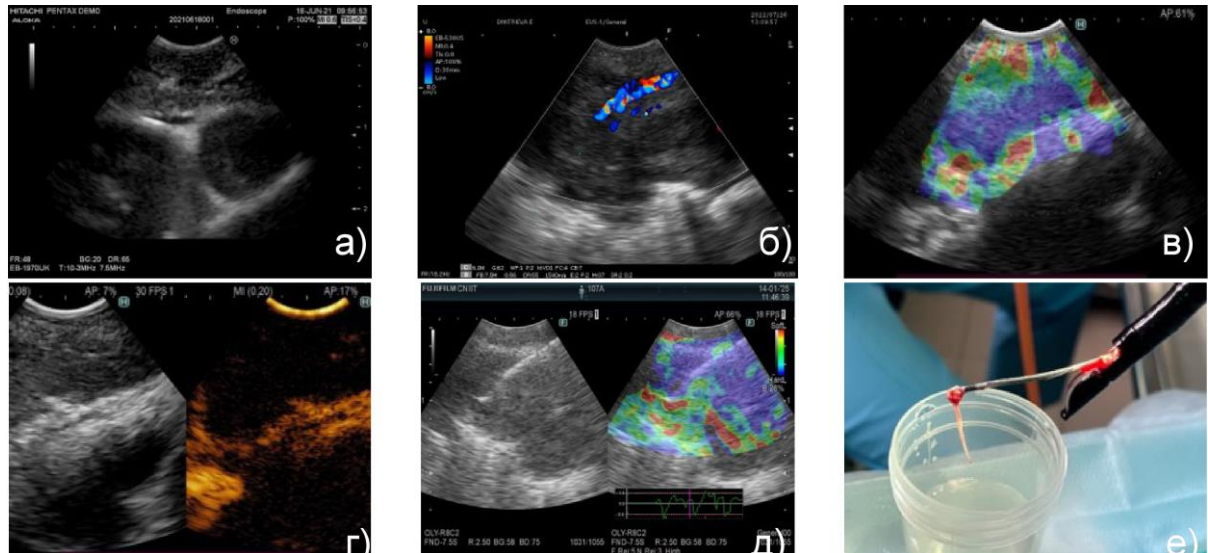


Рисунок 3 – Примененные в ходе исследования модальности эндобронхиальной ультрасонографии и биопсийных методик: а) В-режим; б) режим ЦДК; в) соноэластография; г) ультразвуковое контрастное усиление; д) тонкоигольная пункция; е) криобиопсия средостения.

Контрастное вещество (Sonovue, Bracco, Switzerland) в виде болюса вводилось через периферический венозный катетер в объеме 0,5 – 2,0 мл с постоянной скоростью 0,5 мл/сек с последующим промыванием катетера физиологическим раствором в объеме 10 мл. В момент введения контрастного агента запускался программный отсчет времени длительностью 180 сек, в течение которого проводилась оценка как артериальной, так и паренхиматозной фаз контрастирования лимфоузла/образования средостения. Характер накопления контрастного вещества оценивался с помощью классификации Kanamori (Kanamori A., 2006).

Тонкоигольная пункция средостения под контролем эндобронхиальной ультрасонографии (рисунок 3д) выполнялась в соответствии с международными рекомендациями (Wahidi M. 2016) иглами размерности от 25G до 16G. В ряде случаев после выполнения игловой биопсии через полученное отверстие в стенке бронха пациентам выполнялась криобиопсия средостения (рисунок 3е) с помощью криозонда диаметром 1,1 мм (криостанция ErbeCryo II, Erbe Elektromedizin, Tübingen, Germany).

В ходе выполнения биопсии анализировались следующие параметры: тип иглы (цитологический/гистологический), размерность иглы (в Gauge), примененная методика аспирации (отсутствует/капиллярная методика/вакуум разной степени разрежения), применение методики «веера» (отклонение иглы в ходе выполнения биопсии для охвата большей по объему зоны лимфоузла/образования).

Радиальная эндосонография паренхимы легкого (рЭБУС) выполнялась у пациентов с периферическими образованиями легкого радиальными мини-зондами Olympus (зонд UM S20-17S, ультразвуковые центры EU-ME1, EU ME2 Premier Plus) и Fujifilm (зонды RB2020, RB2020-M, ультразвуковые центры SP702, SP900). На основании данных КТ ОГК пациенту выполнялось поэтапное сканирование зоны интереса с выявлением эхокартины периферического образования. Результат рЭБУС оценивался в зависимости от взаимного расположения зонда и образования (образование отсутствует, прилежит к мини-зонду, полностью охватывает зонд).

В ряде случаев выполнение эндосонографии сопровождалось выполнением диагностической видеобронхоскопии с различными вариантами бронхобиопсий, примеры которых приведены на рисунке 4.

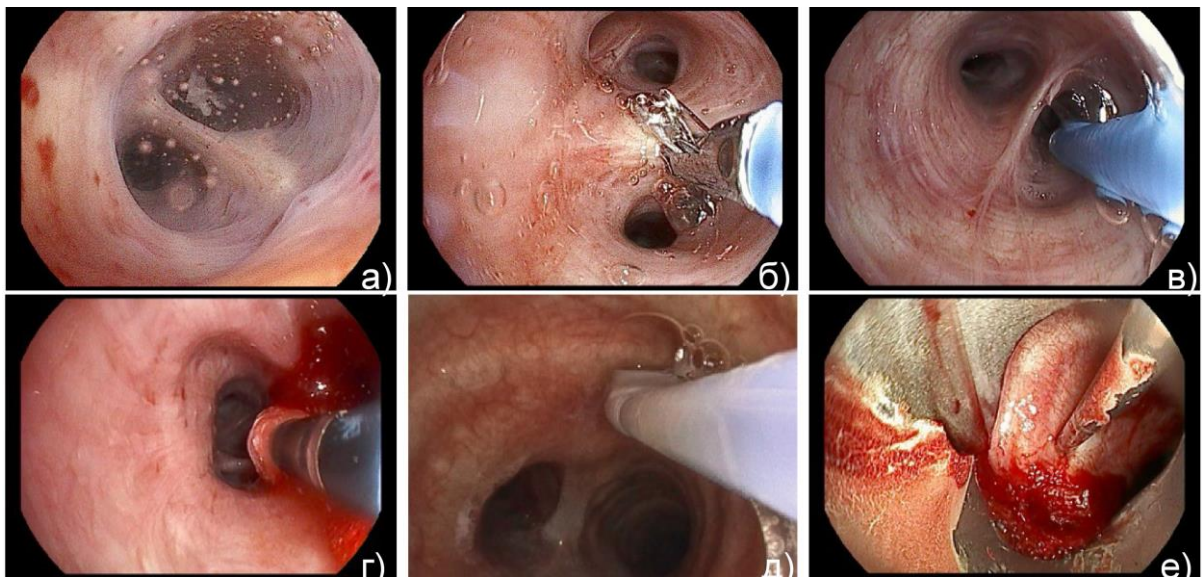


Рисунок 4 – Примененные в ходе исследования варианты эндоскопических бронхобиопсий: а) бронхоальвеолярный лаваж – БАЛ; б-в) эндо- и трансбронхиальная щипцовая биопсия; г) эндо- и трансбронхиальная криобиопсия; д) классическая тонкоигльная пункция; е) биопсия средостения ригидной иглой.

Методы обработки и исследования полученных биоптатов

Мазки-отпечатки щипцовых, щеточковых и игловых биоптатов анализировались цитологически. При цитологическом исследовании мазков-отпечатков материала пунктатов, полученных при эндобронхиальной ультрасонографии, анализировались следующие показатели: наличие репрезентативной цитограммы лимфоузла либо образования средостения/легкого (да/нет), информативность материала (да/нет). Для всех остальных вариантов биопсий оценивалась только информативность материала (да/нет).

В отношении гистологического исследования любых полученных эндоскопических биоптатов анализировались следующие данные: наличие репрезентативной ткани легкого/бронха/лимфоузла/образования (да/нет), информативность материала (да/нет).

Материал бронхобиоптатов, а также пунктатов, полученных под контролем эндобронхиальной ультрасонографии, направлялся на микроскопическое, молекулярно-генетическое и культуральное исследование с целью исключения микобактериальной инфекции.

Культуральная диагностика микобактерий осуществлялась с помощью культивирования биологических образцов на жидкой питательной среде в системе BACTEC MGIT 960 с автоматической детекцией роста МБТ.

Статистические методы исследования

Все полученные в ходе исследования данные вносились в электронные таблицы системы MS Excel (Microsoft Corp, Redmond, USA), а также программного пакета Statistica 13.3 (TIBCO, Palo Alto, USA) согласно заранее разработанному плану статанализа, с использованием инструментов описательной статистики, непараметрических методов сравнения при малом объеме анализируемой выборки (методы Крускала-Уоллиса, Манна-Уитни), регрессионного и факторного анализа данных (методы ANOVA, Фишера).

Фармакоэкономический анализ различных методик верификации диагноза проводился в соответствии с ключевыми рекомендательными публикациями (Ягудина Р. И. 2010, 2012) для каждого из четырех ведущих рентгенологических синдромов, в рамках которого учитывались прямые медицинские и немедицинские затраты, а также непрямые затраты, а также проводился расчет соотношения «затраты-эффективность» (CER) для каждой из предварительно построенной ветви построенных моделей «дерева решений» при установлении диагноза.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе решения **Задачи 1** выполнен анализ данных анамнеза и клинико-функциональных проявлений среди пациентов с изолированной и сочетанной с легочной диссеминацией аденопатией средостения, образованиями средостения, периферическими образованиями легких. *Изолированная аденопатия средостения* была выявлена у 363 пациентов (из них 174 мужчины, средний возраст пациентов составил $44,3 \pm 15,3$ года). Длительность выявленных изменений до момента верификации диагноза колебалась от одной до 520 недель, и в среднем составила $20,6 \pm 12,15$ недель, или около 5 месяцев, с изначальным синдромальным подходом к диагнозу и констатацией аденопатии средостения неясного генеза более чем в половине случаев. Несмотря на отсутствие определенного диагноза и этиологии аденопатии, в 12,4% наблюдений была назначена антибактериальная или кортикостероидная терапия *ex juvantibus*. Вместе с тем, изначальная попытка верификации процесса была предпринята лишь у 11% пациентов, в трети случаев путем выполнения лишь обзорной бронхоскопии без биопсий, на втором месте по частоте применения располагалась эндосонография с пункцией средостения. С точки зрения клинических проявлений, изолированная аденопатия средостения в 39% случаев протекала бессимптомно, и проявлялась преимущественно астенией (37%) и непродуктивным кашлем (32%), при этом значимые обструктивные нарушения по результатам спирометрии имели место лишь у 6% пациентов. Степень выявленной аденопатии средостения (преимущественного распространенного характера) по данным лучевых методов достигала 21 и 25 мм по малой и большой оси, соответственно. При обследовании в условиях ЦНИИТ, в 83% случаев предварительный диагноз формулировался по-прежнему как аденопатия средостения неясного генеза. В структуре верифицированных заболеваний при изолированной аденопатии

средостения преобладали доброкачественные состояния (88%), в первую очередь – саркоидоз (70%).

Сочетание диссеминации в паренхиме легкого и аденопатии средостения было выявлено у 386 пациентов (из них 205 мужчин, 181 женщина, средний возраст пациентов составил $39,6 \pm 12,7$ года). Длительность выявленных изменений до момента верификации диагноза колебалась от одной до 780 недель, и в среднем составила $36,7 \pm 14,2$ недель, или около 9 месяцев, с изначальным установлением диагноза саркоидоза в 40% случаев. Несмотря на отсутствие верификации диагноза, более чем в 20% наблюдений была назначена пробная антибактериальная или кортикостероидная терапия. Вместе с тем, изначальная попытка верификации диагноза была предпринята у 54% пациентов, в 72% случаев с применением обзорной бронхоскопии без выполнения каких-либо видов биопсий, на втором месте по частоте использования располагалась эндосонография с пункцией средостения.

С точки зрения клинических проявлений, сочетание аденопатии средостения и легочной диссеминации в 33% случаев протекало бессимптомно, и проявлялось преимущественно астенией (38%), одышкой разной степени выраженности (37%) и непродуктивным кашлем (39%), при этом значимые нарушения вентиляционной функции легких по результатам спирометрии имели место лишь у 5% пациентов. Степень выявленной аденопатии средостения (преимущественно распространенного характера) по данным лучевых методов достигала 20 и 26 мм по малой и большой оси, соответственно, а выявленная в паренхиме легкого диссеминация в 93% случаев носила перилимфатический характер. При обследовании в условиях федеральной клиники в 51% случаев предварительный диагноз формулировался по-прежнему синдромально как сочетанная аденопатия средостения и легочная диссеминация. Вместе с тем, у 46% пациентов был заподозрен саркоидоз ВГЛУ и легких. В структуре верифицированных заболеваний в данной группе преобладали доброкачественные состояния (98%), в первую очередь – саркоидоз (91%).

Образования средостения были выявлены у 50 пациентов (из них 16 женщин, средний возраст пациентов составил $51,8 \pm 15,8$ года). Длительность выявленных изменений до момента верификации диагноза колебалась от двух до 258 недель, и в среднем составила $24,2 \pm 10,4$ недель, или около 6 месяцев. На этапе первичной диагностики с равной частотой (36%) формулировался диагноз образования средостения неясного генеза, либо лимфопролиферативное заболевание. Примечательно, что у 16% пациентов с образованием средостения первоначальный диагноз формулировался как пневмония. Более чем у половины пациентов была предпринята изначальная попытка верификации диагноза, в 10% случаев с применением обзорной бронхоскопии без выполнения биопсий. Наиболее частыми опциями для верификации диагноза служили эндосонография средостения с пункцией, а также ТББЛ и бронхосмыв (по 23% выборки каждый). В структуре верифицированных заболеваний в данной группе преобладали злокачественные состояния (85% выборки), в первую очередь – лимфомы и первично-медиастинальная форма рака легкого (по 32% анализируемой выборки).

Более двух третей пациентов (70%) анализируемой выборки имели отягощенный коморбидный фон, в первую очередь – артериальную гипертензию (42%), одновременно с этим значимый онкоанамнез отмечен у 24% пациентов. Доля активных курильщиков среди пациентов с образованиями средостения составила 34%. С точки зрения клинических проявлений, образования средостения сопровождалась выраженностью симптоматики, и лишь в 16% случаев протекала бессимптомно. Ведущими жалобами для данной группы являлись слабость (74%), одышка разной степени выраженности (66%) и снижение веса (64%), при этом значимые обструктивные нарушения по результатам спирометрии отмечались более чем в 30% наблюдений. Размер образований средостения (преимущественно в бифуркационной области) по данным лучевых методов достигал 28 и 34 мм по малой и большой оси, соответственно. При обследовании в условиях ЦНИИТ в 78% случаев предварительный диагноз не был установлен и формулировался как образование средостения неясного генеза.

Периферические образования легких парабронхиальной или парамедиастинальной локализации были выявлены у 103 пациентов (из них 30 женщин, средний возраст пациентов составил $62,1 \pm 15,1$ года). У 81 пациента из 103 (78,6%) периферическое образование сочеталось с аденопатией средостения. Длительность выявленных изменений до момента верификации диагноза колебалась от одной до 260 недель, и в среднем составила $24,8 \pm 14,2$ недель, или около полугода, с изначальным установлением диагноза образования легкого неясного генеза в 35% случаев. Несмотря на отсутствие верификации диагноза, почти в трети наблюдений (28%) была назначена пробная антибактериальная терапия. Вместе с тем, изначальная попытка верификации диагноза была предпринята у 58% пациентов, в 13% из которых была выполнена только обзорная бронхоскопия без каких-либо биопсий, а в половине случаев была использована методика ТББЛ.

Большинство пациентов (88%) анализируемой группы имели отягощенный коморбидный фон, в первую очередь – артериальную гипертензию (76% выборки), при этом значимый онкоанамнез отмечался у каждого пятого пациента. Доля активных курильщиков была высока, и составляла 40%. С точки зрения клинических проявлений, периферические образования легкого лишь в 9% случаев протекали бессимптомно, и преимущественно имели демонстративную клиническую картину, проявляясь одышкой разной степени выраженности (87%), астенией (82%) и непродуктивным кашлем (81%). Лабораторные параметры, хотя и соответствовали клиническим проявлениям, носили неспецифический характер и не выходили за пределы референсных значений, за исключением тромбоцитопении, имевшей место в 2% наблюдений. При этом значимые обструктивные нарушения по результатам спирометрии имели место у 47% пациентов. Сочетанная с периферическим образованием легкого аденопатией средостения (преимущественно изолированного характера) по данным лучевых методов отмечалась у подавляющего числа пациентов (79%), достигая в среднем 21 и 28 мм по малой и большой оси, соответственно. Размер же периферических образований в паренхиме легкого в среднем составлял 30 и 35 мм по малой и большой оси, соответственно. При обследовании в условиях клиники ФГБНУ ЦНИИТ в 52% случаев предварительный диагноз формулировался синдромально как периферическое образование легкого неясного генеза. Вместе с тем, у 44%

пациентов была предположена злокачественная этиология процесса. В структуре верифицированных заболеваний в данной группе доминировали злокачественные процессы (93%), в первую очередь – рак легкого (76% выборки).

При решении **Задачи 2** установлено, что эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии при изолированной аденопатии средостения в целом составила 82%, не показав достоверных различий между различными вариантами доступа. Одновременно отмечен значимый вклад в общую результативность биопсий цитологического исследования пунктата, обеспечивавшего прирост суммарной информативности интервенции от 28% до 49% в зависимости от доступа.

Классические варианты бронхобиопсий, выступая альтернативой эндосонографии в диагностике изолированной аденопатии средостения, показали весьма широкий диапазон эффективности – от 48% при выполнении ТББЛ до 75% в случае применения рТИП. Наибольшую информативность при самом частом диагнозе – саркоидозе ВГЛУ, продемонстрировали методики БАЛ, ТББЛ, рТИП и ЭББ, обеспечив верификацию в 68,9%, 56%, 50% и 40%, соответственно. Суммарная же информативность бронхобиопсий в диагностике саркоидоза составила 77,8%. Отмечена важность применения комбинаций бронхобиопсий в диагностике саркоидоза – так, совместное применение БАЛ и ТББЛ обеспечивало относительный прирост информативности моноварианта ТББЛ в 1,48 раза, в то время как комбинация БАЛ и ЭББ увеличивала диагностический выход ЭББ более чем вдвое.

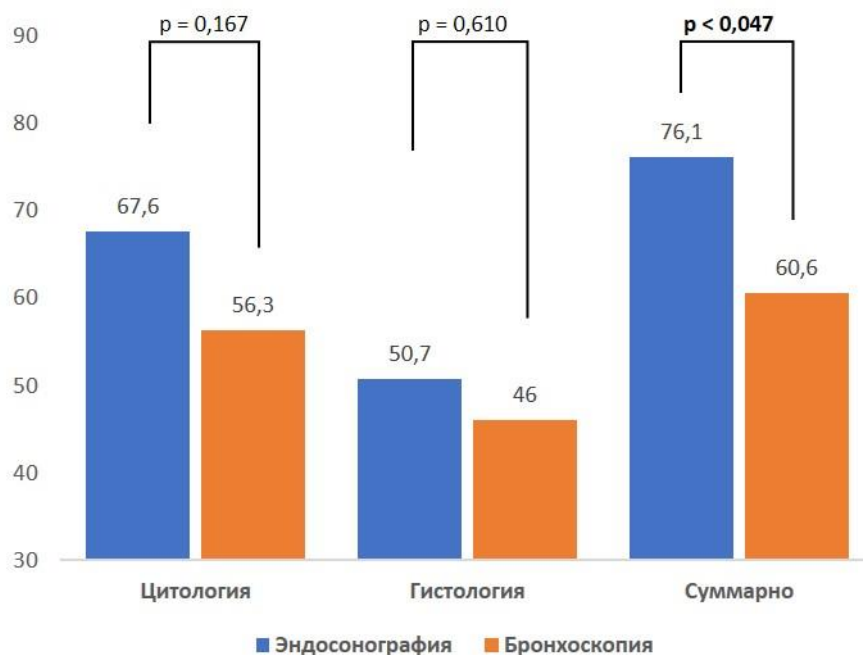


Рисунок 5 – Сравнительная информативность классических бронхобиопсий и пункций под контролем эндобронхиальной ультрасонографии при изолированной аденопатии средостения по данным цитологического и морфологического исследования

При сравнении информативности эндосонографии и классических бронхобиопсий в диагностике изолированной аденопатии средостения обнаружено, что итоговая эффективность эндосонографии оказалась достоверно выше таковой (Рисунок 5) для любого из вариантов

бронхобиопсий (76% и 61%, соответственно, $p=0,047$), за исключением рТИП, которая обеспечивала сопоставимую информативность. Схожие результаты были отмечены и при диагностике саркоидоза ВГЛУ – отмечена достоверно более высокая информативность эндосонографии (86,5%) в сравнении с общей выборкой классических бронхобиопсий (77,8%). В то же время, применение ряда комбинаций бронхобиопсий (в первую очередь - БАЛ+ТББЛ) позволяла нивелировать преимущество высокотехнологичной методики эндосонографии перед бронхоскопией, обеспечивая сопоставимую (83%) с ней частоту верификации диагноза саркоидоза. Вместе с тем, в ходе анализа чувствительности различных отсечных значений лимфоцитов в лаважной жидкости было обнаружено, что при высокой чувствительности (95%) выбранного пограничного значения в 40% и выше, была продемонстрирована низкая специфичность теста (39%), с достижением общей точности в 82,1%, позволяя рекомендовать применение цитограммы БАЛ как одного из опорных методов в диагностике саркоидоза.

Для решения **Задачи 3** проведено сопоставление диагностической значимости биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии и различных вариантов эндоскопических бронхобиопсий у пациентов с аденопатией средостения в сочетании с легочной диссеминацией.

Общая эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии при сочетании аденопатии средостения с легочной диссеминацией составила 81%, не показав достоверных различий между различными вариантами доступа. Вместе с тем, отмечено достоверно большая значимость морфологического исследования пунктата лимфоузлов при выполнении ЭБУС в сравнении с группой ЭУС-б и общей анализируемой выборкой пациентов (74%, 54% и 58%, соответственно, $p<0,05$ для обеих пар сравнений). Одновременно выявлен значимый вклад в общую результативность биопсий цитологического исследования пунктата, обеспечивавшего прирост суммарной информативности интервенции от 13% до 49% в зависимости от доступа. Применение эндосонографии позволяло с высокой (82-100%) эффективностью верифицировать как доброкачественные диагнозы, так и неопластические процессы в средостении. В то же время, диагностическое значение эндосонографии в первичной верификации лимфом не превышало 67%.

Классические варианты бронхобиопсий, являясь альтернативой эндосонографии в диагностике сочетанной аденопатии средостения и легочной диссеминации, продемонстрировали широкий диапазон эффективности, при этом наибольшую значимость обеспечивали методики рТИП, БАЛ и ТББЛ (100%, 76,1%, 74,6% соответственно). Отмечена важность комбинированного использования бронхобиопсий – так, совместное применение БАЛ и любой из методик морфологической биопсии (ТББЛ/ТБКБ либо ЭББ/ЭБКБ) обеспечивало относительный прирост информативности «тканевых» методов от 1,28 до 3 раз. Дополнение классической игловой биопсии средостения (кТИП) методикой БАЛ позволяло повысить информативность диагностики до конкретной нозологии с 20% до 60%. Максимальная степень верификации диагноза, равная 87%, была отмечена при использовании трехкомпонентной комбинации БАЛ, ТББЛ и ЭББ.

При сравнении информативности эндосонографии и классических бронхобиопсий в диагностике сочетанной с легочной диссеминацией аденопатии средостения установлено, что итоговая эффективность биопсии средостения под контролем ЭБУС оказалась достоверно выше таковой для любого из «тканевых» вариантов бронхобиопсий ($p < 0,05$ для всех пар сравнений), за исключением рТИП и ТБКБ (Рисунок 6). Одновременно, информативность эндобронхиальной ультрасонографии средостения, выполненной чреспищеводным доступом (ЭУС-б), а также эндосонографии в целом, оказалась сопоставимой с таковой для любого из «тканевых» вариантов бронхобиопсий ($p > 0,05$ для всех пар сравнений).

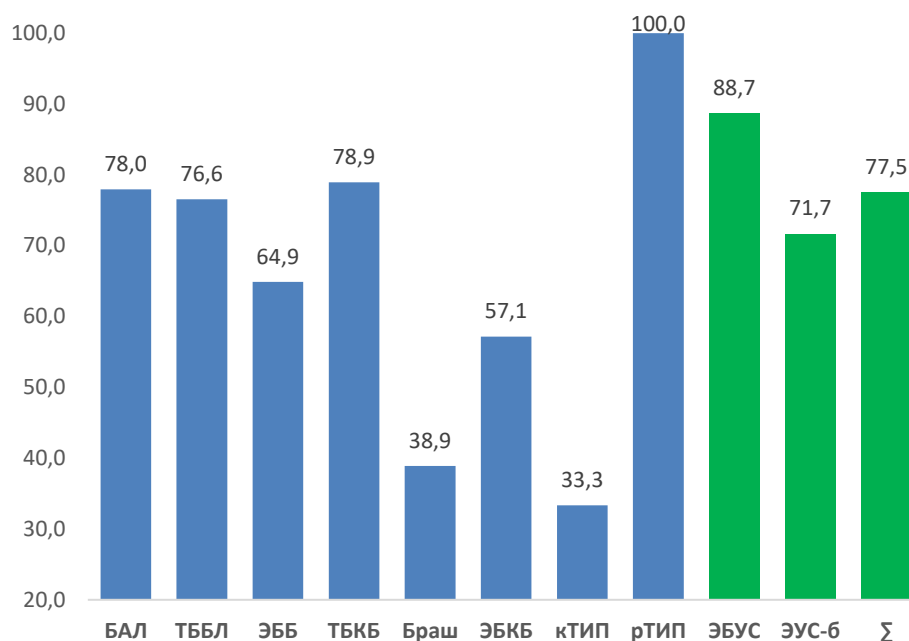


Рисунок 6 – Сравнительная оценка общей информативности классических бронхобиопсий и эндосонографии в диагностике аденопатии средостения в сочетании с легочной диссеминацией

В рамках решения **Задачи 4** проведен сравнительный анализ информативности эндобронхиальной ультрасонографии и различных вариантов эндоскопических бронхобиопсий у пациентов с образованиями средостения. Эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии при образованиях средостения в целом составила 72%, не показав достоверных различий между вариантами доступа. Вместе с тем, выявлено, что основной вклад в общую результативность биопсий вносит цитологическое исследование пунктата, обеспечивавшего относительный прирост суммарной информативности интервенции от 40% до 82% в зависимости от доступа.

Классические варианты бронхобиопсий, выступая более доступной альтернативой эндосонографии в диагностике образований средостения, продемонстрировали широкий диапазон эффективности – от нулевой при выполнении кТИП средостения до 100% для методик рТИП и ТБЛ. Суммарная же информативность бронхобиопсий в диагностике образований средостения составила 50%, достигая 60% при первично-медиастинальной форме рака легкого и не превышая половины пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Особо стоит

отметить, что при верификации образований средостения специфической этиологии, информативность бронхобиопсий не превышала 50%, при этом молекулярно-генетического и культурального подтверждения диагноза ни в одном из случаев получено не было.

При сравнении информативности эндосонографии и классических бронхобиопсий в диагностике образований средостения, в условиях полной сопоставимости анализируемых выборок (Рисунок 7) было обнаружено, что итоговая эффективность биопсии средостения под контролем эндосонографии оказалась сопоставимой с таковой для классических бронхобиопсий (70% и 60%, соответственно, $p > 0,05$).

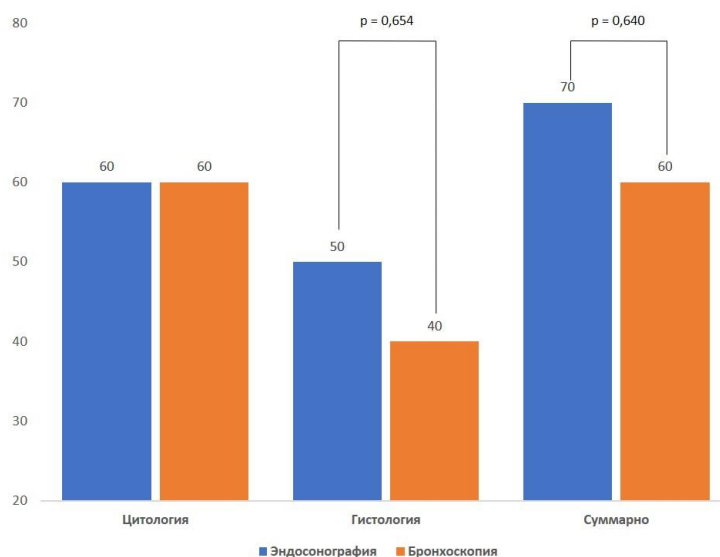


Рисунок 7 – Сравнительная оценка информативности классических бронхобиопсий и эндосонографии в диагностике образований средостения по данным цитологического и морфологического исследования

Для решения **Задачи 5** выполнено сопоставление информативности эндобронхиальной ультрасонографии и различных вариантов эндоскопических бронхобиопсий у пациентов с периферическими образованиями легких парамедиастинальной или парабронхиальной локализации. Обнаружено, что суммарная эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии у пациентов анализируемой группы достигала 82%, не показав достоверных различий между различными вариантами доступа. Выявленная тенденция к несколько большей информативности трансbronхиального доступа перед чреспищеводным по данным как цитологического, так и морфологического исследования, не достигла статистической значимости ($p > 0,05$ для всех пар сравнений). Одновременно было установлено, что результативность цитологического и морфологического исследования пунктатов в диагностике образований средостения оказалась сопоставимой для обоих доступов, а также для общей группы пациентов.

Классические варианты бронхобиопсий, в том числе в рамках навигационной бронхоскопии, являясь альтернативой эндосонографии в диагностике периферических образований легких, продемонстрировали широкий диапазон эффективности – от 38% при выполнении ТББЛ до 67% для методики ЭБКБ при централизации процесса. Вместе с тем,

достоверных различий в информативности БАЛ, браш-биопсии, ТББЛ, а также ЭББ, обнаружено не было (для всех пар сравнений значение $p > 0,05$). Суммарная информативность бронхобиопсий у пациентов с периферическими образованиями легких составила 45%. Одновременно диагностическая значимость биопсий, выполненных в рамках бронхоскопии, у пациентов с метастатическим характером поражения, а также лимфопролиферативными заболеваниями, оказалась нулевой.

Отмечена важность комбинированного применения бронхобиопсий с методикой радиальной эндосонографии, которая обеспечивает прецизионное «наведение» биопсийного инструмента на цель в паренхиме легкого. Успешная визуализация периферического образования с помощью радиального мини-зонда была ассоциирована с большей частотой верификации диагноза по результатам цитологического (54,5%) и морфологического (36,4%) исследования биоптатов, однако выявленные различия не смогли достичь статистической значимости ($p > 0,05$ для всех пар сравнений).

При прямом сравнении информативности эндосонографии и бронхобиопсий в диагностике периферических образований легкого установлено (Рисунок 8), что результативность эндосонографии достоверно и значимо превышала таковую для классических бронхобиопсий как в отношении цитологической и морфологической верификации, так и суммарно.

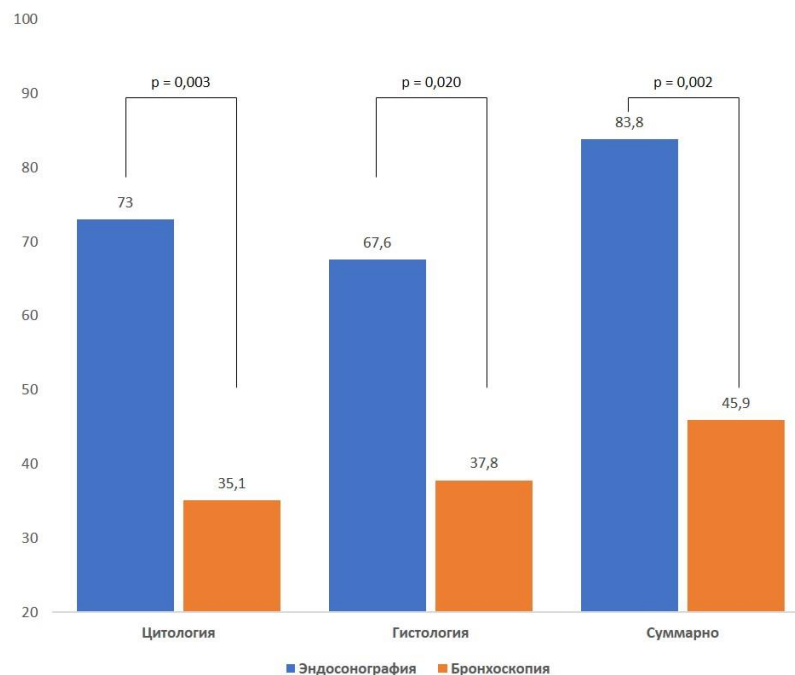


Рисунок 8 – Сравнительная оценка информативности классических бронхобиопсий и эндосонографии у пациентов с периферическими образованиями легких

Для решения **Задачи 6** проведен поиск факторов, влияющих на результативность тонкоигльной пункции под контролем эндобронхиальной ультрасонографии у пациентов с различными рентгенологическими синдромами. Обнаружено, что условия выполнения эндобронхиальной ультрасонографии значимо влияют на информативность последней. Так, при выполнении исследования амбулаторно, в условиях седации и/или наркоза, трансbronхиальным

доступом, с применением искусственных дыхательных путей результативность эндосонографии достоверно возрастала ($p < 0,05$ для всех пар сравнений).

Вариант применяемой в ходе эндобронхиальной ультрасонографии иглы также значимо влиял на информативность процедуры – отмечена тенденция к ее возрастанию по мере увеличения диаметра иглы от 25G к 18|16G с 63% до 100%, соответственно. Также доказано, что применение именно «гистологического» варианта инструментария обеспечивало рост общей информативностью биопсий с 79% до 86% ($p = 0,045$). Еще более явно (в 1,36 раза) с использованием «гистологических» игл возрастала информативность биопсий по данным морфологического исследования. В то же время, результативность биопсий по данным цитологии для разных дизайнов игл была фактически идентичной ($p = 0,746$).

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

Количество серий пункций из одного лимфоузла средостения также значимо влияло на результативность процедуры: переход от одной к двум и трем сериям биопсий сопровождался возрастанием информативности с менее чем 50% до 72% и 84%, соответственно ($p < 0,05$ для всех пар сравнений). В то же время, после выполнения трех серий пункций дальнейшее увеличение их числа не приводило к значимому увеличению информативности (Рисунок 9).

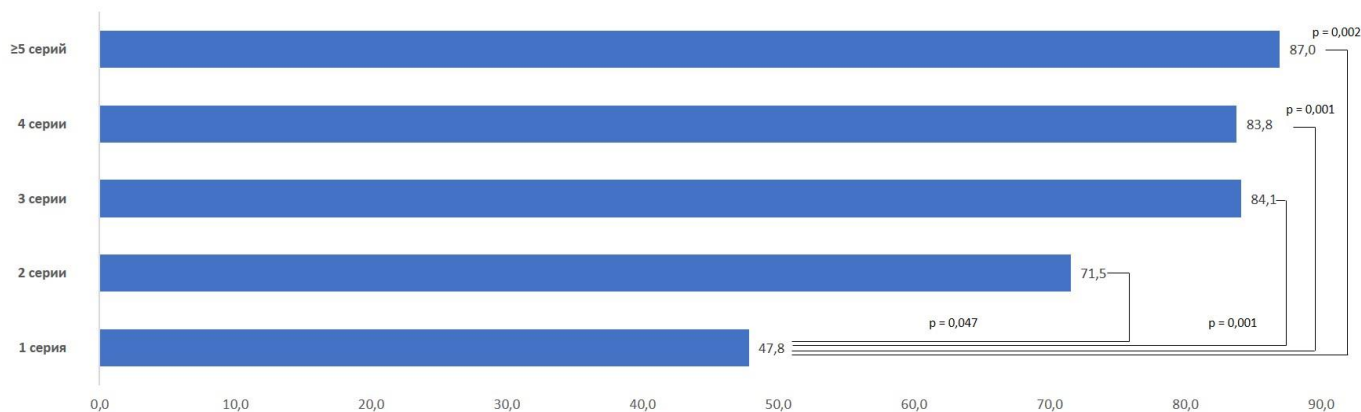


Рисунок 9 – Результативность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии в зависимости от общего числа серий пункций, выполненных в рамках одной процедуры.

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

Отказ от применения стилета приводил к достоверному возрастанию качества морфологического материала, а также диагностического выхода интервенций по данным цитологического и морфологического исследования ($p=0,001$ для всех пар сравнений). В то же время, метод аспирации не оказывал достоверного влияния ни на качество получаемого цитологического материала, ни на его диагностическую значимость ($p>0,05$ для всех пар сравнений). Применение же вакуумной аспирации ассоциировалось с возрастанием доли репрезентативных и диагностически значимых серий биопсий по данным морфологии в сравнении с методиками без применения вакуумных шприцов ($p<0,05$ для всех пар сравнений).

Применение «веерной» методики ассоциировалось с повышением частоты получения репрезентативных цитологических образцов на 16% в сравнении с отказом от нее ($p<0,05$), при этом не оказывая существенного влияния на диагностическую значимость цитоморфологического исследования ($p>0,05$ для всех пар сравнений).

Количество движений иглы в «цели» оказалось взаимосвязано с качеством и результативностью получаемых биоптатов, достоверно возрастающих при переходе от страты в 10-19 движений иглы к 30 – 49 движениям ($p<0,05$ для обеих пар сравнений), особенно ярко проявляясь в отношении морфологии, увеличиваясь более чем в два раза (с 19% до 44%) при переходе порога в 20 движений иглы ($p<0,05$ для всех анализируемых пар сравнений).

В ходе решения **Задачи 7** на выборке в 126 пациентов (из них 59 женщин, средний возраст пациентов составил $48,0\pm 16,2$ года) проведена оценка предсказательного значения результатов соноэластографии в отношении определения генеза выявленных изменений средостения и легкого. Длительность выявленных изменений до момента верификации диагноза колебалась от двух до 520 недель, и в среднем составила $34,7\pm 15,8$ недель, или около 8 месяцев. Обнаружено, что применение эластографического картирования в ходе эндобронхиальной ультрасонографии позволяет предсказать злокачественный генез аденопатии средостения с приемлемой специфичностью (77%), а исключение по данным эластографии высокой плотности цели позволяет с вероятностью в 84,5% исключить злокачественный генез изменений (Рисунок 10). Вместе с тем, значение эластографии в качестве предиктора доброкачественного характера поражения средостения при высокой (77,5%) чувствительности, обладает значимо меньшей специфичностью (52,2%), не позволяя достоверно исключить доброкачественный характер патологии при обнаружении высокой плотности лимфатического узла. Одновременно с этим, доказано достоверное снижение информативности биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии по данным морфологического исследования и суммарно, при III типе (высокой и гомогенной плотности зоны интереса) эластографической картины.

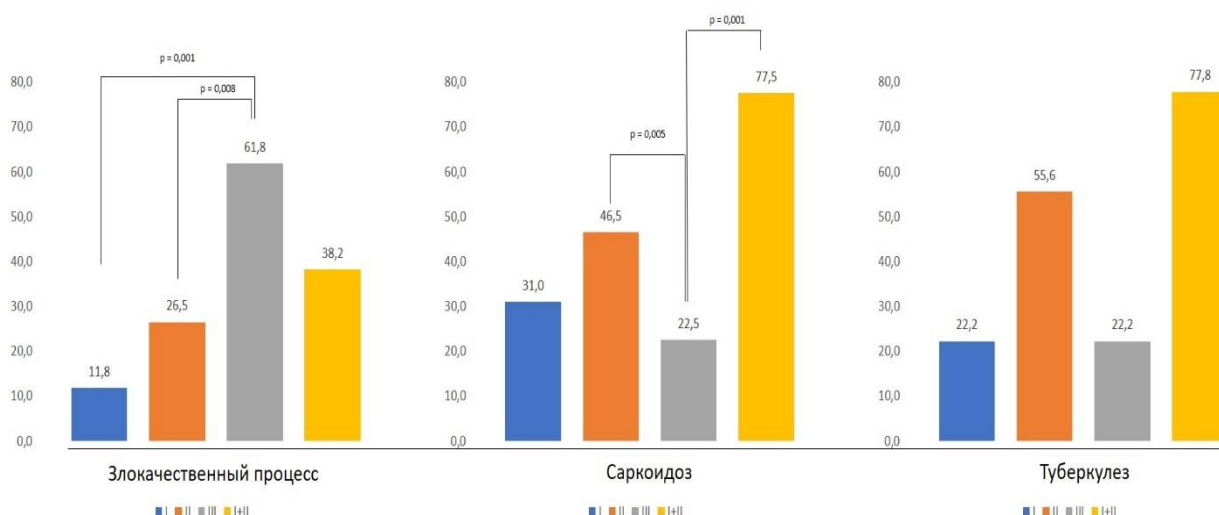


Рисунок 10 – Частота выявления определенных эластографических паттернов (по Izumo) при различных нозологиях

Результаты выполненной в ходе решения **Задачи 8** впервые в мире оценки возможности применения ультразвукового контрастного усиления в ходе эндобронхиальной ультрасонографии позволяют утверждать, что данный вид исследования в рамках ЭБУС технически возможен и безопасен. Определены оптимальные технические параметры выполнения ультразвукового контрастирования. Доказана 100%-ная чувствительность и высокая общая диагностическая точность (85,7%), свидетельствующие о высоком потенциале применения ультразвукового контрастного усиления при эндобронхиальной ультрасонографии в клинической практике при диагностике различной патологии средостения и легких (Рисунок 11).

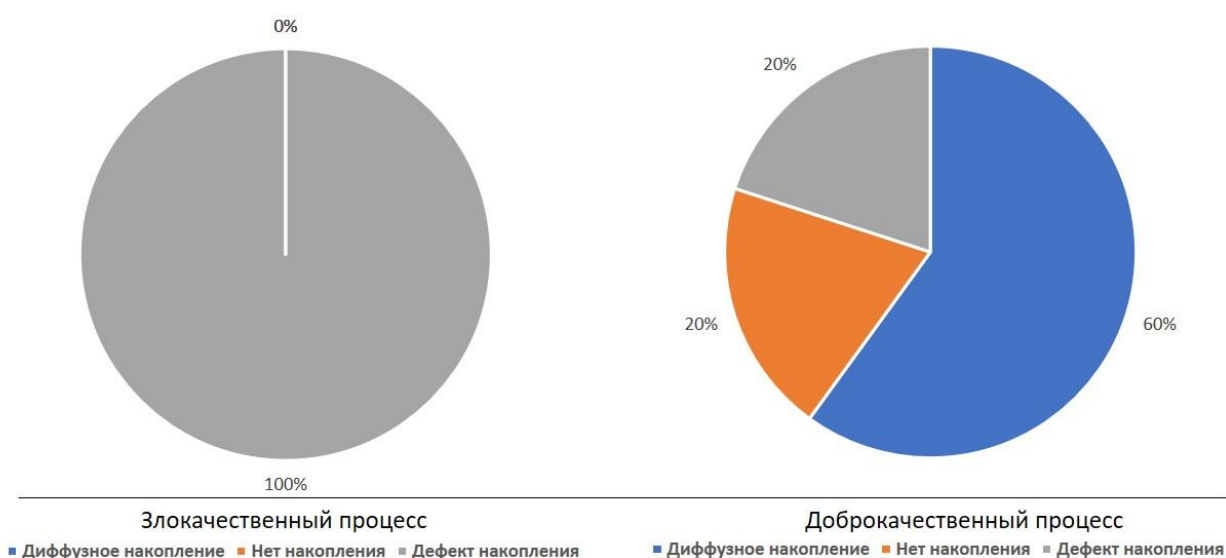


Рисунок 11 – Соотношение доброкачественной и злокачественной этиологии лимфатического узла/образования средостения в зависимости от варианта перфузии по данным ультразвукового контрастного усиления

По результатам выполненного в ходе решения **Задачи 9** фармакоэкономического анализа применения биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии в сравнении с бронхологическими и хирургическими методами верификации патологических процессов средостения и легкого установлено, что наиболее оптимальным методом верификации *изолированной аденопатии* средостения является выполнение классической комбинации бронхобиопсий БАЛ и ТББЛ, более чем в 7,5 раз превосходя хирургические методы верификации (значения CER 550 и 4157, соответственно). Наименьшую экономическую целесообразность верификации изолированной аденопатии амбулаторно продемонстрировали пункции жесткой иглой и ЭБУС (несмотря на их высокую информативность), а также биопсия слизистой бронха в комбинации с БАЛ (значения CER 883,4, 876,2 и 832,5, соответственно). Комбинация же методик БАЛ и ТББЛ позволяет в 1,61 раза улучшить экономическую целесообразность верификации изолированной аденопатии средостения в сравнении с жесткой игловой биопсией. Вместе с тем, при выполнении любых методик биопсий (хирургических, классических бронхобиопсий или эндосонографии) в стационарных условиях значения индекса CER резко увеличивались, отражая возрастание как прямых, так и косвенных затрат, связанных с госпитализацией, потерями ВВП и выплатами в связи с временной нетрудоспособностью пациентов. При этом среди всех вариантов биопсий, выполненных в стационарных условиях, экономическое преимущество получила комбинация методики БАЛ и рТИП, значение CER для которой составило 2714 в сравнении с 3525 для методики ЭБУС.

При верификации *сочетания аденопатии средостения и диссеминации* в паренхиме легкого наиболее экономически оптимальным является выполнение классической комбинации бронхобиопсий БАЛ и ТББЛ, в 8,45 раза превосходящих хирургические методы верификации (значения CER 498 и 4210, соответственно) и в 1,61 раза – методику ЭБУС. Наименьшую из всех эндоскопических методов экономическую целесообразность верификации диагноза на амбулаторном этапе у пациентов данной группы продемонстрировала трехкомпонентная комбинация биопсий из БАЛ, ТББЛ и ЭББ (значение CER, равное 886). Среди всех вариантов биопсий, выполненных в стационарных условиях, самую высокую экономическую эффективность (значение CER, равное 2365,3) верификации диагноза вновь обеспечивала комбинация методик БАЛ и ТББЛ. Общая экономия затрат для данной ветви «дерева решений» достигала 61 590 рублей в сравнении с трехкомпонентной комбинацией биопсий из БАЛ, ТББЛ и ЭББ, и 109 490 рублей в сравнении с методикой ЭБУС. Затраты же на хирургическую верификацию каждого случая аденопатии средостения в сочетании с легочной диссеминацией оставались стабильно высокими, достигая 420 990 рублей.

У пациентов с *образованиями средостения* применение жесткой игловой биопсии, выигрывая по экономической эффективности у конкурирующих методик на первоначальном этапе, не позволяет обеспечить экономическую целесообразность ее применения для установления окончательного диагноза, сохраняя пространство для экономически обоснованного использования хирургических методов верификации диагноза (Рисунок 12).

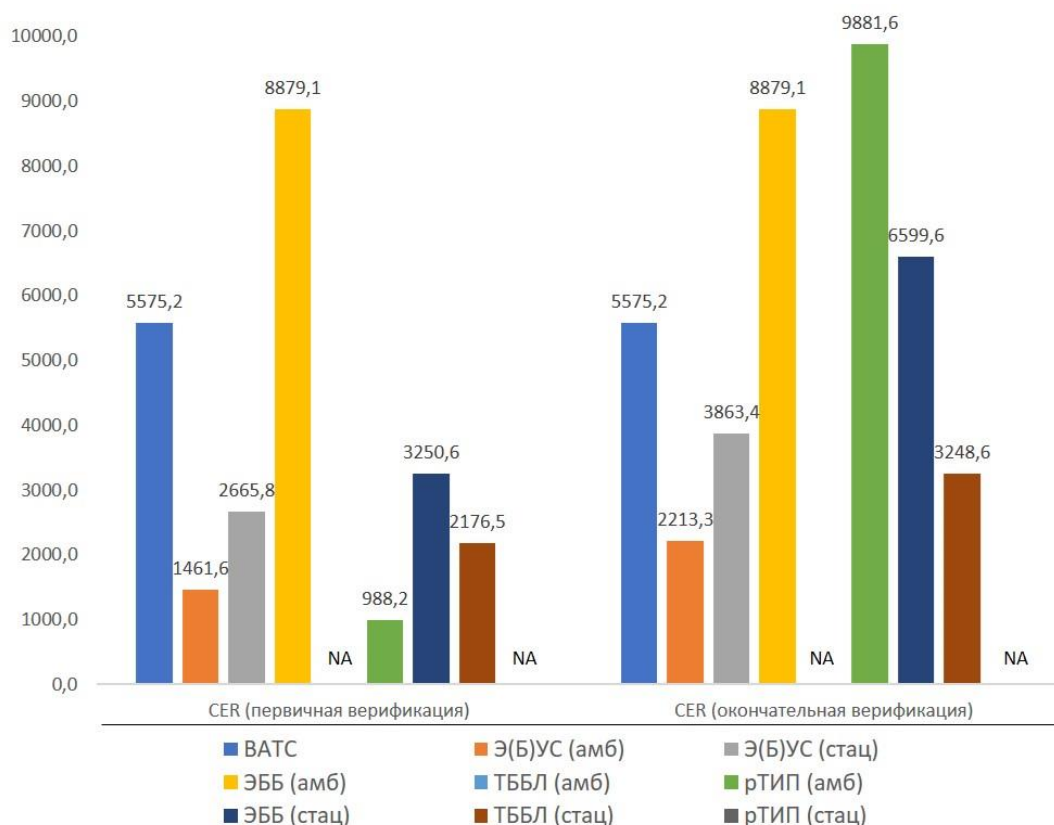


Рисунок 12 – Значения соотношения «затраты-эффективность» для различных биопсийных методик при первичной и окончательной верификации диагноза у пациентов с образованиями средостения

В рамках первичной диагностики *периферических образований легких*, наиболее оптимальным по результатам фармакоэкономического анализа методом верификации являлось амбулаторное выполнение навигационной бронхоскопии по данным виртуальной бронхоскопии (стоимость каждого случая успешной верификации диагноза составила 100 410 рублей). На втором месте по экономической эффективности располагалась методика ЭБУС, в рамках применения которой стоимость случая успешной верификации диагноза достигала 113 530 рублей. Наименьшую из всех эндоскопических методов экономическую целесообразность верификации диагноза как на амбулаторном, так и на стационарном этапе у пациентов данной группы продемонстрировала методика навигационной бронхоскопии на основании данных «ручного просчета» дренирующего бронха, затраты на выполнение которой в пересчете на успешный случай верификации диагноза на 8% превосходили затраты даже при хирургической верификации. В стационарных условиях наилучшую экономическую эффективность обеспечивала методика эндобронхиальной ультрасонографии (значение CER 3556,9).

В ходе решения **Задачи 10** был разработан научно обоснованный алгоритм комплексной диагностики заболеваний средостения и легких с применением тонкоигльной пункции под контролем эндобронхиальной ультрасонографии при изолированной либо сочетанной с легочной диссеминацией аденопатией средостения, образованиях средостения, а также образованиях легких парабронхиальной или парамедиастинальной локализации (Рисунки 13 – 16).

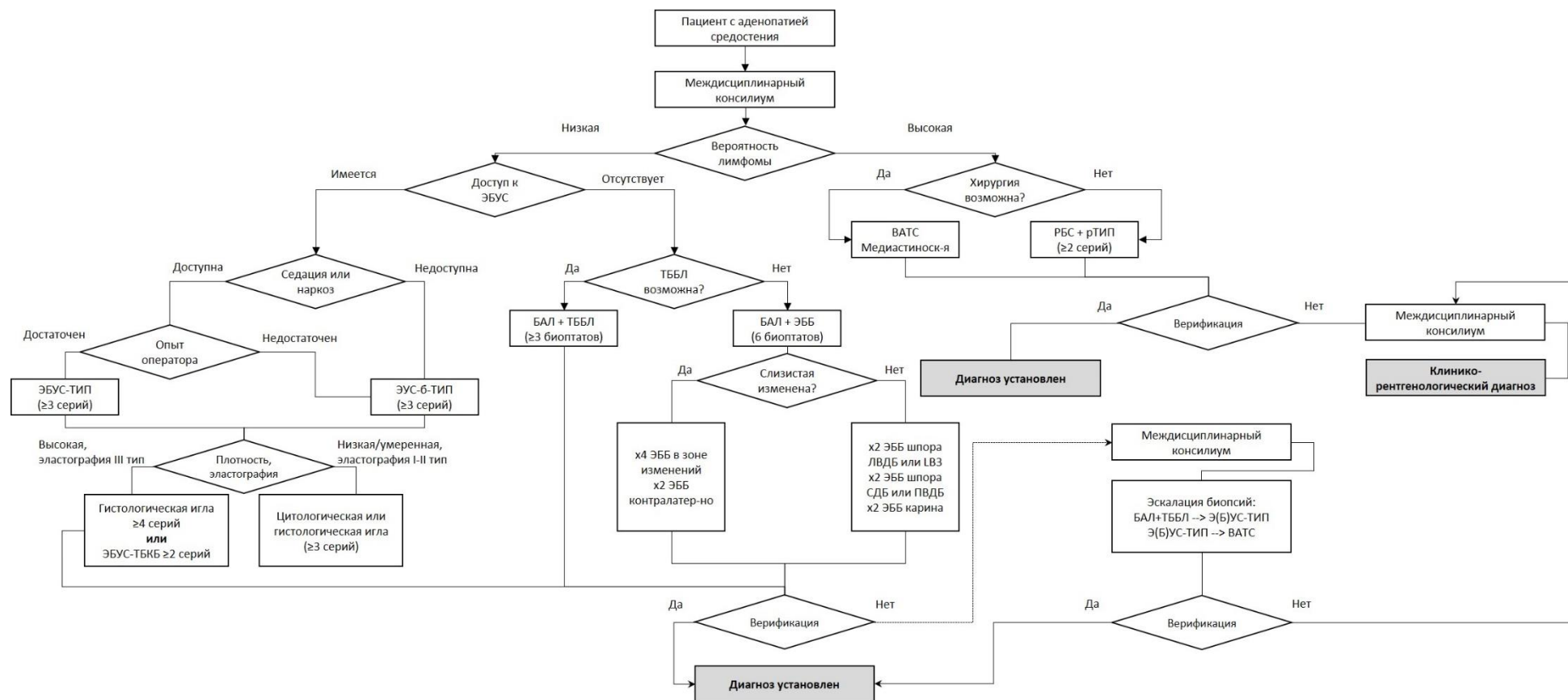


Рисунок 13 – Алгоритм применения эндобронхальной ультразвукографии в комплексной малоинвазивной диагностике генеза изолированной аденопатии средостения

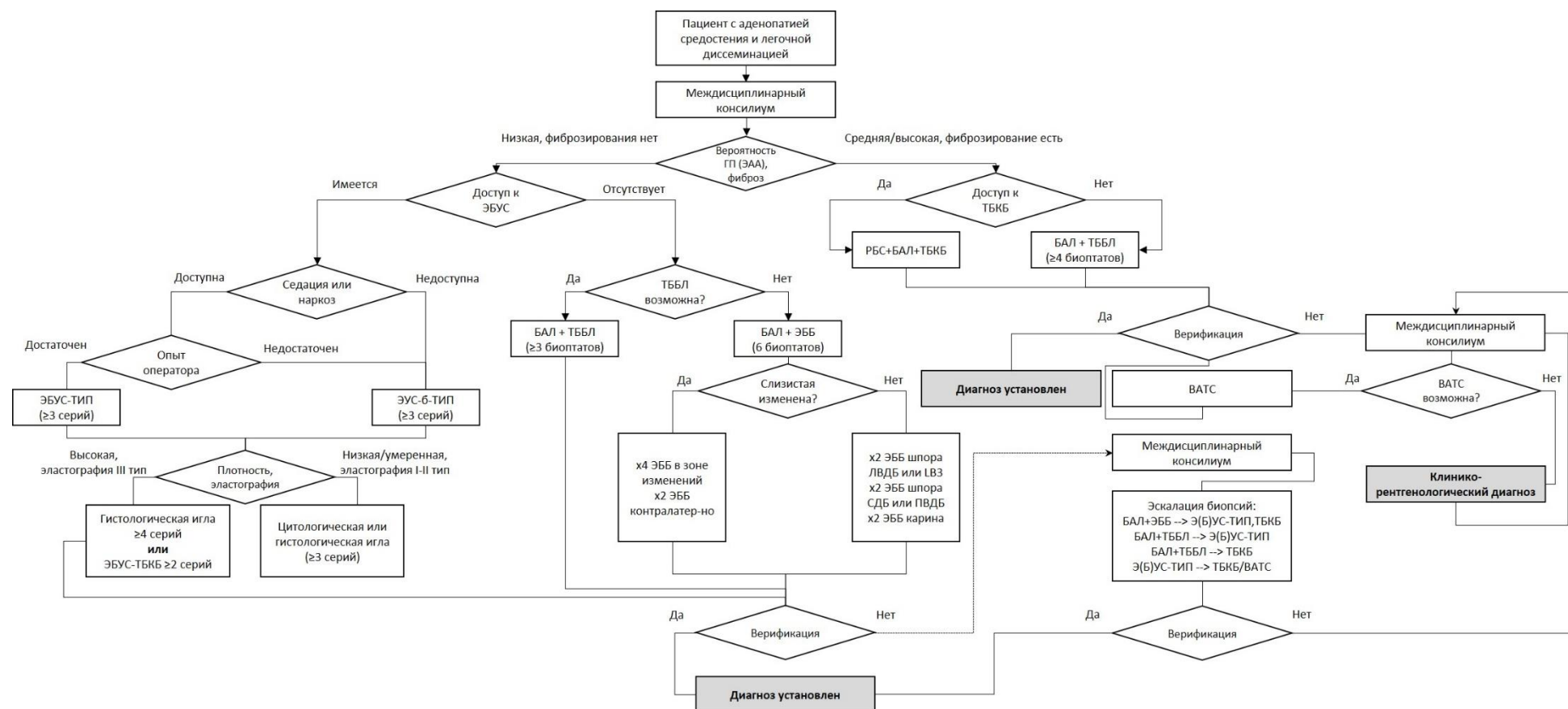


Рисунок 14 – Алгоритм применения эндобронхиальной ультрасонографии в комплексной малоинвазивной диагностике аденопатии средостения в сочетании с легочной диссеминацией

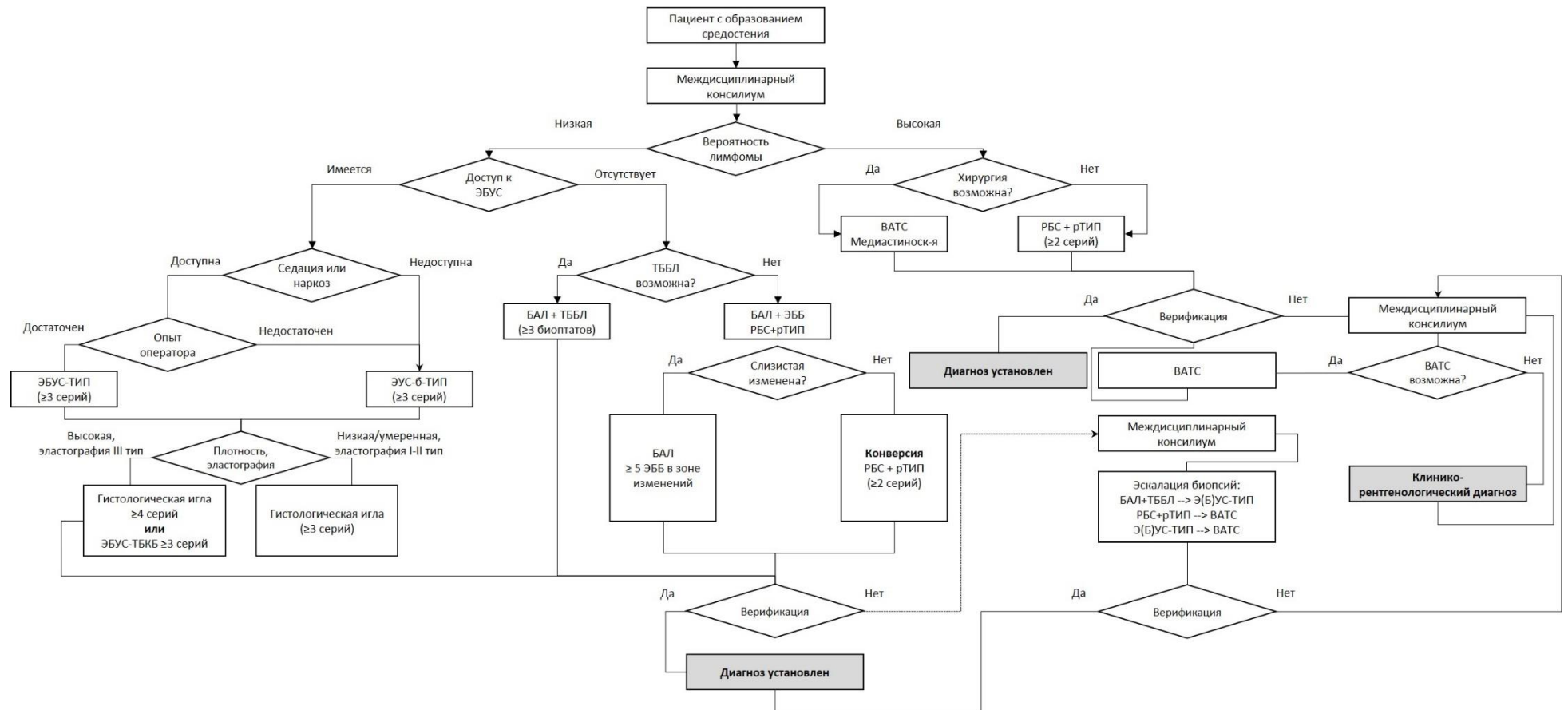


Рисунок 15 – Алгоритм применения эндобронхальной ультрасонографии в комплексной малоинвазивной диагностике генеза образований средостения

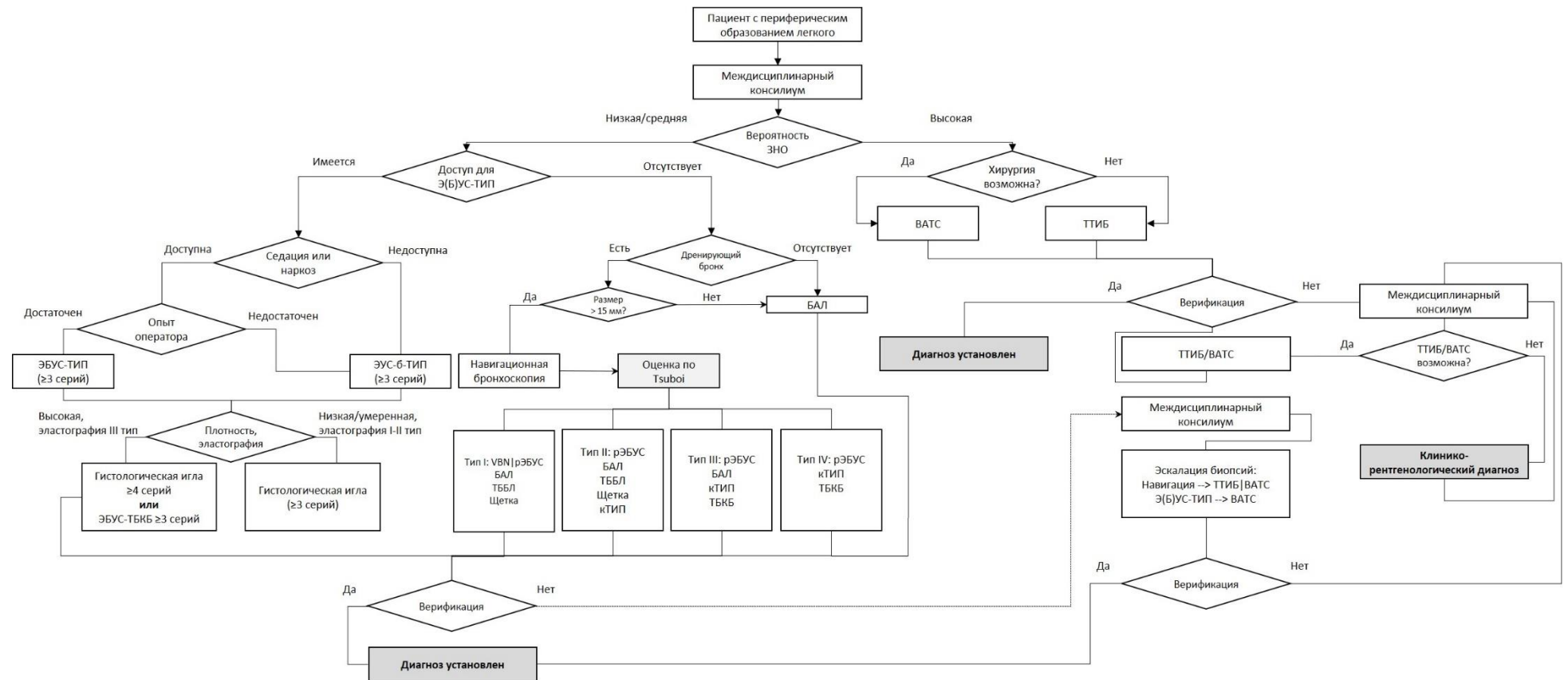


Рисунок 16 – Алгоритм применения эндобронхиальной ультразвукографии в комплексной малоинвазивной диагностике генеза периферических образований легких

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с изолированной либо сочетанной с легочной диссеминацией аденопатией средостения в 36% случаев имеют бессимптомное течение заболевания, а значимые вентиляционные нарушения по результатам спирометрии определяется в 6% наблюдений. Среди пациентов с образованиями средостения или легкого частота бессимптомного течения болезни составляет 11%, ведущими жалобами являются астения и одышка разной степени выраженности (78% и 80% пациентов, соответственно), а значимые вентиляционные нарушения по результатам спирометрии отмечаются у 42% пациентов. Отягощенный онкологический анамнез имеют 12% пациентов с изолированной аденопатией средостения, 2% - с сочетанием аденопатии и легочной диссеминации, 24% - образований средостения и 19% пациентов с образованиями легких.
2. Причиной изолированной или сочетанной с легочной диссеминацией аденопатии средостения в 93% случаев являются доброкачественные заболевания, в первую очередь саркоидоз органов дыхания (79%), а при образованиях как средостения, так и легкого преобладают злокачественные процессы (86% и 93%, соответственно). Ведущей нозологией при образованиях средостения являются лимфопролиферативные состояния и первично-медиастинальная форма рака легкого (по 32% анализируемой выборки). У пациентов с периферическими образованиями легочной паренхимы основным диагнозом является рак легкого (76% выборки).
3. Общая информативность биопсии, выполненной трансбронхиально под контролем ЭБУС у пациентов с изолированной либо сочетанной с легочной диссеминацией аденопатией средостения выше, чем общая информативность для методик ЭББ, ТББЛ, браш-биопсии и кТИП (86,9% и 69,9%, соответственно, $p < 0,05$), и сопоставима с результативностью пункции средостения жесткой иглой (85,7%), а при наличии диссеминации – криобиопсии легкого (78,9%).
4. Общая информативность пункций под контролем эндобронхиальной ультрасонографии и классических бронхобиопсий в диагностике образований средостения при прямом сравнении сопоставима и достигает 70% и 60%, соответственно ($p > 0,05$). У пациентов с периферическими образованиями легких суммарная диагностическая значимость ЭБУС-ТИП достоверно выше, чем у классических бронхобиопсий, в том числе с навигацией по данным радиальной эндосонографии (83,8% и 45,9%, соответственно).
5. Факторами, ассоциированными с более высокой информативностью пункций под контролем ЭБУС являются: размер лимфатического узла либо образования более 30 мм, выполнение биопсии амбулаторно в условиях седации или наркоза с применением искусственных дыхательных путей, а также трансбронхиальный доступ. Выполнение биопсии в бифуркационной зоне ассоциировано с достоверно большей результативностью, чем в зонах 4L, 2R/2L и корне легкого (83% в сравнении с 69%, 60% и 68%, соответственно). Информативность ЭБУС-ТИП по данным морфологического исследования значимо выше

при выполнении биопсии из одной целевой зоны средостения в сравнении с двумя и более зонами (58,4% и 46% соответственно).

6. Результативность ЭБУС-ТИП зависит от количества серий пункций, выполненных из одного лимфоузла средостения (48%, 72% и 84% для одной, двух и трех серий, соответственно, $p < 0,05$). Доказано, что применение «гистологического» варианта игл позволяет достичь большей информативности биопсии в сравнении с «цитологическим» их вариантом (85,5% и 79,3%, $p < 0,05$). Выполнение пункции под контролем ЭБУС без применения стилета сопряжено с возрастанием частоты получения диагностических образцов в сравнении с его использованием (55,6% и 49,2% для цитологического исследования, 39,9% и 30,4% для морфологического исследования).
7. Применение эластографического картирования в ходе ЭБУС позволяет предсказать злокачественный генез изменений в средостении или легком с достижением специфичности в 77%, а отсутствие высокой плотности цели по данным соноэластографии позволяет с вероятностью в 84,5% исключить неопластический характер патологии. Выявлено снижение информативности биопсий под контролем ЭБУС при высокой плотности зоны интереса по данным соноэластографии в сравнении с другими паттернами (76% и 93%, соответственно).
8. Подтверждена техническая осуществимость и безопасность применения ультразвукового контрастного усиления при эндобронхиальной ультрасонографии, определены его оптимальные технические параметры (значение механического индекса $\leq 0,2$, объем вводимого контрастного вещества $\geq 2,0$ мл). Доказана высокая общая диагностическая точность (85,7%) метода в детекции злокачественного генеза изменений.
9. У пациентов с изолированной и сочетанной с легочной диссеминацией аденопатией средостения, наименее затратным в клинической практике методом диагностики является бронхоскопия с комбинированным выполнением БАЛ и ТББЛ (значения CER 550 и 498,1, соответственно), в то время как хирургическая верификация сопряжена с наибольшим объемом затрат (значения CER 4157,3 и 4209,9, соответственно). У пациентов с образованиями средостения при *первичной* верификации диагноза наиболее экономически обоснованным является выполнение рТИП (значение CER 988,2), а при *окончательной верификации* диагноза – тонкоигольной пункции/криобиопсии под контролем ЭБУС (значение CER 2213,3). При амбулаторной верификации периферических образований легких экономически обоснованным является выполнение бронхоскопии с помощью виртуальной навигации, а также ЭБУС-ТИП (значения CER 1041,3 и 1135,3, соответственно), в то время как в условиях стационара оптимальным является выполнение ЭБУС-ТИП (значение CER 3556,9).
10. Разработан научно обоснованный алгоритм комплексной диагностики заболеваний средостения и легких с применением тонкоигольной пункции под контролем эндобронхиальной ультрасонографии, позволяющий обеспечить высокоэффективную малоинвазивную верификацию диагноза при изолированной либо сочетанной с легочной

диссеминацией аденопатией средостения, образованиях средостения, а также образованиях легких парабронхиальной или парамедиастинальной локализации (87%, 70% и 84% информативности, соответственно).

Практические рекомендации

1. У пациентов с аденопатией средостения в сочетании с легочной диссеминацией или без таковой, а также с образованиями средостения и легких рекомендуется своевременное выполнение цитоморфологической и культуральной верификации генеза выявленных изменений, в первую очередь – современными малоинвазивными методами. Консервативная тактика ведения пациентов с назначением пробной терапии не рекомендуется, так как сопряжена с затягиванием сроков установления окончательного диагноза, а в ряде случаев – ухудшением прогноза болезни.
2. У пациентов с предполагаемым доброкачественным генезом изолированной аденопатии средостения рекомендуется отдавать предпочтение эндобронхиальной ультрасонографии (ЭБУС) с приоритетной пункцией бифуркационной группы лимфоузлов, выполняемой любым доступом. Альтернативой может являться бронхоскопия с комплексом бронхобиопсий, а именно комбинации БАЛ с «тканевыми» методиками (ТББЛ и/или ЭББ). В случае предполагаемого лимфопролиферативного заболевания у пациентов с поражением средостения, предпочтение следует отдавать хирургическим методам верификации, альтернативой которым выступает криобиопсия средостения под контролем ЭБУС, либо бронхоскопия с рТИП.
3. При сочетании аденопатии средостения и легочной диссеминации без признаков фиброза, предпочтение следует отдавать поднаркозной ЭБУС-ТИП из бифуркационных лимфоузлов, альтернативой которой выступает бронхоскопия с комплексом биопсий, а именно комбинации БАЛ с тканевыми методиками (ТББЛ или ЭББ). В случае, если диссеминация в легочной ткани имеет признаки фиброзирования, в качестве ведущего метода верификации рекомендуется эндоскопическая трансbronхиальная криобиопсия легкого в комбинации с БАЛ. При неинформативности первичной верификации любым методом, обоснованной является эскалация биопсий.
4. У пациентов с образованиями средостения и низкой вероятностью лимфопролиферативного заболевания, предпочтение следует отдавать поднаркозной ЭБУС-ТИП, альтернативой которой может выступать бронхоскопия с комбинацией БАЛ и тканевых методик (рТИП или ТББЛ), с возможной эскалацией вплоть до хирургических методов в случае неуспеха первичной верификации.
5. У пациентов с периферическими образованиями легких при высокой вероятности злокачественного характера поражения, предпочтение следует отдавать инвазивным методам верификации: трансторакальной игловой биопсии легкого или ВАТС-биопсии. В случае промежуточного риска озлокачествления предпочтительной является поднаркозная ЭБУС-ТИП, альтернативой которой выступает навигационная бронхоскопия с

различными вариантами бронхобиопсий, при неинформативности которой возможен переход к хирургическим методам верификации.

6. Независимо от превалирующего рентгенологического синдрома, при невозможности выполнения ЭБУС в условиях седации или наркоза, а также недостаточном опыте оператора, низких функциональных резервах пациента, предпочтительным является выполнение эндобронхиальной ультрасонографии чреспищеводным доступом (ЭУС-б-ТИП).
7. В ходе диагностической Э(Б)УС-ТИП рекомендуется выполнение *трех серий* пункций из выбранной целевой зоны с возможной эскалацией числа серий до *четырёх* при выявлении высокой плотности цели по данным соноэластографии. При каждой серии пункций оптимальным является достижение 20 – 25 *тракций* иглы, с рутинным приготовлением мазков-отпечатков пунктатов для цитологического исследования. При потребности в морфологической верификации диагноза, следует отдавать предпочтение «гистологическим» вариантам игл.
8. Независимо от ведущего рентгенологического синдрома, применяемого доступа, а также дизайна используемых игл, при выполнении цитоморфологических биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии предпочтительным является использование «быстрых» методик с различными сочетаниями параметров аспирации, применения стилета, «веерной» модификации пункции. Для оптимизации молекулярно-генетической и культуральной верификации возбудителя у пациентов с туберкулезом ВГЛУ, рекомендовано использование «быстрых» методик пункции и вакуумной аспирации средней величины, без применения стилета, независимо от дизайна используемых игл.

Список публикаций по теме диссертации

1. Сивокозов, И. В. Эффективность эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике периферических образований легких / И. В. Сивокозов, А. А. Зайцев, А. В. Фокин, Э. Н. Артемкин // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2013. – № 2. – С. 16-20.
2. Сивокозов, И. В. Первый опыт комбинированного применения эластографии и эндобронхиальной ультрасонографии при патологии средостения - предварительная оценка осуществимости и сравнение характеристик при различных доступах / И. В. Сивокозов, Т. Л. Силина, В. Н. Королёв [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2014. – № 4. – С. 13-19.
3. Семенова А. Х. Клинические и морфологические особенности лимфаденопатии средостения при гранулематозных заболеваниях легких / А. Х. Семенова, Н. Н. Макарянц, **И. В. Сивокозов** [и др.] // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 6. – С. 685-694.
4. Чесалина, Я. О. Сравнительная эффективность виртуальной бронхоскопии и эндобронхиальной ультрасонографии в малоинвазивной диагностике периферических

- образований легких: первый опыт / Я. О. Чесалина, Н. Л. Карпина, **И. В. Сивокозов** [и др.] // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 6. – С. 718-728.
5. Шабалина, И. Ю. Оценка радиального эндосонографического изображения периферических образований легких для выбора бронхобиопсий в дифференциальной диагностике туберкулеза, микобактериоза и злокачественных процессов / И. Ю. Шабалина, А. С. Зайцева, Е. В. Красникова, Семенова Л. А., **И. В. Сивокозов** [и др.] // Врач. – 2023. – Т. 34, № 5. – С. 5-12.
 6. Чесалина, Я. О. Навигационная бронхоскопия с трансбронхиальной криобиопсией в дифференциальной диагностике периферических образований легких / Я. О. Чесалина, И. Ю. Шабалина, Л. А. Семенова, **И. В. Сивокозов** // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2024. – № 6. – С. 36-44.
 7. Шабалина, И.Ю. Типы воспалительных реакций в материале эндобронхиальных биопсий у пациентов с туберкулезом бронхов / И.Ю. Шабалина, Я.О. Чесалина, Л.А. Семенова, Г.А. Асоян, С.Г. Суркова, А.С. Полякова, **И. В. Сивокозов** // Вестник ЦНИИТ, 2025, Том 9, № 2 (31), с. 14–27
 8. Livi V. High-Definition Videobronchoscopy for the Diagnosis of Airway Involvement in Sarcoidosis / V. Livi, **I. Sivokozov**, J. T. Annema [et al.] // Chest. – 2023. – Vol. 164, No. 5. – P. 1243-1252.
 9. Сивокозов, И. В. Выбор метода анестезии при эндосонографии средостения - что предпочесть? / И. В. Сивокозов, Д. В. Сазонов, Д. В. Дедушкин, Э. Н. Артемкин // Поволжский онкологический вестник. – 2017. – № 5(32). – С. 40-44.
 10. Сивокозов, И. В. Первый опыт тонкоигольной пункции под контролем эндосонографии при лимфаденопатии средостения у ребенка четырех лет / И. В. Сивокозов, И. Ю. Шабалина, Г. В. Евгущенко [и др.] // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2018. – № 3. – С. 71-76.
 11. Сивокозов, И. В. Эффективность эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике патологии средостения - данные реальной клинической практики / И. В. Сивокозов, А. Э. Эргешов, Н. Н. Макарьянц [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 11(179). – С. 195-200.
 12. Дедушкин, Д. В. Классическая тонкоигольная пункция в диагностике аденопатий средостения неясного генеза / Д. В. Дедушкин, А. А. Зайцев, **И. В. Сивокозов** // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 11(179). – С. 201-205.
 13. Шабалина, И. Ю. Возможности эндобронхиальной ультрасонографии с радиальными минизондами (rebus) в диагностике периферических образований легких в условиях фтизиатрического центра) / И. Ю. Шабалина, **И. В. Сивокозов**, С. Н. Андреевская [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 11(179). – С. 206-215.
 14. Шабалина, И. Ю. Радиальная эндобронхиальная ультрасонография в комбинации с эндоскопической трансбронхиальной криобиопсией в дифференциальной диагностике

- инфильтрата в легком / И. Ю. Шабалина, А. М. Тихонов, **И. В. Сивокозов** [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – № 7. – С. 84-89.
15. Гордеева, О. М. Сложный случай дифференциальной диагностики частичного ателектаза легкого / О. М. Гордеева, А. Д. Егорова, **И. В. Сивокозов** [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 3. – С. 248-254.
 16. Чумоватов, Н. В. Клинический случай индивидуального подхода в лечении пациента с туберкулезом легких и бронхов в сочетании с микобактериозом и болезнью Крона / Н. В. Чумоватов, Е. Г. Полушкина, Н. А. Черных, **И. В. Сивокозов** [и др.] // Врач. – 2023. – Т. 34, № 7. – С. 71-75.
 17. Полушкина, Е. Г. Особенности течения туберкулеза органов дыхания у пациента с болезнью Крона: клинический случай / Е. Г. Полушкина, Н. А. Черных, **И. В. Сивокозов** [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2024. – № 6(150). – С. 108-112.
 18. Сивокозов, И. В. Роль эндосонографии в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов / И. В. Сивокозов, О. В. Ловачева, И. Ю. Шумская [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 138-139.
 19. Sivokozov, I. Assessing the learning curve for EUS(b)-FNA in comparison with classical “blind” TBNA. / I. Sivokozov, O. Lovacheva, I. Shumskaya // European Respiratory Journal. – 2012. – Vol. 40, Suppl. 56). – P287
 20. Sivokozov, I. Diagnostic Impact Of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration In Diagnostic Work-Up Of Sarcoidosis / I. Sivokozov, G. Evgushenko, O. Lovacheva // Am J Respir Crit Care Med. – 2013. – Vol. 187. – A1410
 21. Sivokozov, I. Comparative Efficacy Of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration For 22G Versus 19G Needle Using Bronchoscope In Mediastinal Lymphadenopathies Of Uncertain Origin / I. Sivokozov, O. Lovacheva, I. Shumskaya [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2013. – Vol. 187. – A3570
 22. Sivokozov, I. Comparative efficacy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration using different needle gauge in mediastinal lymphadenopathies / I. Sivokozov, O. Lovacheva, I. Shumskaya [et al.] // European Respiratory Journal. – 2013. – Vol. 42, Suppl. 57. – P 437. doi:10.1183/13993003/erj.42.Suppl_57.P437
 23. Sivokozov, I. Diagnostic impact of EUS(b)-FNA in diagnostics of sarcoidosis. / I. Sivokozov, O. Lovacheva, I. Shumskaya [et al.] // European Respiratory Journal. – 2013. – Vol. 42, Suppl. 57. – P434. doi:10.1183/13993003/erj.42.Suppl_57.P434
 24. Sivokozov, I. Efficacy Of Radial EBUS In Diagnostics Of Solitary Pulmonary Nodules And Lesions / I. Sivokozov, A. Zaitsev, E. Artemkin // Am J Respir Crit Care Med. – 2014. – Vol. 189. – A4402
 25. Sivokozov, I. Comparative Efficacy Of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration For Different 22G Needle Types Using Bronchoscope In Mediastinal

- Lymphadenopathies Of Uncertain Origin / I. Sivokozov, O. Lovacheva, I. Shumskaya [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2014. – Vol. 189. – A4403
26. Sivokozov, I. First experience of endobronchial ultrasound with elastography: Preliminary feasibility and comparison of different approaches / I. Sivokozov, T. Silina, V. Korolev [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2014. – Vol. 44, Suppl. 58. – P3554.
 27. Sivokozov, I. Efficacy of conventional TBNA in patients with mediastinal adenopathies - A role of cytopathologist. / I. Sivokozov, E. Artemkin, A. Zaytsev [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2014. – Vol. 44, Suppl. 58. – PA314.
 28. Sivokozov, I. Impact of anesthesia on cytology quality obtained during EBUS-TBNA, EUS-b-FNA or EUS-FNA in patients with mediastinal adenopathies / I. Sivokozov, I. Shabalina, O. Lovacheva [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2016. – Vol. 48, Suppl. 60. – PA2035.
 29. Sivokozov, I. Impact of Aspiration Type on EUS-FNA Efficacy in Patients with Malignant and Benign Mediastinal Lesions / I. Sivokozov, M. Burdykov, D. Dedushkin [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 195. – A1659
 30. Sivokozov, I. Impact of Aspiration Type on EBUS-TBNA and EUS-b-FNA Efficacy in Patients with Mediastinal Adenopathy / I. Sivokozov, S. Sokolov, N. Li [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 195. – A1658
 31. Sivokozov, I. Safety of endoscopic versus endobronchial ultrasound in real world - data from multicenter register / I. Sivokozov, N. Makaryants, O. Yun [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2018. – Vol. 52, Suppl. 62. – PA869
 32. Sivokozov, I. Comparative efficacy of EBUS-TBNA versus EUS-b-FNA in unselected sarcoidosis patients / I. Sivokozov, O. Yun, D. Sazonov [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2018. – Vol. 52, Suppl. 62. – PA403
 33. Sivokozov, I. Efficacy of endoscopic fine needle aspiration under ultrasound control in mediastinal adenopathy / I. Sivokozov, D. Dedushkin, A. Zaytsev // *Chest.* – 2020. – Vol. 157, No. 6. – P. A186. – DOI 10.1016/j.chest.2020.05.209.
 34. Chesalina, Y. The use of rEBUS - radial endobronchial ultrasonography in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions (PPLs) of single TB Centre experience / Y. Chesalina, I. Shabalina, **I. Sivokozov** [et al.] // *Chest.* – 2020. – Vol. 157(6), Suppl. – P. A357. – DOI 10.1016/j.chest.2020.05.278.
 35. Turovtseva, Y. Bronchoscopic findings in patients with pulmonary TB: single center experience / Y. Turovtseva, I. Shabalina, **I. Sivokozov** [et al.] // *Chest.* – 2020. – Vol. 157, No. 6. – P. A103. – DOI 10.1016/j.chest.2020.05.114.
 36. Chesalina, Y. Comparative efficacy of radial endobronchial ultrasound versus virtual bronchoscopy in patients with peripheral pulmonary lesions / Y. Chesalina, D. Dedushkin, **I. Sivokozov** [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2020. – Vol. 56, Suppl. 64. – 2868
 37. Sivokozov, I. Endosonography in diagnosis of mediastinal lymphoma - is it too weak to be used? / I. Sivokozov, I. Shabalina, D. Dedushkin [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2020. – Vol. 56, Suppl. 64. – 2866

38. Sivokozov, I. Endoscopic ultrasound using EUS-b approach in children with suspected mediastinal TB: tertiary care center experience / I. Sivokozov, I. Petrakova, S. Sterlikova [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2021. – Vol. 58, Suppl. 65. – PA572
39. Ловачева, О. В. Глава 6.9 Бронхологические методы исследования. / О. В. Ловачева, И. Ю. Шабалина, **И. В. Сивокозов** // *Туберкулез органов дыхания : Руководство для врачей*. – Москва : Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, 2017. – 523 с. – с. 272 – 279. – ISBN 978-5-9907563-7-3.
40. Сивокозов, И. В. Раздел 4.3.5. Бронхоскопия. / И. В. Сивокозов // *Основы внутренней медицины : Руководство для врачей в 2 томах* / Г. Н. Авакян, О. В. Аверков, Э. Х. Анаев [и др.]. Том 1. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью "Медицинское информационное агентство", 2020. – 688 с. – ISBN 978-5-907098-35-0.
41. Сивокозов, И. В. Глава 4. Эндоскопическая диагностика легочных гранулематозов. / И. В. Сивокозов // *Гранулематозные болезни легких: Монография* / Под ред. Шмелёва Е.И. (Серия монографий Российского респираторного общества). — М.: Издательское предприятие «Атмосфера», 2021. — 280 с., ил. ISBN 978-5-902123-2; с. 86 – 103.
42. Сивокозов, И. В. Глава 5. Диагностическая и лечебная бронхоскопия / И. В. Сивокозов // *Респираторная медицина : руководство: в 5 томах*. – Издание третье, дополненное и переработанное. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью «ПУЛЬМОМЕДИА», 2024. – С. 438-453. – DOI 10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-438-453.
43. Sivokozov, I.V. Endobronchial Ultrasound in Mediastinal Lymphadenopathy / I. V. Sivokozov, O. V. Lovacheva, I. Y Shabalina [et al.] // *Endoscopic Ultrasound - From Usual to Special*. InTech, Feb. 08, 2017. doi: 10.5772/66079.
44. Sivokozov I. Role of Bronchoscopy in Diagnostics and Treatment of Tuberculosis. / Sivokozov I, Ergeshov A // In: Rezaei N, ed. *Tuberculosis: Integrated Studies for a Complex Disease*. Springer International Publishing; 2023:151-173.
45. Патент № 2805393 РФ. Способ эндоскопической биопсии периферических образований легких / **И. В. Сивокозов**, Я. О. Чесалина, И. Ю. Шабалина; № 2023103658; заявл. 17.02.2023; опубл. 16.10.2023.
46. Патент № 2829184 РФ. Способ диагностики патологии лимфотических узлов средостения и паренхимы легкого / **И. В. Сивокозов**, Н. Н. Макарьянц, А. Э. Эргешов; № 2023121399; заявл. 16.08.2023; опубл. 25.10.2024.
47. Патент № 2836009 РФ. Способ эндоскопической диагностики саркоидоза органов дыхания путем серийной эндобронхальной криобиопсии / **И. В. Сивокозов**, С. Г. Суркова, Я. О. Чесалина [и др.]; № 2024103940; заявл. 16.02.2024; опубл. 10.03.2025.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза	ТББЛ – трансбронхиальная биопсия легкого
АСТ – аспаратаминотрансфераза	ТБКБ – трансбронхиальная криобиопсия
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж	ТТИБ (TTNA) – трансторакальная игловая биопсия
ВАТС – видеоассистированная торакоскопия	ЦДК – цветное доплеровское картирование
ВВП – валовой внутренний продукт	ЦНИИТ – Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза
ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы	ЭАА – экзогенный аллергический альвеолит
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека	ЭББ – эндобронхиальная биопсия
ГП – гиперсенситивный пневмонит	ЭБКБ – эндобронхиальная криобиопсия
ЖЕЛ – жизненная емкость легких	ЭБУС – эндобронхиальная ультрасонография
ИРК – индивидуальная регистрационная карта	ЭБУС-ТИП – тонкоигольная пункция под контролем ЭБУС
КТ – компьютерная томография	ЭУС-б - эндобронхиальная ультрасонография чреспищеводным доступом
КТВР – компьютерная томография высокого разрешения	ЭУС-б-ТИП – тонкоигольная пункция под контролем ЭУС-б
кТИП – классическая тонкоигольная пункция	ANOVA – дисперсионный анализ
ЛВДБ – левый верхнедолевой бронх	CER – коэффициент «затраты – эффективность»
МБТ – микобактерия туберкулеза	CEUS – ультразвуковое контрастное усиление
НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого	DICOM – медицинский отраслевой стандарт создания, хранения, передачи и визуализации цифровых медицинских изображений и документов
ОГК – органы грудной клетки	G –размерность иглы в системе Gauge
ОФВ ₁ - объем форсированного выдоха за 1 секунду	МІ – механический индекс
ПВДБ – правый верхнедолевой бронх	
ПОЛ – периферическое образование легкого	
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография	
РБС – ригидная бронхоскопия	
рТИП – ригидная толстоигольная пункция	
рЭБУС - радиальная эндобронхиальная ультрасонография легкого	
СДБ – среднедолевой бронх	