

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

*На правах рукописи*

**Сивокозов Илья Владимирович**

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

3.1.29. Пульмонология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
член-корреспондент РАН,  
профессор, д. м. н. Эргешов А.

Научный консультант:  
д. м. н. Макарьянц Н. Н.

Москва – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	20
1.1 Значение бронхологических методов в малоинвазивной диагностике изолированной аденопатии и образований средостения .....	20
1.2 Возможности эндоскопических бронхобиопсий у пациентов с сочетанием аденопатии средостения и легочной диссеминации .....	24
1.3 Роль навигационной бронхоскопии в диагностике периферических образований легких, в том числе с применением радиальной эндобронхиальной ультрасонографии.....	28
1.4 Информативность эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике аденопатий и образований средостения.....	32
1.5 Значение конвексной эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике периферических образований легких .....	37
1.6 Перспективы применения новых модальностей эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике патологии средостения и легких .....	38
1.6.1 Соноэластография при эндобронхиальной ультрасонографии .....	38
1.6.2 Контрастное ультразвуковое усиление (CEUS) при эндобронхиальной ультрасонографии.....	41
1.7 Экономические аспекты верификации диагоза при патологии средостения и легких с помощью эндоскопических бронхобиопсий, эндобронхиальной ультрасонографии и хирургических методов .....	42
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
2.1. Общая характеристика пациентов.....	47
2.2. Дизайн исследования, критерии включения и невключения.....	48
2.3. Методы исследования .....	51
2.3.1 Общеклинические, лучевые, функциональные и лабораторные методы исследования .....	51
2.3.2 Эндоскопические методы исследования и бронхобиопсии.....	55
2.3.3 Методы обработки и исследования полученных биоптатов .....	71
2.3.4 Статистические методы исследования .....	72
ГЛАВА 3 ЭНДОБРОНХИАЛЬНАЯ УЛЬТРАСОНОГРАФИЯ В ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ИЗОЛИРОВАННОЙ И СОЧЕТАННОЙ С ЛЕГОЧНОЙ ДИССЕМИНАЦИЕЙ АДЕНОПАТИИ СРЕДОСТЕНИЯ.....	74
3.1. Анамнестические, клинико-функциональные и рентгенологические характеристики пациентов с изолированной аденопатией средостения.....	74
3.2. Эффективность различных вариантов эндоскопических биопсий у пациентов с изолированной аденопатией средостения .....	78
3.2.1 Эффективность эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике изолированной аденопатии средостения .....	78

3.2.2 Эффективность различных вариантов эндоскопических бронхобиопсий в диагностике изолированной аденопатии средостения.....	87
3.2.3 Сравнительная эффективность эндобронхиальной ультрасонографии и различных вариантов бронхобиопсий в диагностике изолированной аденопатии средостения .....	99
3.3. Анамнестические, клинико-функциональные и рентгенологические характеристики пациентов с аденопатией средостения в сочетании с легочной диссеминацией .....	103
3.4 Эффективность различных вариантов эндоскопических биопсий у пациентов с аденопатией средостения в сочетании с легочной диссеминацией.....	107
3.4.1 Эффективность эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике аденопатии средостения в сочетании с легочной диссеминацией .....	107
3.4.2 Эффективность различных вариантов эндоскопических бронхобиопсий в диагностике сочетанной аденопатии средостения и легочной диссеминации.....	113
3.4.3 Сравнительная эффективность эндобронхиальной ультрасонографии и различных вариантов бронхобиопсий в диагностике аденопатии средостения в сочетании с легочной диссеминацией .....	130
РЕЗЮМЕ ПО ГЛАВЕ 3.....	135
ГЛАВА 4 ЭНДОБРОНХИАЛЬНАЯ УЛЬТРАСОНОГРАФИЯ В ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОБРАЗОВАНИЙ СРЕДОСТЕНИЯ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКОГО ПАРАТРАХЕАЛЬНОЙ И ПАРАМЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ.....	140
4.1. Анамнестические, клинико-функциональные и рентгенологические характеристики пациентов с образованиями средостения.....	140
4.2 Эффективность различных вариантов эндоскопических биопсий у пациентов с образованиями средостения .....	144
4.2.1 Эффективность эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике образований средостения.....	144
4.2.2 Эффективность различных вариантов эндоскопических бронхобиопсий в диагностике образований средостения .....	152
4.2.3 Сравнительная эффективность эндобронхиальной ультрасонографии и различных вариантов бронхобиопсий в диагностике образований средостения...	157
4.4. Анамнестические, клинико-функциональные и рентгенологические характеристики пациентов с периферическими образованиями легких.....	160
4.5 Эффективность различных вариантов эндоскопических биопсий у пациентов периферическими образованиями легких.....	165
4.5.1 Эффективность эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике периферических образований легкого .....	165
4.5.2 Эффективность различных вариантов эндоскопических бронхобиопсий в диагностике периферических образований легкого .....	171

РЕЗЮМЕ ПО ГЛАВЕ 4.....	185
ГЛАВА 5 ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ДИАГНОСТИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНДОБРОНХИАЛЬНОЙ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ.....	189
5.1. Анамнестические, клинико-функциональные и рентгенологические характеристики пациентов, ассоциированные с различной эффективностью биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии .....	190
5.2. Технологические характеристики и особенности выполнения биопсий, ассоциированные с различной эффективностью эндобронхиальной ультрасонографии.....	196
5.2.1 Условия выполнения эндобронхиальной ультрасонографии, ассоциированные с ее информативностью .....	197
5.2.2. Особенности выполнения биопсий под контролем ЭБУС, ассоциированные с их информативностью .....	198
5.2.3 Предсказательное значение эхохарактеристик ВГЛУ/образований легкого в отношении разграничения злокачественного и доброкачественного процесса, а также информативности биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии.....	212
5.2.4 Технические параметры выполнения биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии, ассоциированные с их информативностью.....	217
РЕЗЮМЕ ПО ГЛАВЕ 5.....	229
ГЛАВА 6 ЗНАЧЕНИЕ МЕТОДИК ЭЛАСТОГРАФИИ И УЛЬТРАЗВУКОВОГО КОНТРАСТНОГО УСИЛЕНИЯ, ВЫПОЛНЯЕМЫХ В ХОДЕ ЭНДОБРОНХИАЛЬНОЙ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ, В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ СРЕДОСТЕНИЯ И ЛЕГКИХ.....	234
6.1. Оценка предсказательного значения результатов эластографии в отношении злокачественного и доброкачественного генеза изменений средостения и легкого .....	234
6.2. Оценка влияния результатов эластографии на информативность биопсий, выполняемых под контролем эндобронхиальной ультрасонографии .....	241
8.3. Оценка возможности применения ультразвукового контрастного усиления при выполнении эндобронхиальной ультрасонографии, а также предсказательного значения его результатов в отношении разграничения злокачественного и доброкачественного процесса.....	242
РЕЗЮМЕ ПО ГЛАВЕ 6.....	249
ГЛАВА 7 ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕТОДОМ «ЗАТРАТЫ-ЭФФЕКТИВНОСТЬ» ПРИМЕНЕНИЯ ТОНКОИГОЛЬНОЙ ПУНКЦИИ ПОД КОНТРОЛЕМ ЭНДОБРОНХИАЛЬНОЙ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ В СРАВНЕНИИ С КЛАССИЧЕСКИМИ МЕТОДИКАМИ ТРАНСБРОНХИАЛЬНОЙ И ВАТС-БИОПСИИ ДЛЯ ВЕРИФИКАЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ СРЕДОСТЕНИЯ И ЛЕГКОГО.....	251

7.1 Фармакоэкономический анализ методом «затраты-эффективность» применения эндобронхиальной ультрасонографии, классических бронхобиопсий и видеоассистированной торакоскопии в диагностике изолированной adenопатии средостения.....	252
7.3 Фармакоэкономический анализ методом «затраты-эффективность» применения эндобронхиальной ультрасонографии, классических бронхобиопсий и видеоассистированной торакоскопии в диагностике образований средостения ...	258
7.4 Фармакоэкономический анализ методом «затраты-эффективность» применения эндобронхиальной ультрасонографии, классических бронхобиопсий и видеоассистированной торакоскопии в диагностике периферических образований легких...	261
РЕЗЮМЕ ПО ГЛАВЕ 7.....	264
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	265
ВЫВОДЫ.....	291
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	294
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	296
СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ .....	299
ПРИЛОЖЕНИЕ А .....	323

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Дифференциальная диагностика adenопатий и образований средостения, паратрахеально расположенных периферических образований легких является весьма актуальной клинической проблемой [52]. Общее число пациентов с указанными рентгенологическими синдромами, выявляемое ежегодно в России, по некоторым оценкам, превышает 100 000 человек [3, 45]. 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 [34, 35, 52, 69]. Как следствие, адекватное установление причины выявленных при лучевом исследовании грудной клетки изменений носит отсроченный, затяжной характер, и сопряжено с довольно большим числом диагностических ошибок [2, 20, 6, 58]. 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.

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 [223] до трансбронхиальной криобиопсии средостения [19] и хирургических методов – медиастиноскопии [39], торакоскопии либо торакотомии [40]. В течение десятилетий, ведущими методами верификации диагноза при изолированной adenопатии средостения, а также образованиях средостения, являлись хирургические методики. Тем не менее, с середины 2000-х годов альтернативой операционным методам все чаще выступает малоинвазивная эндоскопическая верификация диагноза. Несмотря на большие достижения в этой области, связанные с появлением различных современных опций для эндоскопических методов диагностики, в клинической практике по-прежнему сохраняется изолированное использование бронхоскопии без применения каких-либо вариантов биопсий.

В последнее десятилетие широкое распространение получает методика эндобронхиальной ультрасонографии (ЭБУС) – эндоскопического варианта исследования, когда биопсия средостения или легкого выполняется под эндоскопическим ультразвуковым контролем в режиме реального времени [157, 236, 254].

В современной научной литературе данные об эффективности эндобронхиальной/эндоскопической ультрасонографии сильно различаются как между странами, так и от центра к центру [9, 25, 57, 103, 122, 124, 141, 171, 188, 199, 208, 238]. 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 [33, 95, 153, 217].

Также остается нерешенной проблема факторов, влияющих на эффективность тонкоигольной пункции под контролем эндосонографии. Так, в отечественной и зарубежной научной литературе данные о влиянии на эффективность ЭБУС таких факторов, как тип инструмента, характер аспирации, количество движений иглы в цели, характер этих движений, последовательность взятия материала весьма противоречивы [10, 97, 105, 181, 228].

Появившаяся в последние годы возможность применения соноэластографии в ходе процедуры ЭБУС потенциально позволяет предположить генез выявленной патологии, а также выполнить прицельную биопсию более плотных или мягких областей в зоне интереса. В то же время, репортируемые в разных исследованиях данные в первую очередь получены в популяциях с крайне высокой долей злокачественных нозологий [151, 205]. Значение же соноэластографии в популяции с преобладанием доброкачественных диагнозов, в первую очередь саркоидоза и туберкулеза, до сих пор остается спорным [172 - 173].

Имеющаяся техническая возможность использовать контрастное усиление при эндобронхиальной ультрасонографии позволяет оценивать особенности микроциркуляции в лимфатических узлах/образованиях средостения, что потенциально дает возможность не только предсказывать генез adenопатии или образований средостения, но и выполнять высокоинформативную биопсию [176]. Вместе с тем, данные о клинической применимости и эффективности контрастирования при эндобронхиальной ультрасонографии в мировой литературе полностью отсутствуют.

Обширность перечня доступных для применения биопсийных методик при патологии средостения и легких делает крайне актуальным вопрос об экономической целесообразности выполнения того или иного варианта диагностической интервенции [4]. Полноценных же фармакоэкономических исследований с оценкой различных вариантов как хирургических, так и эндоскопических бронхобиопсий в диагностике различных заболеваний при патологии средостения и легких с построением «древ решений», вычислением коэффициентов СЕР, а также

оценкой прямых медицинских и немедицинских затрат, в отечественной и зарубежной научной литературе не представлено.

Особый интерес представляет возможность создания алгоритма применения эндобронхиальной ультрасонографии и альтернативных методик эндоскопической и хирургической верификации диагноза у пациентов с патологией средостения и легких с учетом характера поражения, типа инструментария, характеристик выполнения биопсии, для достижения максимальной диагностической эффективности с одновременной минимизацией рисков развития осложнений.

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 темы исследования**

Дифференциальная диагностика adenопатий и образований средостения, параграхеально расположенных периферических образований легких является актуальной клинической проблемой. Недостаточная специфичность клинико-рентгенологических и функциональных проявлений выявленных изменений не позволяет однозначно высказаться в пользу того или иного диагноза, требуя от клинициста назначения пациенту ряда бронхобиопсий.

В научной литературе имеется большой пул исследований, посвященных роли как эндобронхиальной ультрасонографии, так и классических эндоскопических бронхобиопсий в диагностике различной патологии легких и средостения. Тем не менее, литературные данные о сравнительной информативности различных вариантов классических бронхобиопсий в диагностике как изолированных adenопатий/образований средостения, так и сочетания adenопатии с легочной диссеминацией весьма противоречивы, а результаты исследований могут трактоваться как в пользу «классических» методик [124], так и в пользу эндобронхиальной ультрасонографии [141, 238].

Несмотря на все достижения лучевой диагностики в первичной детекции периферических образований легких (ПОЛ), по-прежнему актуальным является обеспечение эффективной малоинвазивной (или же инвазивной) верификации генеза выявленных изменений. Эффективность трансторакальной игловой биопсии (ТТИБ, в английской транскрипции TTNA),

выполняемой под контролем компьютерной томографии (КТ) или ультразвукового исследования (УЗИ), крайне высока и составляет 86% - 100% [8, 42, 43, 116, 257]. До настоящего времени именно этот вариант верификации рассматривается как «золотой стандарт» при определении генеза изменений у пациентов с ПОЛ. В последние десятилетия альтернативой ТТИБ, выполняемой «снаружи», выступает метод навигационной бронхоскопии, выполняемой «изнутри» пациента. Спектр методов навигации, или «наведения на цель» в рамках бронхологического исследования весьма широк, среди них наибольшее признание получили рентгеноскопия, виртуальная бронхоскопия и радиальная эндобронхиальная ультрасонография легкого (рЭБУС). По результатам большого числа исследований, в том числе международных, информативность навигационной бронхоскопии с помощью рЭБУС по результатам ТББЛ составляет 68 – 79% [80, 125, 159, 160, 165, 222]. Опыт применения рЭБУС при навигации ПОЛ, представленный в отечественной научной литературе, подтверждает ее высокую информативность, составляющую 55 – 88% в зависимости от используемого инструмента для биопсии, а также особенностей популяции пациентов [7, 24, 30, 68], в том числе и при инфекционном генезе изменений в паренхиме легкого.

Тем не менее, в определенных случаях (прикорневая локализация образования, перибронхиальный характер его роста, паратрахеальное расположение образования в верхушке легкого по типу pancoast) ЭБУС-ТИП вполне может рассматриваться как значимая альтернатива навигационным методикам бронхоскопии [185]. Представленные в современной научной литературе данные об особенностях применения ЭБУС-ТИП по такому показанию весьма ограничены [9, 90, 101] и не позволяют достоверно высказаться как о факторах, определяющих информативность ЭБУС-ТИП или ЭУС-б-ТИП в диагностике периферических образований легких, так и провести оценку информативности биопсий с помощью конвексного эхобронхоскопа в сравнении с методиками навигационной и классической бронхоскопии.

Применение соноэластографии в ходе ЭБУС позволяет в определенной степени предположить генез выявленной патологии, а также выполнить прицельную биопсию более плотных или мягких областей в зоне интереса [226, 111]. По данным Rozman A. и соавт. [205] методика обладает высокой чувствительностью и специфичностью в выявлении метастатического поражения лимфоузлов средостения у пациентов с НМРЛ (88% и 85%, соответственно). В то же время, в исследовании Madan M. и соавт. [173] чувствительность и специфичность соноэластографии в разграничении саркоидоза и туберкулеза составила, соответственно, 49% и 56%. Влияние же соноэластографии на результативность

эндобронхиальной ультрасонографии, равно как и ее роль при чреспищеводном (ЭУС-б) применении эхобронхоскопа, по мнению Wu J. и соавт., до сих пор остается совершенно неизвестным [248].

Опыт применения контрастных агентов при эндобронхиальной ультрасонографии средостения крайне скучен. Так, единственная опубликованная работа, посвященная возможности применения методики CEUS в ходе эндобронхиальной ультрасонографии [176], носит исключительно предварительный характер и доказывает лишь потенциальную возможность выполнения контрастного усиления в ходе ЭБУС, никак не раскрывая возможные клинические параметры и значение данной процедуры.

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, перipherическими 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 перipherических 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 adenопатией 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 adenопатией 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 adenопатией 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 paramediastinalной 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 adenопатией средостения, образованиями средостения, периферическими образованиями легких;
7. Оценить предсказательное значение результатов эндобронхиальной соноэластографии в определении генеза adenопатий 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 adenопатий и образований средостения и легких;
9. Провести фармакоэкономический анализ применения тонкоигольной 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 тонкоигольной пункции под контролем эндобронхиальной ультрасонографии.

### **Научная новизна**

Впервые оценена диагностическая значимость биопсий, выполняемых под контролем эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике изолированной/сочетанной с легочной диссеминацией adenопатии средостения, образований средостания, 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 adenопатии средостения, образованиях средостания, а также периферических образованиях легких.

Впервые определены факторы, влияющие на результативность тонкоигольной 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 сонографического 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 «древ 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 тонкоигольной 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 трансбронхиального и чреспищеводного доступа при выполнении тонкоигольной 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 цитограммы 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 adenопатии 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 клинико-анамнестические, 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 iuvantibus*.
2. В структуре установленных пациентам окончательных диагнозов при изолированной или сочетанной с легочной диссеминацией аденопатии средостения превалируют 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, значимо 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 результатов исследования в практику**

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 базами Scopus, и две работы в научных изданиях, индексируемых базами Web of Science. Также по материалам диссертационного исследования опубликованы три главы в отечественных руководствах, одна глава в отечественной монографии, две главы – в зарубежных монографиях. Получены три патента на изобретение.

### Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 326 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и одного приложения. Диссертация иллюстрирована 122 рисунками, восемью клиническими примерами, содержит 46 таблиц. Библиографический указатель включает 257 источников, в том числе 74 отечественных и 183 иностранных авторов.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Значение бронхологических методов в малоинвазивной диагностике изолированной adenопатии и образований средостения

Дифференциальная диагностика adenопатий и образований средостения, паратрахеально расположенных периферических образований легких является актуальной клинической проблемой, общее число пациентов, выявляемых с такого рода изменениями ежегодно в Российской Федерации, по некоторым данным, превышает 100 000 человек [52]. Опираясь исключительно на клинико-рентгенологические проявления заболевания при установлении диагноза у этой группы пациентов, клиницист не может адекватно разграничить чрезвычайно широкий спектр возможных нозологий – от реактивных изменений до лимфопролиферативных заболеваний [52, 69, 34, 35]. Более того, неспецифические клинико-лабораторные и функциональные проявления могут не только не помогать в установлении диагноза, но даже наоборот, вводить в заблуждение клинициста [6].

Следствием всех указанных выше факторов, нередким среди пациентов этой группы является затягивание установления окончательного диагноза [35, 58], неоптимальное применение различных биопсийных методик [41]. Неизбежные в такой ситуации диагностические ошибки становятся причиной как ухудшения состояния пациента при доброкачественных заболеваниях, так и негативации прогноза вследствие прогрессирования болезни у пациентов с онкопатологией.

Таким образом, точная и своевременная дифференцировка причины изолированной либо сочетанной с легочной диссеминацией adenопатии средостения, равно как и образований средостения и легкого, не может быть достигнута без цитоморфологической, а также культуральной верификации в материале выполненных пациенту биопсий [9, 11, 34, 69].

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 [223] до трансбронхиальной криобиопсии средостения [19] и хирургических методов – медиастиноскопии [39], торакоскопии либо торакотомии [40]. В течение десятилетий, ведущими методами верификации диагноза при изолированной adenопатии средостения, а также образованиях средостения, являлись хирургические методики. Тем не менее, с

середины 2000-х годов альтернативой хирургии все чаще выступает малоинвазивная эндоскопическая верификация диагноза.

Исторически первая попытка малоинвазивной верификации аденопатии средостения с помощью ригидной толстоигольной пункции (рТИП) была предпринята в 1949 году Schiepatti E. [209]. Данная методика на десятилетие опередила хирургическую методику медиастиноскопии, впервые описанную Carlens E. в 1959 году [94]. Несмотря на массу преимуществ рТИП – большой объем гистологического материала, высокую информативность, меньшую инвазивность в сравнении с хирургическими методами, высокий профиль безопасности, убедительно продемонстрированных в ряде публикаций [62, 91, 198, 242], данная методика не обрела широкой популярности, оставаясь уделом немногочисленных клиник экспертного класса. Тем не менее, информативность рТИП по данным советских бронхологов [62] в диагностике изолированных аденопатий превышала 80%, позволяя успешно верифицировать как доброкачественные состояния (в первую очередь, саркоидоз ВГЛУ), так и лимфопролиферативные заболевания. По данным Pauli G. и соавт. [198], информативность рТИП по данным патоморфологического исследования в диагностике саркоидоза ВГЛУ превышала 67%, а в случае комбинации рТИП с эндобронхиальной биопсией (ЭББ) достигала уже 77%. Диагностическая же значимость иглы размерности 18G в ходе рТИП, использованной в исследовании Wang K. P. и соавт. [242] достигала 80%, без значимых осложнений. Результаты репрезентативного исследования, опубликованного группой итальянских бронхологов в 2018 году [137], свидетельствовали о крайне высокой информативности рТИП с применением иглы «пистолетного» типа, равной 90%.

Альтернативой рТИП в эндоскопической диагностике у данной группы пациентов стала разработанная Wang K. P. и соавт. [243, 244] методика гибкой классической тонкоигольной пункции (кТИП), получившая значительно большую популярность. Применение гибкой иглы нивелировало основные недостатки рТИП: потребность в жесткой бронхоскопии и общей анестезии, а также ограниченность доступных зон средостения для биопсии. Вместе с тем, продемонстрированная изначально высокая информативность кТИП для верификации и стадирования пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), превышавшая, по данным Wang K. P. и соавт. [244] уровень в 77%, по мере нарастания частоты применения в различных центрах значительно снизилась. Так, по данным Diken Ö. E. и соавт. [118], общая диагностическая значимость кТИП при изолированной аденопатии

средостения не превышала 52%, а в исследовании Cetinkaya E. и соавт. [96] диагностический выход при кТИП не превышал 70%. Информативность кТИП при саркоидозе с изолированным поражением ВГЛУ колеблется в широких пределах – от 48% до 82% [141, 224]. Особо стоит отметить, что несмотря на многочисленные достоинства кТИП (возможность выполнения под местной анестезией с помощью стандартного гибкого бронхоскопа, высокий профиль безопасности) популярность методики оказалась условной – так, по данным Dasgupta A. и соавт. [108], не более 12% специалистов в области респираторной эндоскопии на территории США применяли данную методику, а к 2005 году их число не превышало 5%.

Изолированный характер поражения средостения не предполагает «планового» рассмотрения многих вариантов бронхобиопсий – трансбронхиальной биопсии легкого (ТББЛ), эндобронхиальной биопсии (ЭББ), бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Тем не менее, у пациентов с подозрением на саркоидоз ВГЛУ применение различных вариантов бронхобиопсий также позволяет верифицировать диагноз – так, по данным Drent M. и соавт. [119] информативность ТББЛ у этой группы пациентов достигает 50%, по данным Trisolini R. и соавт. [224] достигает 53%, в то время как результативность этой же методики по данным ряда японских авторов [186, 191] не превышает 31-37%. По результатам отечественных исследований [12, 21], информативность ТББЛ при саркоидозе ВГЛУ колеблется в пределах от 19% до 46%.

Значимость ЭББ в диагностике саркоидоза ВГЛУ по данным разных авторов, также варьирует в значительных пределах от 18% до 58% [36, 85, 214]. Применение методики БАЛ в диагностике саркоидоза ВГЛУ не позволяет достоверно верифицировать диагноз вследствие недостаточной специфичности цитограммы и малой применимости иммунологического тестирования материала лаважной жидкости с определением соотношения CD4/CD8 лимфоцитов, однако в сложных диагностических случаях показатели цитограммы БАЛ позволяют «сместить чашу весов» в пользу основного или альтернативного диагноза [120, 178]. Таким образом, у пациентов с изолированной adenопатией средостения при подозрении на саркоидоз ВГЛУ, в случае недоступности игловых методик вполне возможно выполнение как ТББЛ, так и ЭББ в обязательной комбинации с БАЛ, что закономерно приводит к повышению информативности «классики» вплоть до 80-85% [99, 182].

Данные о сравнительной эффективности различных вариантов бронхобиопсий при изолированном поражении adenopатии весьма скучны и противоречивы. Так, в рандомизированном исследовании Gupta D. и соавт. [141] информативность кТИП и ЭББ в подгруппе пациентов с саркоидозом ВГЛУ (n=100) оказалась сопоставимой, и составила 48% и 36% соответственно. В ретроспективном исследовании Trisolini R. и соавт. на выборке в 32 пациента [224] значимость кТИП достоверно превышала таковую для ТББЛ (82% и 53%, соответственно).

Хирургические методы верификации генеза изолированной adenопатии средостения, равно как и образований средостения, являются своего рода «последним доводом», к которому прибегают в случае исчерпанности эндоскопических вариантов или невозможности их применения [39]. Информативность медиастиноскопии у пациентов с изолированной adenопатией средостения крайне высока. Так, по данным Порханова В. А. и соавт. [50], при выполнении данного диагностического вмешательства у 530 пациентов его информативность составила 100%, а частота значимых осложнений (в первую очередь, кровотечения) не превышала 0,2%. Сопоставимые данные о роли медиастиноскопии в данной группе пациентов представлены Мотусом И. Я. и соавт. [40] – так, из 248 пациентов с изолированной adenопатией/образованием средостения диагностическая информативность медиастиноскопии составила 100%, однако послеоперационная летальность составила 0,8%, исключительно у пациентов с лимфоролиферативными заболеваниями. Обе упомянутые выше группы отечественных авторов, имеющих большой опыт выполнения таких процедур, рекомендуют у пациентов с образованиями средостения отдавать предпочтение не медиастиноскопии, а видеоассистированной торакоскопии (ВАТС), «...так как измененная анатомия повышает риск фатального кровотечения как из самой опухоли, так и из смещенных сосудов средостения, не прослеживаемых на фоне опухолевых масс» [50]. Также следует отметить, что медиастиноскопия в случае определенных локализаций adenопатии/образования средостения не всегда может применена, что также несколько ограничивает зоны ее доступа. Публикации зарубежных авторов подтверждают высокую информативность метода в диагностике изолированных adenопатий средостения. По данным McManus T. E. и соавт. [177], морфологическая верификация диагноза по результатам медиастиноскопии была достигнута в 98% случаев, а значимых осложнений и летальных исходов не было отмечено. В исследовании Nalladaru Z. M. и соавт. [187], информативность медиастиноскопии также составляла 98%, а по данным

наиболее актуального ретроспективного анализа Aljehani Y. и соавт. [81] значимость метода достигала 100%, однако послеоперационная летальность в анализируемой выборке достигала 2%, а частота значимых осложнений – 5%.

Видеоторакоскопия и торакотомия с биопсией средостения характеризуются крайне высокой (близкой к 100%) информативностью и безопасностью – так, по данным Мотус И. Я. и соавт. [40] у 45 пациентов с изолированным поражением средостения различного генеза, верификация диагноза была достигнута у всех пациентов, а случаев значимых осложнений отмечено не было. В публикациях зарубежных авторов, посвященных вопросу применения торакоскопии или торакотомии при поражении средостения превалируют сообщения по типу case report [179, 184, 215], отражающие роль хирургической верификации у таких пациентов как «последнего средства», в первую очередь – у пациентов с предполагаемым неопластическим процессом.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о большой вариабельности результатов классических бронхобиопсий у пациентов с изолированным поражением средостения. Вместе с тем, литературные данные о сравнительной информативности различных вариантов классических бронхобиопсий в диагностике изолированных adenopatий/образований средостения весьма немногочисленны, и представлены одним рандомизированным и одним ретроспективным исследованием с небольшими объемами выборки пациентов и противоречивыми результатами. Представленные в литературе данные об информативности и безопасности хирургических методик установления диагноза при изолированном поражении средостения отражают как их высокую информативность, так и инвазивность, сопряженную с определенной вероятностью тяжелых осложнений.

## 1.2 Возможности эндоскопических бронхобиопсий у пациентов с сочетанием adenопатии средостения и легочной диссеминации

Дифференциальная диагностика диссеминированных процессов в легких в сочетании с adenопатией средостения предполагает весьма широкий ряд возможных нозологий. Стертость клиники, отсутствие четких рентгенологических критериев диагностики для существенного числа диагностируемых заболеваний среди указанной группы пациентов закономерно приводят к трудностям в установлении диагноза. Так, частота диагностических ошибок у таких пациентов может достигать на этапе первичной диагностики 70%, а у 43% пациентов длительность этапа диагностики превышает один год от момента выявления патологических изменений на КТ [58]. В таких обстоятельствах

потребность в выполнении максимально возможной цитоморфологической, а также культуральной верификации диагноза как никогда велика [22, 45, 69].

Сочетанное поражение паренхимы легкого и средостения (в отличие от изолированного вовлечения внутригрудных лимфоузлов) расширяет спектр возможных бронхобиопсий для малоинвазивной верификации диагноза. Перечень возможных вариантов бронхобиопсий также (в сравнении с изолированной медиастинальнойadenопатией) расширяется, и включает в себя методики кТИП/рТИП, БАЛ, ТБЛ, ЭББ, трансбронхиальную криобиопсию (ТБКБ) как в изолированном варианте, так и в различных комбинациях.

Информативность кТИП у пациентов данной группы демонстрирует большую вариабельность: по данным Trisolini R. и соавт. [225] она составляет 75%, в то же время, по результатам исследования Morales C. F. и соавт. [183] информативность кТИП не превышала 48%. Случаев значимых осложнений ни в одном из указанных исследований отмечено не было, в то же время по данным отечественных авторов выполнение кТИП было сопряжено с развитием незначительного кровотечения в области введения иглы у 9% пациентов.

Методика ЭББ обладает определенной информативностью при диссеминированном поражении легких, в первую очередь – при саркоидозе. Результаты оценки роли эндобронхиальной биопсии в диагностике саркоидоза при вовлечении в процесс легочной паренхимы также весьма вариабельны. Так, по данным зарубежных исследований, диагностический выход ЭББ у пациентов с поражением легочной паренхимы при саркоидозе колеблется в пределах от 6% до 82% в зависимости от наличия либо отсутствия эндоскопических проявлений, а также этнической принадлежности пациентов [85, 140, 141, 149, 212]. По данным отечественных исследований, в первую очередь бронхологов Центрального НИИ туберкулеза [36, 44, 56, 61, 63], эффективность ЭББ у таких пациентов составляла 22% - 36% при отсутствии изменений слизистой бронхиального дерева, и 47% – 90% при их наличии. Во всех приведенных выше публикациях случаев значимых осложнений при выполнении ЭББ отмечено не было. Таким образом, информативность данной методики применительно к диссеминированным поражениям легких варьирует в широких пределах.

Методика БАЛ в диагностике диссеминированных процессов в легких по-прежнему играет существенную роль – так, согласно международным рекомендациям [178], наличие

определенных паттернов цитограммы (лимфоцитоз, эозинофилия и пр) позволяет в ряде спорных случаев разграничивать между собой саркоидоз и гиперсенситивный пневмонит, эозинофильную пневмонию. Крайне характерный «молочный» характер лаважной жидкости позволяет убедительно верифицировать диагноз альвеолярного протеиноза даже без выполнения биопсии легкого. Последние данные зарубежных исследований [88] свидетельствуют о возможности использования уровня лимфоцитов лаважной жидкости как предиктора прогрессирования интерстициальных заболеваний легких при фибротическом их фенотипе. В то же время, изолированное применение показателя лимфоцитоза лаважной жидкости, по мнению Tzilas V. и соавт. [231], не позволяет четко отдифференцировать между собой саркоидоз, гиперсенситивный пневмонит и поражение легкого при заболеваниях соединительной ткани.

Методика ТББЛ, выполняемая с помощью эндоскопических щипцов, в течение многих лет остается наиболее распространенным способом цитоморфологической верификации легочных диссеминаций [22, 45]. Описанная в классической работе Andersen Н. А. и соавт. [82] в 1965 году, данная модальность, тем не менее, активно применялась и ранее – так, еще в конце 40-х и начале 50-х годов XX века ее варианты активно применялись европейскими бронхологами с применением навигационных катетеров [132].

Эффективность ТББЛ при легочных диссеминациях оценивалась в большом числе отечественных [2, 12-14, 21, 28, 29, 61, 63] и зарубежных публикаций [76, 83, 98, 112, 193, 195, 211]. Результативность ТББЛ, по данным вышеупомянутых публикаций, варьировала в широких пределах – от 21% до 90%, и зависела от большого числа факторов. Изначально отчетливая крайне высокая информативность ТББЛ [13-14, 28, 63, 83], превышавшая зачастую 80-85% для всех возможных диссеминированных процессов, по мере расширения применения ТББЛ в эндоскопической практике, демонстрирует устойчивую тенденцию к снижению. Так, информативность методики оказалась различной при разных вариантах легочных диссеминаций [98, 112, 193] – наиболее высокие значения (66% – 78%) диагностического выхода ТББЛ были показаны для перилимфатического типа диссеминации, типичной для саркоидоза. Вместе с тем, для пациентов с хроническим течением гиперсенситивного пневмонита (ГП) значимость ТББЛ варьировала в пределах 32% – 42%. [98], а верификация различных вариантов идиопатических интерстициальных пневмоний (прежде всего в рамках диагностики ИЛФ) по результатам ТББЛ не превышала 15 – 27% [112, 195, 211]. Информативность ТББЛ при перилимфатическом типе

диссеминации без явных признаков фиброзизации и длительности изменений менее года может достигать 80%, а по мере хронизации процесса - снижаться до 56% и ниже даже у пациентов с саркоидозом [21]. Также диагностический выход ТББЛ зависит от числа получаемых биоптатов [21, 112], выходя на плато после достижения 3-4 биоптатов. Профиль же безопасности ТББЛ при адекватном соблюдении техники выполнения весьма высок – частота развития травматического пневмоторакса вследствие биопсии не превышает 1-3% при отсутствии явных признаков фиброзирования, однако же, при наличии такового резко возрастает и превышает значение в 7% [136]. В то же время, частота значимых кровотечений не превышает 3% даже у пациентов с выраженным фибротическими изменениями легочной паренхимы [131].

Альтернативой классическому варианту эндоскопической щипцовой биопсии легкого в последнее десятилетие выступает трансбронхиальная криобиопсия (ТБКБ). Методика обладает высокой информативностью, которая может достигать 73 - 94% даже при выраженным фиброзе в легочной ткани [98, 131, 143, 195, 227, 241] согласно зарубежным публикациям. Вместе с тем, профиль безопасности методики достаточно высок – так, частота значимых кровотечений по данным крупного мета-анализа исследований [203] после выполнения ТБКБ составляет 6,9%, пневмотораксов – 5,6%, при этом частота прогрессирования ИЗЛ вследствие биопсии не превышала 1,4%.

Однако же, данные о результативности ТБКБ в отечественной практике ограничены – так, по данным Беляева Г. С. и соавт. [5] информативность ТБКБ составляет 81%, а случаев осложнений процедуры отмечено не было. В исследовании Данилевской О. В. и соавт. [18] значимость ТБКБ при диссеминированных процессах в легких составила 100%, однако частота тяжелых кровотечений после ТБКБ превысила 9%, а частота развития травматического пневмоторакса составила 19%.

В актуальных международных рекомендациях по выполнению методики ТБКБ ее роль, а также критерии выбора конкретного варианта биопсии при морфологической верификации ИЗЛ с фибротическим или нефибротическим фенотипом остаются не до конца очерченными [145, 174, 201-202].

Хирургические методы в диагностике легочных диссеминаций в сочетании с adenопатией средостения занимают то же место, что и в диагностике поражений средостения – это своего рода «последнее средство» для верификации диагноза. Безусловно высокая информативность инвазивных методов, достигающая по данным отечественных и

зарубежных авторов 87-100% [6, 17, 39-41, 51, 129, 142], сопряжена с последствиями агрессивности хирургического вмешательства, в первую очередь – риска прогрессирования заболевания у пациентов с ИЛФ. Так, по данным крупного мета-анализа, смертность в течение 30 суток после хирургической биопсии легкого у пациентов с фибротическим фенотипом ИЗЛ может достигать 3,6% [142].

Завершая данный подраздел, можно резюмировать, что многообразие вариантов эндоскопических бронхобиопсий при сочетании adenопатии средостения с диффузным поражением легочной паренхимы предоставляет клиницисту и бронхологу весьма широкий диапазон возможностей. Тем не менее, высокая вариабельность диагностической значимости каждого из описанных вариантов эндоскопических биопсий не позволяет выбрать наиболее оптимальный ее вариант для всех клинических ситуаций. Наоборот, в зависимости от клинико-рентгенологических и функциональных особенностей пациента выбор биопсии может быть крайне затруднен. В то же время, применение хирургических методик, несмотря на их высокую информативность, сопряжено с достаточно серьезными рисками как непосредственных, так и отсроченных осложнений – в первую очередь, прогрессировании заболевания у пациентов с ИЛФ и фибротическими фенотипами ИЗЛ.

1.3 Роль навигационной бронхоскопии в диагностике периферических образований легких, в том числе с применением радиальной эндобронхиальной ультрасонографии

Периферические образования легких (ПОЛ) являются крайне актуальной проблемой как для клинициста (пульмонолога, фтизиатра, онколога или торакального хирурга), так и для специалистов в области малоинвазивной диагностики: рентгенолога или эндоскописта-бронхолога [32]. Выявляемые первично по данным лучевых методов исследования (рентгенография, КТ или МРТ грудной клетки) периферические образования в существенной части случаев требуют адекватной верификации, в первую очередь – для исключения неопластического их генеза [1, 43, 53].

Частота выявления ПОЛ значительно различается в зависимости от ситуации, в рамках которой было выполнено лучевое исследование. Так, частота случайно выявленных (incidental) ПОЛ составляет от 2 до 24% [107, 158]. В то же время, при целенаправленной детекции ПОЛ в рамках скрининга рака легкого с помощью низкодозовой компьютерной томографии (НДКТ) частота их выявления может достигать 17 - 50% и более [16, 37, 75, 146]. Вместе с тем, инвазивной верификации требуют лишь 3 – 6% от выявленных изменений [15,

38]. Доказано, что выполнение скрининга периферического рака легкого с помощью НДКТ повышает пятилетнюю выживаемость пациентов на величину от 20% до 58% [75, 189, 196].

Тем не менее, несмотря на все достижения лучевой диагностики в первичной детекции ПОЛ, по-прежнему очень важным является обеспечение эффективной малоинвазивной (или же инвазивной) верификации генеза выявленных изменений. Краткий перечень доступных в нашей стране биопсийных методик для верификации диагноза можно описать следующим образом:

- Трансторакальная игловая биопсия под контролем КТ или ультразвука;
- Бронхоскопия с различными вариантами навигации;
- Хирургические методы верификации – ВАТС и торакотомия.

Эффективность трансторакальной игловой биопсии (ТТИБ, в английской транскрипции TTNA), выполняемой под контролем КТ или УЗИ, высока и составляет 86% - 100% [8, 42-43, 116, 257]. До настоящего времени именно этот вариант верификации рассматривается как «золотой стандарт» при определении генеза изменений у пациентов с ПОЛ. В то же время, несмотря на крайне высокую информативность, методика является весьма агрессивной, и сопряжена с достаточно значимой частотой осложнений: до 3-15% кровотечений и 11-35% пневмотораксов [8, 116, 257]. Кроме того, метод ТТИБ имеет ряд объективных анатомических ограничений при определенном расположении «цели» в паренхиме легкого (за лопаткой, перигилярно, пара- и периваскулярно), не позволяющих в таком случае выполнить биопсию. Наконец, неизбежность достаточно значимой лучевой нагрузки при выполнении ТТИБ под КТ-контролем не следует недооценивать [130, 255].

В последние десятилетия альтернативой ТТИБ, выполняемой «снаружи», выступает метод навигационной бронхоскопии, выполняемой «изнутри» пациента. Спектр методов навигации, или «наведения на цель» в рамках бронхологического исследования весьма широк, среди них наибольшее признание получили рентгеноскопия, виртуальная бронхоскопия и радиальная эндосонография легкого.

Бронхоскопия, выполняемая под рентгеноскопическим контролем в диагностике ПОЛ используется с середины 1960-х годов. Так, в классической работе Tsuboi E. и соавт. [229], впервые была убедительно доказана возможность выполнения биопсий периферических образований под рентгеноскопическим контролем с высокой информативностью, равной 82%. Рентгеноскопия (как правило, в виде установки по типу С-дуги) является одним из самых популярных и одновременно доступных методов навигации

при биопсиях ПОЛ. Рентгеноскопический контроль обеспечивает подтверждение «наведения на цель» биопсийного инструмента в режиме реального времени, позволяя достигнуть верификации диагноза, используя разные варианты бронхобиопсий (БАЛ, ТББЛ, браш-биопсия, ТБКБ) с частотой от 45 до 72 % [100, 164]. Вместе с тем, методика имеет и свои ограничения – так, при размере ПОЛ менее 2 см, отсутствии дренирующего бронха, образованиях по типу «матового стекла», а также при плащевой локализации цели данная методика не позволяет добиться высокой результативности – в крупном отечественном исследовании информативность биопсий под контролем рентгеноскопии в диагностике периферического рака легкого не превышала 45% [8].

Виртуальная бронхоскопия (ВБ) в диагностике ПОЛ весьма эффективна как средство предварительного «просчета» пути к образованию, определения дренирующего субсегментарного (или более мелкого) бронха в случае его наличия. Предварительный просчет «пути» с помощью ВБ обеспечивает верификацию 60-82% «целей» в легком, в том числе 80% при диагностике инфекционных гранулематозов [65, 68]. Дополнительным преимуществом ВБ является возможность еще до момента бронхоскопии заподозрить централизацию процесса, частота которой при ПОЛ может достигать 10-12% [27]. В то же время, при отсутствии визуализации бронха, ведущего непосредственно к образованию в паренхиме легкого, ВБ не позволяет обеспечить значимое улучшение результатов навигации, в том числе и с помощью ультразвуковых методик [64-66].

Широкое применение получила методика навигации с помощью ультразвуковых мини-зондов – радиальная эндобронхиальная ультрасонография (рЭБУС). Предложенная в начале 1990-х годов [147], методика стала активно применяться в качестве средства навигации при верификации периферических образований легких. По результатам большого числа исследований, в том числе международных, информативность навигационной бронхоскопии с помощью рЭБУС по результатам ТББЛ составляет 68 – 79% [80, 125, 165, 159-160, 222]. Опыт применения рЭБУС при навигации ПОЛ, представленный в отечественной научной литературе, подтверждает ее высокую информативность, составляющую 55 – 88% в зависимости от используемого инструмента для биопсии, а также особенностей популяции пациентов [7, 24, 30, 68], в том числе и при инфекционном генезе изменений в паренхиме легкого. Методика рЭБУС может применяться сочетанно с тубусом-проводником (guide sheath в англоязычной литературе), обеспечивающим

прецisionное выполнение биопсии в зоне сканирования мини-зондом с высокой информативностью [24, 219].

Несмотря на многочисленные преимущества рЭБУС (отсутствие лучевой нагрузки, возможность многократного контроля положения мини-зонда относительно образования после выполнения биопсий, оценка внутренней структуры образования и обеспечение высокой безопасности исследования), методика имеет и ряд недостатков. В частности, ультразвуковая навигация неспособна обеспечить верификацию ПОЛ по типу «матового стекла», а хрупкость зонда не позволяет осуществлять навигацию через стенозированные и деформированные мелкие бронхи. Главным же ограничением рЭБУС является невозможность осуществлять контроль положения биопсийных инструментов *в реальном времени*.

Хирургические методы верификации диагноза у пациентов с ПОЛ также играют серьезную роль в клинической практике. Как правило, они замыкают парадигму диагностики ПОЛ, являясь одновременно и диагностической, и лечебной манипуляцией в тех случаях, когда навигационная бронхоскопия или же ТТИБ не позволили добиться адекватной верификации диагноза. Информативность ВАТС-резекций при ПОЛ крайне высока, и достигает 99-100% [8, 46, 48], в то же время общая частота послеоперационных осложнений может достигать 11%, в том числе 3,7% для продленного сброса воздуха более 5 суток и 4% для плеврального выпота, потребовавшего дренирования [232]. Вместе с тем, 30-суточная послеоперационная летальность пациентов может достигать 1-3% [110].

Подводя итог данному подразделу, можно заключить, что наилучшие результаты при верификации ПОЛ по-прежнему обеспечивают «жесткие» методы диагностики – трансторакальная игловая биопсия под контролем КТ или УЗИ, а также хирургические методы. В то же время, достаточно высокая частота осложнений, ряд анатомических (особенно для трансторакальной биопсии) и функциональных ограничений, особенно у пациентов старшего возраста с большим числом коморбидностей, не позволяют применять столь агрессивные методики во всех случаях.

Альтернативой при невозможности выполнения указанных выше методов верификации выступает навигационная бронхоскопия с разными вариантами «наведения на цель». Отмечаемая в публикациях значимая вариабельность диагностического выхода такой бронхоскопии, а также явная тенденция к выходу частоты верификации диагноза на «плато»

в пределах 66-70% независимо от варианта применяемой *тканевой* бронхобиопсии делает выбор оптимальной тактики верификации диагноза весьма сложным.

#### 1.4 Информативность эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике adenопатий и образований средостения

Впервые техническая возможность выполнения биопсий средостения под контролем эндоскопического ультразвука (иначе именуемой эндосонографией) была доказана в середине 1990-х годов с использованием эхогастроскопов [152, 133-134]. Тем не менее, до середины 2000-х годов область применения эндоскопической ультрасонографии в диагностике патологии средостения была крайне ограниченной, а публикации – крайне немногочисленными.

Первые прототипы эхобронхоскопов с встроенным конвексным датчиком были разработаны в середине 2002 года, а накопленный предварительный опыт применения новой технологии опубликован в ряде работ в 2003-2004 годах [163, 252-253]. Первые же публикации утвердили новую методику эндобронхиальной ультрасонографии (ЭБУС) как лидера малоинвазивной диагностики при патологии средостения [254], продемонстрировав крайне высокую чувствительность и специфичность (свыше 90%) метода в диагностике как неопластических состояний [236], в том числе лимфопролиферативных [157], так и доброкачественных заболеваний [192].

Внедрение методики ЭБУС совершило переворот в диагностике и стадировании немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), обеспечив биопсиям под контролем эндоскопического ультразвука лидирующие позиции при стадировании пациентов с НМРЛ [122]. Предложенная Vilmann P. и соавт. [236] концепция «клинической», а не хирургической, медиастиноскопии (то есть комбинации транспищеводного и трансбронхиального стадирования лимфоузлов средостения и левого надпочечника в рамках одной процедуры с помощью эхоэндоскопа), обеспечила чувствительность в выявлении метастатического поражения средостения и левого надпочечника более чем в 90%, а специфичность в 100%. Согласно современным международным рекомендациям [220, 235], при стадировании пациентов с НМРЛ по-literе N именно эндобронхиальная ультрасонография (трансбронхиальным или чреспищеводным доступом) является предпочтительным изначальным методом стадирования, обеспечивая выявление более 80% метастатически измененных лимфоузлов средостения, и лишь при отрицательном

результате такого малоинвазивного стадирования рекомендуется выполнение более агрессивного хирургического стадирования путем медиастиноскопии [122, 208].

В то же время, второе очевидное показание для эндобронхиальной ультрасонографии, а именно – аденопатии средостения неясного генеза, далеко не сразу стало рассматриваться в качестве значимого. Первые публикации, посвященные роли ЭБУС в диагностике аденопатий средостения, показали высокую (>90%) информативность метода в отношении верификации самой частой доброкачественной нозологии – саркоидоза [192]. Тем не менее, информативность методики ЭБУС в диагностике саркоидоза ВГЛУ в ходе последующих исследований оказалась весьма вариабельной, и колебалась в пределах 54% – 96% [95, 153, 217], с достижением медианной информативности в пределах 80% по данным мета-анализа Agarwal R. и соавт. [77]. В настоящее время ЭБУС рассматривается в качестве предпочтительного метода верификации диагноза при потребности в таковой у пациентов с саркоидозом ВГЛУ, что нашло свое отражение в актуальных отечественных и международных клинических рекомендациях по диагностике и лечению этого заболевания [54, 106].

В ряде крупных исследований, в том числе и рандомизированных, были продемонстрированы неоднозначные данные о сравнительной эффективности ЭБУС и классических бронхобиопсий в диагностике саркоидоза [103, 124, 141, 188, 199, 238, 171]. В ходе исследования Navani N. И соавт [183] информативность ЭБУС в диагностике саркоидоза при сочетанном поражении средостения и легочной паренхимы составила 82%, в то время как значимость ТББЛ и ЭББ оказалась достоверно ниже и составила 31% и 11%, соответственно. В исследовании Plit M. и соавт. [199], на сопоставимой выборке пациентов, информативность ЭБУС и ТББЛ оказалась сопоставимой, достигая 84% и 78%, в то время как для ЭББ она не превышала 27%. В крупном рандомизированном исследовании (130 пациентов), выполненном Gupta D. и соавт. [141], значимость ЭБУС и ТББЛ в диагностике саркоидоза при сочетанном поражении паренхимы легкого и средостения оказалась почти идентичной, составив 75% и 70% соответственно, при этом значимо превышая информативность кТИП и ЭББ (48% и 36% соответственно). По данным группы исследователей из Польши [124], при анализе 653 пациентов с предполагаемым диагнозом саркоидоза, информативность ЭБУС и ТББЛ достигала 84% и 44% ( $p<0,001$ ). Согласно результатам международного многоцентрового рандомизированного исследования GRANULOMA [238] также было продемонстрировано превосходство ЭБУС над методикой

ТББЛ в диагностике саркоидоза (74% в сравнении с 48%,  $p<0,05$ ). Актуальные версии национальных [54] и международных клинических рекомендаций [106] по диагностике и лечению саркоидоза не содержат четкого алгоритма выбора различных вариантов альтернативных ЭБУС бронхобиопсий в диагностике саркоидоза при сочетанном поражении средостения и легочной паренхимы. Таким образом, окончательный выбор конкретного метода биопсии среди широкого пула доступных методик, никак не регламентируется.

Третьим по значимости показанием для выполнения биопсий под контролем ЭБУС являются образования средостения, в первую очередь – лимфопролиферативного характера. Результативность ЭБУС в диагностике и типировании лимфом средостения отличается по результатам разных исследований. Так, в многоцентровом исследовании Dhooria S. и соавт. [113], выполнение биопсии под контролем ЭБУС обеспечивало первичную детекцию лимфомы в 73% случаев, однако корректное типирование лимфомы было достигнуто лишь у 24% пациентов. Согласно исследованию Eerer O.F. и соавт. [126], эффективность ЭБУС в диагностике первичной лимфомы средостения оказалась еще ниже, и не превышала 61%. Однако же, по данным ретроспективного одноцентрового исследования Dayan G. и соавт. [109], информативность эндосонографии при детекции первичной лимфомы средостения достигала 88%, при этом частота корректного типирования лимфомы в биоптатах ЭБУС/ЭУС превышала 90%.

По мере распространения методики ЭБУС за пределы экспертных центров, существенное внимание исследователей было сосредосточено на оценке факторов, потенциально влияющих на ее информативность. Так, в качестве возможных факторов эффективности рассматривались размер иглы [115, 155, 204, 251] и ее дизайн [190, 240], характер аспирации [97, 181, 228], характер доступа [105], применение стилета [169, 210], число движений иглы в «цели» [114], использование «веерной» методики [180], число серий пункций из одного лимфоузла средостения [161], а также количество лимфоузлов, подвергнутых биопсии [10, 239].

Результаты проведенных исследований весьма противоречивы – например, по данным мета-анализа Kassirian S. и соавт. [155], иглы крупного диаметра (19G) обеспечивают лучшую информативность в сравнении с иглами стандартного размера (22G) – 94% и 84%, соответственно ( $p<0,05$ ). В то же время, в наиболее актуальном рандомизированном исследовании Dhooria S. и соавт. [115], результативность иглы 19G

оказалась сопоставимой с таковой для 22G и составила 75% и 70%, соответственно ( $p=0,52$ ). Отсутствие достоверных различий в информативности игл разных размерностей (19G, 21G, 22G) было продемонстрировано также в крупных ретроспективных исследованиях Yarmus L. B. и соавт. и Romatowski N. P. G. и соавт. [251, 2022]. По данным Oezkan F. и соавт. и Wälscher J. и соавт. [190, 240], применение игл «гистологического» типа (по типу Franseen) приводило к получению достоверно большего объема биоптатов, однако при этом не трансформировалось в возрастание информативности биопсий в сравнении с иглой стандартного дизайна. Результаты международного рандомизированного исследования «ISA» [105] свидетельствуют о том, что как ЭБУС (трансбронхиальный доступ), так и ЭУС-б (чреспищеводный доступ) обладают сопоставимой результативностью в диагностике гранулематозов (70% и 68%, соответственно,  $p=0,67$ ). В ходе исследования Dhooria S. и соавт. [114] не было обнаружено различий в результативности ЭБУС у пациентов с саркоидозом ВГЛУ при выполнении 10 или 20 движений иглы. Результаты двух рандомизированных и одного ретроспективного исследования [97, 181, 228] свидетельствуют об отсутствии достоверных различий в информативности биопсий средостения, выполняемых под контролем ЭБУС, при разном характере аспирации. Выводы двух рандомизированных исследований свидетельствуют об отсутствии разницы в информативности ЭБУС с применением стилета или без такового во время биопсии [169, 210]. Результаты исследования Mizumori Y. В и соавт. [180] свидетельствуют о повышении объема ткани в случае применения «веерной» методики, однако не дают ответа на вопрос, трансформируется ли больший объем биоптата в более высокую диагностическую значимость процедуры.

Согласно международным рекомендациям, при стадировании немелкоклеточного рака легкого с помощью ЭБУС необходимо выполнение не менее трех серий пункций из одной группы лимфоузлов средостения, с охватом не менее трех таких групп [239]. В то же время, оптимальное число серий пункций, равно как и число охватываемых лимфоузлов средостения при выполнении ЭБУС/ЭУС-б с целью диагностики adenопатии средостения неясного генеза, никак не регламентируется.

Результаты отечественных исследований, посвященных роли ЭБУС в диагностике патологии средостения, немногочисленны и зачастую противоречивы. Так, по данным Скороход А. А. и соавт. [57], информативность ЭБУС в выявлении «скрытых» метастазов в зоне N<sub>2</sub>-N<sub>3</sub> у пациентов с клинически установленной стадией N<sub>0-1</sub> НМРЛ составляет не более

11%. Результаты обширного (756 пациентов) ретроспективного анализа данных, выполненного Васильевым И. В. и соавт. [9] оценивают общую информативность ЭБУС в диагностике adenопатий средостения в 72%, а при стадировании НМРЛ по-literе N в 87%, при этом основной вклад в результаты биопсии вносило патоморфологическое исследование, в то время как информативность цитологической диагностики не превышала 50%. Результативность ЭБУС в диагностике adenопатий средостения по данным Сехниаидзе Д. Д. и соавт. [55] составила 81%, в подавляющем числе случаев был верифицирован неопластический генез adenопатий, сопоставимые данные (78% информативности) для методики ЭБУС в группе пациентов со злокачественным генезом adenопатии средостения приводит Подольский В. В. и соавт. [49]. По данным Королева В. Н. и соавт. [25-26] значимость ЭБУС в установлении генеза изменений в средостении составляет от 83% до 85% в зависимости от зоны биопсии (7 и 4R соответственно). Ретроспективный анализ, выполненный Павлюк А. С. и соавт. [47] также показал, что общая результативность эндоэхографии в диагностике генеза adenопатии в преимущественно онкологической популяции пациентов составляет 81%. Вместе с тем, согласно результатам исследования Малиховой О. А. и соавт. [33] информативность ЭБУС в подтверждении диагноза НМРЛ при размере лимфоузла от 15 до 30 мм не превышает 46%, и резко возрастает до 78% при размере ВГЛУ выше 30 мм. В исследовании Васильева И. В. и соавт. [10] при ретроспективном анализе 235 процедур ЭБУС-ТИП выявлено, что выполнение биопсии из двух и более зон средостения, а также применение активной аспирации ассоциировано с достоверно более высокой информативностью метода – так, при биопсии одной группы ВГЛУ диагностический выход не превышал 65%, в то время как выполнение ЭБУС-ТИП из двух и более групп лимфоузлов приводило к установлению диагноза в 83 – 85% случаев ( $p<0,05$ ).

Резюмируя данный подраздел, можно заключить, что эндобронхиальная ультрасонография занимает важное место в современной торакальной онкологии, выступая в качестве первоочередного диагностического теста для малоинвазивной верификации и стадирования пациентов с НМРЛ. Вместе с тем, значение и роль ЭБУС в дифференциальной диагностике adenопатий (в первую очередь – доброкачественного генеза), а также образований средостения (с первоочередным исключением медиастинальной лимфомы) до сих пор оцениваются неоднозначно, не позволяя отдавать эндоэхографии предпочтение во всех случаях малоинвазивной верификации диагноза. Также остаются малоизученными

многие факторы, потенциально влияющие на информативность методики, в том числе – оптимальные параметры выполнения биопсии под контролем ЭБУС или ЭУС-б и выбор биопсийного инструментария в зависимости от предполагаемой нозологии и ведущего рентгенологического синдрома. Сравнительная же эффективность классических бронхобиопсий и ЭБУС, согласно имеющимся в научной литературе данным, оценивается крайне противоречиво.

### 1.5 Значение конвексной эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике периферических образований легких

Периферические образования легких изначально не рассматривались как приоритетная цель для конвексной ЭБУС, так как диаметр первых моделей эхобронхоскопов, а также сам характер ультразвукового датчика, скошенная оптика эндоскопа не позволяли обеспечивать достаточную глубину введения аппарата, ограничивая область его применения только центральным дыхательными путями [252-253].

Тем не менее, уже в 2008 году был описан опыт успешной верификации солитарного метастаза рака щитовидной железы в ткань легкого с помощью ЭБУС-ТИП [206], двумя годами позже описан клинический случай верификации с помощью ЭБУС-ТИП гамартомы легкого [144]. Опубликованные группой авторов из Японии в 2008 году результаты ретроспективного анализа 35 случаев перибронхиально расположенных образований в легочной паренхиме [185] оценили результативность ЭБУС-ТИП, как превышающую 94%. В 2010 году была представлена серия из 11 наблюдений [216], когда целью для биопсии с помощью ЭБУС служило парабронхиально расположенное образование в ткани легкого, в рамках которой диагноз был верифицирован у 10 из 11 пациентов (91%). В более обширной серии наблюдений (32 пациента) были сформулированы критерии для применения ЭБУС-ТИП при периферических образованиях легких [90]. Так, они должны отвечать двум основным требованиям – иметь достаточную для контакта с датчиком бронхоскопа «площадку» прилегания к стенке трахеи/бронха или же пищевода, а также достаточный для биопсии размер (как правило, не менее 10 мм). В таком случае, формирование «акустического окна» позволяло выполнить «зрячую» и крайне информативную биопсию – информативность которой при ПОЛ достигала 94%.

По мере нарастания интереса к применению ЭБУС-ТИП при периферических образованиях легких, репортируемая информативность биопсий стала снижаться: так, в исследовании Chen C. и соавт. [101] верификация диагноза по результатам ЭБУС-ТИП не

превышала 86%, а в исследовании Yanev N. и соавт. [250] – 84%. Сопоставимые результаты были опубликованы отечественными авторами [9], оценившими эффективность ЭБУС-ТИП при перибронхиальном расположении образования в паренхиме легкого, равной 87%.

Таким образом, до настоящего времени методика ЭБУС-ТИП по-прежнему не рассматривается как рутинная в диагностике ПОЛ по причине весьма ограниченных возможностей конвексного эхобронхоскопа в достижении основной «зоны интереса» для этого типа «целей». Ведущая роль в цитоморфологической и культуральной верификации ПОЛ по-прежнему отводится таким методам биопсий, как трансторакальная пункция и навигационная бронхоскопия. Тем не менее, в определенных случаях (прикорневая локализация образования, перибронхиальный характер его роста, пататрахеальное расположение образования в верхушке легкого по типу pancoast) ЭБУС-ТИП вполне может рассматриваться как значимая альтернатива навигационным методикам бронхоскопии. Представленные в современной научной литературе данные об особенностях применения ЭБУС-ТИП по такому показанию весьма ограничены и не позволяют достоверно высказаться как о факторах, определяющих информативность ЭБУС-ТИП или ЭУС-б-ТИП в диагностике периферических образований легких, так и провести оценку информативности биопсий с помощью конвексного эхобронхоскопа в сравнении с методиками навигационной и классической бронхоскопии.

## 1.6 Перспективы применения новых модальностей эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике патологии средостения и легких

### 1.6.1 Соноэластография при эндобронхиальной ультрасонографии

В ходе выполнения эндобронхиальной ультрасонографии предоставляется возможность визуализировать структуру лимфатического узла или образования в В-режиме (серая шкала), оценить характер и степень кровотока в зоне интереса, а также косвенно (по данным инструментальной пальпации) определить степень плотности субстрата для биопсии. Несмотря на большое число доступных к оценке во время ЭБУС параметров ультразвукового изображения, однозначно разграничить доброкачественный генез изменений от злокачественного на их основании невозможно [86, 135].

С целью лучшей детекции изменений неопластического характера в ходе эндоскопического ультразвукового исследования может быть использована методика соноэластографии, неинвазивно оценивающей степень плотности сканируемой ткани. Как правило, развитие неопластического процесса сопровождается уплотнением структуры

ткани, и как следствие – ее меньшей склонности к деформации. В ходе процедуры эластографии ультразвуковой аппарат считывает степень деформации ткани после ультразвукового воздействия и формирует цветовую шкалу, налагаемую на ультразвуковое изображение в режиме реального времени. Впервые описанная в 1991 году Ophir J. и соавт. [194] методика соноэластографии стала активно использоваться прежде всего для неинвазивной ультразвуковой оценки образований молочной железы [138] уже в середине 1990-х годов. К началу XXI века методика соноэластографии нашла свое применение в оценке степени фиброзирования паренхимы печени [207], неинвазивной оценке состояния щитовидной железы [121], детекции образований панкреатобилиарной зоны [156], в том числе с помощью эхогастроскопов [167]. В 2011 году китайскими авторами была продемонстрирована возможность применения эндоскопической соноэластографии для оценки риска малигнизации внутрибрюшных лимфатических узлов [249], при этом методика продемонстрировала высокую чувствительность и специфичность в детекции неопластического поражения лимфоузла (88% и 85%, соответственно).

Первый опыт применения соноэластографии при ЭБУС был представлен в 2013 году [226], тем самым доказав техническую осуществимость такой процедуры в бронхиальном дереве. В 2014 году Izumo T. и соавт. [151] была представлена классификация по оценке результатов соноэластографии, ставшая с тех пор наиболее применимой в практике, с градацией лимфатических узлов средостения в зависимости от их плотности на преимущественно эластичные (1 тип), преимущественно плотные (3 тип), и смешанной плотности (2 тип). Согласно первым результатам, предложенная классификация обеспечивала 100%-ю чувствительность и 92%-ю специфичность в детекции метастатических лимфоузлов средостения у пациентов с установленным диагнозом рака легкого.

В исследовании Rozman A. и соавт. [205], опубликованном двумя годами спустя, был применен другой, количественный подход в оценке результатов соноэластографии средостения. Так, авторы предложили рассчитывать индекс соотношения (strain ratio) отображаемой на эластограммах плотности зоны интереса относительно плотности референсной зоны в клетчатке средостения, достигнув в рамках предложенной модели высокой чувствительности и специфичности в выявлении метастатического поражения лимфоузлов средостения у пациентов с НМРЛ (88% и 85%, соответственно). В то же время, попытки применить соноэластографию для разграничения доброкачественных нозологий (в

первую очередь, туберкулеза и саркоидоза ВГЛУ) привели к неоднозначным результатам – так, в исследовании Madan M. и соавт. [173] чувствительность и специфичность метода в разграничении двух гранулематозов составила, соответственно, 49% и 56%.

Результаты крупного мета-анализа исследований по оценке соноэластографии в рамках ЭБУС, с общим объемом выборки в 1600 пациентов, опубликованного группой авторов из Индии [172], оценивают кумулятивную чувствительность и информативность соноэластографии при патологии средостения в 90% и 79%, соответственно, без существенных различий в эффективности применения количественных и качественных шкал оценки паттерна соноэластографии. Вместе с тем, авторы другого крупного (результаты оценки 2307 лимфатических узлов) мета-анализа [248] отмечают высокую гетерогенность репортируемых данных, равно как и высокую долю предвзятых (*biased*) их выводов. Также авторами отмечено полное отсутствие публикаций, которые бы оценивали роль соноэластографии при чреспищеводной (ЭУС-б) эндосонографии эхобронхоскопом.

Потенциально применение методики соноэластографии позволяет выполнять так называемую таргетированную, или же целевую биопсию лимфатических узлов средостения. Результаты исследования Demirkol B. и соавт. [111] свидетельствуют о повышении диагностической информативности ЭБУС-ТИП при использовании соноэластографии в сравнении со стандартной процедурой (90% и 63%, соответственно). Тем не менее, рандомизированных исследований по оценке значимости соноэластографии для диагностической информативности ЭБУС-ТИП на данный момент в мире не выполнялось.

Подводя итог данному подразделу, можно заключить, что применение соноэластографии в ходе ЭБУС позволяет в определенной степени предположить генез выявленной патологии, а также выбрать зону интереса в структуре лимфатического узла или образования для приоритетного выполнения в ней интервенций. В то же время, репортируемые в разных исследованиях данные в первую очередь получены в популяциях с крайне высокой долей злокачественных нозологий. Значение же соноэластографии в популяции с преобладанием доброкачественных диагнозов, в первую очередь саркоидоза и туберкулеза, до сих пор остается спорной. Влияние же соноэластографии на результативность эндобронхиальной ультрасонографии, равно как и ее роль при чреспищеводном (ЭУС-б) применении эхобронхоскопа, до сих пор остается совершенно неизвестным.

### 1.6.2 Контрастное ультразвуковое усиление (CEUS) при эндобронхиальной ультрасонографии

Несмотря на все многообразие доступных для использования режимов эндобронхиальной ультрасонографии, включая компрессионнуюsonoэластографию, неинвазивная оценка генеза adenопатии или же образования средостения по-прежнему остается весьма неточной, и не позволяет отказаться от выполнения тонкоигольной биопсии.

Перспективным методом оценки паттернов кровотока в лимфатическом узле средостения является методика контрастного ультразвукового усиления (contras-enhanced ultrasound, или CEUS) [139]. Применение специального ультразвукового контрастного агента в виде взвеси микрочастиц (например, гексафторида серы) позволяет прецизиона оценить структуру кровотока как в крупных сосудах, так и в самых мелких капиллярах [162]. Крайне малый размер частиц (не более 4 мкм, соизмеримый с размером эритроцита) позволяет оценить не только паттерн васкуляризации, но и перфузию конкретной области лимфоузла или образования средостения/легкого.

Методика ультразвукового контрастирования получила довольно широкое распространение в эндоскопической ультрасонографии желудочно-кишечного тракта, в первую очередь – при оценке патологии поджелудочной железы [166]. Так, согласно исследованию Buxbaum J. и соавт. [93], дополнение эндоскопического ультразвукового исследования контрастным усилением повышало точность оценки изменений в ткани поджелудочной железы в целом с 64% до 91% ( $p<0,05$ ). В отношении же панкреатических кист, применение контрастного усиления позволяло обеспечить точность оценки, равной 96%, по сути, устранив необходимость в выполнении биопсии.

Патология средостения, равно как и периферические образования легких являются перспективной областью для применения контрастного усиления при ультразвуковом исследовании [237, 246]. Так, в исследовании Li Q. и соавт. [168] на выборке из 449 пациентов с окончательно установленным диагнозом периферического образования легкого, диагностическая точность CEUS достигала 81% при разграничении злокачественного и доброкачественного генеза изменений в легочной паренхиме. В исследовании Bai Z. и соавт. [87] информативность трансторакальной биопсии, выполненной под контролем CEUS и без такового, достигала 98% и 84%, соответственно ( $p<0,05$ ), подтверждая значимость контрастного ультразвукового усиления для выбора зоны

«таргетной» биопсии. Вместе с тем, все опубликованные до настоящего времени исследования посвящены лишь трансторакальным, «наружным» вариантам применения ультразвукового контрастирования при респираторной патологии. Данные о клиническом опыте применения контрастирования при выполнении ЭБУС в литературе отсутствуют.

Опыт применения контрастных агентов при эндобронхиальной ультрасонографии средостения крайне скучен. Так, единственная опубликованная работа, посвященная возможности применения методики CEUS в ходе эндобронхиальной ультрасонографии, [176], носит исключительно экспериментальный характер и доказывает лишь потенциальную возможность выполнения контрастного усиления в ходе ЭБУС, никак не раскрывая возможные клинические параметры и значение данной процедуры.

Резюмируя данный подраздел, можно заключить, что применение методики CEUS потенциально позволяет повысить точность разграничения доброкачественного и неопластического генеза adenопатии средостения в ходе ЭБУС-ТИП или ЭУС-б-ТИП. Кроме того, оценка паттернов накопления контраста в ткани лимфоузла может позволить выбирать зоны «дефектов» накопления контраста, отражающих фокусы злокачественной ткани, тем самым позволяя осуществлять «таргетную» биопсию лимфоузла, которая, в свою очередь, позволит повысить информативность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии. Тем не менее, в научной литературе – как отечественной, так и мировой – данные о применении методики контрастного ультразвукового усиления при ЭБУС отсутствуют.

### 1.7 Экономические аспекты верификации диагоза при патологии средостения и легких с помощью эндоскопических бронхиопсий, эндобронхиальной ультрасонографии и хирургических методов

Обширность перечня доступных для применения биопсийных методик при патологии средостения и легких делает чрезвычайно актуальным вопрос об экономической целесообразности выполнения того или иного варианта диагностической интервенции [4]. Решение такой задачи возможно только в рамках полноценного фармакоэкономического анализа, нацеленного на определение наиболее оптимальной стратегии расходования материальных ресурсов системы здравоохранения [70]. Спектр возможных методов фармакоэкономического анализа весьма широк – от анализа «затраты-эффективность» [71], метода оценки затрат (прямых, непрямых и неосвязаемых) до варианта анализа «затраты-полезность» и построения многочисленных «древ решений» [31, 71].

Наиболее распространенным методом фармакоэкономического анализа применительно к диагностическим исследованиям является анализ «затраты-эффективность» (или cost-effectiveness analysis, CEA), в ходе которого вычисляется отношение понесенных затрат на выполнение пациенту конкретного варианта диагностики к показателю его же информативности [71]. Вычисляемый таким образом коэффициент носит название коэффициента «затраты-эффективность», или cost-effectiveness ratio (CER). При этом, чем меньше оказывается значение коэффициента CER, тем ниже степень затрат ресурсов здравоохранения на верификацию одного случая заболевания, а следовательно – тем более выгодным является применение выбранного варианта диагностики [70-71].

Несмотря на большое число публикаций, посвященных вопросу сравнительной информативности различных вариантов эндоскопических и хирургических биопсий в диагностике патологии средостения и легких, доля непосредственно фармакоэкономических исследований с оценкой затратности той или иной стратегии диагностики крайне невелика. Так, в исследовании Chouaid C. и соавт. [104], выполненном во Франции, применение методики ЭБУС-ТИП в пересчете на пациента было на 1450 € более выгодным в сравнении с использованием медиастиноскопии при стадировании немелкоклеточного рака легкого. В то же время, по результатам исследования Verdial F. C. и соавт. [234], выполненном в США, средняя величина только прямых оцениваемых затрат, понесенных в ходе верификации одного случая adenопатии средостения с помощью медиастиноскопии и ЭБУС-ТИП составила 9023\$ и 6816\$, соответственно, обеспечивая экономическое преимущество ЭБУС в объеме 2211\$ в пересчете на каждый случай верификации диагноза.

В рамках еще одного исследования, выполненного с учетом системы здравоохранения Сингапура [84], наиболее оптимальной с экономической точки зрения стратегией верификации периферического рака легкого являлось применение трансторакальной игловой биопсии, нежели навигационной бронхоскопии с рЭБУС, при этом затраты на верификацию диагноза в пересчете на пациента достигали 3335 и 4857 сингапурских долларов, соответственно. Экономическое преимущество трансторакальной пункции, таким образом, достигало в пересчете на пациента 1522 сингапурских долларов. В ходе экономического анализа с построением «деревьев решений», выполненного Steinfort D. P. и соавт. [213] у пациентов с периферическими образованиями легких, затраты на установление диагноза с помощью трансторакальной игловой биопсии и навигационной

бронхоскопии с рЭБУС составили в пересчете на пациента 2724 и 2748 австралийских долларов, соответственно. Экономическое преимущество трансторакального доступа в пересчете на пациента составило 24 австралийских доллара.

Результаты отечественных исследований в отношении экономической обоснованности применения различных инвазивных методик диагностики при патологии бронхолегочной системы единичны. Так, в диссертационном исследовании Мурзина Я. Ю. [43] оценены прямые экономические затраты на выполнение трансторакальной игловой аспирационной и трепан-биопсии под контролем КТ, составившие в пересчете на одного пациента 7300₽ и 6415₽ в ценах 2012 года.

В завершении данного подраздела, можно заключить, что несмотря 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. Более того, с учетом существенных (зачастую на порядок) различий в стоимости той или иной диагностической интервенции в разных странах мира, «прямой перенос» результатов фармакоэкономических исследований, выполненных в Соединенных Штатах или странах Западной Европы в отечественное здравоохранение попросту невозможен.

Полноценных фармакоэкономических исследований с оценкой различных вариантов как хирургических, так и эндоскопических бронхобиопсий в диагностике различных рентгенологических синдромов при патологии средостения и легких с построением «древ решений», вычислением коэффициентов СЕР, а также оценкой прямых медицинских и немедицинских затрат в отечественной и зарубежной научной литературе не представлено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог данной главе, можно заключить, что диагностика adenопатий и образований средостения, паратрахеально расположенных периферических образований легких является актуальной клинической проблемой. Опираясь исключительно на клинико-рентгенологические проявления заболевания при установлении диагноза у этой группы пациентов, клиницист не может адекватно разграничить широкий спектр возможных нозологий. Таким образом, точная и своевременная дифференцировка причины выявленной

патологии легких и средостения не может быть достигнута без выполнения пациенту ряда бронхобиопсий.

Литературные данные о сравнительной информативности различных вариантов классических бронхобиопсий в диагностике изолированных adenопатий/образований средостения весьма немногочисленны и носят противоречивый характер. Многообразие вариантов эндоскопических бронхобиопсий при сочетании adenопатии средостения с диффузным поражением легочной паренхимы предоставляет клиницисту и бронхологу весьма широкий диапазон возможностей. Тем не менее, высокая вариабельность диагностической значимости каждого из описанных вариантов эндоскопических биопсий не позволяет выбрать наиболее оптимальный ее вариант для всех клинических ситуаций.

Среди пациентов с периферическими образованиями легких (ПОЛ) наилучшие результаты обеспечивают «жесткие» методы диагностики – трансторакальная игловая биопсия под контролем КТ или УЗИ, а также хирургические методы. Альтернативой при невозможности выполнения указанных выше методов верификации выступает навигационная бронхоскопия с разными вариантами «наведения на цель». Отмечаемая в публикациях вариабельность информативности такой бронхоскопии, делает выбор оптимальной тактики верификации диагноза весьма сложным.

В определенных случаях (прикорневая локализация образования, перибронхиальный характер его роста, параптрахеальное расположение образования в верхушке легкого по типу pancoast) значимой альтернативой указанным выше методикам может выступать ЭБУС-ТИП. Представленные в научной литературе данные об особенностях применения ЭБУС-ТИП по такому показанию весьма ограничены.

Применение соноэластографии в ходе ЭБУС позволяет в определенной степени предположить генез выявленной патологии, а также выполнить прицельную биопсию более плотных или мягких областей в зоне интереса. В то же время, значение соноэластографии в популяции с преобладанием доброкачественных диагнозов, в первую очередь саркоидоза и туберкулеза, до сих пор остается спорным.

Применение методики контрастного усиления (CEUS) потенциально позволяет повысить точность разграничения доброкачественного и неопластического генеза adenопатии средостения в ходе биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии. Тем не менее, в научной литературе – как отечественной, так и мировой

– данные о применении методики контрастного ультразвукового усиления при ЭБУС отсутствуют.

Несмотря на важность фармакоэкономического анализа с оценкой стратегии применения различных вариантов бронхобиопсий в диагностике патологии легких и средостения, полноценных исследований с оценкой прямых медицинских и немедицинских затрат, понесенных в ходе верификации диагноза, в отечественной и зарубежной научной литературе не представлено.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика пациентов

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.

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 клинической точки зрения пациенты данной группы характеризовались стертьстью симптоматики. Так, у 142 пациентов (39%) аденопатия средостения протекала бессимптомно. У 136 пациентов отмечалась одышка разной степени выраженности, при этом лишь у 48 (13,2%) из них она превышала 1 балл по шкале MMRC. Жалобы на слабость, непродуктивный кашель и снижение веса отмечались в 37%, 32% и 6% случаев, соответственно. У 61 пациента (16,8% от всей выборки изолированной аденопатии средостения) имел место синдром Лефгрена, дополнительно проявляющийся лихорадкой и узловатой эритемой голеней. У одного пациента имелись жалобы на периодическое кровохарканье.

Сочетание диссеминации в паренхиме легкого и аденопатии средостения было выявлено у 386 пациентов (из них 205 мужчин, 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.

Результаты оценки клинических проявлений у пациентов данной группы продемонстрировали стертьость клинической симптоматики. У 126 человек (32,6% выборки) жалобы отсутствовали. В 143 случаях (37%) имели место жалобы на одышку разной степени выраженности, однако лишь у 45 пациентов (11,6%) тяжесть одышки превышала 1 балл по шкале MMRC. Жалобы на слабость, непродуктивный кашель и снижение веса отмечались в 38%, 39% и 7% случаев, соответственно. У 66 пациентов (17,1% выборки) имел место синдром Лефгрена, дополнительно проявляющийся лихорадкой и узловатой эритемой голеней. У трех пациентов отмечены жалобы на периодическое кровохарканье.

Образования средостения были выявлены у 50 пациентов (из них 34 мужчины, 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.

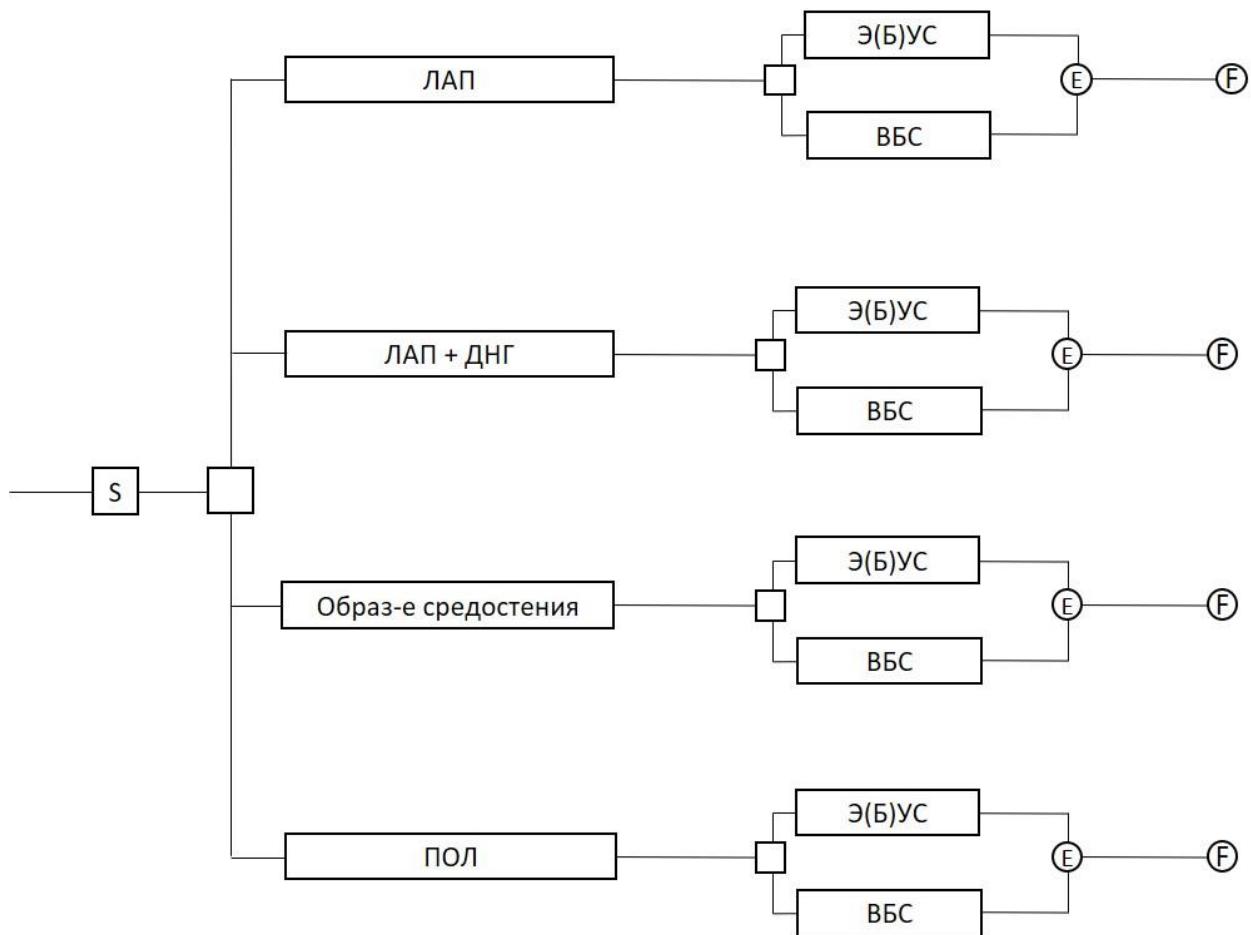
С клинической точки зрения пациенты данной группы характеризовались выраженной симптоматикой. Так, лишь у 8 пациентов (16%) образования средостения не сопровождались какими-либо жалобами. У 33 (66%) пациентов отмечалась одышка разной степени выраженности, при этом лишь у 18 (54,5%) из них она превышала 1 балл по шкале MMRC. Жалобы на слабость, непродуктивный кашель и снижение веса отмечались в 74%, 64% и 34% случаев, соответственно. У шести (12%) пациентов имелись жалобы на периодическое кровохарканье.

Периферические образования легких были выявлены у 103 пациентов (из них 73 мужчины, средний возраст пациентов составил  $62,1 \pm 15,1$  года). У 81 пациента из 103 (78,6%) периферическое образование сочеталось с adenопатией 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.

Пациенты данной группы характеризовались весьма выраженной симптоматикой. Так, лишь у 9 пациентов (8,7%) не было отмечено каких-либо жалоб. У 90 пациентов отмечалась одышка разной степени выраженности, при этом у 62 (68,9%) из них она превышала 1 балл по шкале MMRC. Жалобы на слабость, непродуктивный кашель и снижение веса отмечались в 82%, 81% и 47% случаев, соответственно. Жалобы на периодическое кровохарканье предъявляли 24 пациента (23,3% от анализируемой выборки).

## 2.2. Дизайн исследования, критерии включения и невключения

Для общей выборки пациентов был выбран дизайн одноцентрового проспективного открытого нерандомизированного исследования в параллельных группах (Рисунок 1).

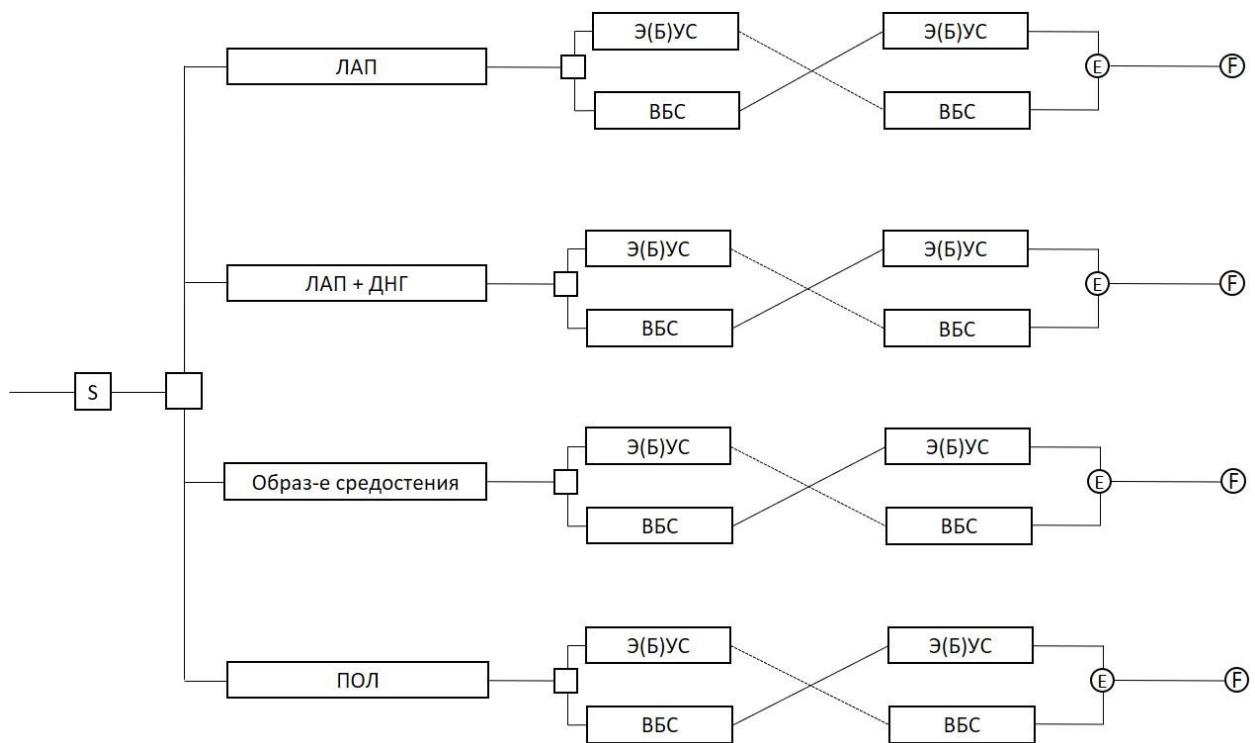


S – скрининг, ВБС – видеобронхоскопия, Е – результат биопсии, F- финал исследования

Рисунок 1 – Общий дизайн исследования.

Как видно из Рисунка 1, общий дизайн исследования предполагал стратификацию всей доступной выборки в четыре страты в зависимости от ведущего рентгенологического синдрома: изолированная лимфаденопатия средостения (ЛАП), сочетание ЛАП и диссеминации в легочной паренхиме (ЛАП+ДНГ), образование средостения, периферическое образование легкого. В каждой из основных страт было предусмотрено аллоцирование пациентов в одну из двух ветвей: применения эндобронхиальной ультрасонографии разными доступами (группа Э(Б)УС), либо использования видеобронхоскопии с выполнением различных бронхобиопсий (группа ВБС). Для каждой из указанных ветвей определялась информативность при верификации окончательного диагноза.

При сопоставлении информативности эндобронхиальной ультрасонографии и классических бронхобиопсий был выбран дизайн одноцентрового нерандомизированного перекрестного исследования (Рисунок 2).



S – скрининг, ВБС – видеобронхоскопия, Е – результат биопсии, F- финал исследования

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

Как следует из Рисунка [], на этапе распределения по группам, для всех пациентов предусматривался *перекрест* между анализируемым ветвями биопсий. Например, пациенту с изолированной аденопатией средостения первоначально могла быть выполнена как эндобронхиальная ультрасонография с биопсией средостения, так и ВБС с моновариантом или комплексом бронхобиопсий, но с обязательным сочетанием двух этих ветвей *у одного и того же пациента*. Тем самым обеспечивалось *полное сопоставление* анализируемых выборок, поскольку группа контроля и группа сравнения в таком случае была представлена *одними и теми же пациентами*.

Критерии включения в исследование были таковы:

- 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 ему (ей) эндобронхиальной ультрасонографии с тонкоигольной 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 ультрасонографии (в сочетании с классической бронхоскопией или без таковой) в соответствии с международными рекомендациями [Du Rand 2013, Wahidi 2016] с учетом результатов основных клинических, лабораторных и функциональных показателей;
- Желание пациента выполнить процедуру эндобронхиальной ультрасонографии (в сочетании с классической бронхоскопией или без таковой), выраженное в подписании и датировании формы информированного согласия.

Критерии невключения в исследование включали следующие пункты:

- Отказ пациента выполнить процедуру эндобронхиальной ультрасонографии (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» в соответствии с международными клиническими рекомендациями [Du Rand 2013];
- ВИЧ-инфекция;
- Беременность и период грудного вскармливания.

## 2.3. Методы исследования

### 2.3.1 Общеклинические, лучевые, функциональные и лабораторные методы исследования

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, потеря веса, наличие синдрома Лефгрена. Все симптомы, кроме одышки, оценивались по дихотомическому признаку (наличие/отсутствие) с внесением этих данных в индивидуальную регистрационную карту (ИРК) пациента.

Для измерения одышки мы использовали сопоставление дыхательного дискомфорта с той степенью физической нагрузки, которую способен был выполнить больной в условиях повседневной деятельности по шкале MMRC (Таблица 1).

Таблица 1 – Модицифированная Шкала Британского совета по проведению научных исследований в области медицины (Modified Medical Research Council Grading System - MMRC)

Степень тяжести	Симптомы одышки
0	Не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки
1	Возникает при быстрой ходьбе или подъеме на небольшое возвышение
2	Приводит к более медленной ходьбе по сравнению с другими людьми того же возраста или появляется необходимость делать остановки при ходьбе по ровной поверхности
3	Заставляет больного делать остановки при ходьбе через 100м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности
4	Не позволяет выходить из дома или появляется при одевании и раздевании.

При обследовании пациентов также оценивались следующие параметры: пол, возраст, индекс массы тела, статус курения (с определением индекса курения, выраженным в показателе пачко-лет), срок течения болезни в неделях от момента появления первых симптомов/рентгенологических изменений. При обследовании пациентов проводились оценка индекса массы тела (ИМТ) и индекса курения (ИК).

Отдельно анализировался характер лечения пациентов до момента выполнения эндобронхиальной ультрасонографии и/или комплексного бронхологического исследования – проводимая терапия (системные кортикостероиды/неспецифическая антибактериальная терапия/противоту-беркулезная терапия). Для всех приведенных выше вариантов лечения указывалась его длительность в неделях. Для случаев кортикостероидной терапии указывалась суточная доза в пересчете на преднизолон (мг/сут).

При оценке анамнестических факторов учитывались: наличие указаний на тромбоцитопению, статус антикоагулянтной терапии с указанием МНН лекарственного вещества, острые нарушения мозгового кровообращения.

В рамках оценки коморбидного фона для каждого пациента проводилась оценка наличия ряда сопутствующих заболеваний, в том числе таких, как: легочная артериальная

гипертензия, ХОБЛ (с указанием степени), хронический бронхит, бронхиальная астма, сахарный диабет (с указанием типа), аритмия, ИБС, артериальная гипертензия (с указанием степени), вирусный гепатит, онкоанамнез (при наличии такового – с указанием типа первичной опухоли).

Всем пациентам выполнялся общий клинический анализ крови, биохимическое исследование крови с определением уровня АЛТ, АСТ, общего билирубина, креатинина и мочевины, показателей коагулограммы.

Всем пациентам выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки в условиях высокого разрешения (КТВР) на мультирезовом 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), скорость введения контраста составляла 2,5-3 мл/сек, общий объем контраста составлял 80 мл. Выполнялась оценка контрастного усиления в артериальную и венозную фазу кровотока.

При необходимости пациентам выполнялось КТ-исследование, совмещенное с позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ-КТ), как с захватом области грудной клетки, так и в режиме «всего тела». Оценка метаболической активности проводилась в режиме совмещенного просмотра ПЭТ- и КТ-изображений. В зависимости от накопления радиофармпрепарата (меченой флюородезоксиглюкозы) статус метаболической активности оценивался как в единицах SUV, так и дихотомически – ПЭТ-позитивный/ПЭТ-негативный.

Размер целевых для планируемой биопсии внутригрудных лимфоузлов и образований средостения измерялся в средостенном окне, в двух взаимно перпендикулярных измерениях, при этом первое измерение проводилось по малой оси лимфоузла/образования. Размер целевых для биопсии образований паренхимы легкого оценивался также в двух взаимно перпендикулярных осях, оценка выполнялась в легочном окне. Все размеры выражались в миллиметрах.

Патологические изменения в средостении и в легочной ткани по данным КТ ОГК у включенных в исследование пациентов были сгруппированы следующим образом и классифицированы в соответствии с актуальной версией Словаря терминов в торакальной визуализации [59]:

Патология средостения:

1. Аденопатия средостения
2. Образование средостения

Патология легочной паренхимы:

1. Линейные и ретикулярные изменения
2. Очаговые изменения
3. «Матовое стекло» (уплотнения по типу матового стекла)
4. Консолидация (участки консолидации, безвоздушные участки легочной ткани)
5. Понижение плотности легочной ткани.

Под аденопатией средостения подразумевали увеличение размеров внутригрудных лимфатических узлов более 10 мм при измерении по малой их оси. Под образованием средостения подразумевали патологическое объемное образование размером более 30 мм, с отсутствующими признаками структур лимфатического узла, располагающееся как в проекции лимфатических узлов, так и в свободной клетчатке средостения.

За линейные и ретикулярные изменения принимали утолщение легочного интерстиция при замещении его фиброзной тканью.

Под очаговыми изменениями подразумевали плохо очерченные мелкие уплотнения, размером от 1 до 4 мм, центрилобулярного и перилимфатического типа распределения, которые также описывались как диссеминированные изменения.

За симптом «матового стекла» принимали незначительное повышение плотности легочной ткани при сохранении видимости сосудов и стенок бронхов в зоне патологических изменений. Если сосуды в зоне уплотнения не были видны, выявляемые изменения расценивались как «консолидация» (безвоздушный участок) легочной ткани. «Матовое стекло» характеризовало патологические изменения в легких на уровне межальвеолярных перегородок, в то время как консолидация отражала процесс заполнения, инфильтрации внутриальвеолярного пространства клеточными элементами.

За утолщение, изменение междольковых перегородок принимали линейные структуры длиной 1-2 см или полигональные структуры диаметром 1-2 см, с ровными, четкими, гладкими контурами, которые могли быть равномерными или неравномерными.

«Сотовое легкое» расценивали как понижение плотности легочной ткани с формированием кластеров мелких кистоподобных воздушных полостей сопоставимого размера диаметром от 3 до 10 мм, с четко очерченными стенками и преимущественно

субплевральным расположением. Под тракционными бронхэкстазами понимали утолщение стенок бронхов, расширение их просвета, смещение и деформацию бронхососудистых пучков.

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 (ОФВ<sub>1</sub>), отношение объема форсированного выдоха за 1 секунду к жизненной емкости легких (ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ%). Для окончательного анализа отбирали качественно и технически приемлемые с должной степенью воспроизводимости данные согласно стандартам ATS/ERS 2005 года [92] и рекомендациям Российского Респираторного Общества 2014 года [60].

Для оценки спирометрических показателей ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> применяли должные величины Европейского общества угля и стали (ECCS) [92]. Показатель ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ оценивали по фактическому отношению, выраженному в процентах.

### 2.3.2 Эндоскопические методы исследования и бронхиопсии

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялась эндобронхиальная ультрасонография трансбронхиальным либо чреспищеводным доступом. В случае, если пациенту выполнялась интубация трахеи эхобронхоскопом с последующей трансбронхиальной пункцией лимфоузла, процедура именовалась как ЭБУС-ТИП. Если же эхобронхоскоп вводился через пищевод с последующей чреспищеводной пункцией лимфатического узла, процедура обозначалась как эндоскопическая ультрасонография, выполненная эхобронхоскопом (ЭУС-б).

В ряде случаев выполнение эндосонографии сопровождалось выполнением диагностической видеобронхоскопии с различными вариантами бронхиопсий. Подробная структура и перечень выполненных интервенций для каждого из рентгенологических синдромов приведены в соответствующих главах, содержащих результаты исследований.

При выполнении эндоскопических исследований имелась возможность их проведения как в условиях местной анестезии (во всех случаях использовался 10% спрей лидокаина для предварительной анестезии гортаноглотки и носовых ходов, внутрипросветно - 2% раствор лидокаина), так и в различных вариантах – от седации до тотальной внутривенной анестезии с миорелаксацией. Выбор метода анестезии определялся

как клинико-функциональным состоянием пациента, так и планируемыми вариантами биопсий. В частности, в случае запланированной пациенту ТБКБ, исследование обязательно предусматривало тотальную внутривенную анестезию с миорелаксацией и применением тубуса ригидного бронхоскопа. При необходимости пациентам осуществлялся профилактический гемостаз транексамовой кислотой, вводимой болюсно внутривенно из расчета 10 мг/кг веса пациента.

Гибкая видеобронхоскопия (независимо от варианта применяемой анестезии) выполнялась пациентам в положении лежа на спине. Перечень примененных в ходе исследования видеобронхоскопов и видеоцентров приведен в Таблице 2. В ходе осмотра трахеобронхиального дерева определялось состояние слизистой оболочки бронхов, их просветов, межбронхиальных шпор, наличие и характер бронхиального содержимого. Варианты визуальной оценки трахеобронхиального дерева с применением разных видеоэндоскопических систем отражены на серии эндофото ниже (Рисунок 3).

Таблица 2 – Перечень использованных в ходе исследования бронхоскопов и видеоцентров

Производитель	Модель (и)	Четкость	Дополнительные режимы	Видеоцентр
Olympus Corporation (Tokyo, Japan)	BF 1T 150	SD	-	EVIS CV 160
	BF H190	HD	NBI	EVIS CV 190
	BF TH190			
	BF Q190			
HOYA Group Division Pentax Medical (Tokyo, Japan)	BF H1100	UHD	NBI, TXI, RDI, BAI-MAC	EVIS X1
	EB11 J10	HD	i-scan 1, 2, 3	DEFINA
	EB15 J10			
	EB19 J10			
Fujifilm Corporation (Tokyo, Japan)	EB 530S	SD	FICE	ELUXEO 7000
	EB 530T			
	EB 530P			
	EB 580S	HD	FICE, BLI, LCI	

SD – стандартная четкость, HD/UHD – высокая/расширенная четкость

После визуальной оценки состояния слизистой оболочки бронхов пациентам выполнялся ряд бронхобиопсий (как в моновариантах, так и в комбинациях). Методики выполнения биопсий соответствовали общепринятым, описанным в международных

согласительных документах-консенсусах по тематике интервенционной бронхологии [123].

Сжатое описание примененных методик бронхобиопсий представлено ниже.

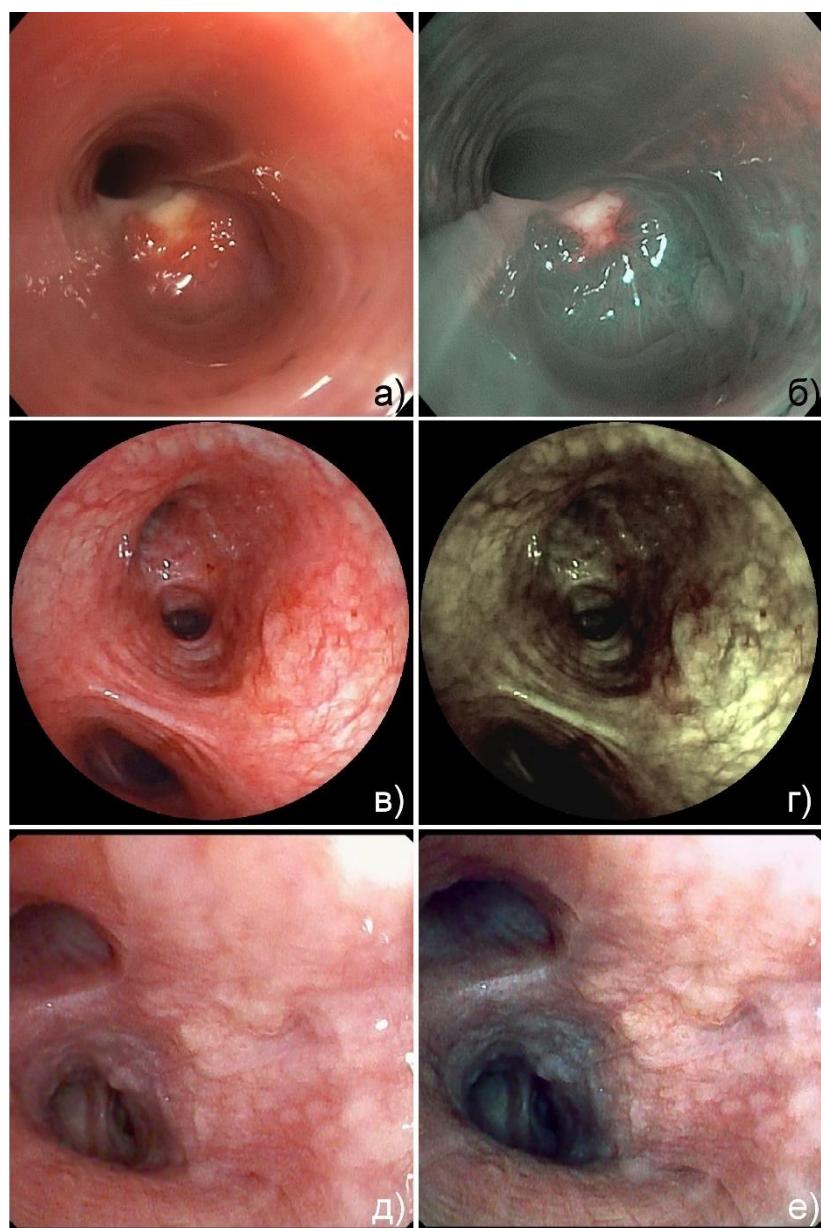


Рисунок 3 – Серия эндофото, отражающая визуальную оценку трахеобронхиального дерева: а-б) экзофит в устье RB<sub>4</sub> (видеосистема Olympus EVIS X1, видеоэндоскоп Olympus BF H1100) при осмотре в режиме TXI (а) и NBI (б); в-г) устье ЛВДБ, саркоидные высыпания на слизистой (видеосистема Fujifilm ELUXEO 7000, видеоэндоскоп FUJIFILM EB580S), осмотр в режиме WLI (в) и FICE (г); д-е) устье ЛНДБ, саркоидные высыпания на слизистой (видеосистема Pentax DEFINA, видеоэндоскоп Pentax EB15 J10), осмотр в режиме i-scan 1 (д), i-scan 2 (е).

*Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ).* Для диагностического БАЛ выбирался сегмент с наиболее выраженными изменениями на РКТ. Если РКТ-изменения в легких были равномерными, стандартной областью для выполнения БАЛ являлись сегменты средней

доли или язычковые сегменты. Для промывания целевого бронха использовали подогретый до 37°C стерильный физиологический раствор. Введение раствора проводили через канал видеобронхоскопа аликвотами по 25 мл четырежды, с аспирацией каждой порции в стеклянную емкость с помощью электроотсоса. Перед введением жидкости дистальный конец эндоскопа вводили в устья сегментарного бронха, как правило, 3-й, 4-й, 5-й. После каждого введения раствора производили аспирацию получаемого смыва в емкость объемом до 200 мл. Этапы выполнения БАЛ представлены на серии эндофото ниже (Рисунок 4).

Полученный материал жидкости БАЛ (жБАЛ) объемом не менее 80 мл разделялся на аликвоты для цитологического исследования, а также молекулярно-генетического и микробиологического типирования МБТ.

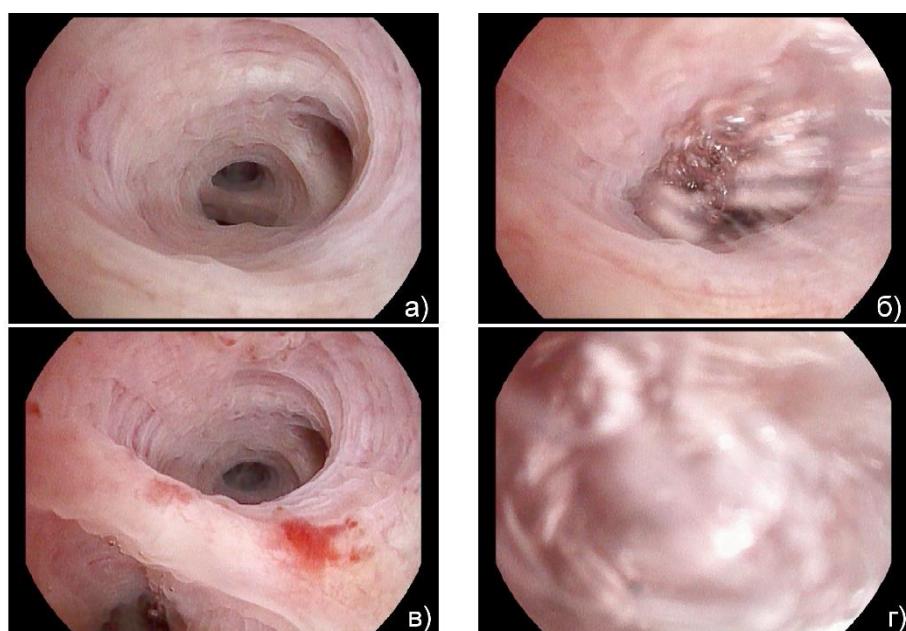


Рисунок 4 – Серия эндофото, отражающая этапы выполнения БАЛ: а) введение стерильного физиологического раствора в просвет бронха RB<sub>5</sub>; б) аспирация порции раствора; в) повторное введение очередной порции раствора; г) аспирация.

*Трансбронхиальная биопсия легкого (ТББЛ).* Для выполнения ТББЛ использовали гибкие щипцы фирм «Olympus», «MTW» (Wesel, Germany), «Medi-Globe» (Rohdorf, Germany) диаметром 2,0 мм с браншами типа чашечек без иглы. Трансбронхиальную биопсию в случае диссеминированного поражения легкого выполняли из намеченного (по данным КТ) легочного сегмента, при периферическом образовании легкого – по данным навигации рЭБУС, без рентгенотелевизионного контроля. Биопсийные щипцы под визуальным эндоскопическим контролем проводили в устье субсегментарного бронха. Далее, щипцы продвигали в периферические бронхиальные ветви и устанавливали в глубине легочной паренхимы, ориентируясь на появление легкого сопротивления при

продвижении щипцов. После этого производилась ретракция щипцов на 2 см, в этом положении бранши щипцов раскрывали и продвигали на 1 см дистальнее, скусывая бронхиальную стенку и прилежащую легочную ткань. Этапы выполнения ТББЛ представлены на Рисунке 5.

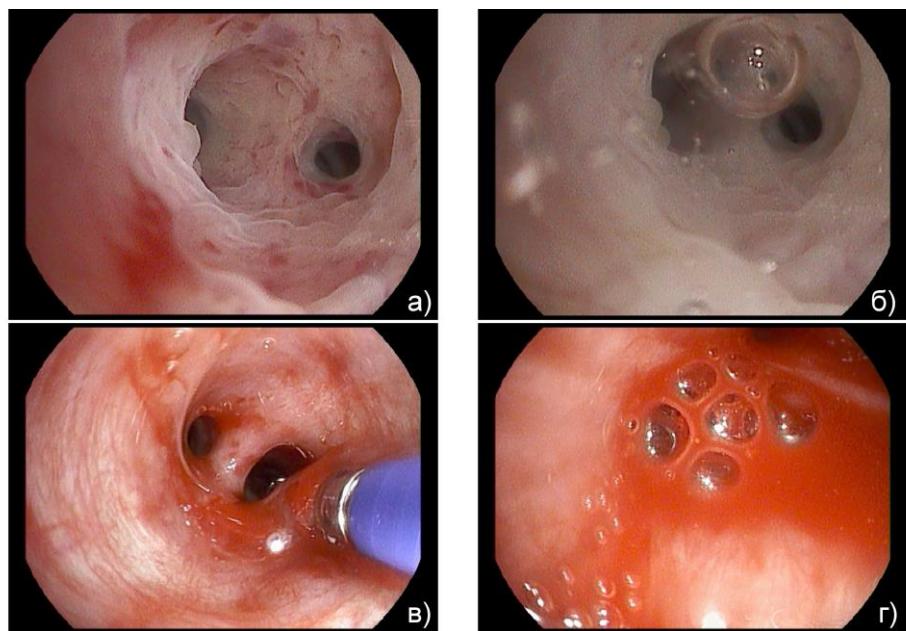


Рисунок 5 – Серия эндофото, отражающая этапы выполнения ТББЛ с предшествующим БАЛ: а) введение стерильного физиологического раствора в просвет бронха RB<sub>3</sub>; б) аспирация порции раствора; в) введение гибких щипцов в дистальные ветви RB<sub>3</sub>; г) умеренное кровотечение после ТББЛ.

*Трансбронхиальная криобиопсия (ТБКБ).* Для выполнения ТБКБ использовали гибкие многоразовые (диаметром 1,9 мм) или одноразовые криозонды (диаметром 1,1 или 1,7 мм) компании Erbe Elektromedizin (Tubingen, Germany) с помощью криостанции ErbeCryo II с обязательным применением ригидного бронхоскопа, а также баллона Фогарти размеров 4 – 6Fr с целью удобства биопсии и эндоскопического гемостаза. Выбор метода навигации для ТБКБ совпадал с таковым для ТББЛ при диссеминированных поражениях и ПОЛ. Криозонд под визуальным эндоскопическим контролем проводили в устье субсегментарного бронха. Далее, зонд продвигали в периферические бронхиальные ветви и устанавливали в глубине легочной паренхимы, ориентируясь на появление легкого сопротивления при его продвижении, затем производилась ретракция криозонда на 10 мм. После этого производилась криоадгезия путем активации педали криостанции на протяжении 2 – 4 сек, с резким возвратным движением криозонда и гибкого видеобронхоскопа одним блоком, с последующим размораживанием адгезированного биоптата с криозонда. Этапы выполнения ТБКБ представлены на Рисунке 6.

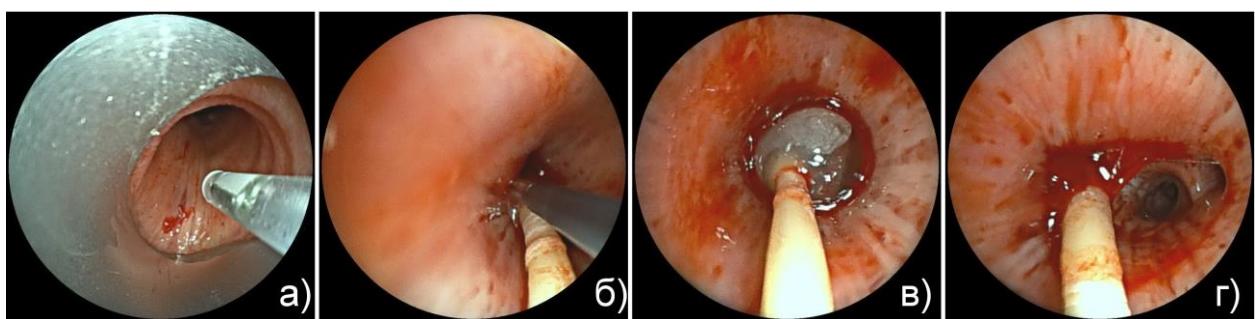


Рисунок 6 – Серия эндофото, отражающая этапы выполнения ТБКБ: а) установка баллона Фогарти 5Fr через тубус ригидного бронхоскопа Karl Storz 8.5; б) введение криозонда диаметром 1,1 мм в устье СДБ; в) раздутие баллона Фогарти в устье СДБ сразу после выполнения ТБКБ; г) сформированный баллоном сгусток в устье СДБ, осмотр после дефляции баллона и выполнения ТБКБ через СДБ.

**Эндобронхиальная щипцовая биопсия (ЭББ).** Для выполнения ТББЛ использовали гибкие щипцы фирм «Olympus», «MTW», «MediGlobe» диаметром 2,0 мм с браншами типа чашечек (с иглой/без иглы). Под эндоскопическим контролем щипцы проводились в зону интереса, бранши щипцов раскрывали и продвигали на дистальнее до момента захвата ткани. Затем путем закрытия щипцов выполнялось скусывание бронхиальной стенки (образования). Этапы выполнения ЭББ представлены на Рисунке 7.

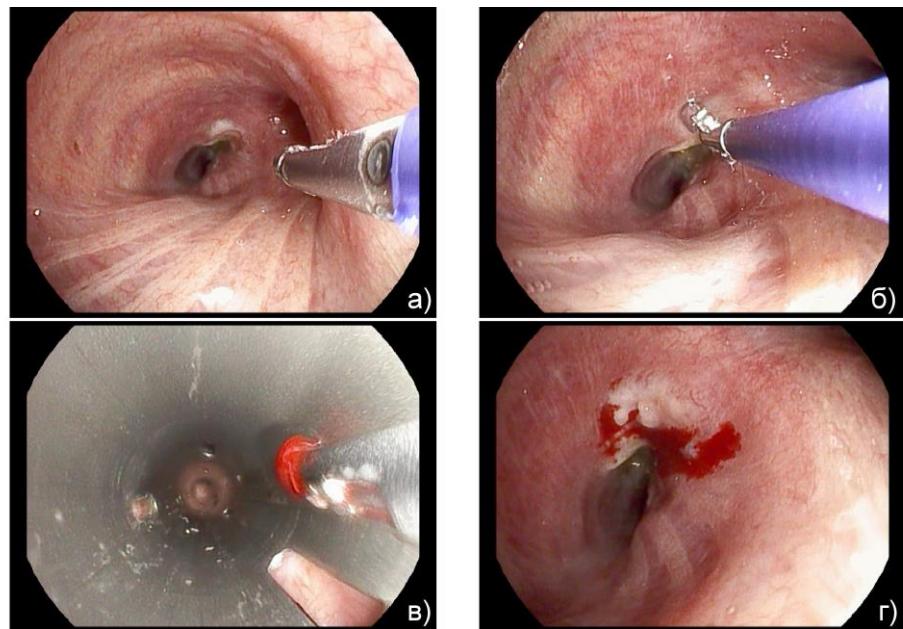


Рисунок 7 – Серия эндофото, отражающая этапы выполнения ЭББ: а) проведение щипцов к области интереса в зоне промежуточного бронха под визуальным контролем; б) раскрытие браншей щипцов с захватом патологической ткани; в) ретракция щипцов с захваченным биоптатом через тубус жесткого бронхоскопа; г) умеренное кровотечение после выполнения ЭББ.

**Эндобронхиальная криобиопсия (ЭБКБ).** Для выполнения ЭБКБ использовали гибкие многоразовые (диаметром 1,9 или 2,4 мм) или одноразовые криозонды (диаметром 1,1 или 1,7 мм) компании Erbe Elektromedizin (Tubingen, Germany) с помощью криостанции ErbeCryo II с обязательным применением ригидного бронхоскопа, а при необходимости и баллон Фогарти размеров 4 – 6Fr с целью удобства биопсии и эндоскопического гемостаза.

Под эндоскопическим контролем гибкий криозонд проводился в зону интереса, с последующим позиционированием его дистальной части с достижением контактного прилегания к слизистой бронха/экзофитно ткани. После этого производилась криоадгезия путем активации педали криостанции на протяжении 1 – 7 сек, с резким возвратным движением криозонда и гибкого видеобронхоскопа одним блоком, с последующим размораживанием адгезированного биоптата с криозонда. Этапы выполнения ЭБКБ представлены на Рисунке 8.

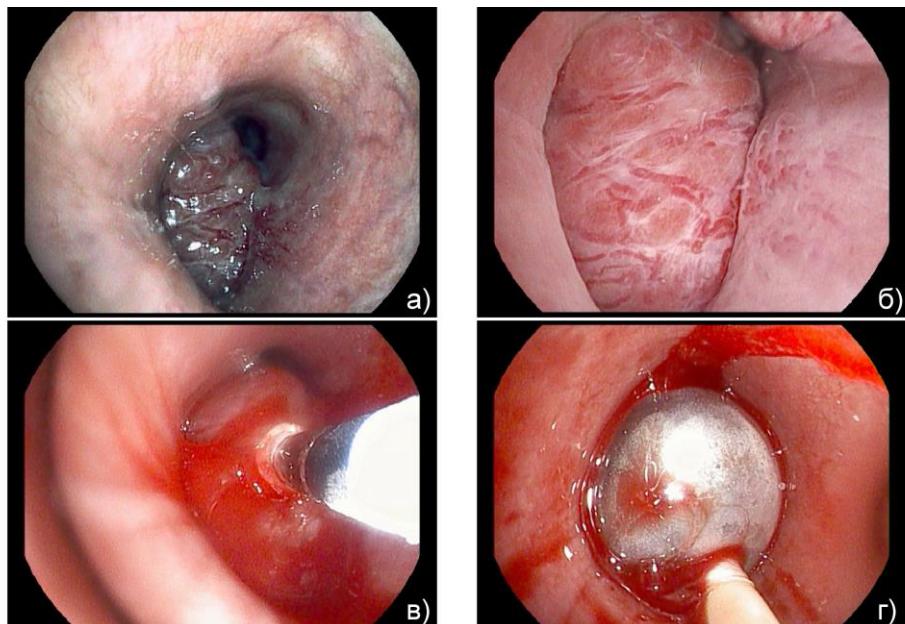


Рисунок 8 – Серия эндофото, отражающая этапы выполнения ЭБКБ: а) экзофитное образование в устье ЛНДБ; б) то же образование в режиме акваскопии с оценкой сосудистой сети; в) момент криоадгезии многоразового зонда (1,9 мм) с формированием замороженной ткани; г) раскрытый баллон Фогарти 6Fr в дистальной трети ЛГБ сразу же после выполнения ЭБКБ.

**Классическая тонкоигольная пункция средостения (кТИП).** Классическая тонкоигольная пункция выполнялась иглами размерности 19-22G производителей «Boston Scientific» (Marlborough, USA), «MTW», а также «Olympus». Вылет иглы при выполнении кТИП составлял от 10 до 15 мм. Под визуальным контролем игла проводилась в область проекции лифоузлов/образований средостения, либо зоны компрессии

трахеобронхиального дерева извне. В дальнейшем поэтапно проводилась пункция иглой трахеобронхиальной стенки, аспирация с помощью вакуумного шприца, тракции иглы, прекращение аспирации, возврат иглы в оплетку. Этапы выполнения кТИП представлены на Рисунке 9.

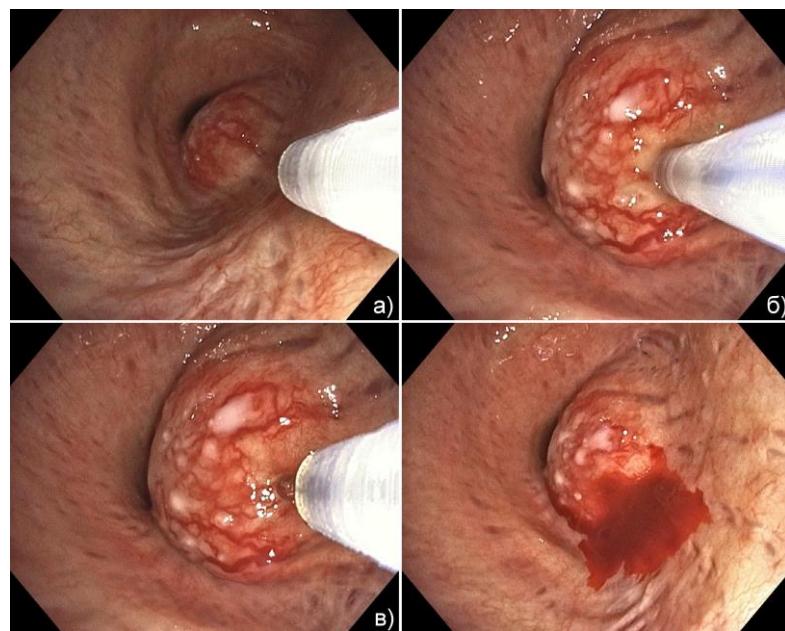


Рисунок 9 – Серия эндофото, отражающая этапы выполнения кТИП: а) экзофитное образование в устье промежуточного бронха, момент выведения оплетки иглы Olympus 21G; б) момент введения иглы в образование, минуя сосудистую сеть; в) тракция иглы инструмента в цели – видна металлическая игла в ткани образования; г) умеренная кровоточивость сразу же после выполнения первой серии кТИП.

*Ригидная толстоигольная пункция средостения (рТИП).* Ригидная толстоигольная пункция выполнялась иглами размерности 16-18G производителей «Sterylab» (Milan, Italy) и «Karl Storz» (Tuttlingen, Germany). Вылет иглы при выполнении рТИП для игл Sterylab составлял 1-2 см, а для игл Karl Storz регулировался оператором, но не превышал 2 см. Во всех случаях процедура рТИП выполнялась в условиях ригидной бронхоскопии тубусами Karl Storz 8.5, 11, 12 и гибкой видеобронхоскопии.

Под визуальным контролем игла проводилась в область проекции лифоузлов/образований средостения, либо зоны компрессии трахеобронхиального дерева извне. В дальнейшем проводилась пункция иглой трахеобронхиальной стенки, аспирация с помощью вакуумного шприца (либо получение керна ткани с помощью пружинного механизма), тракции иглы, прекращение аспирации, возврат иглы. Этапы выполнения рТИП представлены на Рисунке 10.

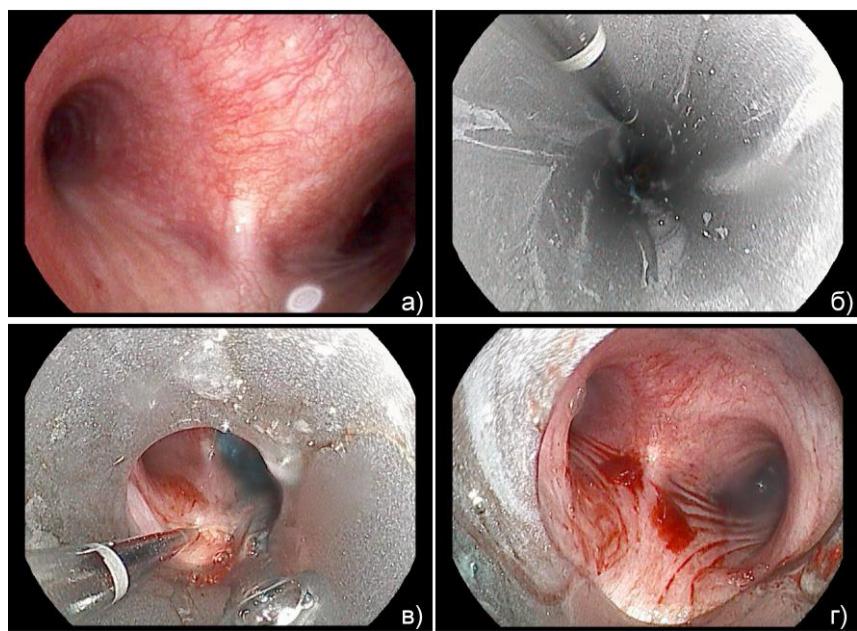


Рисунок 10 – Серия эндофото, отражающая этапы выполнения рТИП: а) выраженная компрессия зоны бифуркации трахеи; б) момент введения жесткой иглы Sterylab 16G в тубус ригидного бронхоскопа Karl Storz 11; в) момент пункции стенки трахеи иглой в области бифуркации; г) умеренная кровоточивость после выполнения двух серий рТИП.

**Браш-биопсия.** Щеточковая биопсия (как эндобронхиально, так и трансбронхиально) выполнялась помещенными в защитную оболочку щетками производителей «Olympus» (Tokyo, Japan), «Medi-Globe» (Rohdorf, Germany), «MTW» (Wesel, Germany). Под эндоскопическим контролем щетка проводилась через инструментальный канал видеобронхоскопа в зону интереса. В случае эндобронхиальной браш-биопсии осуществлялось медленное выведение щетки из оплетки с последующими скарификационными движениями (см рис), ретракцией щетки внутрь защитной оболочки с последующим выведением инструмента из инструментального канала эндоскопа. При выполнении трансбронхиальной щеточковой биопсии наружная оплетка щетки проводилась в заинтересованный бронх на заранее определенную глубину, с последующим высвобождением щетки из оплетки и выполнением серии возвратно-поступательных движений наружной оплетки с последующей ретракцией щетки внутрь защитной оболочки с дальнейшим выведением ее из инструментального канала эндоскопа (Рисунок 11).

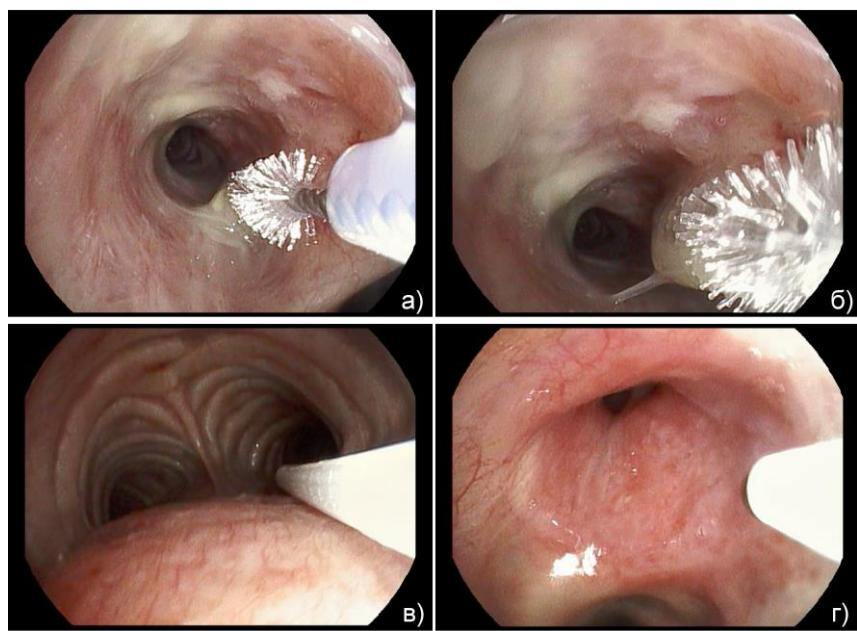


Рисунок 11 – Серия эндофото, отражающая этапы выполнения браш-биопсии: а-б) выполнение скарификата в зоне ЛГБ; в-г) этапы выполнения трансбронхиальной браш-биопсии в зоне воспалительного стеноза ПВДБ

*Эндобронхиальная ультрасонография – конвексная и радиальная*

*Эндосонография средостения* с помощью конвексных эхоэндоскопов выполнялась всем пациентам в положении лежа на спине. Перечень примененных в ходе исследования эхобронхоскопов и ультразвуковых центров приведен в Таблице 3.

Таблица 3 – Перечень использованных в ходе исследования эхобронхоскопов и ультразвуковых центров

Производитель	Модель (и)	Доступные режимы	Ультразвуковой центр
Olympus Corporation (Tokyo, Japan)	BF UC 180F BF UC 190F	В-режим, ЦДК Энергетический допплер	EU ME 1
		В-режим, ЦДК Энергетический допплер, эластография	Aloka Prosound F75 Hitachi Arietta 750
		В-режим, ЦДК Энергетический допплер, эластография, контраст	EU ME 2 Premier Plus Hitachi Arietta 850
HOYA Group Division Pentax Medical (Tokyo, Japan)	EB1970 UK EB19 J10U	В-режим, ЦДК Энергетический допплер, эластография	Hitachi Noblus
		В-режим, ЦДК	Hitachi Arietta 850

		Энергетический допплер, эластография, контраст	
Fujifilm Corporation (Tokyo, Japan)	EB 530US	В-режим, ЦДК Энергетический допплер, эластография	Sonart SU 1-H

ЦДК – цветовое допплеровское картирование

Эндобронхиальная ультрасонография выполнялась поэтапно.

*Первым этапом* выполнялась оценка таргетных структур средостения в зоне интереса (лимфатических узлов, образований средостения/легкого) 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 12).

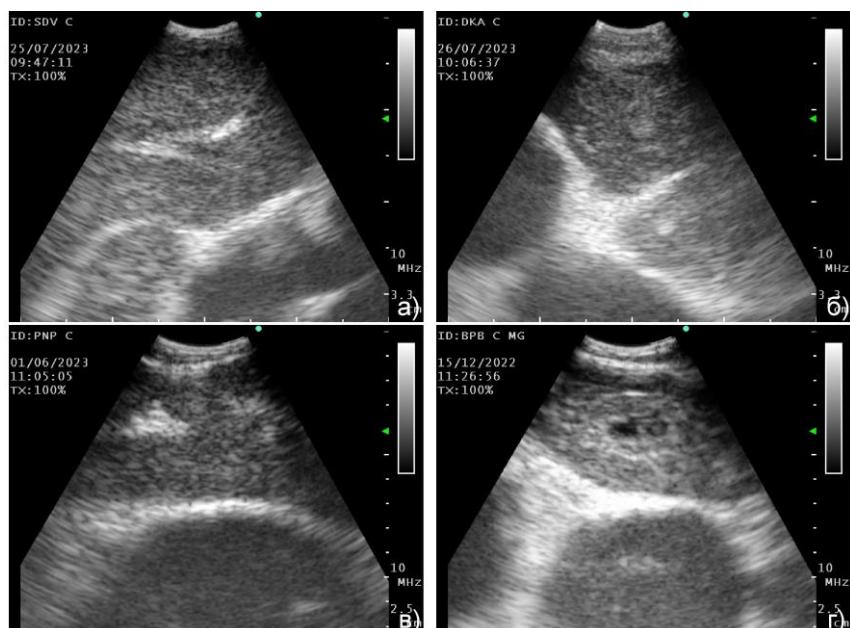


Рисунок 12 – Серия сонограмм лимфатических узлов средостения, выполненных в В-режиме: а) изоэхогенный лимфатический узел со смазанными контурами, с наличием зоны фиброза по септам; б) неправильной формы конгломерат ВГЛУ со смазанными контурами; в) гипоэхогенный узел с наличием гиперэхогенного включения (кальцината); г) гетерогенной плотности узел с наличием анэхогенного включения (некроз).

*Вторым этапом* проводилась оценка характера кровотока в зоне интереса с помощью *допплерографии* (Рисунок 13). Анализировались степень васкуляризации (отсутствует/низкая/умеренная/выраженная), ее характер (септальный/капсуллярный тип).

*На третьем этапе* (уже в ходе выполнения биопсии) проводилась *оценка плотности* выбранной «цели» (мягкая/эластичная/плотная/крайне плотная).

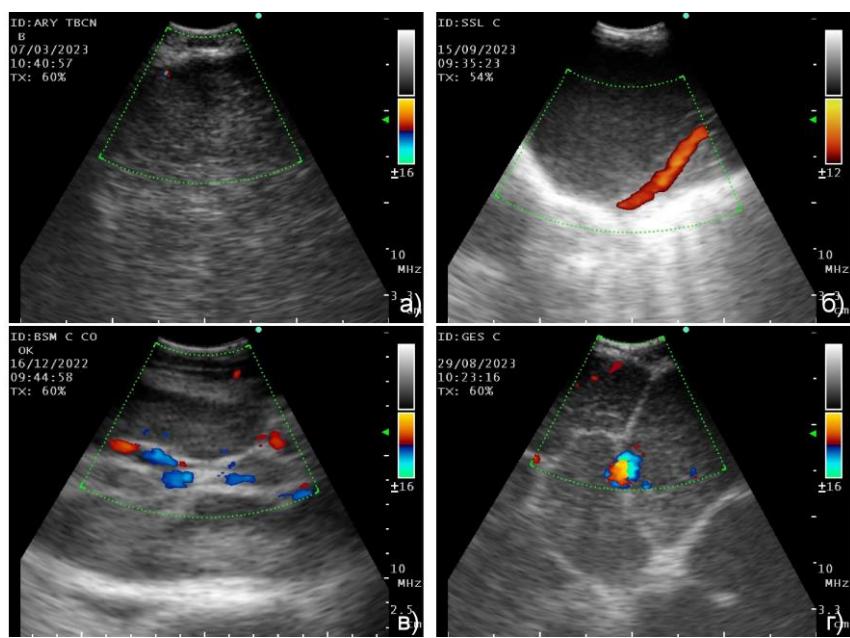


Рисунок 13 – Серия сонограмм лимфатических узлов/образований средостения, выполненных в режиме ЦДК: а) аваскуляризованное образование средостения крупного размера; б) капсулный тип кровотока в режиме энергетического допплера; в) септальный тип кровотока в лимфатическом узле; г) конгломерат узлов неправильной формы с наличием солитарного крупного сосуда в септе.

На четвертом этапе (в подгруппе пациентов) проводилась оценка степени плотности лимфатического узла/образования с помощью методики компрессионной соноэластографии (см рис), с применением классификации Izumo T. и соавт. [151]. В рамках этой полукачественной шкалы (Рисунок 14) целевые зоны сканирования в зависимости от окрашивания по цветовой гистограмме распределялись на три типа: I (преимущественно мягкие, зелено-желтое окрашивание), II (смешанные – сочетание зеленого и синего окрашивания), III (преимущественно плотные – преобладающее синее окрашивание по цветовой шкале плотности).

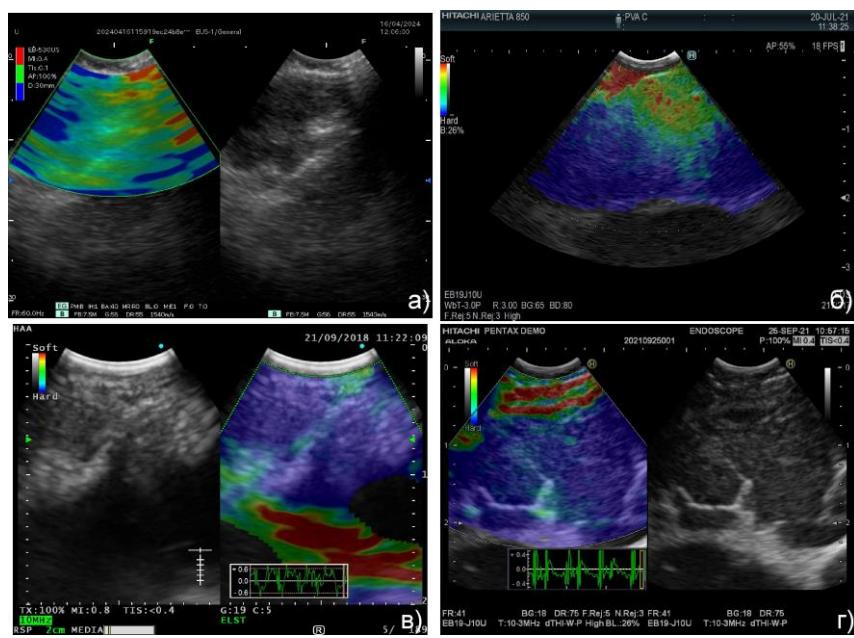


Рисунок 14 – Серия сонограмм лимфатических узлов средостения, выполненных в режиме соноэластографии: а) тип I по Izumo (преимущественно мягкий – преобладает зелено-желтое окрашивание); б) тип II по Izumo (смешанный вариант); в-г) тип III по Izumo (преимущественно плотный – доминирует синее окрашивание).

На пятом этапе (в подгруппе пациентов) выполнялась объективная оценка кровотока зоны интереса с применением предварительно установленного режима контрастного усиления (CHE), со значениями механического индекса (MI) от 0,1 до 0,4. 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 A. и соавт. [154], разработанной для оценки риска малигнизации периферических лимфатических узлов (Рисунок 15).

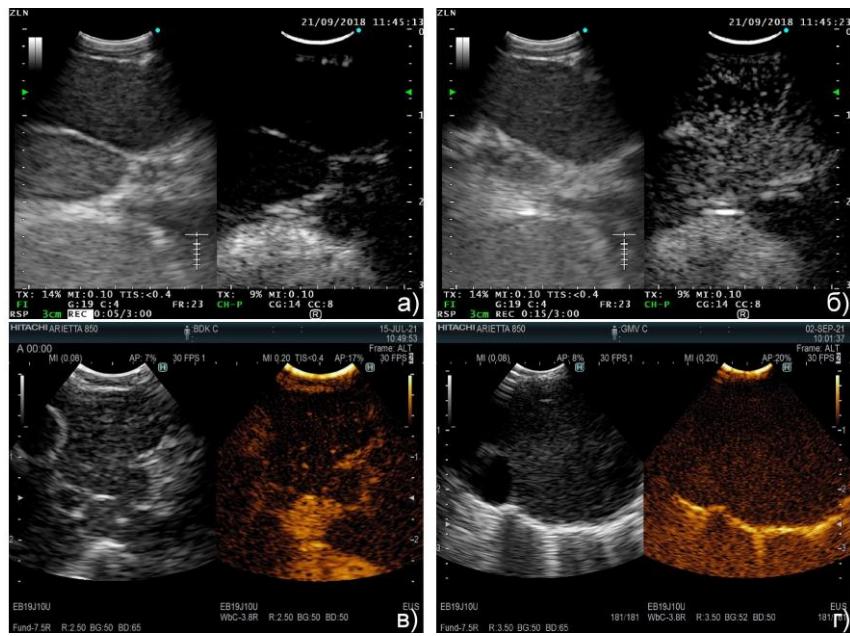


Рисунок 15 – Серия сонограмм лимфатических узлов средостения, выполненных в режиме контрастного усиления: а) сонограмма через 5 сек после введения контрастного агента – определяется контрастирование правой ветви легочной артерии; б) тот же пациент, сонограмма через 15 сек после введения контрастного агента – определяется дефект накопления контрастного агента в ткани лимфоузла; в) сонограмма через 30 сек после введения контрастного агента – определяется диффузное равномерное распределение контраста в микроциркулярном русле лимфоузла; г) сонограмма через 120 сек после введения контрастного агента – определяется вымывание контраста из магистрального сосуда и отсутствие его накопления в ткани лимфатического узла.

*Тонкоигольная пункция средостения под контролем эндобронхиальной ультрасонографии.* Биопсии средостения с помощью ЭБУС-ТИП и ЭУС-Б-ТИП выполнялись в соответствии с международными рекомендациями [Wahidi 2016], а также инструкциями по применению инструментария (Рисунок 16). В ряде случаев после выполнения игловой биопсии через полученное отверстие в стенке бронха пациентам выполнялась криобиопсия средостения с помощью криозонда диаметром 1,1 мм (криостанция ErbeCryo II, Erbe Elektromedizin, Tubingen, Germany).

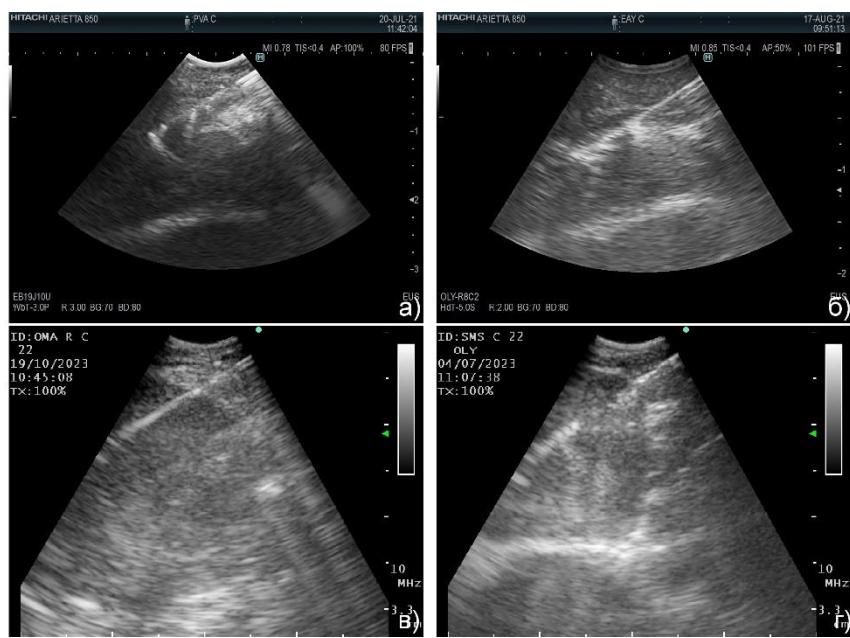


Рисунок 16 – Серия сонограмм лимфатических узлов средостения, отражающих момент тонкоигольной пункции: а) пункция гистологической иглой Medi-Globe 22G TopGain Steel – в области навершия иглы визуализируется артефакт «коронообразной» заточки; б) пункция цитологической иглой Olympus 21G – определяется ровный контур иглы на всем протяжении; в) пункция цитологической иглой Cook 22G Echotip EBUS – визуализируется четкий контур иглы на всем протяжении; г) пункция цитологической иглой Olympus 22G – определяется ровный контур иглы на всем протяжении.

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). Перечень биопсийных игл, использованных в ходе эндобронхиальной ультрасонографии различными доступами, приведен в Таблице 4.

Также учитывался тип движений иглы, распределенный в предложенные нами три варианта:

RiRo (Rapid in – Rapid-out) – быстрые движения иглы с частотой  $> 2$  Гц;

SiSo (Slow in – Slow out) – медленные движения иглы с частотой  $< 2$  Гц;

RiSo (Rapid in – Slow out) – быстрое, поступательное движение иглы вперед, сопряженное с медленным возвратным движением иглы.

Таблица 4 – Перечень биопсийных игл/инструментов, использованных в рамках исследования

Наименование	Тип иглы
BS Excelon 21G	Цитологическая
BS 22G Expect Pulmonary	Цитологическая
BS 25G Expect Pulmonary	Цитологическая
Cook 19G Procore EUS	Гистологическая
Cook 22G ProCore EBUS	Гистологическая
Cook 22G EchoTip EBUS	Цитологическая
Cook 25G ProCore EUS	Гистологическая
Cook 25G ProCore EBUS	Гистологическая
Cook 25G EchoTip EBUS	Цитологическая
Erbe Cryoprobe 1.1	Гистологический
Medi-Globe 22G Pro Flex EBUS	Цитологическая
Medi-Globe 22G Injectra	Цитологическая
Medi-Globe 22G TopGain NiTi	Гистологическая
Medi-Globe 22G TopGain Steel	Гистологическая
Olympus 19G EBUS	Гистологическая
Olympus 21G	Цитологическая
Olympus 22G	Цитологическая
SonoFlex 22G EBUS NiTi	Цитологическая
Sterylab 16G	Гистологическая
Storz 18G	Гистологическая

*Радиальная эндосонография паренхимы легкого (рЭБУС)* выполнялась у пациентов с периферическими образованиями легкого радиальными мини-зондами Olympus (зонд UM S20-17S, ультразвуковые центры EU-ME 1, EU ME 2 Premier Plus) и Fujifilm (зонды PB2020, PB2020-M, ультразвуковые центры SP 702, SP 900). На основании данных КТ ОГК пациенту выполнялось поэтапное сканирование зоны интереса с выявлением эхокартины периферического образования (Рисунок 17). Результат рЭБУС оценивался в зависимости от взаимного расположения зонда и образования (образование отсутствует, прилежит к мини-зонду, полностью охватывает зонд).

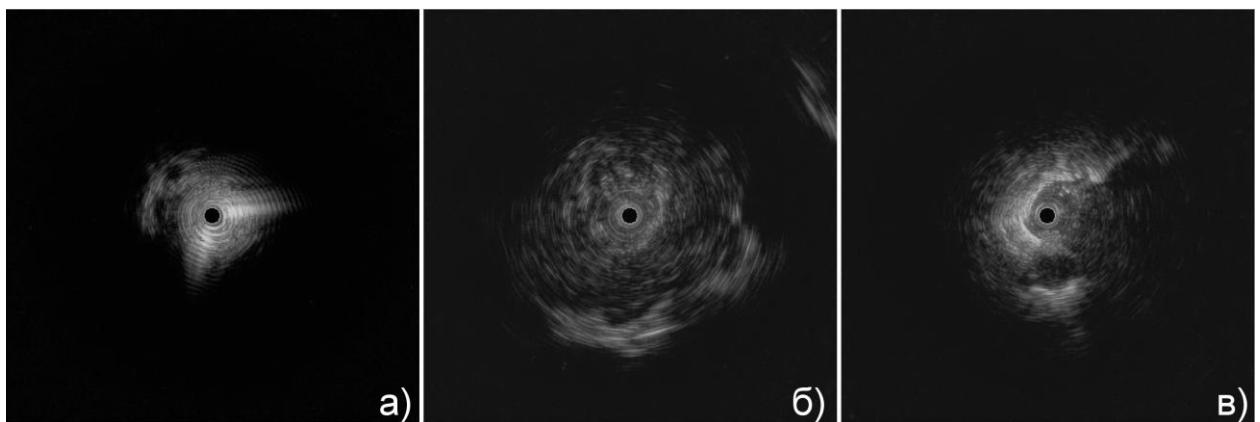


Рисунок 17 – Серия сонограмм, полученных при радиальной эндосонографии паренхимы легкого, отражающих варианты взаимного расположения зонда и периферического образования легкого: а) сонограмма воздушной легочной ткани, образование не визуализируется; б) сонограмма периферического образования легкого, полностью охватывающего радиальный мини-зонд; в) сонограмма периферического образования легкого, прилежащего к радиальному мини-зонду.

### 2.3.3 Методы обработки и исследования полученных биоптатов

Для изучения жБАЛ с помощью цитологического метода достаточно объема 10 мл, который сразу же после получения его от пациента фильтровали через 4 слоя стерильной марли в центрифужную силиконизированную пробирку.

Эндопульмональную цитограмму определяли на основании подсчета не менее 500 клеток с использованием иммерсионного объектива. Материал лаважной жидкости считался приемлемым для дальнейшего цитологического исследования, если доля клеток бронхиального эпителия в нем не превышала 5%. Оценивались следующие параметры жБАЛ: общий цитоз (млн клеток/мл), цитограмма лаважной жидкости (процентное соотношение альвеолярных макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов). По структуре лаважной жидкости, материал жБАЛ оценивался как лимфоцитарный (число лимфоцитов выше 18%), нейтрофильный (число нейтрофилов выше 9%), макрофагальный (лимфоциты и нейтрофилы ниже пороговых значений), смешанный (все остальные варианты). При оценке цитограммы жБАЛ применялись нормативные значения, приведенные в работе Евгущенко Г. В. и соавт. [23] – альвеолярные макрофаги 90-93%, лимфоциты 5-10%, нейтрофилы 0-1%, эозинофилы 0%, базофилы 0%.

Число биоптатов ткани при ТБЛ, ЭББ, ЭБКБ, ТБКБ, рТИП, ЭУС-б-ТИП, ЭБУС-ТИП и ЭБУС-ТБКБ колебалось от 1 до 6. Полученный материал направлялся на гистологическое исследование. Анализировались следующие данные для гистологического

исследования микробиоптатов: наличие репрезентативной ткани легкого/бронха/лимфоузла/образования (да/нет), информативность материала (да/нет).

Мазки-отпечатки щипцовых, щеточных и игловых биоптатов анализировались цитологически. При цитологическом исследовании мазков-отпечатков материала пунктов, 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).

Материал бронхобиоптатов, а также пунктов, 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.

#### 2.3.4 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 Крускалла-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 2010, 2012] в зависимости от ведущего рентгенологического синдрома с поэтапным выполнением:

- построения модели «дерева решений» для каждого из рентген-синдромов;
- анализа затрат, понесенных в ходе верификации диагноза для каждой из ветвей построенной модели «дерева решений», в рамках которого учитывались прямые медицинские и немедицинские затраты, а также непрямые затраты;
- анализа эффективности диагностики для каждой из ветвей построенной модели «дерева решений» с определением конечной истинной конечной

точки как частоты цитоморфологического и/или микробиологического подтверждения конкретного диагноза;

- Расчёта соотношения «затраты-эффективность» (CER) для каждой из ветвей построенной модели «дерева решений» с последующим его анализом.

При расчете непрямых затрат (выплаты по листку нетрудоспособности, потери ВВП) использовались данные Федеральной службы государственной статистики РФ об объеме ВВП [72], среднемесячной заработной плате за 2023 год, выраженного в российских рублях в ценах по состоянию на апрель 2024 года [73]. Для каждой из анализируемых групп расчет прямых и непрямых затрат проводился с учетом половозрастной структуры, а также занятости населения по данным Росстата РФ за 2023 год [74].

При проверке ключевых результатов в рамках исследования обязательно проводился анализ доказательной силы гипотезы, граничным критерием силы гипотезы был выбран уровень 0,8.

## ГЛАВА 3 ЭНДОБРОНХИАЛЬНАЯ УЛЬТРАСОНОГРАФИЯ В ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ИЗОЛИРОВАННОЙ И СОЧЕТАННОЙ С ЛЕГОЧНОЙ ДИССЕМИНАЦИЕЙ АДЕНОПАТИИ СРЕДОСТЕНИЯ

В данной главе рассматривается диагностическая эффективность эндобронхиальной ультрасонографии и ряда эндоскопических биопсий у пациентов с изолированной и сочетанной с легочной диссеминацией adenопатией средостения. Проводится сопоставление диагностической значимости различных вариантов бронхобиопсий и эндобронхиальной ультрасонографии.

### 3.1. Анамнестические, клинико-функциональные и рентгенологические характеристики пациентов с изолированной adenопатией средостения

Изолированная adenопатия 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.

До момента эндоскопической верификации терапия была назначена 45 пациентам, что составило 12,4%. Системные кортикостероиды были применены у 9 (20%) пациентов, в дозе от 10 до 70 мг в пересчете на преднизолон, длительность терапии колебалась от одного месяца до года. Эмпирическая антибактериальная терапия назначалась 27 пациентам (60%), преимущественно бета-лактамами, длительность терапии варьировала от одной до трех недель. У 9 (20%) пациентов был проведен курс противотуберкулезной терапии (в 7 из 9 случаев – препаратами первого ряда), длительность лечения составляла от трех недель до 12 месяцев.

Попытки верификации генеза adenопатии средостения как малоинвазивного, так и хирургического характера были предприняты у 40 из 363 пациентов (11% случаев). При этом у 13 из 40 пациентов (32,5%) была выполнена только обзорная бронхоскопия без применения каких-либо методик биопсий. Структура и частота использованных биопсийных методик до момента обращения в ЦНИИТ среди 27 пациентов приведена на Рисунке 18.

Как видно из Рисунка 18, наиболее частым способом верификации изолированной adenопатии средостения являлась биопсия ВГЛУ под контролем эндосонографии, примененная в 44% случаев, далее по частоте использования сле-

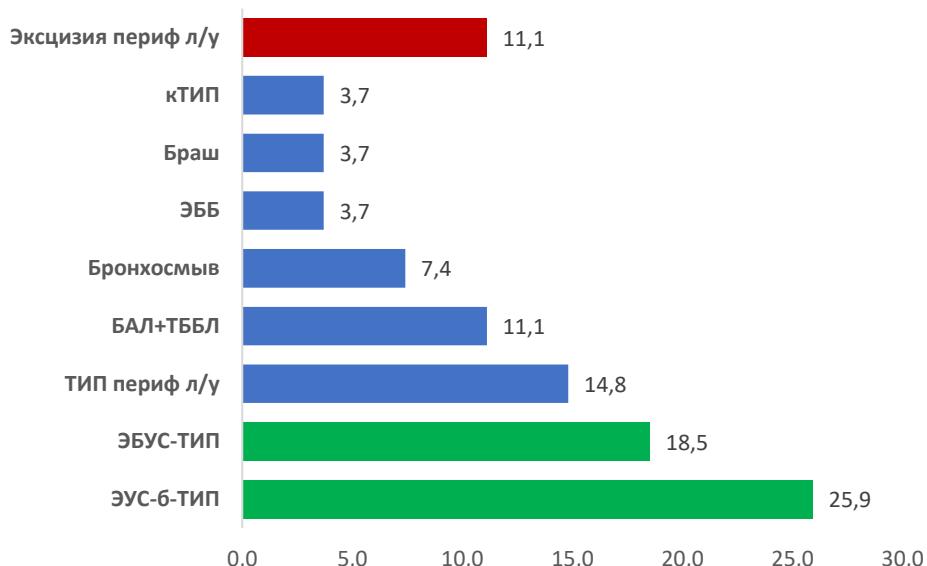


Рисунок 18 – Структура и частота использованных первоначальных биопсийных методик среди пациентов с изолированной аденопатией средостения

девало выполнение пункции периферического лимфоузла (14,8% наблюдений). Эндоскопические (БАЛ в комбинации с ТББЛ) и хирургические (удаление периферического лимфатического узла) методики верификации применялись с равной частотой, составляя по 11% выборки.

Анализируя сопутствующие заболевания и состояния пациентов, было обнаружено, что они имели место у 166 из 363 лиц (45,7% выборки). Подробно структура и частота коморбидностей представлена на Рисунке 19.

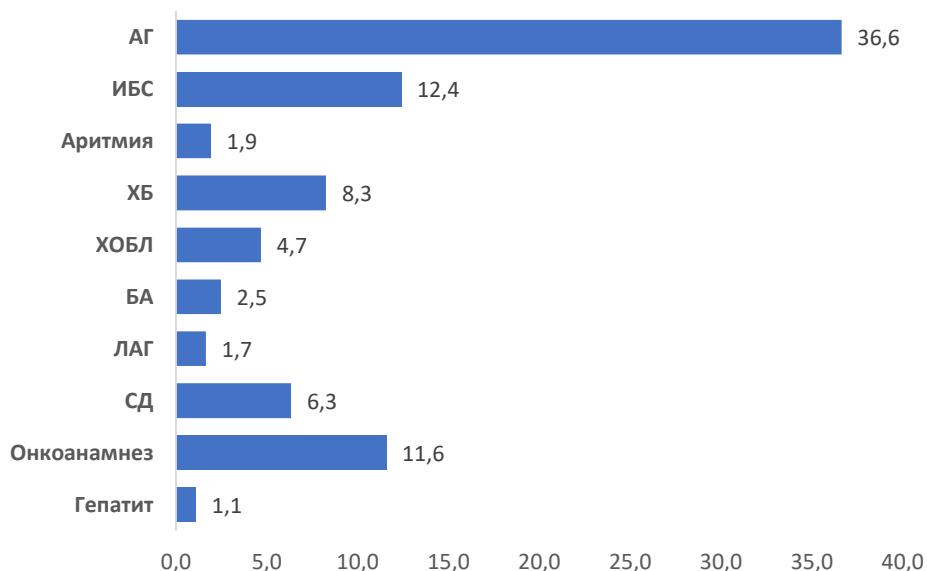


Рисунок 19 – Структура и частота коморбидностей у пациентов с изолированной аденопатией средостения

Как видно из Рисунка 19, чаще всего аденопатия средостения сопровождалась патологией сердечно-сосудистой системы, при этом более трети пациентов имели артериальную гипертензию разной степени тяжести. Сочетание аденопатии средостения с респираторной патологией варьировалось в зависимости от нозологии (от 1,7% при сочетании с легочной артериальной гипертензией до 8,3% при сочетании с хроническим необструктивным бронхитом). Особо стоит отметить, что 11,6% пациентов с изолированной аденопатией имели отягощенный онкоанамнез.

Доля пациентов с анамнезом курения в анализируемой выборке достигала 18,7%, при этом доля активных курильщиков составила 8%. Индекс курения колебался в пределах от 0,5 до 52 пачко-лет, среднее значение индекса составило  $23,3 \pm 14,5$  пачко-лет.

С клинической точки зрения пациенты данной группы характеризовались стертостью симптоматики. Так, у 142 пациентов (39%) аденопатия средостения протекала бессимптомно. У 136 пациентов отмечалась одышка разной степени выраженности, при этом лишь у 48 (13,2%) из них она превышала 1 балл по шкале MMRC. Жалобы на слабость, непродуктивный кашель и снижение веса отмечались в 37%, 32% и 6% случаев, соответственно. У 61 пациента (16,8% от всей выборки изолированной аденопатии средостения) имел место синдром Лефгрена, дополнительно проявляющийся лихорадкой и узловатой эритемой на коже голеней. У одного пациента имелись жалобы на периодическое кровохарканье.

Исследуя показатели вентиляционной функции легких пациентов с изолированной аденопатией средостения, мы не обнаружили существенных отклонений. Средние значения показателей спирометрии находились в пределах нормы, и составили 96,7%, 99,1% и 93,7% для ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, соответственно. Доля пациентов с обструктивными нарушениями умеренной и средней степени тяжести (значение ОФВ<sub>1</sub> < 70% д. в.) составила 23 из 363 случаев, или 6% анализируемой выборки.

Всем пациентам в рамках обследования в ЦНИИТ была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК). В большинстве случаев (315/363, или 86,8%) исследование выполнялось без контрастного усиления. У 36 пациентов (9,9%) было выполнено сочетанное ПЭТ-КТ исследование средостения с оценкой метаболической активности лимфатических узлов, по результатам которой накопление меченой флюородезоксиглюкозы зарегистрировано во всех случаях (среднее значение SUV составило  $6,36 \pm 4,21$  единиц), и свидетельствовало о высокой метаболической активности

процесса. Большая часть пациентов с выполненным ПЭТ-КТ исследованием (29 из 36, или 81%) имели отягощенный онкоанамнез, при этом во всех случаях первоначальным диагнозом служил заподозренный рецидив онкологического заболевания.

Размер лимфатических узлов по данным КТ ОГК у обследованных нами пациентов с аденопатией средостения колебался в пределах от 3 до 70 мм, достигая в среднем  $20,6 \pm 5,6$  мм для измерений по малой оси лимфатического узла и  $25,8 \pm 7,8$  мм по большой оси, соответственно.

Выявленная изолированная аденопатия средостения имела распространенный характер с поражением всех групп лимфатических узлов в 93,7% наблюдений, и лишь у 23 пациентов (6,3%) имело место поражение отдельных групп лимфатических узлов, преимущественно (18 из 23 пациентов, или 78%) в области корней легких (группы 11-12R, 11-12L). Доля пациентов с отягощенным онкологическим анамнезом при локальной аденопатии средостения достигала 11/23, или 47,8%.

Нами был проведен анализ структуры диагнозов, установленных пациентам на разных этапах обследования, результаты которого отражены на Рисунке 20.

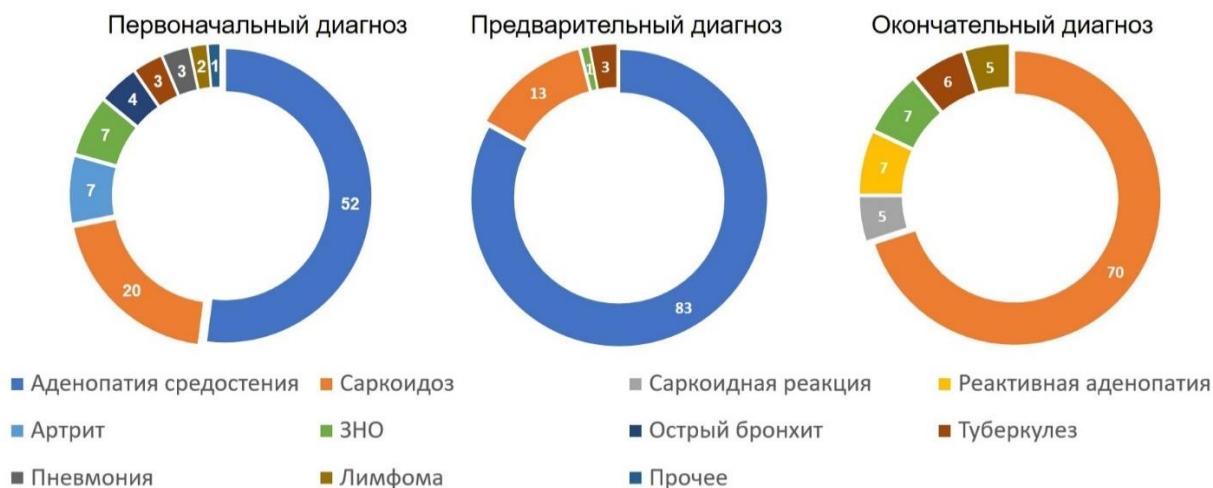


Рисунок 20 Структура установленных пациентам первоначальных, предварительных и окончательных диагнозов у пациентов с изолированной аденопатией средостения больных предположен саркоидоз ВГЛУ. Специфическая или онкологическая этиология процесса была заподозрена у 4,4% исследуемых лиц в данной группе.

Как видно из Рисунка 20, у 52% пациентов (189 случаев) до обращения в клинику ФГБНУ ЦНИИТ изначально установлен диагноз аденопатии средостения неясного генеза, на втором месте по частоте располагался диагноз саркоидоза ВГЛУ (20%), неопластический или лимфопролиферативный генез аденопатии был предложен у 31 пациента (8,5% от общей выборки).

Также из Рисунка 20 видно, что после выполнения обследования в ФГБНУ ЦНИИТ, на основании анализа полученных данных анамнеза, клинико-функциональных и лучевых методов исследований до момента выполнения пункции под контролем эндобронхиальной ультрасонографии, большинству пациентов (83,2%) с изолированной adenопатией предварительный диагноз так и не был установлен и формулировался как adenопатия средостения неясного генеза. У 12,4%

Окончательно установленной причиной изолированной adenопатии средостения наиболее часто являлись доброкачественные заболевания и состояния (88% анализируемой выборки), на втором и третьем местах с частотой по 5% располагались лимфопролиферативные заболевания и метастазы из опухолей экстракардиальной локализации, замыкаемые первично-медиастинальной формой рака легкого (7/359 пациентов, или 1,9%). У трех пациентов (0,8%) окончательный диагноз остался неустановленным в связи с выбыванием их из наблюдения.

### 3.2 Эффективность различных вариантов эндоскопических биопсий у пациентов с изолированной adenопатией средостения

#### 3.2.1 Эффективность эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике изолированной adenопатии средостения

Эндобронхиальная ультрасонография была выполнена у всех 363 пациентов с изолированной adenопатией средостения. У четырех пациентов по тем или иным причинам процедура не сопровождалась выполнением биопсии средостения, во всех остальных 359 случаях была выполнена хотя бы одна серия биопсий. Большинство биопсий (79%) были выполнены в рамках процедуры ЭУС-б, трансбронхиальный (ЭБУС) доступ использовался лишь у каждого пятого пациента.

Длительность процедуры варьировалась в диапазоне от 2 до 40 минут, и в среднем составила  $15,8 \pm 7,1$  и  $8,6 \pm 3,5$  минут для ЭБУС и ЭУС-б процедур, соответственно ( $p < 0,05$ ). Число серий игловых биопсий средостения колебалось от 1 до 8, медиана значений достигала 3 серий на процедуру. Среднее значение числа серий пункций при ЭБУС и ЭУС-б составило  $3,1 \pm 1$  и  $3 \pm 0,9$  ( $p > 0,05$ ).

В большинстве (71,3%) случаев биопсии средостения под контролем эндобронхиальной ультрасонографии выполнялись пациентам амбулаторно, в условиях местной анестезии (63%), с преимущественно трансоральной интубацией без применения искусственных дыхательных путей. В подгруппе ЭБУС-ТИП превалировало выполнение

исследования в условиях наркоза (76%) с применением интубации ригидным бронхоскопом в 61,3% случаев.

Для верификации генеза изолированной аденопатии средостения в основном использовались иглы размерности 22G (66,7% выборки). В целом, иглы цитологического типа применялись чаще гистологических (66,9% и 33,1%, соответственно,  $p<0,05$ ).

В подгруппе ЭБУС-ТИП в 8 случаях (11%) игловая биопсия средостения дополнялась криобиопсией с помощью криозонда Erbe 1,1 мм (ЭБУС-ТБКБ) с получением гистологического материала. Пригодные для морфологического исследования биоптаты при ЭБУС-ТБКБ были получены у всех пациентов, информативность биопсий по данным морфологии составила 6/8 (75%), в 5/6 случаев был верифицирован саркоидоз, в одном случае – метастатическая аденоокарцинома.

Преимущественно выполнялась биопсия бифуркационной группы лимфатических узлов (306/359, или 85,2%). Более подробно структура распределения целевых зон для биопсии средостения отображена на Рисунке 21.

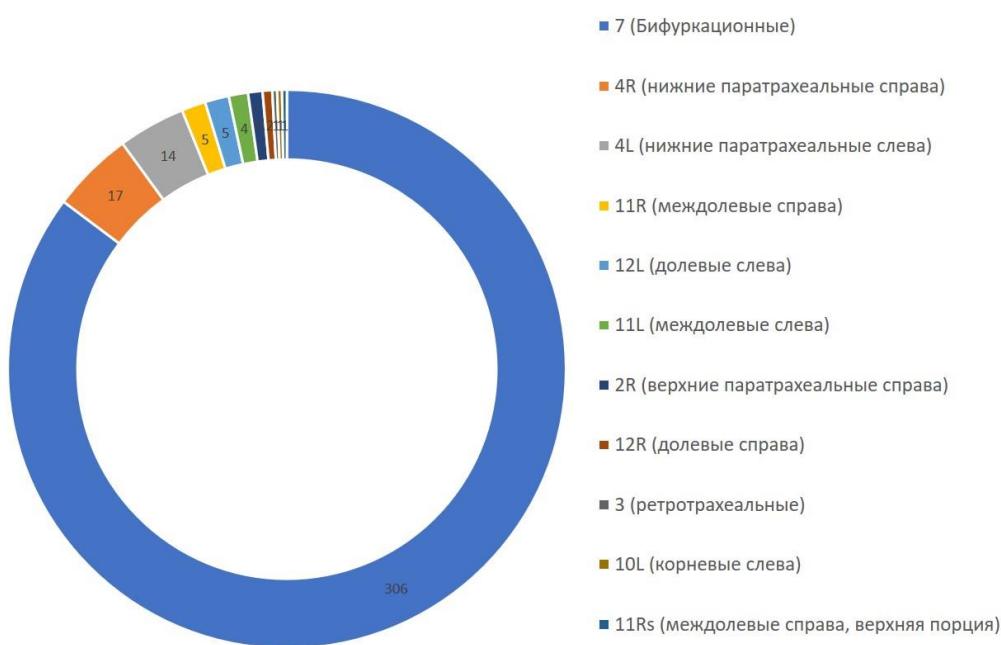


Рисунок 21 – Распределение целевых зон для биопсии средостения у пациентов с изолированной аденопатией

Рисунок 21 свидетельствует о явном превалировании бифуркационной группы лимфоузлов как области для выполнения биопсии у пациентов с изолированной аденопатией средостения (более 85% случаев), правая и левая нижняя паратрахеальная группы лимфоузлов составляли 4,7% и 3,9% выборки, соответственно. Биопсии из остальных групп

лимфоузлов средостения выполнялись весьма редко, суммарно составляя менее 7% выборки.

При использовании чреспищеводного доступа зона биопсии была сосредоточена в области бифуркации (94% случаев), в то время как при трансбронхиальном доступе бифуркационные лимфатические узлы составляли лишь 52% целевых зон, а у 18 пациентов (24% от группы ЭБУС-ТИП) целью служили лимфатические узлы корней легких, с сопоставимой частотой выполнялись биопсии нижней паратрахеальной группы справа (4R, 22,7%). В целом, у 337 из 359 пациентов выполнение игловых биопсий пришлось на три группы лимфоузлов средостения, а именно 7, 4R и 4L группы, что составило 93,8% анализируемой выборки.

В ходе анализа данных была оценена эффективность биопсий под контролем эндосонографии у пациентов с изолированной аденопатией средостения в зависимости от примененной методики (ЭБУС-ТИП в сравнении с ЭУС-б-ТИП), а также характера полученного материала (цитологический-гистологический-суммарно). Верифицировать диагноз по данным цитоморфологического исследования пунктов лимфатического узла в данной группе удалось у 294 пациентов из 359, обеспечив общую диагностическую эффективность малоинвазивной верификации, равную 81,9%. Более подробно сведения о диагностической эффективности эндосонографии у пациентов с изолированной аденопатией средостения представлены на Рисунке 22.

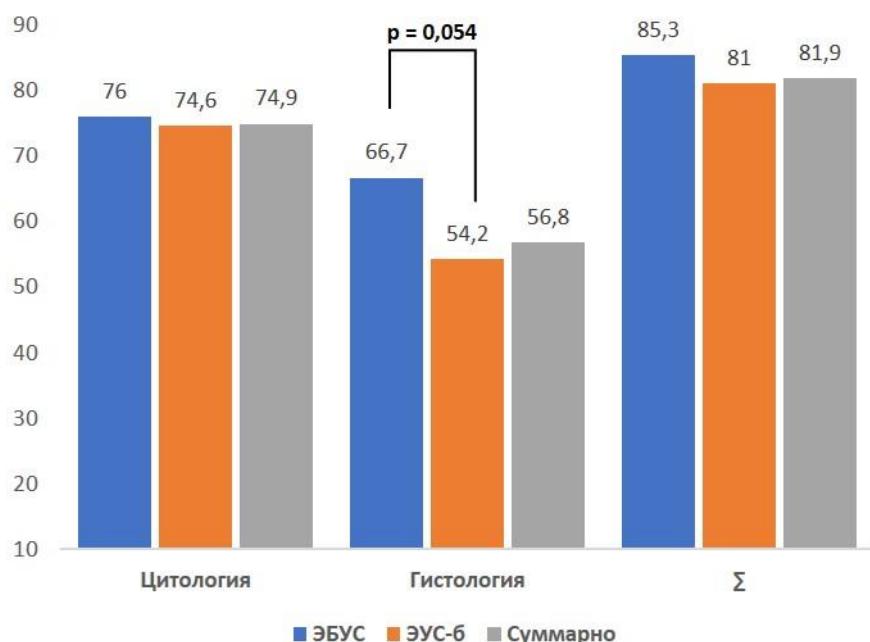


Рисунок 22 – Диагностическая эффективность биопсий средостения под контролем эндосонографии у пациентов с изолированной аденопатией средостения

Как следует из Рисунка 22, информативность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии разными доступами у пациентов с изолированной аденопатией варьирует в пределах 74-76% по данным цитологического, и 54-67% по данным морфологического исследования пунктов средостения. При этом не обнаружено достоверных различий в отношении частоты верификации диагноза по данным цитологии или морфологии между группами ЭБУС, ЭУС-б и суммарно. Отмечена тенденция к несколько большей значимости морфологического исследования пункта лимфоузлов при выполнении ЭБУС в сравнении с ЭУС-б, однако так и не достигшая статистически достоверного значения.

Также из Рисунка 22 следует, что основной вклад в диагностику аденопатий вносит цитологическое исследование пункта. Относительный прирост информативности биопсий за счет морфологии для методик ЭБУС-ТИП, ЭУС-б-ТИП и суммарно составил 12%, 9% и 9,3% соответственно. В то же время, результаты цитологического исследования пункта обеспечивали относительный прирост эффективности биопсий для методик ЭБУС, ЭУС-б и суммарно на 28%, 49,4% и 44,2% соответственно.

Как показало цитоморфологическое исследование полученных биоптатов, в структуре верифицированных диагнозов у пациентов с изолированной аденопатией средостения преобладали доброкачественные заболевания, в первую очередь саркоидоз ВГЛУ (251/359 пациентов, что соответствует 70% выборки).

Более подробное распределение окончательных диагнозов среди доброкачественных заболеваний и состояний при изолированной аденопатии средостения приведено в Таблице 5.

Из таблицы 5 видно, что применение конвексного эхобронхоскопа с выполнением ТИП позволяет верифицировать диагноз саркоидоза ВГЛУ и саркоидоподобной реакции с крайне высокой эффективностью (85-94%) как при трансбронхиальном, так и при чреспищеводном доступе. Вместе с тем, не было обнаружено достоверных различий в эффективности биопсий под контролем ЭБУС и ЭУС-б ни для одной из анализируемых нозологий данной группы.

Таблица 5 – Структура верифицированных нозологий среди доброкачественных заболеваний и состояний при изолированной аденопатии средостения с отображением результативности ЭБУС/ЭУС-б

Группа нозологий	Частота верификации при ЭБУС/ЭУС-б		
	ЭБУС-ТИП n/N (%)	ЭУС-б-ТИП n/N (%)	Суммарно n/N (%)
Доброкачественные заболевания и состояния (N = 313)			
Саркоидоз ВГЛУ	34/36 (94,4)	183/215 (85,1)	217/251 (86,5)
Саркоидоподобная реакция	5/6 (83,3)	10/12 (83,3)	15/18 (83,3)
Реактивная гиперплазия	6/6 (100)	15/18 (83,3)	21/24 (87,5)
Туберкулез ВГЛУ:			
<i>Цитоморфология</i>	5/9 (55,6)	7/11 (63,6)	12/20 (60)
<i>Люминесцентный метод</i>	1/9 (11,1)	0/11 (0)	1/20 (5)
<i>Циль-Нильсен</i>	1/9 (11,1)	1/11 (9,1)	2/20 (10)
<i>ПЦР ДНК МБТ</i>	3/9 (33,3)	2/11 (18,2)	5/20 (25)
<i>Среда LY</i>	1/9	0/11 (0)	1/20 (5)
<i>Среда BACTEC</i>	1/9	0/11 (0)	1/20 (5)
<i>Любым методом</i>	6/9 (66,7)	7/11 (63,6)	13/20 (65)
Суммарно	50/57 (87,7)	215/256 (84)	265/313 (84,7)

Значение эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике изолированной аденопатии иллюстрирует следующий клинический пример.

*Клинический пример 1.*

*Пациентка З., 29 лет, проходила обследование в клинике ФГБНУ ЦНИИТ с 17.04.2023 по 28.04.2023.*

*Из анамнеза: у пациентки в анамнезе крупноклеточная В-лимфома, подтверждена морфологически, шесть курсов химиотерапии, в 2020 году достигнута ремиссия основного заболевания. В марте 2023 года при плановом обследовании на КТ ОГК выявлена симметричная выраженная аденопатия средостения без сочетанного поражения паренхимы легкого. Заподозрен рецидив лимфомы, пациентка направлена на консультацию в ФГБНУ ЦНИИТ для решения вопроса об оптимальной тактике малоинвазивной верификации генеза внутригрудной аденопатии.*

*При обследовании в ЦНИИТ: состояние относительно удовлетворительное, жалобы на небольшую слабость, редкий сухой кашель. Периферические лимфоузлы не*

увеличены. В легких дыхание жесткое, хрипов нет, частота дыхания 14 в минуту. Тоны сердца ритмичные, ясные, шумов нет, ЧСС 85 в минуту, АД 120/85 мм рт ст.

Лабораторные обследования: в общеклиническом и биохимическом анализе крови отклонений не зарегистрировано, показатели спирометрии в пределах нормы.

По данным КТ ОГК от 22.03.2023 – определяется изолированная аденопатия средостения распространенного характера, без сочетанных изменений в легочной паренхиме (Рисунок 23 а-в). Размер ВГЛУ в области бифуркации составляет 28x32 мм.

Пациентке 19.04.2023 в амбулаторных условиях выполнено комплексное бронхологическое исследование в объеме ригидной бронхоскопии (тубус Karl Storz 8.5), гибкой видеобронхоскопии высокой четкости (эндоскоп Fujifilm EB580S) с выполнением БАЛ через среднедолевой бронх, а также трех серий тонкоигольной пункции под контролем эндобронхиальной ультрасонографии (эхоэндоскоп Fujifilm EB 530US, ультразвуковой центр SU 1) гистологической иглой (Cook Echotip Procore EBUS 22G), в области бифуркационных лимфатических узлов (Рисунок 23 г-е).

Эндоскопически у пациентки выявлен умеренный компрессионный синдром крупных бронхов, с эктазией сосудистой сети, без признаков поражения слизистой трахеобронхиального дерева. По данным эндосонографии, в области бифуркации трахеи определялся конгломерат лимфатических узлов неправильной формы, с нечеткими контурами, умеренной васкуляризации сепального типа сосудами мелкого калибра, эластичных при инструментальной пальпации (Рисунок 23 д-е). Размер конгломерата по данным эндосонографии составил 22 и 30 мм при измерении по малой и большой оси, соответственно.

Результаты бронхобиопсий: эндопульмональная цитограмма жБАЛ носила лимфоцитарный характер (АМ 47%, Лф 45%, Нф 8%). В мазках-отпечатках пункционного материала, полученного при ЭБУС-ТИП, обнаружены скопления эпителиоидных клеток, без признаков казеозного некроза (Рисунок 23 ж-з). В морфологическом материале пунктатов лимфатического узла обнаружены множественные эпителиоидно-клеточные гранулемы без признаков некроза (Рисунок 23, и). Молекулярно-генетическое и культуральное исследование смывов с внутреннего просвета биопсийной иглы на МБТ были отрицательны. На основании обнаружения гранулематозного процесса в пунктатах лимфоузлов средостения, полученных при ЭБУС-ТИП, выраженного лимфоцитарного характера эндопульмональной цитограммы, а также отрицательных молекулярно-гене-

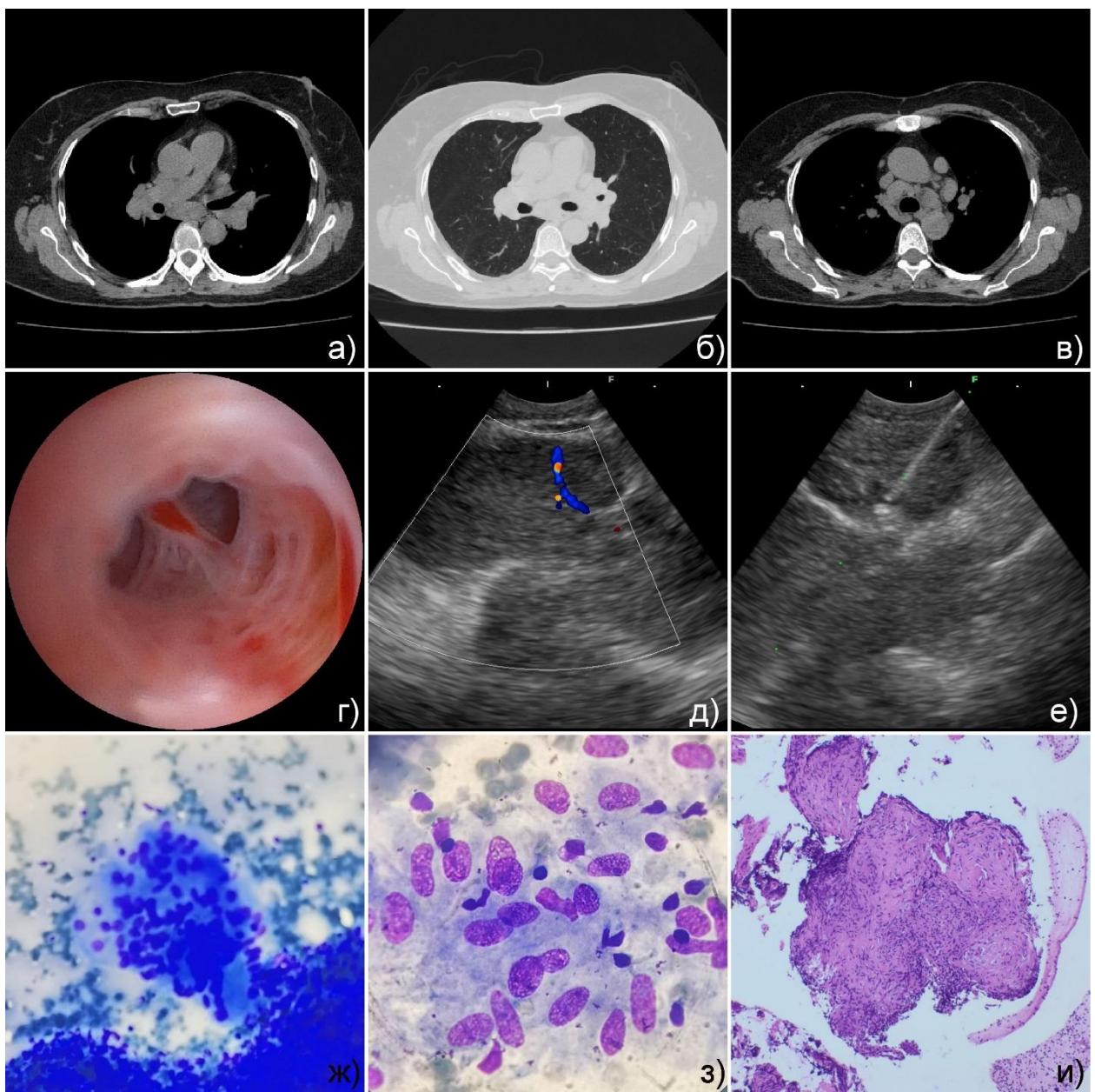


Рисунок 23. Серия аксиальных срезов РКТ ОГК, эндофото, сонограмм и микрофото цитологического и морфологического исследования материала ЭБУС-ТИП для клинического примера 1: а-в) аксиальные срезы РКТ в средостенном и легочном окне; г) эндофото при выполнении БАЛ – отмечается наполнение ветви RB<sub>5</sub> лаважным раствором; д-е) сонограммы бифуркационного когломерата ВГЛУ при выполнении допплерографии (д) и при введении иглы в цель (е); ж-з) микрофото скоплений эпителиоидных клеток в мазках-отпечатках пункционного материала; и) эпителиоидно-клеточные гранулемы в морфологическом материале пунктиата средостения.

тических и культуральных тестов на микобактериальную инфекцию пациентке установлен диагноз саркоидоподобной реакции после индуцированной ремиссии В-клеточной лимфомы.

Данный клинический пример подчеркивает роль комплексного применения как пункций под контролем эндосонографии, так и классических бронхобиопсий (в первую очередь БАЛ) в дифференциальной диагностике изолированной adenопатии средостения у пациентки с подозрением на рецидив лимфопролиферативного заболевания.

В отношении туберкулеза ВГЛУ нами была показана умеренная информативность цитоморфологического исследования пунктата лимфатического узла, достигающая в зависимости от доступа 56-65%, при этом частота детекции возбудителя молекулярно-генетическими методами в материале пунктата лимфатического узла оказалась низкой, не превышая 33% для ЭБУС-ТИП и 18% для ЭУС-б-ТИП.

Подробная нозологическая структура неопластических, а также лимфопролиферативных заболеваний и состояний, верифицированных при изолированной adenопатии средостения приведена в Таблице 6.

Как следует из Таблицы 6, среди пациентов с раком легкого превалировали случаи немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ, 71,4%), при этом общая информативность верификации диагноза по данным эндосонографии составила 85,7%. Среди 18 пациентов с метастатическим поражением лимфоузлов средостения из первичных очагов внелегочной локализации, самыми частыми оказались метастазы опухолей малого таза (22,2%), второе и третье место с одинаковой частотой в 16,7% занимали светлоклеточный рак почки и меланома. Общая эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии также оказалась весьма высокой, обеспечив верификацию диагноза у 83,3% пациентов.

Среди 18 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, представленными в 100% случаев лимфомой Ходжкина, информативность малоинвазивной верификации по данным эндосонографии не превышала 50%, и в среднем составила 44,4%.

Таблица 6 – Структура верифицированных неопластических и лимфопролиферативных заболеваний и состояний, верифицированных у пациентов с изолированной adenопатией средостения с отображением результативности ЭБУС/ЭУС-б

Группа нозологий	ЭБУС-ТИП n/N (%)	ЭУС-б-ТИП n/N (%)	Суммарно n/N (%)
Рак легкого (N = 7)			
НМРЛ:	2/2 (100)	2/3 (66,7)	4/5 (80)
НМРЛ (Аденокарцинома)	1/1 (100)	1/2 (50)	2/3 (66,7)
НМРЛ (Плоскоклеточный)	-	1/1 (100)	1/1 (100)
НМРЛ (Гигантоклеточный)	1/1 (100)	-	1/1 (100)
МРЛ	-	2/2 (100)	2/2 (100)
Суммарно	2/2 (100)	4/5 (80)	6/7 (85,7)
Злокачественные опухоли внелегочной локализации (N = 18)			
Рак почки	2/2 (100)	1/1 (100)	3/3 (100)
Рак пищевода	-	0/1 (0)	0/1 (0)
РМЖ	2/2 (100)	-	2/2 (100)
Опухоли малого таза:	2/3 (66,7)	1/1 (100)	3/4 (75)
Рак маточной трубы	-	1/1 (100)	1/1 (100)
Рак шейки матки	1/2 (50)	-	1/2 (50)
Рак тела матки	1/1 (100)	-	1/1 (100)
Злокачественная тимома	-	1/1 (100)	1/1 (100)
Меланома	1/2 (50)	1/1 (100)	2/3 (66,7)
Метастатическая аденокарцинома	1/1 (100)	1/1 (100)	2/2 (100)
Недифференцированный рак	1/1 (100)	-	1/1 (100)
Неуточненный рак	1/1 (100)	-	1/1 (100)
Суммарно	10/12 (83,3)	5/6 (83,3)	15/18 (83,3)
Лимфопролиферативные заболевания (N = 18)			
Лимфогранулематоз	2/4 (50)	6/14 (42,8)	8/18 (44,4)

В ходе анализа данных была проведена сравнительная оценка общей информативности эндосонографии в диагностике изолированной аденопатии средостения в разных нозологических группах (Таблица 7).

Таблица 7 – Структура окончательных диагнозов по основным нозологическим группам, верифицированных при изолированной аденопатии средостения под контролем ЭБУС/ЭУС-б

Группа нозологий	ЭБУС-ТИП n (%) N = 75	ЭУС-б-ТИП n (%) N = 262	Суммарно n (%) N = 356
Доброкачественные	50/57 (87,7)	215/256 (84)	265/313 (84,7)
Рак легкого	2/2 (100)	4/5 (80)	6/7 (85,7)
ЗНО внелегочной локализации	10/12 (83,3)	5/6 (83,3)	15/18 (83,3)
Лимфогранулематоз	2/4 (50)	6/14 (42,8)	8/18 (44,4)
p *	0,040	<0,001	<0,001

\* значение р вычислено для пары сравнения нозологический групп «доброкачественные – лимфома»

Как следует из Таблицы 7, выполнение пункций под контролем эхобронхоскопа независимо от доступа обеспечивало высокую эффективность диагностики как доброкачественных, так и неопластических процессов при изолированной аденопатии средостения, равную 80-100%. В то же время, диагностическая значимость эндосонографии в диагностике лимфопролиферативных заболеваний была достоверно ниже для обоих доступов, и не превышала значения в 50%.

### 3.2.2 Эффективность различных вариантов эндоскопических бронхобиопсий в диагностике изолированной аденопатии средостения

Из 363 пациентов с изолированной аденопатией средостения, диагностическая бронхоскопия была выполнена 73 пациентам.

Средний возраст пациентов составлял  $43,2 \pm 14,5$  года, с небольшим преобладанием мужчин (56,2% выборки). Среднее значение длительности выявленной аденопатии средостения превышало 8 месяцев ( $33,4 \pm 18,9$  недель), а протяженность бронхологического исследования составляла  $12,2 \pm 5,4$  минут. Средний размер целевых лимфатических узлов колебался в пределах 20-25 мм.

В большинстве случаев (73%) бронхоскопия выполнялась амбулаторно, с примерно равным распределением исследований в условиях местной анестезии (47%) и седации/наркоза (53%). В качестве доступа с сопоставимой частотой применялись трансназальная интубация (45,2% пациентов) и тубус ригидного бронхоскопа (43,4% пациентов).

В подавляющем числе случаев (69 пациентов, или 94,2%) в ходе бронхоскопии пациентам выполнялся один или несколько вариантов бронхобиопсий, распределение которых по частоте приведено на Рисунке 24.

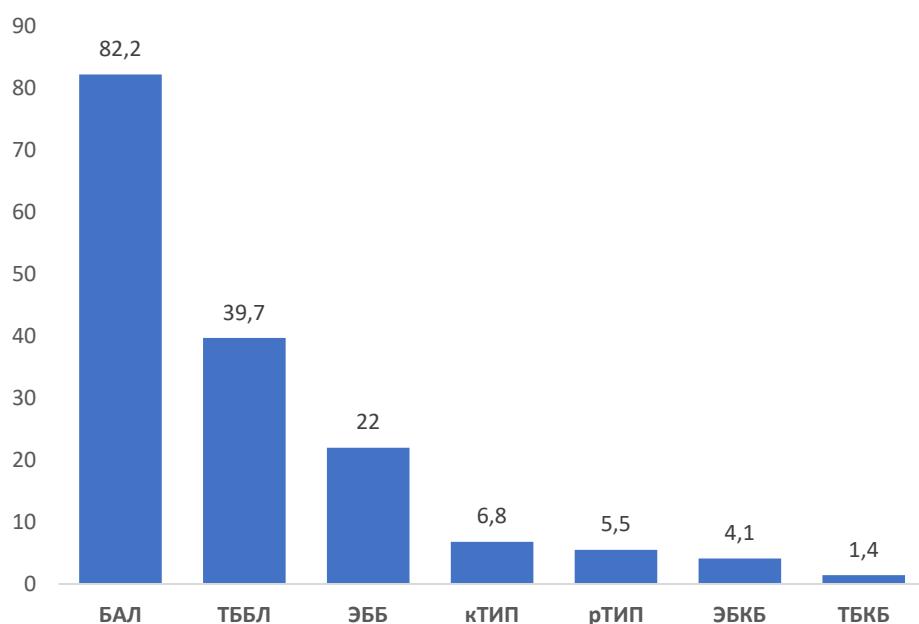


Рисунок 24 – Частота применения различных вариантов бронхобиопсий у пациентов с изолированной аденопатией средостения

Рисунок 24 иллюстрирует, что наиболее частым вариантом бронхобиопсии являлся БАЛ (82,2% случаев), более чем в два раза превышая по частоте применение методики ТББЛ (39,7%), и почти в четыре раза – вариант эндобронхиальной биопсии слизистой (22%). В целом, большая часть из применяемых вариантов биопсий приходилась на триаду «БАЛ-ТББЛ-ЭББ», в то время как криобиопсия и игловые методики значительно уступали им в частоте применения. Число биоптатов (либо серий пункций для методик кТИП и рТИП) колебалось от одного при использовании ТБКБ до 6 для пациентов, которым выполнялась методика ЭББ.

Как правило, в рамках выполнения диагностической бронхоскопии происходило сочетанное применение различных вариантов бронхобиопсий. Частота применения и

варианты комбинаций биопсийных методик в рамках одного и того же бронхологического исследования приведены на Рисунке 25.

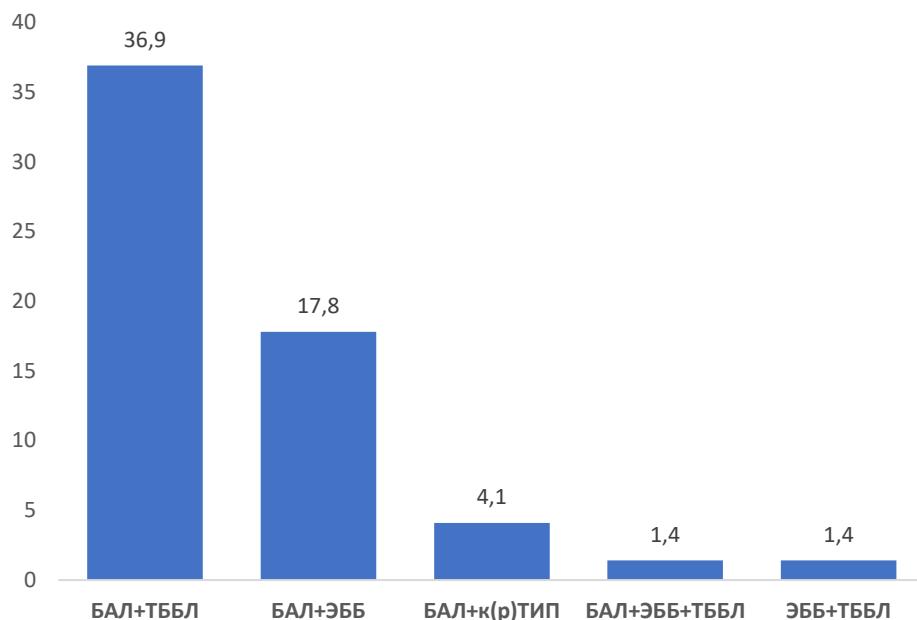


Рисунок 25 – Частота использования основных комбинаций разных модальностей бронхобиопсий у пациентов с изолированной аденопатией средостения

Ведущей по частоте комбинацией биопсий являлось сочетание БАЛ и ТББЛ, выполненных в 36,9% случаев. Вдвое меньшая частота применения (17,8%) была отмечена для комбинации БАЛ и ЭББ, остальные приведенные комбинации были отмечены с малой частотой.

Общая частота верификации диагноза по данным диагностической бронхоскопии составила 44 из 69 пациентов, обеспечив эффективность, равную 63,8%. Результаты анализа эффективности различных модальностей бронхобиопсий среди пациентов данной группы приведены в Таблице 8.

Как следует из Таблицы 8, максимальную информативность из всех примененных методик (75%) обеспечила методика рТИП, с постепенным снижением диагностического выхода для БАЛ (60%), ТББЛ (48,3%) и ЭББ (37,5%). Классическая игловая биопсия и криометодики обеспечили верификацию диагноза в 20-33% случаев, соответственно. Вместе с тем, достоверных различий в информативности БАЛ, ТББЛ и ЭББ обнаружено не было (для всех пар сравнений значение  $p>0,05$ ).

Таблица 8 – Эффективность бронхобиопсий в диагностике изолированной аденопатии средостения по данным цитологического и морфологического исследования

Модальность биопсии	N	Частота верификации диагноза			
		Цитология n (%)	Гистология n (%)	p	Суммарно n (%)
БАЛ	60	36 (60)	NA	NA	36 (60)
ТББЛ	29	10 (34,5)	11 (37,9)	0,785	14 (48,3)
ЭББ	16	4 (25)	6 (37,5)	0,446	6 (37,5)
кТИП	5	1 (20)	-	NA	1(20)
рТИП	4	3 (75)	3 (75)	1	3 (75)
ЭБКБ	3	NA	1 (33,3)	NA	1 (33,3)
ТБКБ	1	NA	0	NA	0
p*					0,414
p**					0,186
p***					0,702

p – значения p приведены для внутригрупповых сравнений

p\*-\*\*\* - значения p приведены для пар сравнений «БАЛ-ТББЛ», «БАЛ-ЭББ», «ТББЛ-ЭББ», соответственно

Все значения p приведены с поправкой на множественность сравнений

В группе из 69 пациентов, которым в ходе бронхоскопии выполнялись различные варианты бронхобиопсий, преобладали доброкачественные заболевания (89,8% случаев). Более подробно сведения о структуре окончательных диагнозов пациентов в данной группе отображены на Рисунке 26.

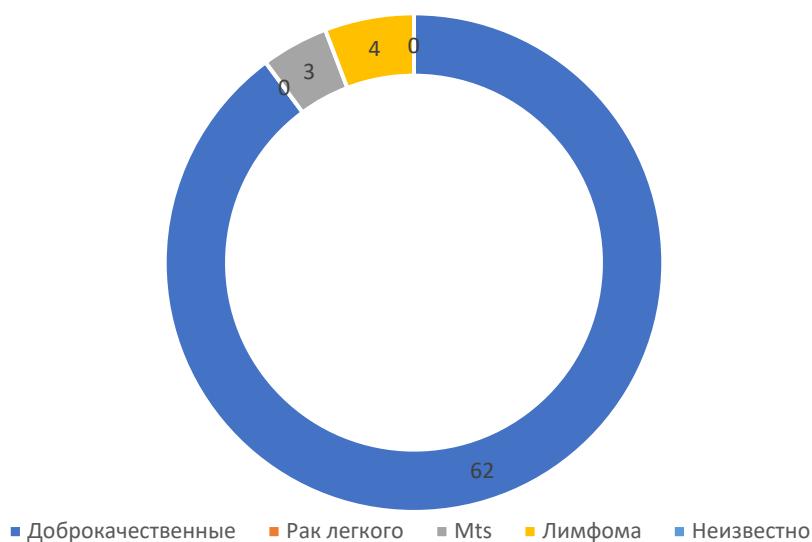


Рисунок 26 – Структура верифицированных диагнозов по основным нозологическим группам у пациентов с изолированной аденопатией средостения после применения комплексного бронхологического исследования

Как следует из Рисунка 26, второй по частоте (5,8%) группой диагнозов стали лимфомы, а на третьем месте располагались метастатические поражения средостения (4,3%). Пациентов с раком легкого или потери в наблюдении в анализируемой выборке отмечено не было.

Подробное описание окончательных диагнозов в зависимости от основных нозологических групп, а также эффективность разных вариантов бронхобиопсий при изолированной аденопатии средостения приведены в Таблицах 9 – 11.

Как следует из Таблицы 9, наиболее частой нозологией среди доброкачественных заболеваний и состояний являлся саркоидоз ВГЛУ (49/62 пациентов, или 79%). Наибольшую информативность при саркоидозе ВГЛУ продемонстрировали методики БАЛ, ТББЛ и ЭББ, обеспечив верификацию в 68,9%, 56% и 40% соответственно. Суммарная информативность бронхобиопсий в диагностике саркоидоза составила 77,8%.

На втором месте по частоте среди доброкачественных заболеваний располагался туберкулез ВГЛУ, установленный у 9 (14,5%) пациентов. Наиболее информативными методами в диагностике туберкулеза стали эндоbronхиальная крио- и щипцовая биопсии, обеспечившие морфологическую верификацию в 100% и 66,7% случаев, соответственно, за счет выполнения биопсии из зон бронхонодулярных свищей. На третьем месте по эффективности диагностики туберкулеза ВГЛУ располагался БАЛ, обеспечивший общую информативность подтверждения диагноза в 50%.

Информативность бронхобиопсий в подтверждении туберкулеза ВГЛУ по данным цитоморфологического исследования достигала 55,6%, при этом частота молекулярно-генетического и культурального подтверждения возбудителя была существенно ниже, и составила 22,2%. Общая информативность подтверждения любым методом диагноза туберкулеза ВГЛУ по данным бронхобиопсий составила 55,6%.

На долю оставшихся трех нозологий в группе доброкачественных заболеваний и состояний пришлось лишь 4,8% от общей выборки, и единственным информативным тестом оказалась цитограмма БАЛ, обеспечившим верификацию саркоидоподобной реакции у одного пациента.

Таблица 9 – Структура верифицированных нозологий среди доброкачественных заболеваний и состояний при изолированной аденопатии средостения с отображением результативности различных вариантов бронхобиопсий

Группа нозологий	Частота верификации по данным бронхобиопсий						
	БАЛ n/N (%)	ТББЛ n/N (%)	ЭББ n/N (%)	кТИП n/N (%)	рТИП n/N (%)	ЭБКБ n/N (%)	Итог n/N (%)
Доброкачественные заболевания и состояния (N = 62)							
Саркоидоз ВГЛУ	31/45 (68,9)	14/25 (56,0)	4/10 (40,0)	0/2 (0)	1/2 (50,0)	0/2 (0)	35/49 (77,8)
Саркоидоподобная реакция	1/1 (100)	-	-	-	-	-	1/1 (100)
Реактивная гиперплазия	0/1 (0)	-	0/1 (0)	0/1 (0)	-	-	0/2 (0)
Загрудинный зоб	0/1 (0)	0/1 (0)	-	-	-	-	0/1 (0)
Туберкулез ВГЛУ*:							
<i>Цитоморфология</i>	3/6 (50)		2/3 (66,7)	0/2 (0)		1/1 (100)	5/9 (55,6)
<i>Люминесцентный метод</i>	1/6 (16,7)		1/3 (33,3)	0/2 (0)		1/1 (100)	1/9 (11,1)
<i>Микроскопия по Циль-Нильсен</i>	0/6 (0)		1/3 (33,3)	0/2 (0)		1/1 (100)	1/9 (11,1)
<i>ПЦР ДНК МБТ</i>	1/6 (16,7)		1/3 (33,3)	0/2 (0)		1/1 (100)	2/9 (22,2)
<i>Среда LY</i>	1/6 (16,7)		1/3 (33,3)	0/2 (0)		1/1 (100)	2/9 (22,2)
<i>Среда BACTEC</i>	1/6 (16,7)		1/3 (33,3)	0/2 (0)		1/1 (100)	2/9 (22,2)
<i>Любым методом</i>	3/6 (50)		2/3 (66,7)	0/2 (0)		1/1 (100)	5/9 (55,6)
Суммарно	35/54 (64,8)	14/26 (53,8)	6/14 (42,9)	0/5 (0)	1/2 (50)	1/3 (33,3)	41/62 (66,1)

\*При применении ЭББ в двух случаях из трех эндоскопически обнаружены признаки бронхонодулярного свища

Среди пациентов с неопластическими и лимфопролиферативными заболеваниями (Таблица 10) общая информативность бронхобиопсий оказалась невысокой, и составила 33,3% и 25% соответственно.

Неопластические состояния были представлены тремя пациентами с метастазами рака молочной железы, тела матки и adenокарциномы. Ни одна из нозологий, кроме adenокарциномы, не была подтверждена по результатам бронхобиопсий. В последнем же случае эффективной оказалась методика рТИП.

Среди пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями во всех четырех случаях был установлен окончательный диагноз лимфомы Ходжкина. При этом ни БАЛ, ни ТББЛ, ни ЭББ не смогли обеспечить верификацию диагноза ни в одном из случаев применения методик, в то время как выполненная одному пациенту методика рТИП обеспечила верификацию диагноза.

В ходе анализа данных была проведена сравнительная оценка общей информативности бронхобиопсий в диагностике изолированной adenопатии средостения в разных нозологических группах (Таблица 11).

Как видно из Таблицы 11, частота верификации диагноза по результатам исследования жидкости БАЛ была достоверно более высокой среди доброкачественных заболеваний в сравнении с лимфогранулематозом (64,8% и 0%, соответственно,  $p<0,05$ ). Также отмечена тенденция к более высокой общей информативности бронхобиопсий (66,1% и 25%,  $p=0,098$ ), а также эффективности ТББЛ при верификации доброкачественных заболеваний в сравнении с лимфомами (53,8% и 0%,  $p=0,078$ ), однако выявленные различия не достигли статистической значимости.

Таблица 10 – Структура неопластических и лимфопролиферативных заболеваний и состояний, верифицированных у пациентов с изолированной аденопатией средостения с отображением результативности различных вариантов бронхобиопсий

Группа нозологий	Частота верификации по данным бронхобиопсий						
	БАЛ n/N (%)	ТББЛ n/N (%)	ЭББ n/N (%)	кТИП n/N (%)	рТИП n/N (%)	ЭБКБ n/N (%)	Итог n/N (%)
Злокачественные опухоли внелегочной локализации (N = 3)							
РМЖ	0/1 (0)	NA	-	NA	-	NA	0/1 (0)
Рак тела матки	-		0/1 (0)		-		0/1 (0)
Метастатическая аденокарцинома	1/1 (100)		-		1/1 (100)		1/1 (100)
Суммарно	1/2 (50)		0/1 (0)		1/1 (100)		1/3 (33,3)
Лимфопролиферативные заболевания (N = 4)							
Лимфогранулематоз	0/4 (0)	0/3 (0)	0/1 (0)	NA	1/1 (100)	NA	1/4 (25)

NA – вариант бронхобиопсии не выполнялся ни одному пациенту

Таблица 11 – Структура окончательных диагнозов по основным нозологическим группам, верифицированных с помощью бронхобиопсий у пациентов с изолированной аденопатией средостения с отражением диагностической информативности отдельных модальностей

Группа нозологий	Частота верификации по данным бронхобиопсий						
	БАЛ n/N (%)	ТББЛ n/N (%)	ЭББ n/N (%)	кТИП n/N (%)	рТИП n/N (%)	ЭБКБ n/N (%)	Итог n/N (%)
Доброкачественные	35/54 (64,8)	14/26 (53,8)	6/14 (42,9)	0/5 (0)	1/2 (50)	1/3 (33,3)	41/62 (66,1)
ЗНО внелегочной локализации	1/2 (50)	NA	0/1 (0)	NA	1/1 (100)	NA	1/3 (33,3)
Лимфогранулематоз	0/4 (0)	0/3 (0)	0/1 (0)	NA	1/1 (100)	NA	1/4 (25)
p*	0,043	0,078	0,159	NA	0,387	NA	0,098

\* значение p вычислено для пары сравнения нозологических групп «добропачественные – лимфома»

Особый интерес представляла оценка эффективности различных комбинаций бронхобиопсий в диагностике определенных нозологий. В связи с тем, что у подавляющего числа пациентов в данной группе окончательным диагнозом являлся саркоидоз, нами была проанализирована эффективность ряда комбинаций бронхобиопсий в сравнении с некоторыми их моновариантами при этой нозологии. Результаты анализа отображены на Рисунке 27.

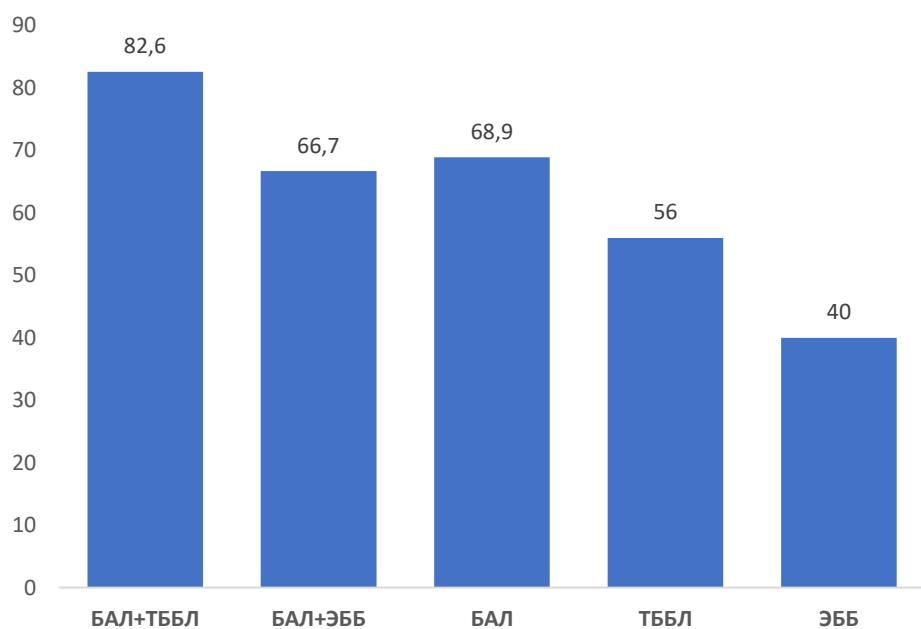


Рисунок 27 – Суммарная диагностическая эффективность комбинаций бронхобиопсий в сравнении с моновариантами у пациентов с изолированной аденопатией средостения при саркоидозе ВГЛУ

Как видно из Рисунка 27, совместное применение БАЛ и ТББЛ обеспечивало относительный прирост информативности ТББЛ в 1,48 раза до значений в 82,6%, в то время как комбинация БАЛ и ЭББ увеличивала диагностический выход ЭББ в 2,07 раза, позволяя достигнуть информативности в 66,7%.

Результаты оценки достоверности различий в информативности проанализированных комбинаций и моновариантов бронхобиопсий при саркоидозе ВГЛУ представлены в Таблице 12.

Как следует из Таблицы 12, применение БАЛ в комбинации с ТББЛ достоверно повышало информативность эндоскопической верификации диагноза в сравнении с моновариантами применения ТББЛ и ЭББ у пациентов с саркоидозом ВГЛУ (для обоих сравнений  $p < 0,05$ ).

Таблица 12 – Результаты попарного сравнения информативности различных вариантов бронхобиопсий и их комбинаций у пациентов с саркоидозом ВГЛУ

	БАЛ+ТББЛ	БАЛ+ЭББ	БАЛ	ТББЛ	ЭББ
БАЛ+ТББЛ	NA				
БАЛ+ЭББ	0,327	NA			
БАЛ	0,226	0,896	NA		
ТББЛ	<b>0,047</b>	0,578	0,281	NA	
ЭББ	<b>0,015</b>	0,246	0,086	0,393	NA

Все значения  $p$  приведены с поправкой на множественность сравнений

Учитывая высокую частоту применения БАЛ как средства цитологической верификации у пациентов с изолированной аденопатией средостения, интерес представляла оценка чувствительности и специфичности доли лимфоцитов в цитограмме жидкости БАЛ у пациентов с саркоидозом ВГЛУ.

В качестве градаций уровня лимфоцитов использовались следующие отсечные значения:

Лимфоциты в цитограмме

жБАЛ, %	Вероятность саркоидоза
<10	Отсутствует
10-19	Низкая
20-39	Средняя
>39	Высокая

Результаты анализа данных, выполненного с построением ROC-кривой, приведены в Таблице 13 и Рисунке 28. Как следует из Таблицы 13, предложенная градация значений уровня лимфоцитов в жидкости БАЛ при подсчете цитограммы обладает высокой чувствительностью (95,3% случаев саркоидоза были выявлены с помощью предложенного диагностического теста). Вместе с тем, предложенный тест по результатам ROC-анализа имеет низкую специфичность (38,5%), при этом площадь под вычисленной ROC-кривой, отражающей применимость предложенного диагностического теста, составляет 0,808, что свидетельствует о применимости данной градации в клинической практике. Общая точность уровня лимфоцитов в цитограмме БАЛ составила 82,1%, что также свидетельствует о применимости данного теста в практике.

Таблица 13 – Результаты оценки чувствительности и специфичности доли лимфоцитов в жидкости БАЛ у пациентов с саркоидозом ВГЛУ

Параметр	Значение
Объем выборки	56
Детекция случаев	46
Общая точность	82,1
Чувствительность	95,3
Специфичность	38,5
Пропущено положительных случаев	2
Пропущено отрицательных случаев	8
Площадь под ROC-кривой (модель)	0,808
Площадь под ROC-кривой (первичная)	0,776

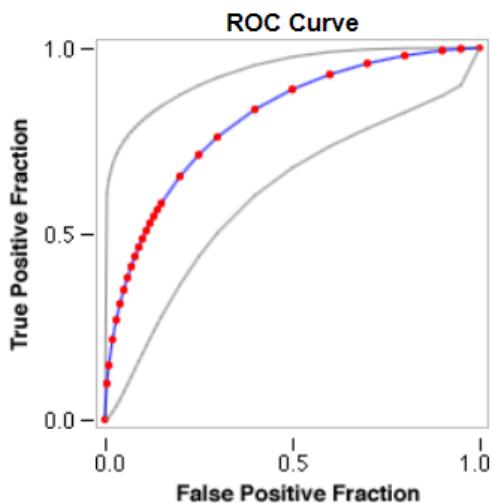


Рисунок 28 – ROC-кривая отношения истинно-положительных тестов (вертикальная ось) и ложноположительных тестов (горизонтальная ось) уровня лимфоцитов в жидкости БАЛ у пациентов с саркоидозом ВГЛУ

Как видно из ROC-кривой, применение уровня лимфоцитов с отсечным значением выше 20% позволяет обеспечивать достоверное выявление 65% случаев саркоидоза, при шансах ложноположительного теста в 20%.

### 3.2.3 Сравнительная эффективность эндобронхиальной ультрасонографии и различных вариантов бронхобиопсий в диагностике изолированной adenопатии средостения

Был выполнен сравнительный анализ диагностической значимости эндосонографии средостения, выполненной различными доступами, и различных вариантов бронхобиопсий у пациентов с изолированной adenопатией средостения. С целью обеспечения максимальной сопоставимости анализируемых групп, из общего объема пациентов были отобраны лишь те, которым были одновременно выполнены как ЭБУС/ЭУС-б, так и классические бронхобиопсии. Тем самым была достигнута полная сопоставимость анализируемых выборок, так как одни и те же пациенты выступали как экспериментальной группой, так и группой контроля.

Из 363 пациентов удалось сформировать выборку объемом в 71 пациент, которым в один и тот же день была выполнена как эндобронхиальная ультрасонография с пункцией средостения разными доступами, так и диагностическая бронхоскопия с разными вариантами/комбинациями бронхобиопсий.

Средний возраст пациентов в анализируемой выборке составил  $43,7 \pm 13,9$  года, с небольшим преобладанием женщин (56,3% выборки). Среднее значение длительности выявленной adenопатии средостения превышало 8 месяцев ( $34,2 \pm 21,5$  недель). Протяженность бронхологического исследования составляла  $12,3 \pm 5,4$  минут, в то время как длительность эндосонографии с пункцией составляла в среднем  $11,3 \pm 5,6$  минут, без достоверных различий между группами. Средний размер целевых лимфатических узлов колебался в пределах 20-25 мм.

В большинстве случаев (73%) бронхоскопия и эндосонография выполнялись амбулаторно, с примерно равным распределением исследований в условиях местной анестезии (45%) и седации/наркоза (55%). В качестве доступа при эндобронхиальной ультрасонографии с сопоставимой частотой применялись чреспищеводная пункция при ЭУС-б (48% пациентов) и трансбронхиальная пункция при ЭБУС (52 % пациентов).

Распределение выполненных вариантов классических бронхобиопсий, а также пункций под контролем эндосонографии приведено на Рисунке 29.

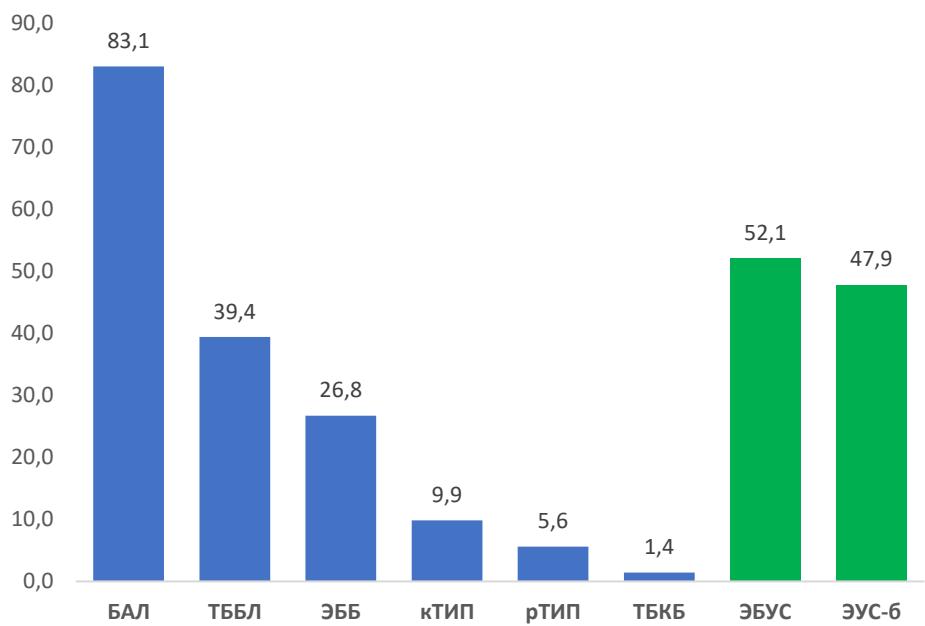


Рисунок 29 – Частота применения различных вариантов бронхобиопсий у пациентов с изолированнойadenопатией средостения при одновременном использовании бронхоскопии и эндосонографии

Как видно из диаграммы, наиболее частым вариантом бронхобиопсий по-прежнему оставался диагностический БАЛ (83,1% выборки), с вдвое меньшей частотой (39,4%) применялась методика ТББЛ, и в 26,8% случаев применялась методика ЭББ.

Данные об информативности различных методик бронхобиопсий в сравнении с таковой при эндобронхиальной ультрасонографии приведены на Рисунке 30. Итоговая эффективность эндосонографии оказалась достоверно выше таковой для любого из вариантов бронхобиопсий, за исключением рТИП, которая обеспечивала сопоставимую информативность ( $p=0,854$  при сравнении рТИП и итоговой информативности биопсий под контролем Э(б)УС).

Наглядно результаты сравнения общей диагностической эффективности эндосонографии и бронхоскопии при изолированной adenопатии средостения представлены на Рисунке 31.

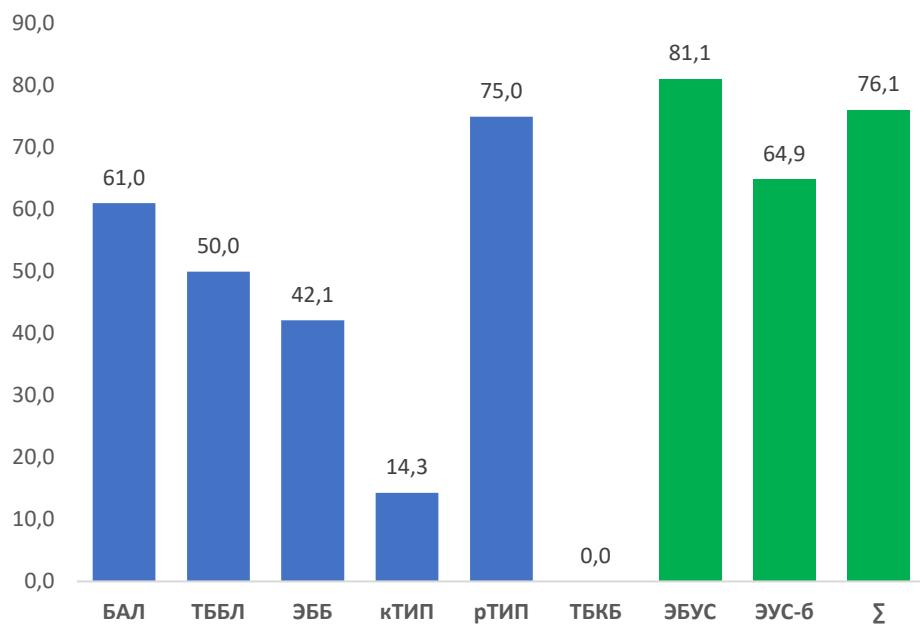
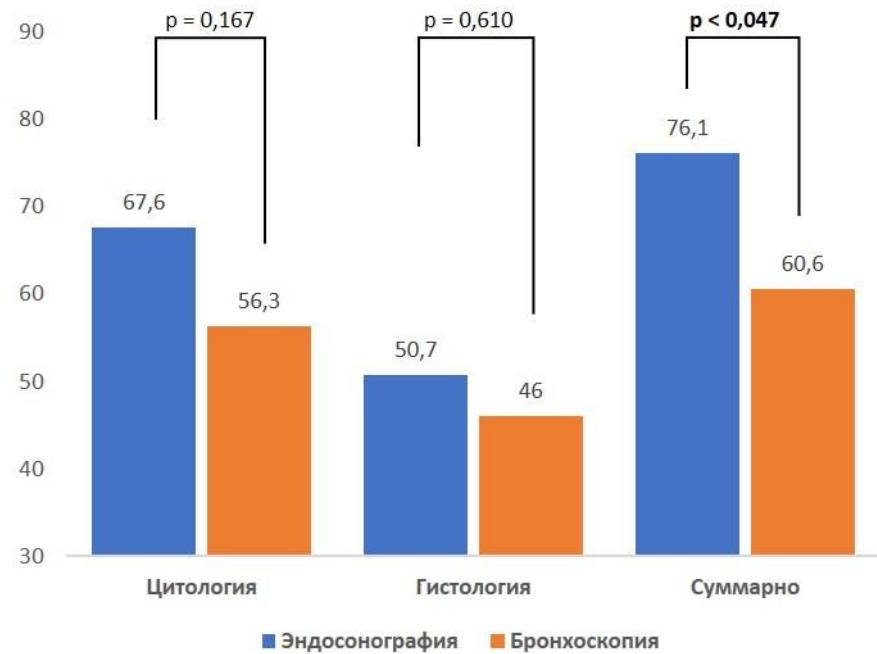


Рисунок 30 – Сравнительная оценка общей информативности классических бронхобиопсий и эндосонографии в диагностике изолированной аденопатии средостения



Все значения  $p$  приведены с поправкой на множественность сравнений

Рисунок 31 – Сравнительная оценка информативности классических бронхобиопсий и эндосонографии в диагностике изолированной аденопатии средостения по данным цитологического и морфологического исследования

Как видно из Рисунка 31, суммарная диагностическая эффективность эндосонографии у пациентов с изолированной аденопатией средостения достоверно выше, чем при выполнении классических бронхобиопсий ( $p < 0,05$ ). В то же время достоверных

отличий в эффективности цитологической и морфологической верификации при их раздельном анализе отмечено не было ( $p>0,05$ ).

Особый интерес представляло сравнение эффективности эндосонографии и бронхоскопии при саркоидозе ВГЛУ, в том числе и в отношении комбинаций бронхобиопсий. Результаты анализа представлены на Рисунке 32.

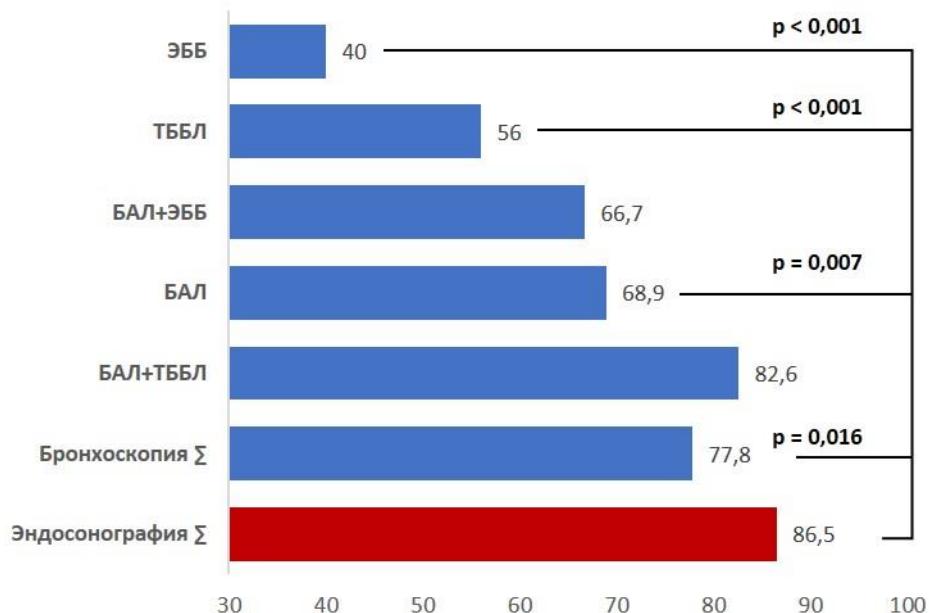


Рисунок 32 Общая информативность эндосонографии, а также ряда вариантов и комбинаций бронхобиопсий у пациентов с саркоидозом ВГЛУ

Как видно из Рисунка 32, эффективность эндосонографии в диагностике саркоидоза ВГЛУ была достоверно выше, чем эффективность ЭББ, ТББЛ и БАЛ, применяемых в отдельности, и общей результативности бронхобиопсий ( $p<0,05$  для всех пар сравнений). В то же время, информативность ряда комбинаций бронхобиопсий (БАЛ+ЭББ, БАЛ+ТББЛ) не показала достоверных различий с эндосонографией ( $p>0,05$  для всех пар сравнений).

### 3.3. Анамнестические, клинико-функциональные и рентгенологические характеристики пациентов с adenопатией средостения в сочетании с легочной диссеминацией

Сочетание диссеминации в паренхиме легкого и adenопатии 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.

Частота назначения терапии до момента верификации в данной группе составила 20,7% (80 пациентов). При этом, системные кортикостероиды были назначены 35 пациентам (43,8%) в дозе от 5 до 100 мг в пересчете на преднизолон, а длительность терапии колебалась в широких пределах от одной недели до 12 месяцев. Курс антибактериальной терапии был назначен 44 (55%) пациентам, преимущественно бета-лактамами, а длительность терапии составляла от пяти дней до одного месяца. Частота назначения противотуберкулезной терапии составила 18,8% (15 пациентов), у 11 пациентов назначались препараты первого ряда, а длительность терапии составляла от одного до 12 месяцев.

Попытки верификации генеза adenопатии средостения в сочетании с диссеминацией в легких предпринимались у 210 из 386 пациентов (54,4% от анализируемой выборки). При этом у 152 из 210 пациентов (72,4%) при бронхоскопии не было выполнено никаких видов биопсий. Структура и частота использованных биопсийных методик среди оставшихся 58 пациентов приведена на Рисунке 33.

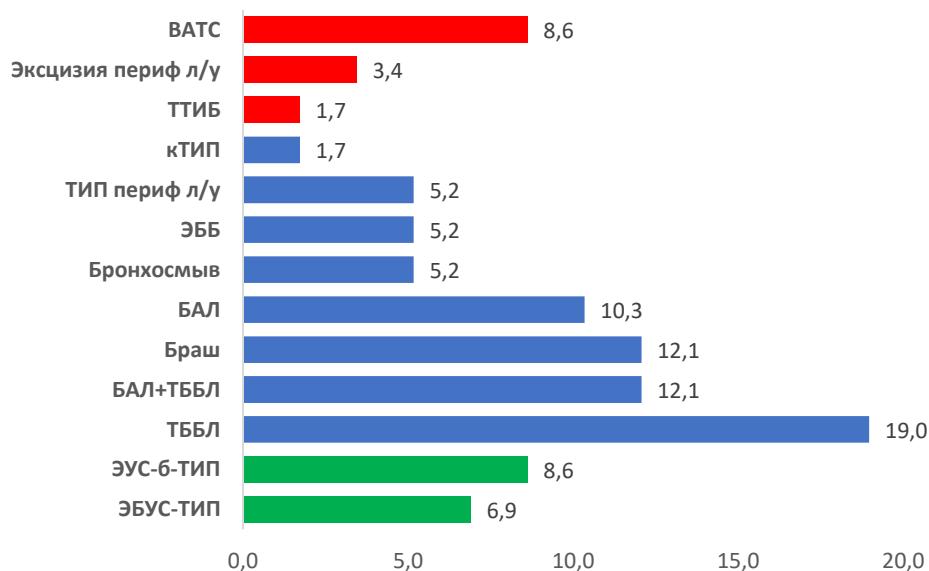


Рисунок 33 – Структура и частота использованных первоначальных биопсийных методик среди пациентов с adenопатией средостения в сочетании с легочной диссеминацией

Как видно из Рисунка 33, наиболее широко применяемым методом верификации диагноза при сочетанной аденопатии средостения и легочной диссеминации являлась биопсия средостения, примененная в 44,4% случаев. На втором месте по частоте (41,4%) располагалось выполнение БАЛ и ТББЛ как совместно, так и по отдельности. К хирургическим методам верификации диагноза (в первую очередь ВАТС-резекция) до обращения в ЦНИИТ прибегали у 13,7% пациентов данной группы.

При оценке сопутствующих заболеваний и состояний пациентов нами было выявлено, что они имели место у 124 из 386 пациентов (32,1% анализируемой выборки). Подробная структура и соотношение коморбидной патологии представлена на Рисунке 34.

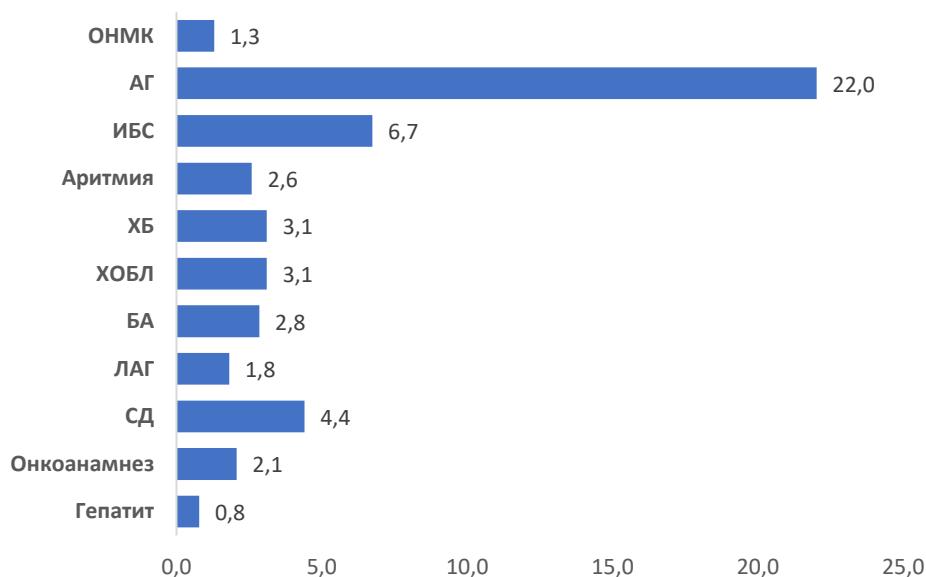


Рисунок 34 – Структура выявленных коморбидностей у пациентов с сочетанием аденопатии средостения и легочной диссеминации

Как видно из Рисунка 34, среди пациентов этой группы, как и у пациентов с изолированной аденопатией средостения, наиболее часто в качестве сопутствующей патологии отмечались нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, с явным доминированием артериальной гипертензии (22% анализируемой выборки). Аденопатия средостения в сочетании с легочной диссеминацией сопровождалась различными изменениями со стороны респираторной системы в 2,8 – 3,1% случаев. Одновременно, отягощенный онкоанамнез у пациентов анализируемой группы имел место лишь в 2,1% случаев.

Доля курильщиков в исследуемой нами выборке составила 17,1%, из них частота активных курильщиков достигала 8,3%. Индекс курения варьировал от 1 до 45 пачко-лет, среднее значение индекса равнялось  $12,3 \pm 11,5$  пачко-лет.

Результаты оценки клинических проявлений у пациентов данной группы также демонстрировали стертость клинической симптоматики. У 126 человек (32,6% выборки) жалобы отсутствовали. В 143 случаях (37%) имели место жалобы на одышку разной степени выраженности, однако лишь у 45 пациентов (11,6%) тяжесть одышки превышала 1 балл по шкале MMRC. Жалобы на слабость, непродуктивный кашель и снижение веса отмечались в 38%, 39% и 7% случаев, соответственно. Отметим, что у 66 пациентов (17,1% выборки) имел место синдром Лефгрена, дополнительно проявляющийся лихорадкой и узловатой эритемой голеней. У трех пациентов отмечены жалобы на периодическое кронохарканье.

В результате исследования показателей вентиляционной функции легких пациентов данной группы, нами не было выявлено значимых отклонений от нормы. Средние значения показателей спирометрии и составили 96,4%, 99,6% и 89,4% для ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, соответственно. Доля пациентов с обструктивными нарушениями умеренной и средней степени тяжести (значение ОФВ1 < 70% д. в.) составила 21 из 386 случаев, или 5,4% анализируемой выборки.

Всем пациентам в рамках обследования в ЦНИИТ была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК). В подавляющем большинстве случаев (369/386, или 95,6%) исследование выполнялось без контрастного усиления. У 8 пациентов (2,1%) было выполнено сочетанное ПЭТ-КТ исследование средостения с оценкой метаболической активности лимфатических узлов, по результатам которой накопление меченой флюородезоксиглюкозы зарегистрировано 6/8 случаев (среднее значение SUV составило  $10,2 \pm 5,7$  единиц), и свидетельствовало о высокой метаболической активности процесса. Существенная часть пациентов с выполненным ПЭТ-КТ исследованием (3/8, или 37,5%) имели отягощенный онкоанамнез, при этом первоначальным диагнозом у них служил заподозренный рецидив онкологического заболевания.

Размер лимфатических узлов у обследованных нами пациентов с adenопатией средостения в сочетании с легочной диссеминацией по данным КТ ОГК колебался в пределах от 9 до 62 мм, достигая в среднем  $20,4 \pm 5,1$  мм для измерений по малой оси лимфатического узла и  $26,0 \pm 7,6$  мм по большой оси, соответственно.

У большинства (97,9%) пациентов выявленная adenопатия средостения имела распространенный характер с поражением всех групп лимфатических узлов, и лишь у 8 пациентов (2,1%) имело место поражение отдельных групп лимфатических узлов, преимущественно в области корней легких (группы 11-12R, 11-12L). Примечательно, что

при локальной adenопатии средостения случаев отягощенного онкоанамнеза отмечено не было.

Анализируя характер диссеминации в паренхиме легкого у пациентов с adenопатией средостения, мы определили, что в подавляющем числе случаев она носила перилимфатический характер (358/386 пациентов, или 92,7%). На втором месте по частоте располагался случайный тип диссеминации (3,6%), на третьем месте – милиарный тип (1,6%).

Нами был проведен анализ структуры диагнозов, установленных пациентам на разных этапах обследования, результаты которого отражены на Рисунке 35.



Рисунок 35 – Структура установленных пациентам первоначальных, предварительных и окончательных диагнозов у пациентов с adenопатией средостения в сочетании с легочной диссеминацией

Как видно из Рисунка 35, у 156 пациентов до момента обращения в клинику ФГБНУ ЦНИИТ первоначально был установлен диагноз саркоидоза (40,4% анализируемой выборки), вторым по частоте являлся диагноз adenопатии средостения неясного генеза (18,9%), на третьем месте среди первоначальных диагнозов располагалось сочетание adenопатии средостения и диссеминации неясного генеза (10,6% в данной группе пациентов).

Также из Рисунка 35 видно, что после выполнения обследования в ФГБНУ ЦНИИТ, на основании анализа полученных данных анамнеза, клинико-функциональных и лучевых методов исследований до момента выполнения пункции под контролем эндобронхиальной ультрасонографии, половине пациентов (51% данной группы) предварительный диагноз установлен не был, и формулировался как сочетанная adenопатия средостения и легочная диссеминация. Вместе с тем, у 46,4% пациентов был заподозрен саркоидоз ВГЛУ и легких.

Альтернативные диагнозы (туберкулез, васкулит или гиперчувствительный пневмонит) составляли 2,6% анализируемой выборки.

В структуре окончательно установленных диагнозов при сочетанной легочной диссеминации и adenопатии средостения, преобладали доброкачественные заболевания и состояния (97,6% анализируемой выборки), на втором месте с частотой 1,6% располагались лимфопролиферативные заболевания, злокачественное поражение было выявлено лишь у 3 пациентов (0,8% выборки).

**3.4 Эффективность различных вариантов эндоскопических биопсий у пациентов с adenопатией средостения в сочетании с легочной диссеминацией**

**3.4.1 Эффективность эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике adenопатии средостения в сочетании с легочной диссеминацией**

Эндобронхиальная ультрасонография трансбронхиальным (ЭБУС-ТИП) либо чреспищеводным (ЭУС-б-ТИП) доступом была выполнена у 386 пациентов с adenопатией средостения в сочетании с легочной диссеминацией. У 10 пациентов по тем или иным причинам процедура не сопровождалась выполнением биопсии средостения, во всех остальных 376 случаях была выполнена хотя бы одна серия биопсий.

Большинство биопсий (81%) были выполнены в рамках процедуры ЭУС-б, трансбронхиальный (ЭБУС) доступ использовался лишь в 19% случаев.

Протяженность диагностического исследования колебалась в диапазоне от 2 до 35 минут, и в среднем составила  $13,8 \pm 5,8$  и  $8,4 \pm 3,3$  минут для ЭБУС и ЭУС-б процедур, соответственно ( $p < 0,05$ ). Число серий игловых биопсий средостения колебалось от 1 до 6, медиана значений достигала 3 серий на процедуру. Среднее значение числа серий пункции при ЭБУС и ЭУС-б составило  $3,4 \pm 0,9$  и  $3,1 \pm 0,9$  ( $p > 0,05$ ).

В большинстве (63,6%) случаев биопсии средостения под контролем эндобронхиальной ультрасонографии выполнялись пациентам амбулаторно, в условиях местной анестезии (60%), с преимущественно трансоральной интубацией без применения искусственных дыхательных путей. В подгруппе ЭБУС-ТИП превалировало выполнение исследования в условиях наркоза (92%) с применением интубации ригидным бронхоскопом в 79% случаев.

Для верификации диагноза у пациентов с сочетанной с легочной диссеминацией adenопатии средостения в основном использовались иглы размерности 22G (60% случаев).

В целом, иглы цитологического типа применялись достоверно чаще гистологических (74,2% и 25,8%, соответственно).

В подгруппе ЭБУС-ТИП в 9 случаях (12,5%) игловая биопсия средостения дополнялась криобиопсией с помощью криозонда Erbe 1,1 мм (ЭБУС-ТБКБ) с получением гистологического материала. Пригодные для морфологического исследования биоптаты при ЭБУС-ТБКБ были получены у 7 (78%) пациентов, информативность биопсий по данным морфологии составила 7/9 (78%), во всех случаях был верифицирован саркоидоз.

Чаще всего у пациентов данной группы выполнялась биопсия бифуркационной группы лимфатических узлов (354/376, или 94,1%). Более подробно структура распределения целевых зон для биопсии средостения отображена на Рисунке 36.

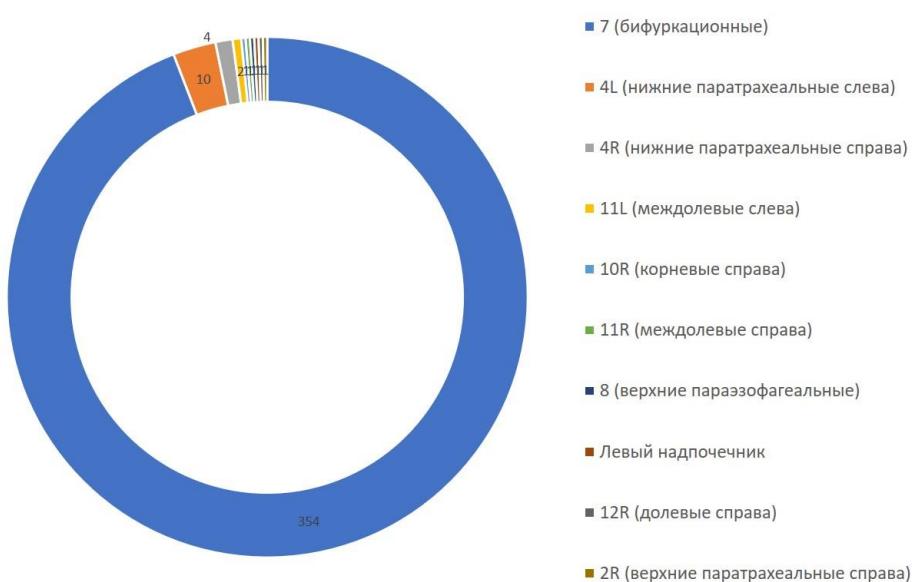


Рисунок 36 – Распределение целевых зон для биопсии средостения у пациентов с сочетанием adenопатии средостения и легочной диссеминации

Рисунок 36 свидетельствует о безусловном доминировании бифуркационной группы лимфоузлов как области для выполнения биопсии у пациентов с сочетанием легочной диссеминации и adenопатии средостения (более 94% случаев), правая и левая нижняя паратрахеальная группы лимфоузлов составляли 1,1% и 2,7% выборки, соответственно. Биопсии из остальных групп лимфоузлов средостения выполнялись исключительно редко, суммарно составляя лишь 2,1% выборки.

При использовании чреспищеводного доступа зона биопсии была сосредоточена в области бифуркации (96,1% случаев), одновременно при трансбронхиальном доступе

биfurкационные лимфатические узлы составляли 86% целевых зон, а у 5 пациентов (6,9% от группы ЭБУС-ТИП) целью служили лимфатические узлы корней легких, с сопоставимой частотой выполнялись биопсии нижней паратрахеальной группы справа (4R, 5,6%). В целом, у 368 из 376 пациентов биопсии пришлись на три группы лимфоузлов средостения, а именно 7, 4R и 4L группы, что составило 97,9% анализируемой выборки.

В рамках анализа данных была оценена эффективность биопсий под контролем эндосонографии у пациентов с сочетанием adenопатии средостения и легочной диссеминацией в зависимости от примененной методики (ЭБУС-ТИП в сравнении с ЭУС-б-ТИП), а также характера полученного материала (цитологический-гистологический-суммарно). Верифицировать диагноз по данным цитоморфологического исследования пунктов лимфатического узла в данной группе удалось у 305 пациентов из 376, тем самым обеспечив общую диагностическую эффективность малоинвазивной верификации, равную 81,1%. Более подробно сведения об информативности эндосонографии у пациентов анализируемой группы представлены в Рисунке 37.

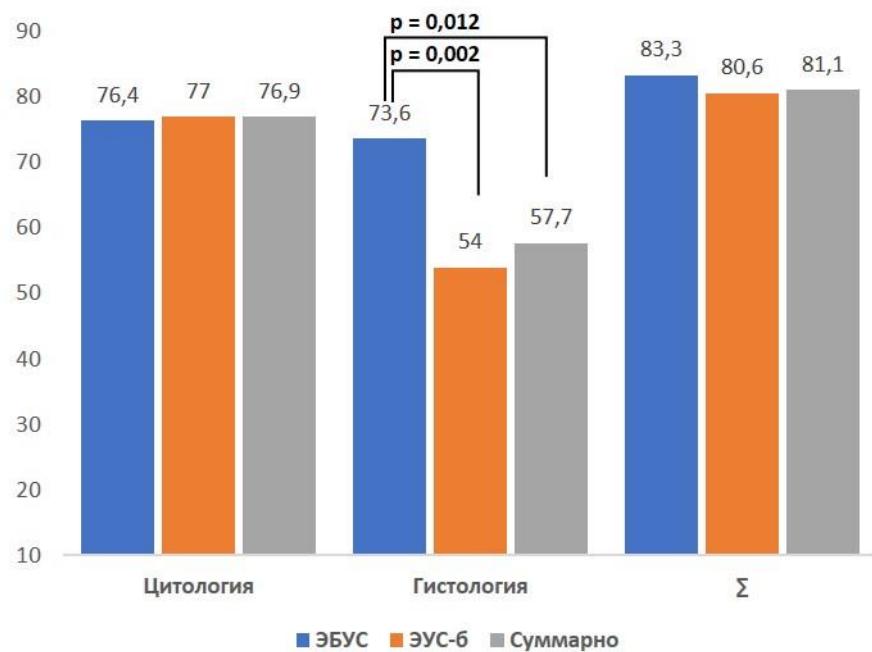


Рисунок 37 – Информативность эндобронхиальной ультрасонографии у пациентов с сочетанием adenопатии средостения и легочной диссеминации в зависимости от характера получаемого материала

Как следует из Рисунка 37, информативность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии разными доступами у пациентов с сочетанием adenопатии средостения и легочной диссеминации варьирует в пределах 76-77% по данным цитологического, и 54-74% по данным морфологического исследования биоптатов

средостения. При этом не обнаружено достоверных различий в отношении частоты верификации диагноза по данным цитологического исследования пунктов между группами ЭБУС, ЭУС-б и суммарно. Вместе с тем, отмечено достоверно большая значимость морфологического исследования пункта лимфоузлов при выполнении ЭБУС в сравнении с группой ЭУС-б и общей анализируемой группой пациентов ( $p<0,05$  для обеих пар сравнений).

Также из Рисунка 37 следует, что основной вклад в диагностику adenопатий по-прежнему вносит цитологическое исследование пункта. Относительный прирост информативности биопсий за счет морфологии для методик ЭБУС-ТИП, ЭУС-б-ТИП и суммарно составил 9%, 5% и 5,4% соответственно. В то же время, результаты цитологического исследования пункта обеспечивали относительный прирост эффективности биопсий для методик ЭБУС, ЭУС-б и в целом на 13%, 49,3% и 40,6% соответственно.

Как показало цитоморфологическое исследование полученных биоптатов, в структуре верифицированных диагнозов при сочетанной с adenопатией средостения легочной диссеминацией в подавляющем числе случаев устанавливались доброкачественные заболевания (97,6%), в первую очередь саркоидоз ВГЛУ и легких (341/376 пациентов, что соответствует 91% выборки).

Более подробное распределение окончательных диагнозов среди доброкачественных заболеваний и состояний при сочетании adenопатии средостения и легочной диссеминации приведено в Таблице 14, из которой следует, что пункция средостения с помощью конвексного эхобронхоскопа позволяет верифицировать диагноз саркоидоза ВГЛУ и легких, а также саркоидоподобной реакции с высокой эффективностью (82-88%) как для трансбронхиального, так и для чреспищеводного доступа. Информативность же биопсий средостения под контролем эндосонографии в диагностике гиперсенситивного пневмонита и реактивной adenопатии оказалась существенно ниже, и колебалась в пределах 50-60%. Вместе с тем, не было обнаружено достоверных различий в эффективности биопсий под контролем ЭБУС и ЭУС-б ни для одной из анализируемых нозологий данной группы.

Достоверно оценить эффективность биопсии средостения в диагностике туберкулеза оказалось затруднительно в связи с единичным характером наблюдений, носящим описательный характер.

Таблица 14 – Структура верифицированных нозологий среди доброкачественных заболеваний и состояний при сочетании adenопатии средостения с легочной диссеминацией с отображением результативности ЭБУС/ЭУС-б

Группа нозологий	Частота верификации при ЭБУС/ЭУС-б		
	ЭБУС-ТИП n/N (%)	ЭУС-б-ТИП n/N (%)	Суммарно n/N (%)
<b>Доброкачественные заболевания и состояния (N = 367)</b>			
Саркоидоз ВГЛУ и легких	50/57 (87,7)	232/284 (81,7)	282/341 (82,7)
Гиперсенситивный пневмонит	2/3 (66,7)	2/4 (50)	4/7 (57,1)
Саркоидоподобная реакция	4/4 (100)	1/2 (50)	5/6 (83,3)
Реактивная гиперплазия	0/1 (0)	3/4 (75)	3/5 (60)
Васкулит	1/3 (33,3)	1/1 (100)	2/4 (50)
АБЛА	0/1	NA	0/1 (0)
Бартонеллез	1/1 (100)	NA	1/1 (100)
Облитерирующий бронхиолит	1/1 (100)	NA	1/1 (100)
Туберкулез ВГЛУ:			
<i>Цитоморфология</i>		1/1 (100)	1/1 (100)
<i>Люминесценция</i>		0/1 (0)	0/1 (0)
<i>Циль-Нильсен</i>	NA	1/1 (100)	1/1 (100)
<i>ПЦР ДНК МБТ</i>		0/1 (0)	0/1 (0)
<i>Среда LY</i>		1/1 (100)	1/1 (100)
<i>Среда BACTEC</i>		1/1 (1)	1/1 (1)
<i>Любым методом</i>		1/1 (100)	1/1 (100)
Суммарно	59/71 (83,1)	240/296 (81,1)	299/367 (81,5)

Подробная нозологическая структура неопластических, а также лимфопролиферативных заболеваний и состояний, верифицированных с помощью эндобронхиальной ультрасонографии у пациентов анализируемой группы, приведена в Таблице 15.

Таблица 15 – Структура верифицированных неопластических и лимфопролиферативных заболеваний и состояний у пациентов анализируемой группы с отображением результативности ЭБУС/ЭУС-б

Группа нозологий	ЭБУС-ТИП n/N (%)	ЭУС-б-ТИП n/N (%)	Суммарно n/N (%)
Рак легкого (N = 2)			
НМРЛ (Аденокарцинома)	NA	1/1 (100)	1/1 (100)
МРЛ	NA	1/1 (100)	1/1 (100)
Суммарно	NA	2/2 (100)	2/2 (100)
Прочие новообразования легких (N = 1)			
Эпителиоидноклеточная гемангиоэндотелиома	NA	1/1 (100)	1/1 (100)
Лимфопролиферативные заболевания (N = 6)			
Лимфогранулематоз	1/3 (33,3)	3/3 (100)	4/6 (66,7)

Как следует из Таблицы 15, среди пациентов с неопластическими процессами в легком превалировало использование чреспищеводного доступа при выполнении биопсий средостения, при этом диагноз по результатам биопсий был подтвержден во всех случаях. Среди шести пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, представленными в 100% случаев лимфомой Ходжкина, информативность малоинвазивной верификации по данным эндосонографии в среднем составила 66,7%.

В ходе анализа данных была проведена сравнительная оценка общей информативности эндосонографии в малоинвазивной верификации диагноза у пациентов с сочетанной adenопатией средостения и легочной диссеминацией в разных нозологических группах (Таблица 16).

Как следует из Таблицы 16, диагностическая значимость ЭБУС-ТИП в диагностике лимфопролиферативных заболеваний была достоверно ( $p<0,05$ ) ниже таковой для доброкачественных процессов. В то же время, чреспищеводная пункция средостения с помощью эхобронхоскопа обеспечивала высокую (80-100%) информативность верификации диагноза как при доброкачественном, так и при неопластическом и лимфопролиферативном генезе изменений у пациентов анализируемой группы.

Таблица 16 – Структура окончательных диагнозов по основным нозологическим группам, верифицированных у пациентов анализируемой группы под контролем ЭБУС/ЭУС-б

Группа нозологий	ЭБУС-ТИП n (%) N = 75	ЭУС-б-ТИП n (%) N = 262	Суммарно n (%) N = 356
Доброкачественные	59/71 (83,1)	240/296 (81,1)	299/367 (81,5)
Рак легкого	NA	2/2 (100)	2/2 (100)
Прочие новообразования	NA	1/1 (100)	1/1 (100)
Лимфогранулематоз	1/3 (33,3)	3/3 (100)	4/6 (66,7)
p *	0,030	0,629	0,357

\* значение р вычислено для пары сравнения нозологический групп «доброкачественные – лимфома»

### 3.4.2 Эффективность различных вариантов эндоскопических бронхобиопсий в диагностике сочетанной adenопатии средостения и легочной диссеминации

Из 386 пациентов с сочетанием adenопатии средостения и диссеминации в паренхиме легкого, диагностическая бронхоскопия была выполнена 191 пациенту.

Средний возраст пациентов составлял  $39,6 \pm 12,6$  лет, с небольшим преобладанием мужчин (52,4% выборки). Средний срок течения выявленных изменений в легком и средостении составлял один год ( $50,0 \pm 7,9$  недель), а протяженность бронхологического исследования составляла  $13,4 \pm 5,3$  минут. Средний размер целевых лимфатических узлов колебался в пределах 21-25 мм. Характер сочетанной диссеминации в легочной паренхиме по данным КТ ОГК в 91% случаев был представлен перилимфатическим типом, на втором месте по частоте (5,2%) располагался случайный характер диссеминации.

В большинстве случаев (63,4%) бронхоскопия выполнялась амбулаторно, преимущественно (63,9%) в условиях местной анестезии. Под наркозное выполнение диагностической бронхоскопии было отмечено в 33,5% случаев, в то время как седация применялась лишь у 2,6% пациентов анализируемой выборки. В качестве доступа превалировала трансназальная интубация (64,4% пациентов) и тубус ригидного бронхоскопа (30,4% пациентов).

Во всех 191 случаях в ходе бронхоскопии пациентам выполнялся один или несколько вариантов бронхобиопсий, распределение которых по частоте приведено на Рисунке 38.

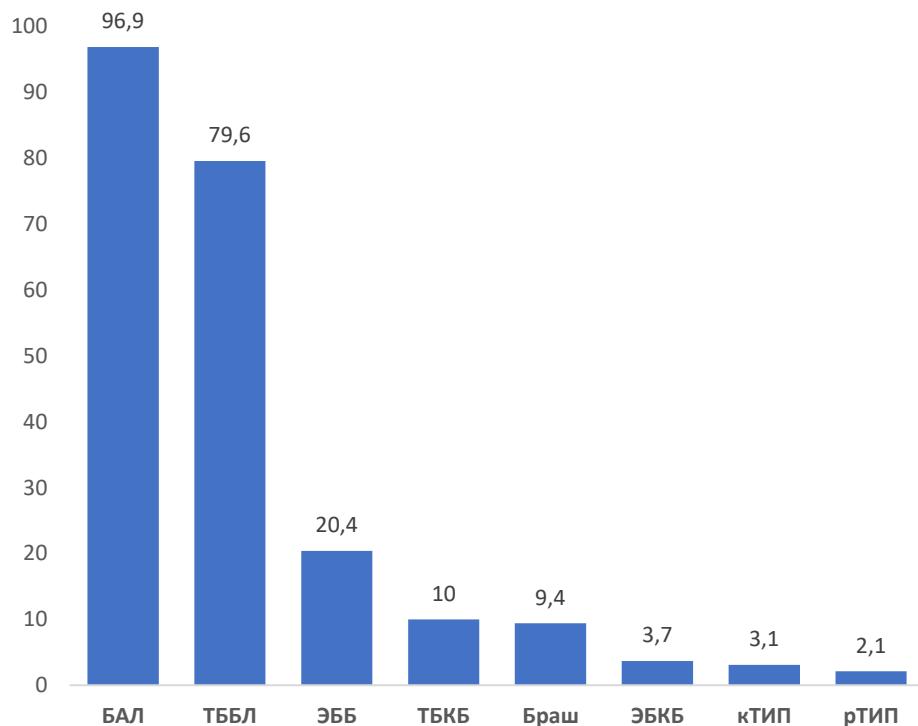


Рисунок 38 – Частота применения различных вариантов бронхобиопсий у пациентов с adenопатией средостения в сочетании с легочной диссеминацией

Как видно из Рисунка 38, наиболее частым вариантом бронхобиопсии являлся БАЛ, выполненный практически всем пациентам анализируемой группы (97% случаев), на втором месте по частоте находилось применение методики ТББЛ (79,6%), на третьем месте с отрывом почти в четыре раза – вариант эндобронхиальной биопсии слизистой (20,4%). В целом, так же, как и при изолированной adenопатии средостения, большая часть из применяемых вариантов биопсий приходилась на триаду «БАЛ-ТББЛ-ЭББ», в то время как криобиопсия и игловые методики значительно уступали им в частоте применения. Число биоптатов (либо серий пункций для методик кТИП и рТИП) колебалось от одного при использовании ТБКБ до 6 для пациентов, которым выполнялась методика ЭББ.

Как правило, в рамках выполнения диагностической бронхоскопии происходило сочетанное применение различных вариантов бронхобиопсий. Частота применения и варианты комбинаций биопсийных методик в рамках одного и того же бронхологического исследования приведены на Рисунке 39.

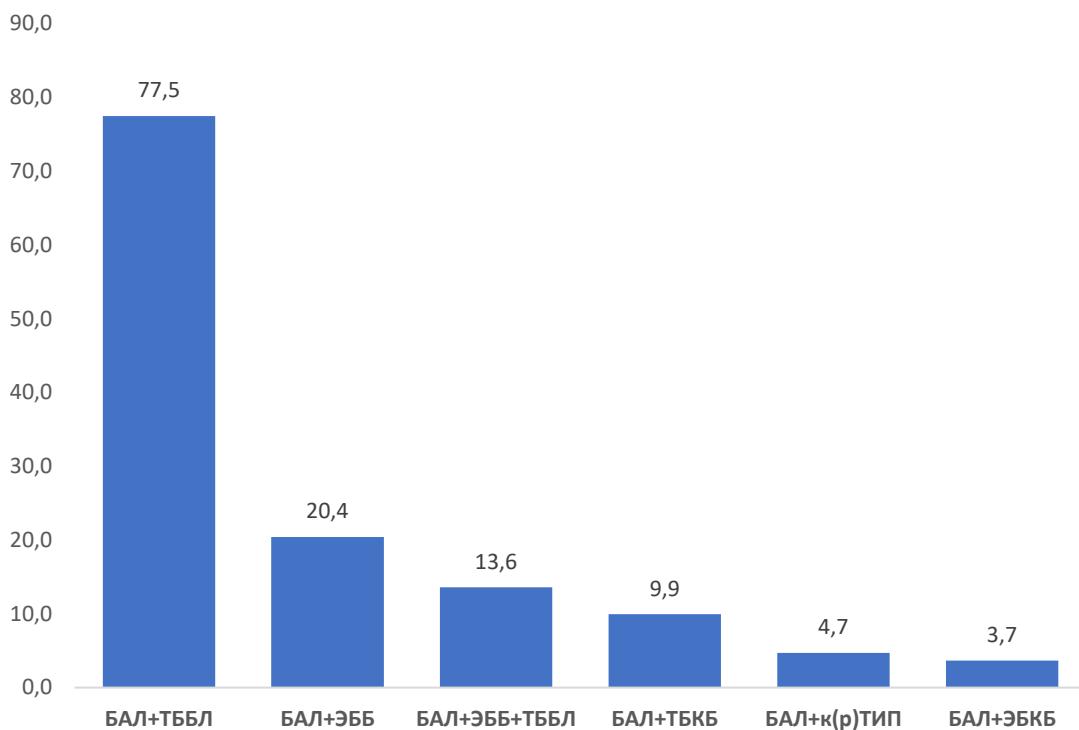


Рисунок 39 – Частота использования основных комбинаций разных модальностей бронхобиопсий у пациентов с аденопатией средостения в сочетании с легочной диссеминацией

Как следует из Рисунка 39, ведущей по частоте комбинацией биопсий являлось сочетание БАЛ и ТББЛ, выполненных в 77,5% случаев. Более чем троекратно меньшая частота применения (20,4%) была отмечена для комбинации БАЛ и ЭББ, а в 13,6% случаев было выявлено применение трех вариантов биопсий – БАЛ, ТББЛ, и ЭББ. Остальные приведенные комбинации были отмечены с меньшей частотой.

Общая частота верификации диагноза по данным диагностической бронхоскопии составила 154 из 191 пациентов, обеспечив диагностическую эффективность, равную 80,6%. Результаты анализа эффективности различных модальностей бронхобиопсий среди пациентов данной группы приведены в Таблице 17.

Как следует из Таблицы 17, применение методик БАЛ, ТББЛ и ТБКБ обеспечивало сопоставимую высокую эффективность (74-77%) малоинвазивной верификации диагноза у пациентов анализируемой группы. Эндобронхиальная щипцовая и криобиопсия обеспечили верификацию диагноза с меньшей частотой – 64% и 43%, соответственно. Информативность классической ТИП цитологическими иглами не превышала трети случаев, в то время как диагностический выход жесткой игловой биопсии с применением

Таблица 17 – Эффективность бронхобиопсий в диагностике adenопатии средостения в сочетании с легочной диссеминацией по данным цитологического и морфологического исследования

Модальность биопсии	N	Частота верификации диагноза			
		Цитология n (%)	Гистология n (%)	P	Суммарно n (%)
БАЛ	185	143 (77,3)	NA	NA	143 (77,3)
ТБЛ	152	83 (54,6)	98 (64,5)	0,079	114 (75)
ЭББ	39	14 (35,9)	23 (59)	0,041	25 (64,1)
ТБКБ	19	NA	14 (73,7)	NA	14 (73,7)
Браш	18	7 (38,9)	NA	NA	7 (38,9)
ЭБКБ	7	NA	3 (42,9)	NA	3 (42,9)
кТИП	6	2 (33,3)	NA	NA	2 (33,3)
рТИП	4	4 (100)	4 (100)	NA	4 (100)
p*					0,622
p**					0,084
p***					0,173

p – значения p приведены для внутригрупповых сравнений

p\*-\*\*\* - значения p приведены для сравнений «БАЛ-ТБЛ», «БАЛ-ЭББ», «ТБЛ-ЭББ», соответственно. Все значения p приведены с поправкой на множественность сравнений гистологического инструментария обеспечил максимально возможную информативность, равную 100%. Вместе с тем, достоверных различий в информативности наиболее широко примененных методик БАЛ, ТБЛ и ЭББ обнаружено не было (для всех пар сравнений значение p было больше 0,05).

В группе из 191 пациента, которым в ходе бронхоскопии выполнялись различные варианты бронхобиопсий, преобладали доброкачественные заболевания (185 пациентов, или 96,9% случаев). Более подробно сведения о структуре окончательных диагнозов пациентов в данной группе отображены на Рисунке 40.

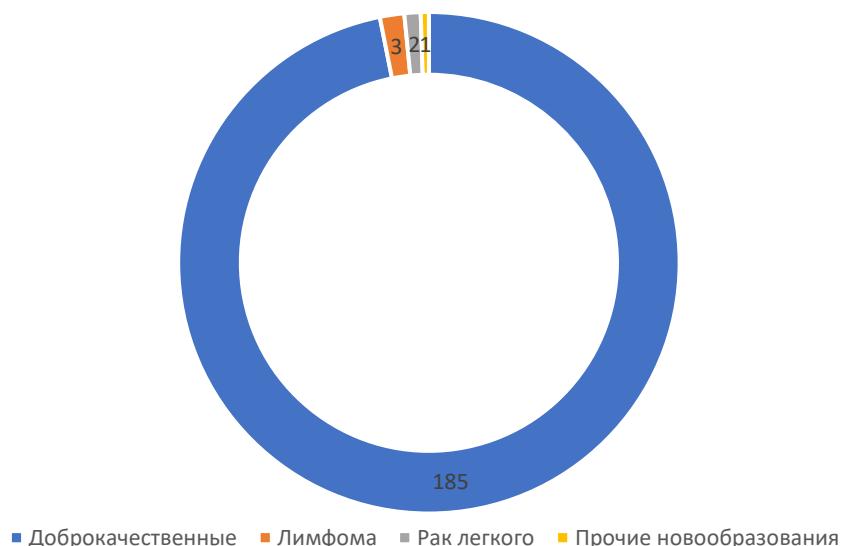


Рисунок 40 – Структура верифицированных диагнозов по основным нозологическим группам у пациентов с сочетанной adenопатией средостения и легочной диссеминацией после применения комплексного бронхологического исследования

Как следует из Рисунка 40, второй по частоте (1,6%) группой диагнозов стали лимфомы, а на третьем месте располагался рак легкого (1%). Случаев потери в наблюдении в анализируемой выборке отмечено не было.

Подробное описание окончательных диагнозов в зависимости от основных нозологических групп, а также эффективность разных вариантов бронхобиопсий при сочетании adenопатии средостения с легочной диссеминацией приведены в Таблицах 18 – 19.

Как следует из Таблицы 18, наиболее частой нозологией среди доброкачественных заболеваний и состояний являлся саркоидоз ВГЛУ и легких (167 пациентов, или 87,4%). Наибольшую информативность при саркоидозе продемонстрировали методики рТИП, БАЛ и ТББЛ, обеспечив верификацию диагноза в 100%, 76,1%, 74,6% соответственно. Вместе с тем, сопоставимую эффективность в диагностике данной нозологии продемонстрировали методики ЭББ и ТБКБ (по 71,4% для каждой). Суммарная информативность бронхобиопсий в диагностике саркоидоза составила 91,6%.

Таблица 18 – Структура верифицированных нозологий среди доброкачественных заболеваний и состояний при сочетании adenопатии средостения с легочной диссеминацией с отображением результативности различных вариантов бронхобиопсий

Группа нозологий	Частота верификации по данным бронхобиопсий								Итог n/N (%)
	БАЛ n/N (%)	ТББЛ n/N (%)	ЭББ n/N (%)	кТИП n/N (%)	рТИП n/N (%)	ЭБКБ n/N (%)	ТБКБ n/N (%)	Браш n/N (%)	
Доброкачественные заболевания и состояния (N = 185)									
Саркоидоз ВГЛУ и легких	124/163 (76,1)	100/134 (74,6)	25/35 (71,4)	1/5 (20)	3/3 (100)	2/6 (33,3)	10/14 (71,4)	4/12 (33,3)	153/167 (91,6)
Гиперсенситивный пневмонит	6/6 (100)	6/7 (85,7)	0/2 (0)	-	-	-	1/1 (100)	0/1 (0)	7/7 (100)
Саркоидоподобная реакция	4/4 (100)	½ (50)	-	-	1/1 (100)	-	2/2 (100)	-	4/4 (100)
Васкулит	2/4 (50)	1/3 (33,3)	-	1/1 (100)	-	-	-	1/3 (33,3)	3/4 (75)
Бартонеллез	1/1 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)	-	-	-	0/1 (0)	-	1/1 (100)
Облитерирующий бронхиолит	1/1 (100)	1/1 (100)	-	-	-	1/1 (100)	1/1 (100)	-	1/1 (100)
Туберкулез:									
Цитоморфология	1/1 (100)								1/1 (100)
Люминесцентная микроскопия	0/1 (0)								0/1 (0)
Окраска по Циль-Нильсен	1/1 (100)								1/1 (100)
ПЦР ДНК МБТ	0/1 (0)								0/1 (0)
Среда LY	1/1 (100)								1/1 (100)
Среда BACTEC	1/1 (100)								1/1 (1)
Любым методом	1/1 (100)								1/1 (100)
Суммарно	139/180 (77,2)	109/148 (73,6)	25/38 (65,8)	2/6 (33,3)	4/4 (100)	3/7 (42,9)	14/19 (73,7)	5/16 (31,3)	170/185 (91,9)

Таблица 19 – Структура неопластических и лимфопролиферативных заболеваний и состояний, верифицированных у пациентов при сочетании adenопатии средостения с легочной диссеминацией с отображением результативности различных вариантов бронхобиопсий

Группа нозологий	Частота верификации по данным бронхобиопсий								
	БАЛ n/N (%)	ТББЛ n/N (%)	ЭББ n/N (%)	кТИП n/N (%)	рТИП n/N (%)	ЭБКБ n/N (%)	ТБКБ n/N (%)	Браш n/N (%)	Итог n/N (%)
Рак легкого (N = 2)									
НМРЛ (Аденокарцинома)	1/1	1/1 (100)	-	-	-	-	-	-	1/1 (100)
МРЛ	-	1/1 (100)	-	-	-	-	-	1/1 (100)	1/1 (100)
Прочие новообразования легких (N = 1)									
Эпителиоидноклеточная гемангиоэндотелиома	0/1 (0)	-	-	-	-	-	-	-	0/1 (0)
Лимфопролиферативные заболевания (N = 3)									
Лимфогранулематоз	1/3 (33,3)	½ (50)	0/1 (0)	-	-	-	-	-	1/2 (50)
Суммарно	2/5 (40)	3/4 (75)	0/1 (0)	-	-	-	-	1/1 (100)	3/5 (60)

На втором месте по частоте среди доброкачественных заболеваний располагался гиперчувствительный пневмонит, установленный у 7 (3,7%) пациентов. Наиболее информативными методами в его диагностике стали БАЛ, а также трансбронхиальная крио- и щипцовая биопсии, обеспечившие цитоморфологическую верификацию в 100%, 100% и 85,7% случаев, соответственно.

На третьем месте с одинаковой частотой (по 4 пациента, или 2,1%) располагались саркоидоподобная реакция и васкулит. У пациентов с саркоидоподобной реакцией максимальная эффективность верификации была достигнута для методик БАЛ, рТИП и ТБКБ, обеспечивших диагностический выход в 100% случаев. Среди пациентов с васкулитом наиболее информативными оказались методики кТИП и БАЛ, позволившие верифицировать диагноз 100% и 50% пациентов, соответственно.

На долю туберкулеза в анализируемой выборке пришлось лишь 0,5% пациентов, диагноз был верифицирован с помощью БАЛ, в том числе культуральным методом

Среди пациентов с неопластическими и лимфопролиферативными заболеваниями (Таблица 19) общая информативность бронхобиопсий оказалась достаточно высокой, и составила 67% и 50% соответственно. Неопластические состояния были представлены у двух пациентов с раком легкого (по одному случаю НМРЛ и МРЛ), а также пограничной редкой опухолью легкого (эпителиоидноклеточной гемангиоэндотелиомой). Во всех случаях рака легкого выполненные варианты БАЛ, ТББЛ и браш-биопсии оказались информативными, в то время как для редкой опухоли легкого применение бронхоскопии оказалось неинформативным.

Среди пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями во всех трех случаях был установлен окончательный диагноз лимфомы Ходжкина. При этом наибольшую информативность показало применение методики ТББЛ, обеспечив верификацию диагноза в одном случае из двух выполненных биопсий (50%).

Значительный интерес представляла оценка эффективности различных комбинаций бронхобиопсий в диагностике определенных нозологий. В связи с тем, что у подавляющего числа пациентов в данной группе окончательным диагнозом являлся саркоидоз, нами была проанализирована эффективность ряда комбинаций бронхобиопсий в сравнении с некоторыми их моновариантами при этой нозологии. Результаты анализа отображены на Рисунке 41.

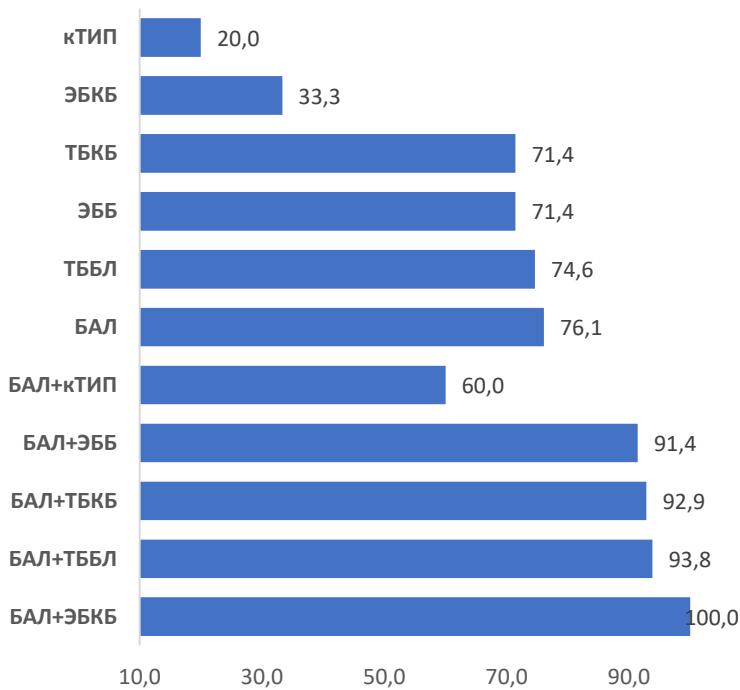


Рисунок 41 – Суммарная диагностическая эффективность комбинаций бронхобиопсий в сравнении с моновариантами у пациентов с саркоидозом ВГЛУ и легких

Как видно из Рисунка 41, 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 же классической игловой биопсии средостения (кТИП) методикой БАЛ позволяло повысить информативность диагностики саркоидоза с 20% до 60%.

В ходе анализа данных была проведена сравнительная оценка общей информативности бронхобиопсий в диагностике adenопатии средостения в сочетании с легочной диссеминацией в разных нозологических группах (Таблица 20).

Нами отмечена тенденция к более высокой частоте верификации диагноза по результатам исследования жидкости БАЛ среди доброкачественных заболеваний в сравнении с лимфогранулематозом (77,2% и 33,3%, соответственно,  $p>0,05$ ). Также отмечена достоверно более высокая общая информативность эндоскопической верификации доброкачественных заболеваний в сравнении с лимфопролиферативными (91,9% в сравнении с 50%,  $p<0,05$ ).

Таблица 20 – Структура окончательных диагнозов по основным нозологическим группам, верифицированных с помощью бронхобиопсий у пациентов пациентов при сочетании adenопатии средостения с легочной диссеминацией с отражением диагностической информативности отдельных модальностей

Группа нозологий	Частота верификации по данным бронхобиопсий								
	БАЛ n/N (%)	ТББЛ n/N (%)	ЭББ n/N (%)	кТИП n/N (%)	рТИП n/N (%)	ЭБКБ n/N (%)	ТБКБ n/N (%)	Браш n/N (%)	Итог n/N (%)
Доброкачественные	139/180 (77,2)	109/148 (73,6)	25/38 (65,8)	2/6 (33,3)	4/4 (100)	3/7 (42,9)	14/19 (73,7)	5/16 (31,3)	170/185 (91,9)
Рак легкого	1/1 (100)	2/2 (100)	-	-	-	-	-	1/1 (100)	2/2 (100)
Прочие новообразования легких	0/1 (0)	-	-	-	-	-	-	-	0/1 (0)
Лимфогранулематоз	1/3 (33,3)	1/2 (50)	0/1 (0)	-	-	-	-	-	1/2 (50)
p*	0,076	0,453	0,176	NA	NA	NA	NA	NA	0,036

\* значение p вычислено для пары сравнения нозологический групп «доброкачественные – лимфома»

Важность совместного применения классических бронхобиопсий и эндосонографии в диагностике adenопатии средостения в сочетании с легочной диссеминацией ярко иллюстрирует следующий клинический пример.

*Клинический пример 2.*

*Пациент К., 44 лет, проходил обследование в клинике ФГБНУ ЦНИИТ с 14.03.2022 по 31.03.2022.*

*Из анамнеза: в сентябре 2021 года при плановом обследовании на КТ ОГК выявлена adenопатия средостения в сочетании с перилимфатической диссеминацией в легких. Заподозрен туберкулез органов дыхания, пациенту по месту жительства предложено пройти курс противотуберкулезной терапии *ex juvantibus*, от которой он воздержался. Самостоятельно обратился в ФГБНУ ЦНИИТ для решения вопроса об оптимальной тактике малоинвазивной верификации диагноза.*

*При обследовании в ЦНИИТ: состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляет. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание жесткое, хрипов нет, частота дыхания 15 в минуту. Тоны сердца ритмичные, ясные, шумов нет, ЧСС 79 в минуту, АД 130/79 мм рт ст.*

*Лабораторные обследования: в общеклиническом и биохимическом анализе крови без отклонений от референсных значений, показатели спирометрии в пределах нормы, отмечено незначительное снижение показателей диффузационной способности легких до 69% д. в.*

*По данным КТ ОГК от 14.03.2022 – определяется adenопатия средостения распространенного характера в сочетании с диссеминацией перилимфатического типа в легочной паренхиме (Рисунок 42 а-в). Размер ВГЛУ в области бифуркации составляет 18x25 мм.*

*Пациенту 22.03.2022 в амбулаторных условиях выполнено комплексное бронхологическое исследование в объеме ригидной бронхоскопии (тубус Karl Storz 12), гибкой видеобронхоскопии высокой четкости (эндоскоп Pentax EB15 J10) с выполнением БАЛ через среднедолевой бронх, шести серий ЭББ в области измененной слизистой, а также четырех серий тонкоигольной пункции под контролем эндобронхиальной ультрасонографии (эхоэндоскоп Olympus BF UC180F, ультразвуковой центр EU ME 2) цитологической иглой (Olympus Vizishot 2 EBUS 22G), в области бифуркационных лимфатических узлов (Рисунок 42 г-з).*

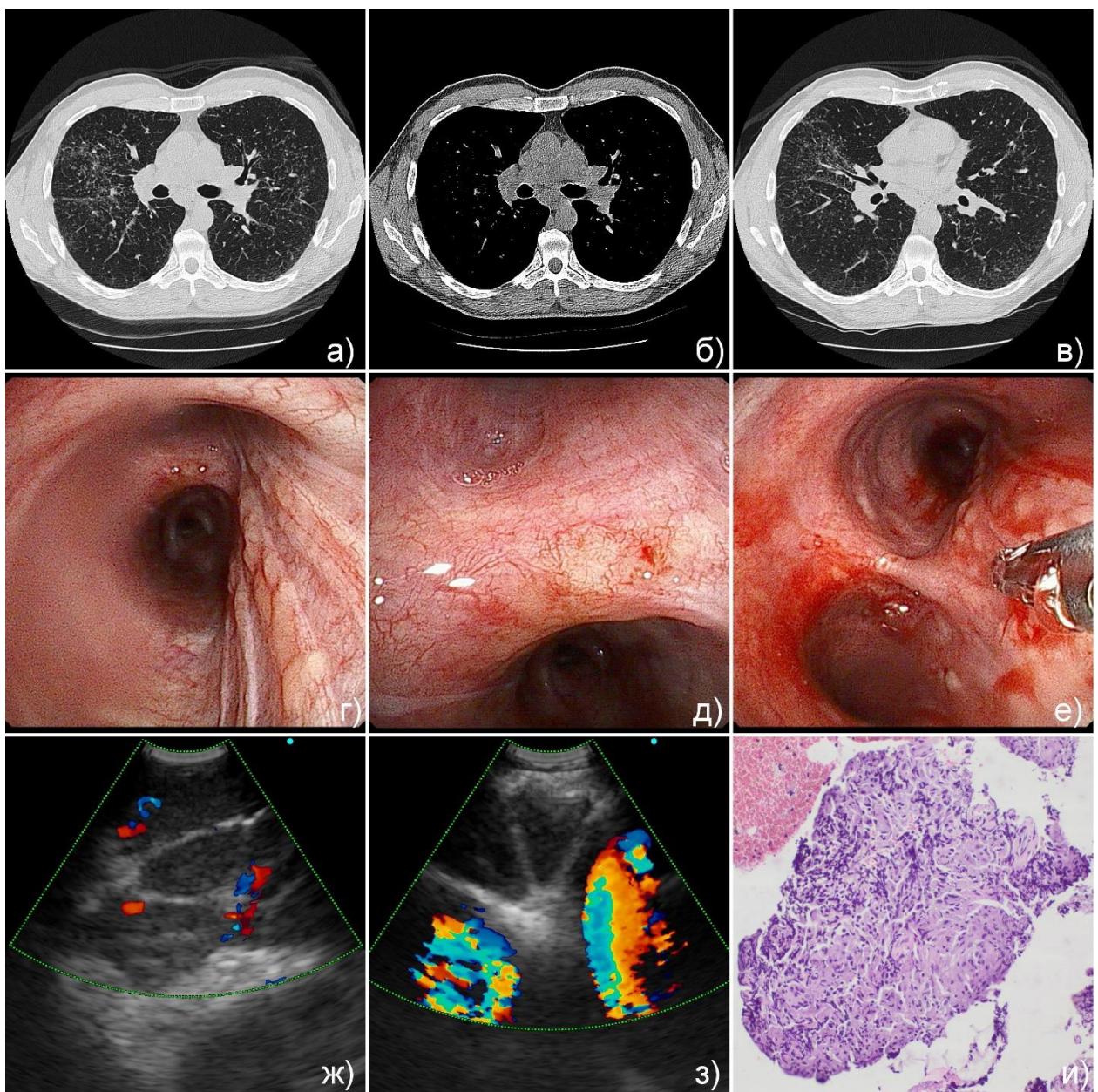


Рисунок 42 – Серия аксиальных срезов РКТ ОГК, эндофото, сонограмм и микрофото морфологического исследования материала ЭББ для клинического примера 2: а-в) аксиальные срезы РКТ в средостенном и легочном окне; г-д) эндофото изменений слизистой в области устья ПГБ (г), шпоры ПВДБ (д); е) этап выполнения серии щипцовой ЭББ; ж-з) сонограммы при выполнении допплерографии бифуркационного когломерата ВГЛУ (ж) и лифатического узла в зоне аортопульмонального окна (з); и) микрофото: эпителиоидно-клеточная гранулема в морфологическом материале биоптата бронха.

Эндоскопически у пациента выявлен умеренный компрессионный синдром крупных бронхов, с эктазией сосудистой сети и признаками поражения слизистой трахеобронхиального дерева в области правого главного бронха, а также шпоры ПВДБ по типу «булыжной мостовой» (Рисунок 42 г-д). По данным эндосонографии, в области бифуркации трахеи определялся конгломерат лимфатических узлов неправильной формы, с нечеткими контурами, плотных при инструментальной пальпации, умеренной васкуляризации септального типа сосудами мелкого калибра (Рисунок 42 ж-з). Размер конгломерата по данным эндосонографии составил 22 и 29 мм при измерении по малой и большой оси, соответственно.

Результаты бронхобиопсий: эндопульмональная цитограмма жБАЛ носила лимфоцитарный характер (АМ 65%, Лф 33%, Нф 1%, Эо 1%). В мазках-отпечатках пункционного материала, полученного при ЭБУС-ТИП, обнаружены скопления эпителиодных клеток, без признаков казеозного некроза. В морфологическом материале пунктатов лимфатического узла диагностически значимого материала не обнаружено. В материале ЭББ обнаружены множественные эпителиоидно-клеточные гранулемы без признаков некроза (Рисунок 42 и). Молекулярно-генетическое и культуральное исследование смывов с внутреннего просвета биопсийной иглы на МБТ были отрицательны.

На основании обнаружения (по данным цитологии) гранулематозного процесса в пунктах лимфоузлов средостения, полученных в ходе ЭБУС-ТИП, верификации гранулематоза в материале ЭББ по данным морфологического исследования биоптатов, лимфоцитарного характера эндопульмональной цитограммы, а также отрицательных молекулярно-генетических и культуральных тестов на микобактериальную инфекцию пациенту установлен диагноз саркоидоза ВГЛУ и легких.

Данный клинический пример подчеркивает роль комплексного применения как эндосонографии, так и классических бронхобиопсий (в первую очередь – ЭББ при обнаружении изменений слизистой бронха) в дифференциальной диагностике сочетанной с легочной диссеминацией аденопатии средостения у пациента с подозрением на туберкулез легких, позволившего избежать ошибочной диагностики и назначения неадекватной терапии.

Сформированный в ходе исследования существенный объем выборки пациентов с саркоидозом ВГЛУ и легких, которым была выполнена диагностическая бронхоскопия (167 пациентов) с большим количеством разных комбинаций биопсий, позволил провести

сопоставительный анализ эффективности применения комбинаций из трех разных вариантов бронхобиопсий в достаточном для статистической обработке количестве. Результаты анализа отображены на Рисунке 43.

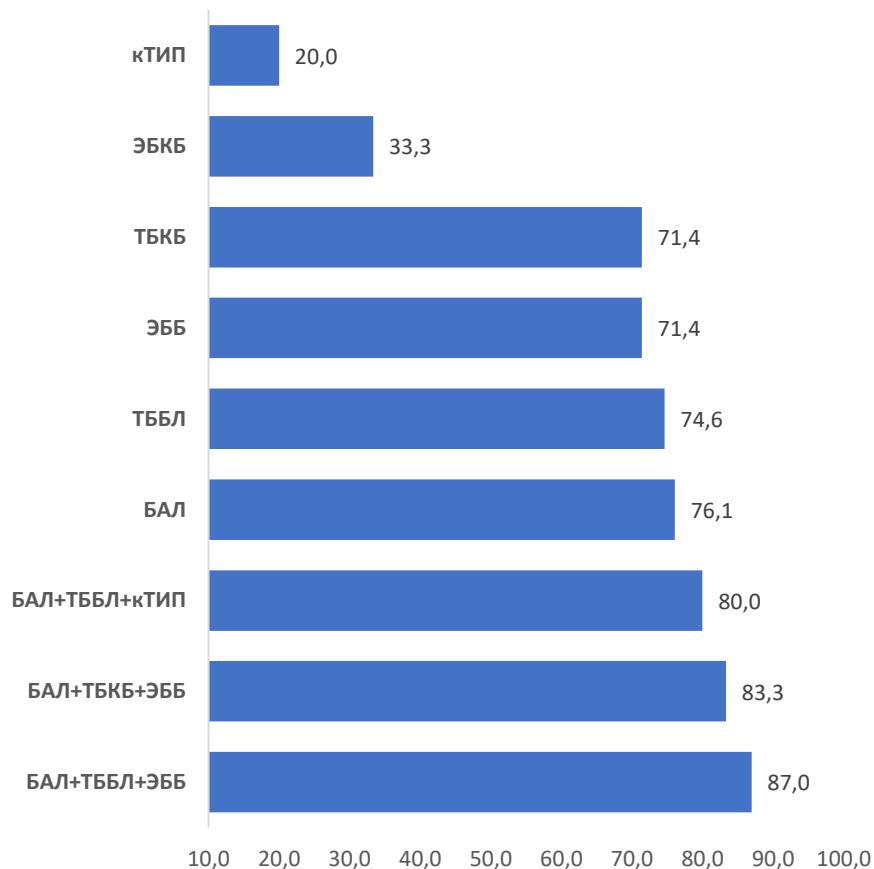


Рисунок 43 – Суммарная диагностическая эффективность трехкомпонентных комбинаций бронхобиопсий в сравнении с моновариантами у пациентов с саркоидозом ВГЛУ и легких

Как видно из Рисунка 43, совместное применение БАЛ, ТББЛ и кТИП обеспечивало достижение прироста частоты верификации диагноза в сравнении с их моновариантами в 1,05 – 4 раза. Совместное же применение методик БАЛ, ТБКБ и ЭББ обеспечивало относительный прирост информативности диагностики в сравнении с моновариантами биопсий на 9 – 16%. Максимальная же информативность, равная 87%, была отмечена при использовании комбинации БАЛ, ТББЛ и ЭББ, увеличивая диагностический выход относительно моновариантов применения ТББЛ и ЭББ на 17% и 22%, соответственно.

Результаты оценки достоверности различий в информативности проанализированных комбинаций и моновариантов бронхобиопсий при саркоидозе ВГЛУ и легких представлены в Таблице 21. Применение БАЛ в комбинации с ТББЛ достоверно повышало информативность эндоскопической верификации диагноза в сравнении с

моновариантами применения любых тканевых и цитологических биопсий у пациентов с саркоидозом ВГЛУ и легких (для всех пар сравнений  $p<0,05$ ). Вместе с тем, совместное использование методик БАЛ и ЭББ также приводило к достоверному возрастанию информативности биопсий в сравнении с любыми из доступных моновариантов биопсий (для всех указанных пар сравнений  $p<0,05$ ), за исключением методики ТБКБ ( $p>0,05$ ).

Результаты оценки достоверности различий в информативности проанализированных трехкомпонентных комбинаций и моновариантов бронхобиопсий при саркоидозе ВГЛУ и легких представлены в Таблице 22.

Таблица 21 – Результаты попарного сравнения информативности различных вариантов бронхобиопсий и их комбинаций у пациентов с саркоидозом ВГЛУ и легких

	БАЛ+ЭБКБ	БАЛ+ТББЛ	БАЛ+ТБКБ	БАЛ+ЭББ	БАЛ+кТИП	БАЛ	ТББЛ	ЭББ	ТБКБ	ЭБКБ	кТИП
БАЛ+ЭБКБ	NA										
БАЛ+ТББЛ	0,532	NA									
БАЛ+ТБКБ	0,502	0,885	NA								
БАЛ+ЭББ	0,457	0,611	0,869	NA							
БАЛ+кТИП	0,087	<b>0,005</b>	0,084	<b>0,047</b>	NA						
БАЛ	0,172	<b>0,001</b>	0,15	<b>0,044</b>	0,41	NA					
ТББЛ	0,157	<b>0,001</b>	0,127	<b>0,033</b>	0,464	0,744	NA				
ЭББ	0,133	<b>0,001</b>	0,105	<b>0,032</b>	0,602	0,564	0,702	NA			
ТБКБ	0,144	<b>0,018</b>	0,139	0,071	0,637	0,698	0,795	1	NA		
ЭБКБ	<b>0,015</b>	<b>0,001</b>	<b>0,025</b>	<b>0,001</b>	0,377	0,06	<b>0,027</b>	0,07	0,112	NA	
кТИП	<b>0,007</b>	<b>0,001</b>	<b>0,01</b>	<b>0,001</b>	0,197	<b>0,021</b>	<b>0,008</b>	<b>0,028</b>	<b>0,046</b>	0,622	NA

Все значения *p* приведены с поправкой на множественность сравнений

Таблица 22 – Результаты попарного сравнения информативности различных вариантов бронхобиопсий и их трехкомпонентных комбинаций у пациентов с саркоидозом ВГЛУ и легких

	БАЛ+ТББЛ+ЭББ	БАЛ+ТБКБ+ЭББ	БАЛ+ТББЛ+кТИП	БАЛ	ТББЛ	ЭББ	ТБКБ	ЭБКБ	кТИП
БАЛ+ТББЛ+ЭББ	NA	0,819	0,688	0,243	0,199	0,166	0,243	<b>0,028</b>	<b>0,011</b>
БАЛ+ТБКБ+ЭББ		NA	0,887	0,682	0,63	0,544	0,574	0,079	<b>0,036</b>
БАЛ+ТББЛ+кТИП			NA	0,84	0,786	0,689	0,709	0,122	0,058

Все значения *p* приведены с поправкой на множественность сравнений

Как следует из Таблицы 22, применение сложных трехкомпонентных комбинаций биопсий на основе методики БАЛ не обеспечивало достоверного нарастания информативности эндоскопической верификации диагноза в сравнении с моновариантами применения любых тканевых и цитологических биопсий у пациентов с саркоидозом ВГЛУ и легких (для всех указанных пар сравнений  $p>0,05$ ), за исключением методики кТИП ( $p<0,05$ ).

Учитывая очень высокую частоту применения БАЛ как средства цитологической верификации у пациентов с сочетанием adenопатии средостения и легочной диссеминации, особый интерес представляла оценка чувствительности и специфичности доли лимфоцитов в цитограмме жидкости БАЛ у пациентов с саркоидозом ВГЛУ и легких.

В качестве градаций уровня лимфоцитов использовались следующие отсечные значения:

#### Лимфоциты в цитограмме

жБАЛ, %	Вероятность саркоидоза
<10	Отсутствует
10-19	Низкая
20-39	Средняя
>39	Высокая

Результаты анализа данных, выполненного с построением ROC-кривой, приведены в Таблице 23 и Рисунке 44.

Таблица 23 – Результаты оценки чувствительности и специфичности доли лимфоцитов в жидкости БАЛ у пациентов с саркоидозом ВГЛУ и легких

Параметр	Значение
Объем выборки	181
Детекция случаев	142
Общая точность	78,5
Чувствительность	88,1
Специфичность	9,1
Пропущено положительных случаев	19
Пропущено отрицательных случаев	20
Площадь под ROC-кривой (модель)	0,594
Площадь под ROC-кривой (первичная)	0,574

Как следует из Таблицы 23, предложенная градация значений уровня лимфоцитов в жидкости БАЛ при подсчете цитограммы обладает достаточно высокой чувствительностью (88,1% случай саркоидоза были выявлены с помощью предложенного диагностического теста), при этом общая точность для предложенной градации достигла 78,5% среди пациентов с саркоидозом и ВГЛУ. Вместе с тем, предложенный тест по результатам ROC-анализа имеет весьма низкую специфичность (9,1%), при этом площадь под вычисленной ROC-кривой, отражающей применимость предложенного диагностического теста, составляет 0,594, что свидетельствует о значимых ограничениях применимости предложенной градации в клинической практике у пациентов данной группы.

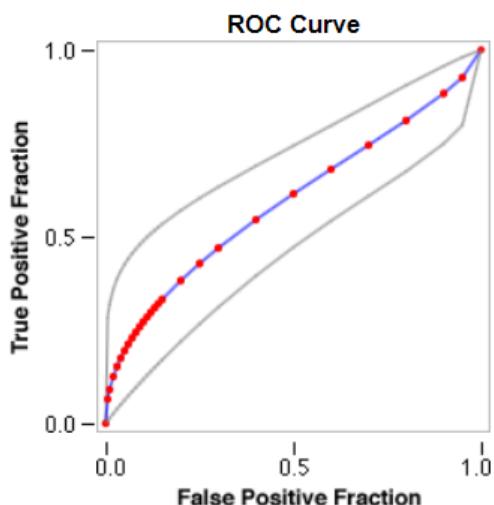


Рисунок 44 – ROC-кривая отношения истинно-положительных тестов (вертикальная ось) и ложноположительных тестов (горизонтальная ось) уровня лимфоцитов в жидкости БАЛ у пациентов с саркоидозом ВГЛУ и легких

Как видно из ROC-кривой, отображенной на Рисунке 44, применение уровня лимфоцитов с отсечным значением выше 20% позволяет обеспечивать достоверное выявление лишь 38% случаев саркоидоза, при шансе ложноположительного теста в 20%.

3.4.3 Сравнительная эффективность эндобронхиальной ультрасонографии и различных вариантов бронхобиопсий в диагностике adenопатии средостения в сочетании с легочной диссеминацией

В ходе исследования проведен сравнительный анализ диагностической значимости эндосонографии средостения, выполненной различными доступами, и различных вариантов бронхобиопсий у пациентов с сочетанием легочной диссеминации и adenопатии средостения. С целью обеспечения максимальной сопоставимости анализируемых групп, из общего объема пациентов были отобраны лишь те, которым были одновременно

выполнены как ЭБУС/ЭУС-б, так и классические бронхобиопии. Тем самым была обеспечена полная сопоставимость анализируемых выборок, так как одни и те же пациенты выступали как экспериментальной группой, так и группой контроля.

Из 386 пациентов удалось отобрать выборку объемом в 182 пациента с сочетанием adenopатии средостения и легочной диссеминации, которым в один и тот же день была выполнена как эндобронхиальная ультрасонография с пункцией средостения разными доступами, так и диагностическая бронхоскопия с разными вариантами/комбинациями бронхобиопсий.

Средний возраст пациентов в анализируемой выборке составил  $39,8 \pm 12,7$  года, с небольшим преобладанием мужчин (53,3% выборки). Среднее значение длительности выявленного сочетания adenopатии средостения и легочной диссеминации превышало 11 месяцев ( $48,9 \pm 27,1$  недель). Протяженность бронхологического исследования составляла  $13,5 \pm 5,3$  минут, в то время как длительность эндосонографии с пункцией составляла в среднем  $9,2 \pm 4,6$  минут, без достоверных различий между группами. Средний размер целевых лимфатических узлов колебался в пределах 21-25 мм.

В большинстве случаев (63%) бронхоскопия и эндосонография выполнялись амбулаторно, преимущественно в условиях местной анестезии (64%), на долю исследований в условиях седации/наркоза приходилось лишь 36% наблюдений. В качестве доступа при эндобронхиальной ультрасонографии в основном применялась чреспищеводная пункция при ЭУС-б (66% пациентов), на долю трансбронхиальных пункций при ЭБУС приходилось 34% наблюдений.

Распределение выполненных вариантов классических бронхобиопсий, а также пункций под контролем эндосонографии приведено на Рисунке 45, из которого следует, что наиболее частым вариантом бронхобиопсий по-прежнему оставался диагностический БАЛ (97,3% выборки), на втором месте по частоте (79,7%) применялась методика ТББЛ, и в 20,3% случаев была использована методика ЭББ.

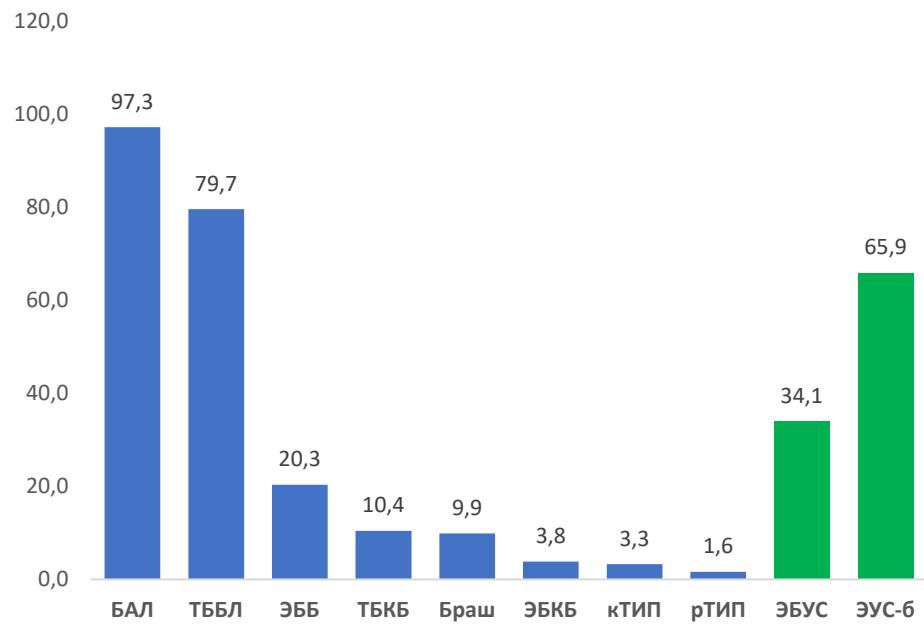


Рисунок 45 – Частота применения различных вариантов бронхобиопсий у пациентов с сочетанием adenопатии средостения и легочной диссеминации при одновременном использовании бронхоскопии и эндосонографии

Данные об информативности различных методик бронхобиопсий в сравнении с таковой при эндобронхиальной ультрасонографии приведены на Рисунке 46.

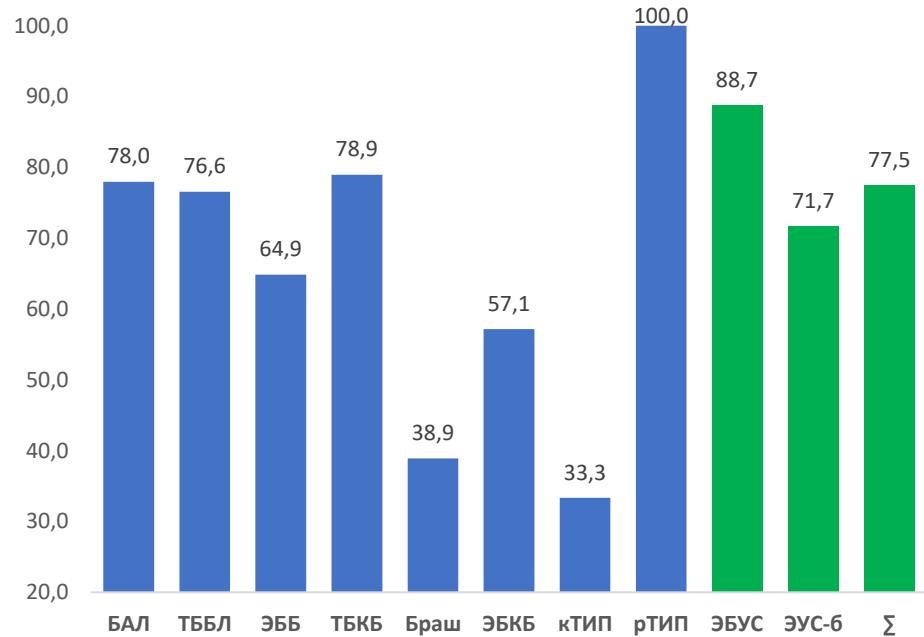


Рисунок 46 – Сравнительная оценка общей информативности классических бронхобиопсий и эндосонографии в диагностике adenопатии средостения в сочетании с легочной диссеминацией

Нами была выполнена оценка достоверности различий в информативности классических бронхобиопсий и эндосонографии, результаты которой приведены в Таблице 24.

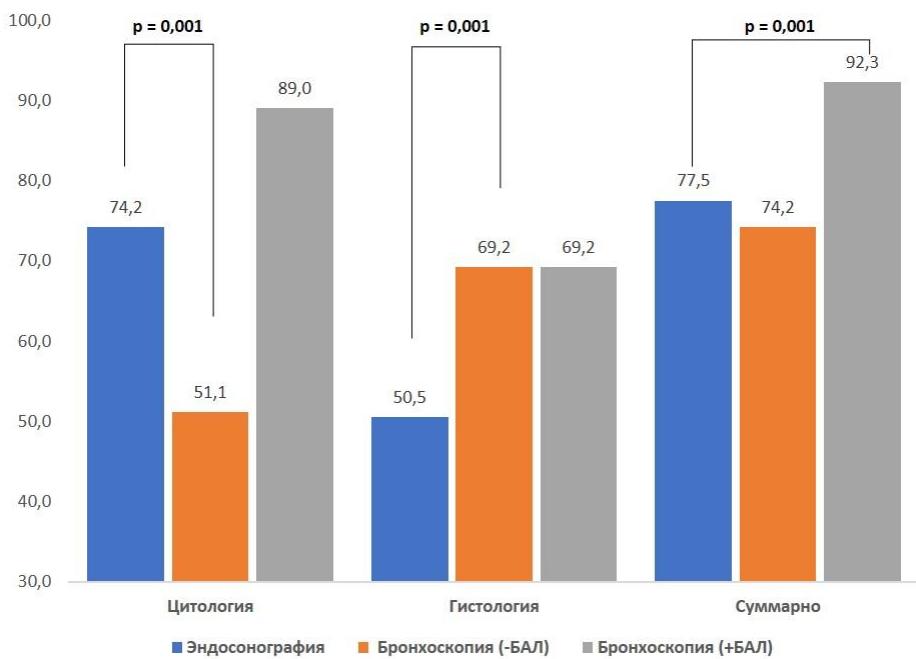
Таблица 24 – Результаты попарного сравнения информативности различных вариантов бронхобиопсий и их комбинаций у пациентов adenопатией средостения в сочетании с легочной диссеминацией

	ЭБУС	ЭУС-б	ЭБУС/ЭУС-б
БАЛ	0,054	0,216	0,911
ТББЛ	<b>0,045</b>	0,365	0,845
ЭББ	<b>0,005</b>	0,43	0,105
ТБКБ	0,278	0,509	0,884
Браш	<b>0,001</b>	<b>0,006</b>	<b>0,001</b>
ЭБКБ	<b>0,025</b>	0,412	0,212
кТИП	<b>0,001</b>	<b>0,046</b>	<b>0,013</b>
рТИП	0,538	0,279	0,352
ЭБУС	NA	<b>0,01</b>	0,055
ЭУС-б	<b>0,01</b>	NA	0,254

Все значения  $p$  приведены с поправкой на множественность сравнений

Как видно из Таблицы 24, 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. Вместе с этим, информативность эндобронхиальной ультрасонографии средостения, выполненной чреспищеводным доступом (ЭУС-б), оказалась сопоставимой с таковой для любого из «тканевых» вариантов бронхобиопсий ( $p>0,05$  для всех пар сравнений). Итоговая же информативность эндосонографии средостения обоими доступа оказалась также сопоставимой с таковой для «тканевых» бронхобиопсий ( $p>0,05$  для всех пар сравнений).

Наглядно результаты проведенного нами сравнительного анализа общей диагностической эффективности эндосонографии и бронхоскопии в зависимости от характера получаемого материала (цитология либо гистология) у пациентов с сочетанием adenопатии средостения и легочной диссеминацией представлены на Рисунке 47.



Все значения  $p$  приведены с поправкой на множественность сравнений

Рисунок 47 – Сравнительная оценка информативности классических бронхобиопсий и эндосонографии в диагностике adenопатии средостения в сочетании с легочной диссеминацией, по данным цитологического и морфологического исследования

Как видно из диаграммы, суммарная диагностическая эффективность биопсий средостения под контролем эндосонографии у пациентов с сочетанием adenопатии средостения и легочной диссеминации оказалась сопоставимой с результативностью классических бронхобиопсий ( $p>0,05$ ) без учета результатов БАЛ. В то же время, информативность биопсий средостения под контролем эндосонографии по данным цитологии была достоверно выше эффективности бронхобиопсий без учета результатов цитограммы БАЛ ( $p<0,05$ ), но проигрывала комплексной цитологической диагностике по данным бронхобиопсий, как только в расчет принималась цитограмма БАЛ ( $p<0,05$ ). Одновременно с этим, эффективность диагностики по данным морфологического исследования материала, полученного при бронхоскопии, была достоверно выше таковой для ЭБУС/ЭУС-б ( $p<0,05$ ).

Особый интерес представляло сравнение эффективности эндосонографии и бронхоскопии при саркоидозе ВГЛУ и легких, в том числе и в отношении комбинаций бронхобиопсий. Результаты анализа представлены на Рисунке 48.

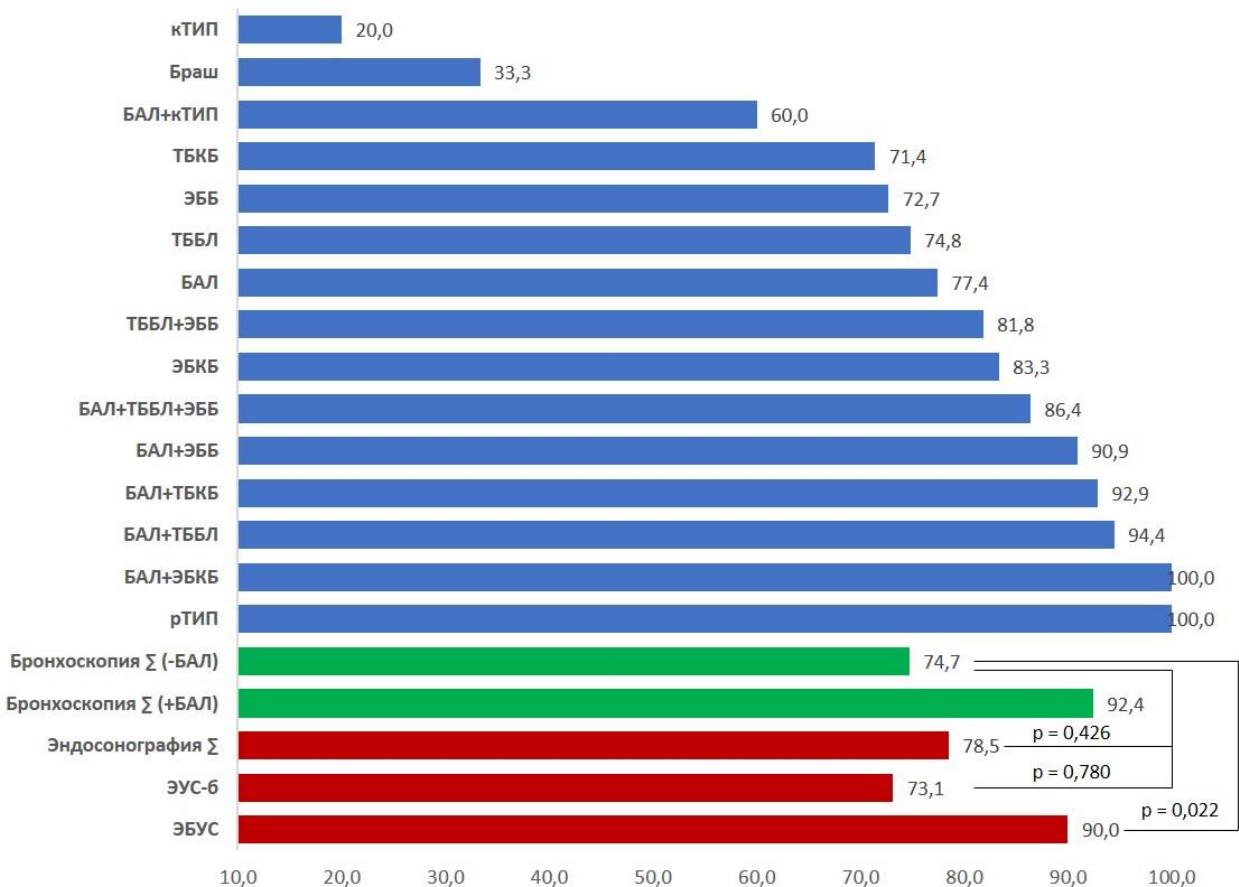


Рисунок 48 – Общая информативность эндосонографии, а также ряда вариантов и комбинаций бронхобиопсий у пациентов с саркоидозом ВГЛУ и легких

Как видно из Рисунка 48, эффективность эндосонографии чреспищеводным доступом (ЭУС-б) и суммарно в диагностике саркоидоза ВГЛУ и легких была сопоставимой с таковой для общей группы диагностических бронхобиопсий без учета результатов БАЛ ( $p>0,05$  для обеих пар сравнений). Вместе с тем, диагностическая значимость биопсий средостения под контролем ЭБУС оказалась достоверно выше результативности бронхобиопсий без учета результатов БАЛ ( $p=0,022$ ). Отметим, что при учете результатов цитограммы БАЛ информативность бронхоскопии в группе пациентов с саркоидозом ВГЛУ и легких резко возрастила, достигая 92,4%, достоверно превышая информативность эндосонографии как целом, так и для чреспищеводной биопсии средостения ( $p<0,05$  для обеих пар сравнений).

### РЕЗЮМЕ ПО ГЛАВЕ 3

Завершая данную главу, можно заключить, что длительность патологических изменений у пациентов с изолированной adenопатией средостения до момента верификации оставляла около 5 месяцев, с изначальным синдромальным подходом к диагнозу и констатацией adenопатии 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.

Почти половина пациентов анализируемой выборки имела отягощенный коморбидный фон, в первую очередь – артериальную гипертензию, а 12% пациентов имели отягощенный онкоанамнез. Доля активных курильщиков была невелика, и составляла 8%. С точки зрения клинических проявлений, изолированная аденопатия средостения в 39% случаев протекала бессимптомно, и проявлялась преимущественно астенией (37%) и непродуктивным кашлем (32%), при этом значимые обструктивные нарушения по результатам спирометрии имели место лишь у 6% пациентов. 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.

С целью верификации диагноза и определения этиологии аденопатии средостения были применены следующие методики: тонкоигольная пункция под контролем эндобронхиальной ультрасонографии, а также БАЛ, тканевые бронхобиопсии (ЭББ, ТББЛ, ТБКБ, ЭБКБ, кТИП, рТИП) с последующим цитоморфологическим, молекулярно-генетическим и микробиологическим исследованием полученного диагностического материала.

Эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии при изолированной аденопатии средостения (в 85% случаев выполненной из зоны бифуркации) в целом составила 82%, не показав достоверных различий между различными вариантами доступа. Одновременно отмечен значимый вклад в общую результативность биопсий цитологического исследования пунката, обеспечивавшего прирост суммарной информативности интервенции от 28% до 49% в зависимости от доступа.

В структуре верифицированных заболеваний при изолированной аденопатии средостения преобладали доброкачественные состояния (88%), в первую очередь – саркоидоз (70%). Применение эндосонографии позволяло с высокой (>80-90%)

эффективностью верифицировать как доброкачественные диагнозы, так и неопластические процессы в средостении. В то же время, диагностическое значение эндосонографии в первичной верификации лимфом не превышало 50%.

Классические варианты бронхобиопсий, выступая альтернативой эндосонографии в диагностике изолированной adenопатии 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.

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.

При сравнении информативности эндосонографии и классических бронхобиопсий в диагностике изолированной adenопатии средостения в условиях полной сопоставимости анализируемых выборок было обнаружено, что итоговая эффективность эндосонографии оказалась достоверно выше таковой 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.

Длительность патологических изменений у пациентов с сочетанием аденопатии средостения и легочной диссеминации до момента верификации оставляла около 9 месяцев, с изначальным установлением диагнозом 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.

Треть пациентов анализируемой выборки имела отягощенный коморбидностями фон, в первую очередь – артериальную гипертензию, при этом онкоанамнез имели лишь 2,1% пациентов. Доля активных курильщиков была невелика, и составляла 8%. 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.

Эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии при изолированной аденопатии средостения (в 94% случаев выполненной из зоны бифуркации) в целом 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.

В структуре верифицированных заболеваний в данной группе преобладали доброкачественные состояния (98%), в первую очередь – саркоидоз (91%). 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 adenопатии 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 анализе чувствительности отсечных значений лимфоцитов в жБАЛ было обнаружено, что при высокой чувствительности (88%) выбранного пограничного значения в 40% и выше, была продемонстрирована крайне низкая специфичность теста (9%), с достижением общей точности в 78,5%. Такие результаты ROC-анализа цитограммы БАЛ свидетельствуют о значимых ограничениях применимости предложенной градации в клинической практике у пациентов с саркоидозом ВГЛУ и легких.

При сравнении информативности эндосонографии и классических бронхобиопсий в диагностике сочетанной с легочной диссеминацией adenопатии средостения, в условиях полной сопоставимости анализируемых выборок было обнаружено, 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. 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).

## ГЛАВА 4 ЭНДОБРОНХИАЛЬНАЯ УЛЬТРАСОНОГРАФИЯ В ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОБРАЗОВАНИЙ СРЕДОСТЕНИЯ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКОГО ПАРАТРАХЕАЛЬНОЙ И ПАРАМЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

В данной главе рассмотрены клинико-анамнестические, функциональные и лучевые особенности пациентов с образованиями средостения. Оценена диагностическая эффективность эндобронхиальной ультрасонографии и ряда эндоскопических биопсий при образованиях средостения, проведено сопоставление их диагностической значимости при верификации генеза выявленных изменений.

### 4.1. Анамнестические, клинико-функциональные и рентгенологические характеристики пациентов с образованиями средостения

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.

До момента эндоскопической верификации терапия была назначена 8 пациентам, что составило 16% выборки. Случаев назначений системных кортикостероидов, а также противотуберкулезной терапии в анализируемой выборке не было. Эмпирическая антибактериальная терапия назначалась всем восьми пациентам (16%), преимущественно бета-лактамами, длительность терапии колебалась от одной до двух недель.

Попытки верификации генеза образований средостения как малоинвазивного, так и хирургического характера до обращения в ЦНИИТ были предприняты у 29 из 50 пациентов (58% случаев). При этом у 3 из 29 пациентов (10,3%) была выполнена только обзорная бронхоскопия без применения каких-либо методик биопсий. Структура и частота использованных первоначально биопсийных методик среди 26 пациентов приведена на Рисунке 49.

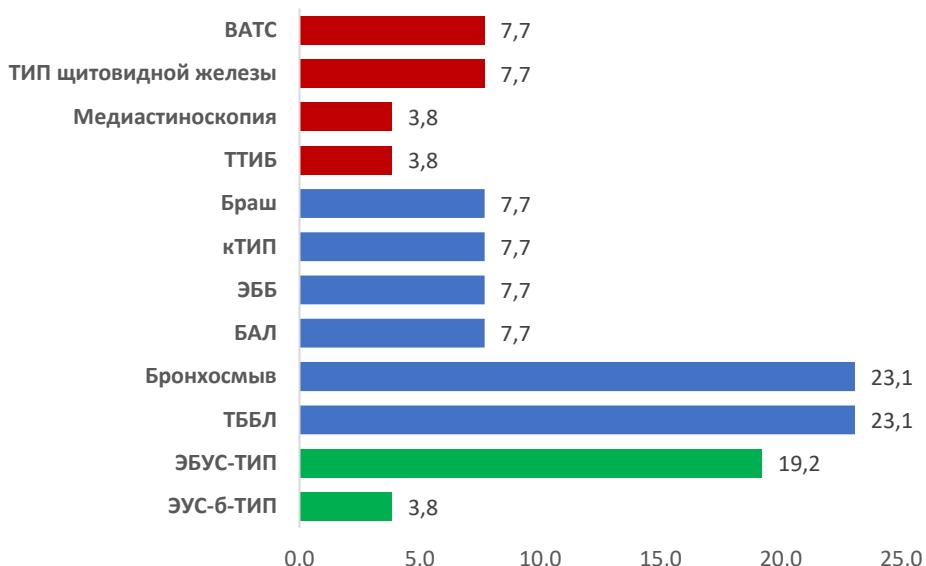


Рисунок 49 – Структура и частота использованных первоначально биопсийных методик среди пациентов с образованием средостения до обращения в ЦНИИТ

Как видно из Рисунка 49, наиболее частыми способами верификации генеза образования средостения являлись биопсия средостения под контролем эндосонографии, а также ТББЛ и брохосмыв, каждый из которых был применен в 23% случаев. Хирургические (ВАТС-биопсия, медиастиноскопия или трансторакальная игловая биопсия) методики верификации суммарно были применены в 15,3% пациентов с образованиями средостения.

Анализируя сопутствующие заболевания и состояния пациентов, мы обнаружили, что они имели место у 35 из 50 лиц (70% выборки). Подробно структура и частота коморбидностей представлена на Рисунке 50.

Как видно из Рисунка 50, чаще всего образования средостения сопровождались патологией сердечно-сосудистой системы, при этом более 40% пациентов имели артериальную гипертензию разной степени тяжести. Сочетание изменений средостения с респираторной патологией варьировалось в зависимости от нозологии (от 4% при сочетании с легочной артериальной гипертензией до 26% при сочетании с ХОБЛ). Особо стоит отметить, что 24% пациентов с образованием средостения имели отягощенный онкоанамнез.

Доля пациентов с анамнезом курения в анализируемой выборке достигала 52%, при этом доля активных курильщиков составила 34%. Индекс курения колебался в пределах от 2 до 75 пачко-лет, среднее значение индекса составило  $64,2 \pm 37,6$  пачко-лет.

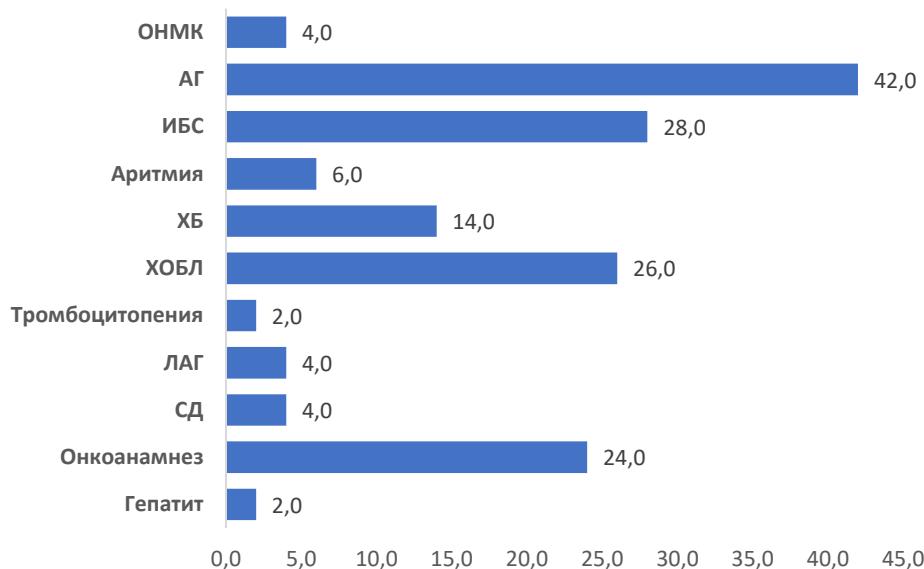


Рисунок 50 – Структура и частота коморбидной патологии у пациентов с образованиями средостения

С клинической точки зрения пациенты данной группы характеризовались выраженнойостью различных клинических симптомов, и лишь у 8 пациентов (16%) образования средостения не сопровождались какой-либо симптоматикой. У 33 (66%) пациентов отмечалась одышка разной степени выраженности, при этом лишь у 18 (54,5%) из них она превышала 1 балл по шкале MMRC. Жалобы на слабость, непродуктивный кашель и снижение веса отмечались в 74%, 64% и 34% случаев, соответственно. У шести (12%) пациентов имелись жалобы на периодическое кровохарканье.

Исследуя показатели вентиляционной функции легких пациентов с образованиями средостения, мы выявили ряд изменений. Средние значения показателей спирометрии находились на нижней границе нормы, и составили 81,1%, 85,6% и 86,8% для ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, соответственно. Доля пациентов с обструктивными нарушениями умеренной и средней степени тяжести (значение ОФВ<sub>1</sub> < 70% д. в.) составила 16 из 50 случаев, или 32% анализируемой выборки.

Всем пациентам в рамках обследования в ЦНИИТ была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК). В большинстве случаев (29/50, или 58%) исследование выполнялось с контрастным усилением. У 10 пациентов (20%) было выполнено сочетанное ПЭТ-КТ исследование средостения с оценкой метаболической активности, по результатам которой накопление меченой флюородезоксиглюкозы зарегистрировано 90% случаев (среднее значение SUV составило  $8,4 \pm 5,1$  единиц), и свидетельствовало о высокой метаболической активности процесса. Половина пациентов с

выполненным ПЭТ-КТ исследованием (5 из 10) имели отягощенный онкоанамнез, при этом во всех случаях первоначальным диагнозом служил заподозренный рецидив онкологического заболевания.

Размер образований средостения у обследованных нами пациентов с по данным КТ ОГК колебался в пределах от 10 до 92 мм, достигая в среднем  $27,6 \pm 11,6$  мм для измерений по малой оси лимфатического узла и  $34,0 \pm 15,2$  мм по большой оси, соответственно.

В большинстве случаев (36/50 пациентов, или 72%) образования средостения располагались в области бифуркации, верхних и нижних парагрехеальных лимфоузлов. У 10 (20%) имело место поражение корней легких (группы 11-12R, 11-12L), из них отягощенный онкоанамнез имели 5/10 пациентов, или 50%.

Нами был проведен анализ структуры диагнозов, установленных пациентам на разных этапах обследования, результаты которого отражены на Рисунке 51.

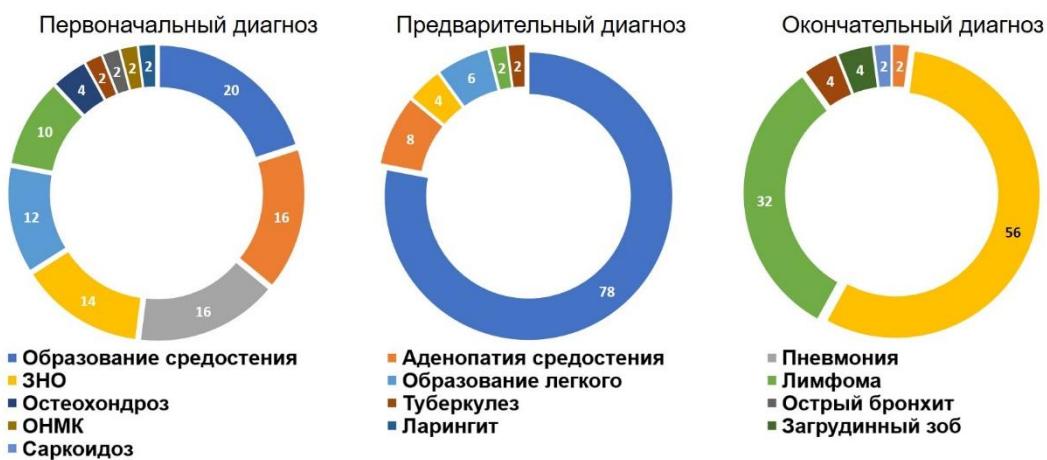


Рисунок 51 – Структура установленных пациентам первоначальных, предварительных и окончательных диагнозов у пациентов с образованиями средостения

Таким образом, у 18 пациентов до обращения в клинику ФГБНУ ЦНИИТ изначально установлен диагноз образования средостения или аденопатии средостения неясного генеза (36% выборки), с равной частотой (18 пациентов) был заподозрен неопластический или лимфопролиферативный генез изменений в средостении. Примечательно, что на третьем месте по частоте располагался диагноз пневмонии (16%).

После выполнения обследования в ФГБНУ ЦНИИТ, на основании анализа полученных данных анамнеза, клинико-функциональных и лучевых методов исследований до момента выполнения пункции под контролем эндобронхиальной ультрасонографии, большинству пациентов (78%) предварительный диагноз так и не был установлен и формулировался как образование средостения неясного генеза. У 12% больных заподозрен

неопластический генез изменений. Специфическая этиология процесса была заподозрена у 2% всех исследуемых лиц в данной группе.

В структуре окончательно установленных диагнозов у пациентов с образованиями средостения в нашем исследовании преобладали злокачественные новообразования легкого и лимфопролиферативные заболевания (56% и 32% анализируемой выборки, соответственно).

#### 4.2 Эффективность различных вариантов эндоскопических биопсий у пациентов с образованиями средостения

##### 4.2.1 Эффективность эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике образований средостения

Эндобронхиальная ультрасонография трансбронхиальным (ЭБУС-ТИП) либо чреспищеводным (ЭУС-б-ТИП) доступом была выполнена у 50 пациентов с образованиями средостения. У трех пациентов по тем или иным причинам процедура не сопровождалась выполнением биопсии средостения, во всех остальных 47 случаях была выполнена хотя бы одна серия биопсий.

Большинство биопсий (60%) были выполнены в рамках процедуры ЭБУС, чреспищеводный (ЭУС-б) доступ использовался в 40% случаев.

Протяженность диагностического исследования колебалась в диапазоне от 5 до 35 минут, и в среднем составила  $13,6 \pm 5,9$  и  $11,2 \pm 4,5$  минут для ЭБУС и ЭУС-б процедур, соответственно ( $p > 0,05$ ). Число серий игловых биопсий средостения колебалось от 1 до 5, медиана значений достигала 3 серий на процедуру. Среднее значение числа серий пункция при ЭБУС и ЭУС-б составило  $3,5 \pm 0,8$  и  $3,4 \pm 1,0$  ( $p > 0,05$ ).

В большинстве (66%) случаев биопсии средостения под контролем эндобронхиальной ультрасонографии выполнялись пациентам амбулаторно, в условиях седации/наркоза (55%), с преимущественно трансоральной интубацией без применения искусственных дыхательных путей (62% случаев). В подгруппе ЭБУС-ТИП превалировало выполнение исследования в условиях наркоза (64%) с применением интубации ригидным бронхоскопом в 67% случаев.

В ходе верификации образований средостения в подавляющем числе случаев (87,2% анализируемой выборки) использовались иглы размерности 22G. При этом, частота применения игл цитологического и гистологического характера оказалась сопоставимой (55,3% и 44,7%, соответственно,  $p > 0,05$ ).

Более чем в половине случаев биопсия выполнялась из бифуркационной и нижних парагортазеальных групп лимфатических узлов (27/47, или 57,4%). Более подробно структура распределения целевых зон для биопсии средостения отображена на Рисунке 52.



Рисунок 52 – Распределение целевых зон для биопсии у пациентов с образованиями средостения

Рисунок 52 показывает, что при образованиях средостения на долю бифуркационных, а также верхних и нижних парагортазеальных лимфоузлов приходилось более 70% биопсий. На долю прикорневых лимфатических узлов 11-12 групп приходилось лишь 21% биопсий. Биопсии из остальных групп лимфоузлов средостения выполнялись исключительно редко, суммарно составляя 10% выборки.

При использовании чреспищеводного доступа зона биопсии чаще была сосредоточена в области бифуркации (53% случаев), однако при трансбронхиальном доступе бифуркационные лимфатические узлы составляли лишь 11% целевых зон, а основным регионом для биопсии под контролем ЭБУС служила нижняя парагортазеальная группа в области 4L/4R, (39,3% от группы ЭБУС-ТИП).

В рамках анализа данных была оценена эффективность биопсий под контролем эндосонографии у пациентов с образованиями средостения в зависимости от примененной методики (ЭБУС-ТИП в сравнении с ЭУС-б-ТИП), а также характера полученного материала (цитологический-гистологический-суммарно). В целом, достигнуть первичной верификации диагноза по данным цитоморфологического исследования пунктатов

средостения в данной группе удалось у 34 пациентов из 50, тем самым обеспечив общую диагностическую эффективность, равную 72,3%. Более подробно сведения об эффективности эндосонографии у пациентов анализируемой группы представлены в Рисунке 53.

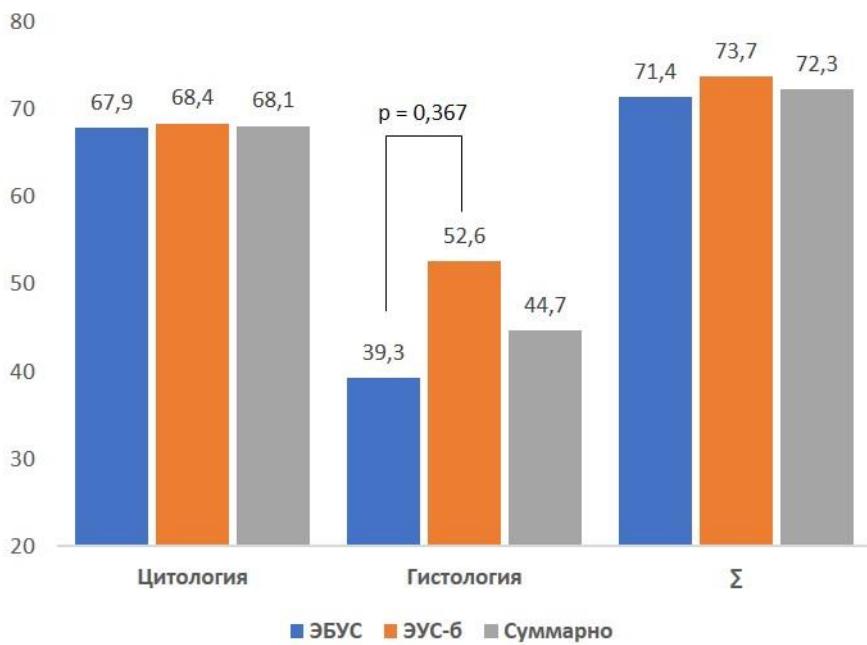


Рисунок 53 – Диагностическая эффективность биопсий под контролем эндосонографии у пациентов с образованиями средостения

Как следует из Рисунка 53, информативность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии разными доступами у пациентов с образованиями средостения составляет 68% по данным цитологии, и 39-53% по данным морфологического исследования пунктатов. При этом не обнаружено достоверных различий в отношении частоты верификации диагноза по данным цитологического и морфологического исследования пунктатов между группами ЭБУС, ЭУС-б и суммарно. Отмечена тенденция к несколько большей значимости морфологического исследования пунктата лимфоузлов при выполнении ЭУС-б в сравнении с ЭБУС. Также из рисунка 53 следует, что основной вклад в диагностику образований средостения вносит цитологическое исследование пунктата. Относительный прирост информативности биопсий за счет морфологического исследования, независимо от применяемого доступа, не превышал 4-6%. В то же время, результаты цитологического исследования пунктата обеспечивали прирост общей эффективности биопсий к изолированной эффективности морфологии на 82%, 40% и 62% для методик ЭБУС, ЭУС-б и в целом соответственно.

Как показало цитоморфологическое исследование полученных биоптатов, в структуре верифицированных диагнозов у пациентов с образованиями средостения преобладали злокачественные заболевания (40/47 пациентов, что соответствует 85% выборки). Более подробное распределение окончательных диагнозов среди доброкачественных заболеваний и состояний при изолированной аденоопатии средостения приведено в Таблице 25.

Таблица 25 – Структура верифицированных нозологий среди доброкачественных заболеваний и состояний при образованиях средостения с отображением результативности ЭБУС/ЭУС-б

Группа нозологий	Частота верификации при ЭБУС/ЭУС-б		
	ЭБУС-ТИП n/N (%)	ЭУС-б-ТИП n/N (%)	Суммарно n/N (%)
Доброкачественные заболевания и состояния (N = 7)			
Саркоидоз ВГЛУ	-	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Загрудинный зоб	1/2 (50,0)	-	1/2 (50,0)
Доброкачественная тимома	-	0/1 (0)	0/1 (0)
Реактивная аденоопатия	1/1 (100,0)	-	1/1 (100,0)
Туберкулез ВГЛУ:	2/2		2/2
<i>Цитоморфология</i>	2/2 (100,0)		2/2 (100,0)
<i>Люминесцентный метод</i>	1/2 (50,0)		1/2 (50,0)
<i>Окраска по Циль-Нильсен</i>	1/2 (50,0)		1/2 (50,0)
<i>ПЦР ДНК МБТ</i>	1/2 (50,0)	NA	1/2 (50,0)
<i>Среда LY</i>	1/2 (50,0)		1/2 (50,0)
<i>Среда BACTEC</i>	1/2 (50,0)		1/2 (50,0)
<i>Любым методом</i>	2/2 (100,0)		2/2 (100,0)
Суммарно	4/5 (80,0)	1/2 (50,0)	5/7 (71,4)

Таким образом, применение ЭБУС и ЭУС-б позволяет обеспечить верификацию доброкачественных заболеваний и состояний у пациентов с образованиями средостения в 80% и 50% случаев, соответственно, при этом общая информативность эндосонографии при доброкачественном генезе изменений составляет 71,4%. Нами продемонстрирована высокая (100%) информативность ЭБУС в диагностике специфического генеза образований средостения по данным цитоморфологического исследования, однако культуральное подтверждение диагноза получено лишь в половине случаев. Достоверных различий в

эффективности биопсий под контролем ЭБУС и ЭУС-б ни для одной из анализируемых нозологий данной группы отмечено не было ( $p>0,05$ ).

Подробная нозологическая структура неопластических, а также лимфопролиферативных заболеваний и состояний, верифицированных при образований средостения приведена в Таблице 26.

Таблица 26 – Структура верифицированных неопластических и лимфопролиферативных заболеваний и состояний, верифицированных у пациентов с изолированной adenопатией средостения с отображением результативности ЭБУС/ЭУС-б

Группа нозологий	ЭБУС-ТИП n/N (%)	ЭУС-б-ТИП n/N (%)	Суммарно n/N (%)
Рак легкого (N = 15)			
НМРЛ:			
НМРЛ (Аденокарцинома)	3/5 (60,0)	5/6 (83,3)	8/11 (72,7)
НМРЛ (Плоскоклеточный)	2/4 (50,0)	2/2 (100)	4/6 (66,7)
МРЛ	1/1 (100,0)	3/4 (75)	4/5 (80)
	2/2 (100,0)	2/2 (100)	4/4 (100)
Суммарно	5/7 (71,4)	7/8 (87,5)	12/15 (80,0)
Злокачественные опухоли легочной/внелегочной локализации (N = 10)			
Гангионейробластома	1/1 (100,0)	-	1/1 (100,0)
РМЖ	2/3 (66,7)	-	2/3 (66,7)
Колоректальный рак	-	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Рак орбиты	-	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Рак простаты	1/1 (100,0)	-	1/1 (100,0)
Лимфангиома средостения		0/1 (0)	0/1 (0)
Недифференцированный рак	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)	2/2 (100,0)
Суммарно	5/6 (83,3)	3/4 (75,0)	8/10 (80,0)
Лимфопролиферативные заболевания (N = 15)			
Лимфогранулематоз	3/7 (42,9)	1/2 (50,0)	4/9 (44,4)
Неходжкинская лимфома	1/1 (100,0)	2/2 (100,0)	3/3 (100,0)
Крупноклеточная лимфома	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)	2/2 (100,0)
В-лимфома	1/1 (100,0)	-	1/1 (100,0)
Суммарно	6/10 (60,0)	4/5 (80,0)	10/15 (66,7)

Как следует из Таблицы 26, среди пациентов с раком легкого превалировали случаи немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ, 73,3%), при этом общая информативность верификации диагноза по данным эндосонографии составила 72,7%. Среди 10 пациентов со злокачественными опухолями легочной и внелегочной локализации, самыми частыми оказались метастазы рака молочной железы (30%), второе место с частотой в 20% занимало метастатическое поражение средостения недифференцированным раком. Общая

эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии в данной подгруппе достигала 80%.

Среди 15 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, представленными в 9 (60%) случаев лимфомой Ходжкина, обеспечить первичную верификацию диагноза по данным эндосонографии удалось у 10 человек, что составило 66,7%.

Возможности эндосонографии средостения, выполненной чреспищеводным доступом, в диагностике образований средостения показательно иллюстрирует следующий клинический пример.

*Клинический пример 3.*

*Пациент М., 64 лет, проходил обследование в клинике ФГБНУ ЦНИИТ с 12.05.2023 по 25.05.2023 года.*

*Из анамнеза: активный курильщик (ИК 45 пачко-лет), клинический диагноз ХОБЛ тяжелого течения, артериальная гипертензия III ст, ИБС, НК ФК II. С марта 2023 отмечает нарастание слабости, потерю массы тела (похудание на 11 кг за 2 месяца). При обследовании на РКТ ОГК выявлено образование средостения в зоне 2L. Заподозрено неопластическое заболевание, пациенту по месту жительства предложено выполнение инвазивной диагностики в объеме торакотомии, от которой он воздержался. Самостоятельно обратился в ФГБНУ ЦНИИТ для малоинвазивной верификации диагноза.*

*При обследовании в ЦНИИТ: состояние средней степени тяжести, жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке, слабость, непродуктивный кашель. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание жесткое, единичные свистящие хрипы в нижних отделах, частота дыхания 17 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушенны, шумов нет, ЧСС 80 в минуту, АД 145/89 мм рт ст.*

*Лабораторные обследования: в общеклиническом анализе крови отмечается повышение СОЭ до 89 мм/ч, в биохимическом анализе крови без отклонений. По данным спирометрии – ОФВ<sub>1</sub> 65% д. в., ФЖЕЛ 60% д. в., отмечено значимое снижение показателей диффузионной способности легких до 55% д. в.*

*По данным КТ ОГК с контрастным усилением от 12.05.2023 – в зоне 2L определяется образование средостения локализованного характера, размером 40x51 мм, без распространения на зону 4L и наличия признаков инвазии в магистральные сосуды (Рисунок 54 а-в).*

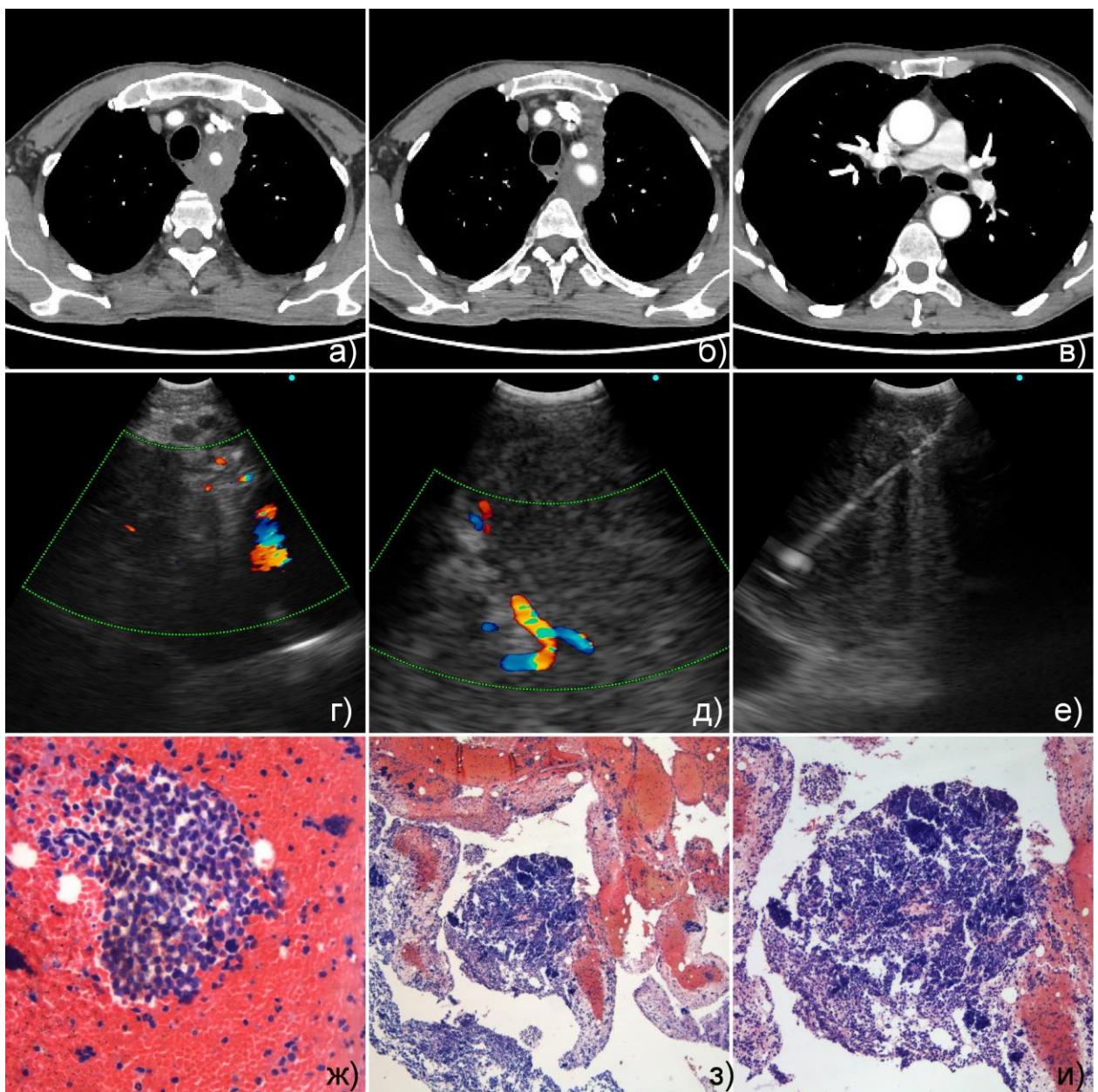


Рисунок 54 – Серия аксиальных срезов РКТ ОГК, сонограмм и микрофото морфологического исследования материала ЭУС-б-ТИП для клинического примера 3: а-в) аксиальные срезы РКТ с контрастным усилением в средостенном окне выявленного образования в зоне 2L; г-е) сонограммы при выполнении допплерографии верхнего (г) и нижнего (д) полюса образования средостения и момента выполнения биопсии образования (е); ж-и) микрофото картины мелкоклеточного рака в морфологическом материале биоптатов образования средостения.

Пациенту 19.05.2023 в амбулаторных условиях выполнены три серии тонкоигольной пункции под контролем эндобронхиальной ультрасонографии чреспищеводным доступом (эхоэндоскоп *Olympus BF UC190F*, ультразвуковой центр *EU ME 2*) цитологической иглой (*Cook Echotip EBUS 22G*), в области 2L (Рисунок 54 г-е).

По данным эндосонографии, паразофагеально в зоне 2L определяется образование размерами 35 и 50 мм при измерении по малой и большой оси, соответственно. Форма образования округлая, с четкими контурами, крайне плотное при инструментальной пальпации, умеренной васкуляризации капсулного типа сосудами мелкого калибра (Рисунок 54 г-е). Признаков инвазии в магистральные сосуды средостения не выявлено.

Результаты биопсий: В мазках-отпечатках пункционного материала, полученного при ЭУС-б-ТИП, патогномоничного материала не обнаружено, материал представлен кровью, единичными элементами фиброза. В морфологическом материале пунктатов образования средостения обнаружены комплексы мелких клеток, со скучной цитоплазмой, высокой митотической активностью (Рисунок 54 ж-и). Молекулярно-генетическое и культуральное исследование смызов с внутреннего просвета биопсийной иглы на МБТ были отрицательны.

На основании обнаружения (по данным морфологии) неопластического генеза образования средостения, пациенту установлен диагноз мелкоклеточного рака легкого.

Данный клинический пример подчеркивает роль чреспищеводной ЭУС-б-ТИП в дифференциальной диагностике образования средостения, позволив избежать агрессивной хирургической тактики при верификации диагноза.

При анализе данных была проведена сравнительная оценка общей информативности эндосонографии в диагностике образований средостения в разных нозологических группах (Таблица 27).

Пункция средостения с помощью эхобронхоскопа, независимо от используемого доступа, обеспечивала высокую эффективность диагностики как рака легкого, так и метастатических процессов с поражением средостения, равную 80%. В то же время, диагностическая значимость эндосонографии в диагностике доброкачественных и лимфопролиферативных заболеваний в целом была несколько ниже, и не превышала значений в 67 - 71%, при этом достоверных различий в информативности биопсий между группами нозологий и вариантами доступа отмечено не было ( $p>0,05$  для всех пар сравнений).

Таблица 27 – Структура окончательных диагнозов по основным нозологическим группам, верифицированных при образованиях средостения под контролем ЭБУС/ЭУС-6

Группа нозологий	ЭБУС-ТИП n (%) N = 28	ЭУС-6-ТИП n (%) N = 19	Суммарно n (%) N = 47
Добропачественные	4/5 (80,0)	1/2 (50,0)	5/7 (71,4)
Рак легкого	5/7 (71,4)	7/8 (87,5)	12/15 (80,0)
ЗНО легочной и внелегочной локализации	5/6 (83,3)	3/4 (75,0)	8/10 (80,0)
Лимфопролиферативные заболевания	6/10 (60,0)	4/5 (80,0)	10/15 (66,7)
p *	0,349	0,428	0,824

\* значение р вычислено для пары сравнения нозологический групп «добропачественные – лимфома»

Особо стоит отметить, что проведенный нами дополнительный анализ данных при оценке оценке метода окончательной верификации диагноза в этой группе показал, что избежать последующей хирургической верификации диагноза (ВАТС-резекции или медиастиноскопии) удалось лишь у трех из 15 пациентов. Таким образом, эффективность изолированного применения эндосонографии в диагностике лимфопролиферативных заболеваний, манифестирующих по данным КТ в виде синдрома образования средостения, не превышала 20%.

#### 4.2.2 Эффективность различных вариантов эндоскопических бронхобиопсий в диагностике образований средостения

Из 50 пациентов с образованиями средостения, диагностическая бронхоскопия была выполнена в 12 случаях.

Средний возраст пациентов составлял  $53,1 \pm 16,5$  года, с преобладанием мужчин (66,7% выборки). Среднее значение длительности выявленной патологии средостения превышало 12 месяцев ( $51,2 \pm 24,3$  недель), а протяженность бронхологического исследования составляла  $12,6 \pm 5,7$  минут. Средний размер образования средостения колебался в пределах 25-33 мм.

В половине случаев бронхоскопия выполнялась амбулаторно, преимущественно в условиях седации/наркоза (67%). В качестве доступа преимущественно использовался тубус ригидного бронхоскопа либо эндотрахеальная трубка (50%).

В большинстве случаев (9 пациентов, или 75%) в ходе бронхоскопии пациентам выполнялся один или несколько вариантов бронхобиопсий, распределение которых по частоте приведено на Рисунке 55.

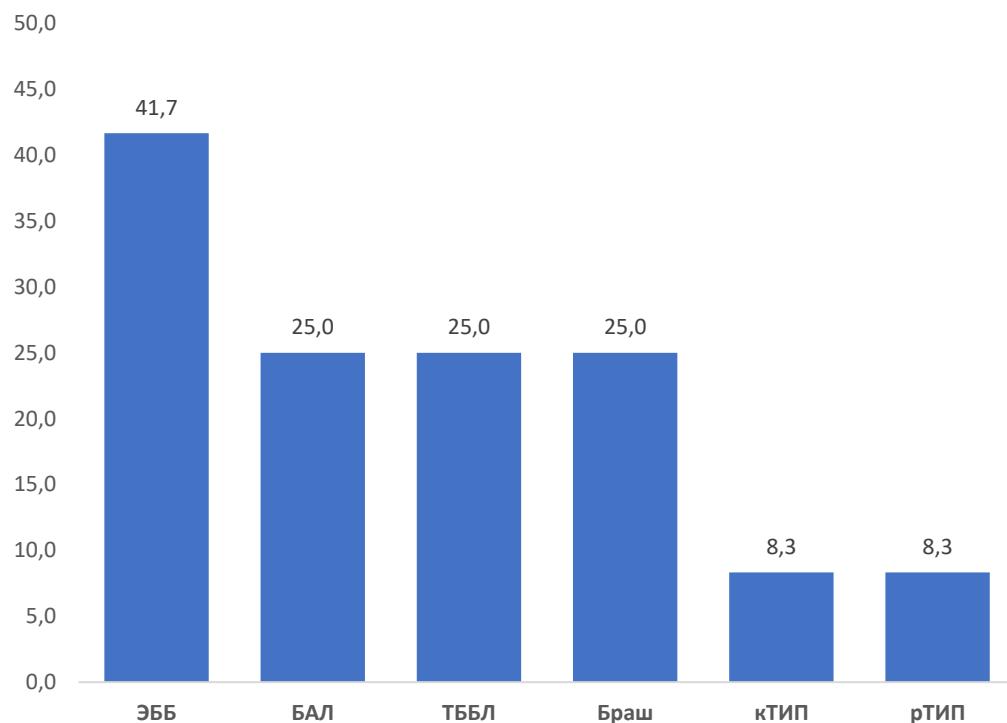


Рисунок 55 – Частота применения различных вариантов бронхобиопсий у пациентов с образованиями средостения

Как видно из Рисунка 55, наиболее частым вариантом бронхобиопсии являлась ЭББ (41,7% случаев), на втором месте с равной частотой в 25% располагались методики БАЛ, ТББЛ и браш-биопсии. Число биоптатов (либо серий пункций для методик кТИП и рТИП) колебалось от одного при использовании ТББЛ до 6 для пациентов, которым выполнялась методика ЭББ.

В отличии от других групп, сочетанное применение различных вариантов бронхобиопсий при патологии средостения носило эпизодический характер. Так, комбинация методик ЭББ и ТББЛ, а также ЭББ и браш-биопсии имели место с одинаковой частотой в 2/12 пациентов (16,7%).

Общая частота верификации диагноза по данным диагностической бронхоскопии составила 6 из 12 пациентов, обеспечив диагностическую эффективность, равную 50%.

Результаты анализа эффективности различных модальностей бронхобиопсий среди пациентов данной группы приведены в Таблице 28.

Таблица 28 – Эффективность бронхобиопсий в диагностике образований средостения по данным цитологического и морфологического исследования

Модальность биопсии	N	Частота верификации диагноза			
		Цитология n (%)	Гистология n (%)	P	Суммарно n (%)
ЭББ	5	1 (20,0)	2 (40,0)	0,491	2 (40,0)
БАЛ	3	2 (66,7)	NA	NA	2 (66,7)
ТББЛ	3	2 (66,7)	3 (100,0)	0,274	3 (100,0)
Браш	3	2 (66,7)	NA	NA	2 (66,7)
кТИП	1	0 (0)	NA	NA	0 (0)
рТИП	1	1 (100,0)	1 (100,0)	NA	1 (100,0)
p*					0,274
p**					0,466
p***					0,090

p – значения p приведены для внутригрупповых сравнений

p\*-\*\*\* - значения p приведены для пар сравнений «БАЛ-ТББЛ», «БАЛ-ЭББ», «ТББЛ-ЭББ», соответственно

Как следует из таблицы, максимальную информативность из всех примененных методик (100%) при образованиях средостения обеспечили методики ТББЛ и рТИП. Вместе с тем, достоверных различий в диагностической значимости различных вариантов бронхобиопсий обнаружено не было (для всех пар сравнений значение  $p>0,05$ ).

Подробное описание окончательных диагнозов в зависимости от основных нозологических групп, а также эффективность разных вариантов бронхобиопсий при образованиях средостения приведены в Таблицах 29-31.

Таблица 29 – Структура верифицированных нозологий среди доброкачественных заболеваний и состояний при образований средостения с отображением результативности различных вариантов бронхобиопсий

Группа нозологий	Частота верификации по данным бронхобиопсий						
	БАЛ n/N (%)	ТББЛ n/N (%)	ЭББ n/N (%)	кТИП n/N (%)	рТИП n/N (%)	Браш n/N (%)	Итог n/N (%)
Доброкачественные заболевания и состояния (N = 4)							
Саркоидоз ВГЛУ	1/1 (100)	1/1 (100)	NA	NA	NA	NA	1/1 (100)
Киста средостения	NA	NA	0/1	NA	NA	NA	0/1 (0)
Туберкулез ВГЛУ:							
<i>Цитоморфология</i>	1/1 (100)		0/1 (0)				1/2 (50)
<i>Люминесцентная микроскопия</i>	0/1 (0)		0/1 (0)				0/2 (0)
<i>Окраска по Циль-Нильсен</i>	0/1 (0)		0/1 (0)				0/2 (0)
<i>ПЦР ДНК МБТ</i>	0/1 (0)		0/1 (0)				0/2 (0)
<i>Среда LY</i>	0/1 (0)		0/1 (0)				0/2 (0)
<i>Среда BACTEC</i>	0/1 (0)		0/1 (0)				0/2 (0)
<i>Любым методом</i>	1/1 (100)		0/1 (0)				
Суммарно	2/2 (100)	1/1 (100)	0/2 (0)	NA	NA	NA	2/4 (50)

NA – вариант бронхобиопсии не выполнялся ни одному пациенту

Таблица 30 – Структура неопластических и лимфопролиферативных заболеваний и состояний, верифицированных у пациентов с образованиями средостения с отображением результативности различных вариантов бронхобиопсий

Группа нозологий	Частота верификации по данным бронхобиопсий						
	БАЛ n/N (%)	ТББЛ n/N (%)	ЭББ n/N (%)	кТИП n/N (%)	рТИП n/N (%)	Браш n/N (%)	Итог n/N (%)
Рак легкого (N = 5)							
НМРЛ (Аденокарцинома)	0/1 (0)	1/1 (100)	1/1 (100)	NA	NA	0/1 (0)	1/3 (33,3)
МРЛ	NA	1/1 (100)	1/2 (50)	0/1 (0)	NA	1/1 (100)	2/2 (100)
Суммарно	0/1 (0)	2/2 (100)	2/3 (66,7)	0/1 (0)	NA	1/2 (50)	3/5 (60)
Злокачественные опухоли внелегочной локализации (N = 1)							
Метастаз недифференцированного рака	NA	NA	0/1	NA	NA	NA	0/1 (0)
Лимфопролиферативные заболевания (N = 2)							
Лимфогранулематоз	NA	NA	NA	NA	1/1 (100)	0/1	1/2 (50)

NA – вариант бронхобиопсии не выполнялся ни одному пациенту

Таблица 31 – Структура окончательных диагнозов по основным нозологическим группам, верифицированных с помощью бронхобиопсий у пациентов с образованиями средостения с отражением диагностической информативности отдельных модальностей

Группа нозологий	Частота верификации по данным бронхобиопсий						
	БАЛ n/N (%)	ТББЛ n/N (%)	ЭББ n/N (%)	кТИП n/N (%)	рТИП n/N (%)	Браш n/N (%)	Итог n/N (%)
Доброкачественные	2/2 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)	NA	NA	NA	2/4 (50)
Рак легкого	0/1 (0)	2/2 (100)	2/3 (66,7)	0/1 (0)	NA	1/2 (50)	3/5 (60)
ЗНО внелегочной локализации	NA	NA	0/1	NA	NA	NA	0/1 (0)
Лимфопролиферативные заболевания	NA	NA	NA	NA	1/1 (100)	0/1	1/2 (50)

NA – вариант бронхобиопсии не выполнялся ни одному пациенту

В 50% случаев среди доброкачественных заболеваний и состояний верифицировался туберкулез ВГЛУ (2/4 пациентов), оставшиеся два случая были представлены саркоидозом ВГЛУ и кистой средостения. В диагностике саркоидоза примененные методы БАЛ и ТББЛ оказались информативными. В то же время, при верификации образований средостения специфической этиологии информативность бронхобиопсий достигала 50%, при этом молекулярно-генетического и культурального подтверждения диагноза получено не было.

Среди пациентов с раком легкого (Таблица 30) общая информативность бронхобиопсий колебалась в широких пределах от 33% при аденокарциноме легкого до 100% при мелкоклеточном раке, в среднем достигая 60%.

Прочие неопластические состояния были представлены одним пациентом с метастазами недифференцированного рака, который не был подтвержден по результатам бронхобиопсий.

Среди пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями в обоих случаях был установлен окончательный диагноз лимфомы Ходжкина. Общая информативность бронхобиопсий при лимфоме составила 50%, при этом методика рТИП, примененная у одного из пациентов, обеспечила цитоморфологическую верификацию диагноза.

При анализе данных была выполнена сравнительная оценка общей информативности бронхобиопсий в диагностике изолированной adenопатии средостения в разных нозологических группах (Таблица 31).

Как видно из таблицы, суммарная информативность бронхобиопсий при верификации доброкачественных и лимфопролиферативных заболеваний, а также рака легкого не превышала 60%, без достоверных различий между отдельными вариантами диагностических интервенций и группами нозологий ( $p>0,05$  для всех пар сравнений).

#### 4.2.3 Сравнительная эффективность эндобронхиальной ультрасонографии и различных вариантов бронхобиопсий в диагностике образований средостения

В ходе исследования был выполнен сравнительный анализ диагностической значимости эндовизуальной ультрасонографии средостения, выполненной разными доступами, и различных вариантов бронхобиопсий у пациентов с образованиями средостения. С целью обеспечения максимальной сопоставимости анализируемых групп, из общего объема пациентов были отобраны лишь те, которым были одновременно выполнены как ЭБУС/ЭУС-б, так и классические бронхобиопсии. Тем самым была обеспечена полная сопоставимость

анализируемых выборок, так как одни и те же пациенты выступали как экспериментальной группой, так и группой контроля.

Из 50 пациентов удалось сформировать выборку объемом в 10 человек, которым в один и тот же день была выполнена как эндобронхиальная ультрасонография с пункцией средостения разными доступами, так и диагностическая бронхоскопия с разными вариантами/комбинациями бронхобиопсий.

Средний возраст пациентов в анализируемой выборке составил  $57,4 \pm 12,5$  лет, с преобладанием женщин (70% выборки). Среднее значение длительности выявленной аденопатии средостения составляло около 9 месяцев ( $35,5 \pm 18,5$  недель). Протяженность бронхологического исследования составляла  $13,9 \pm 5,3$  минут, в то время как длительность эндосонографии с пункцией в среднем составляла  $11,2 \pm 3,6$  минут, без достоверных различий между группами ( $p=0,198$ ). Средний размер образований средостения колебался в пределах 25-33 мм.

В половине случаев бронхоскопия и эндосонография выполнялись амбулаторно, при этом седация/наркоз применялась с высокой частотой (80%). В качестве доступа при эндобронхиальной ультрасонографии у 8 из 10 пациентов была применена трансбронхиальная пункция под контролем ЭБУС.

Распределение выполненных вариантов классических бронхобиопсий, а также пункций под контролем эндосонографии приведено на Рисунке 56, где видно, что наиболее частым вариантом бронхобиопсий являлась методика ЭББ (50% выборки), с одинаковой частотой (по 30%) применялись методики БАЛ, ТББЛ и браш-биопсии.

Данные об информативности различных методик бронхобиопсий в сравнении с таковой при эндобронхиальной ультрасонографии приведены на Рисунке 57. Максимально возможную информативность верификации диагноза при образованиях средостения, равную 100%, в анализируемой выборке продемонстрировали методики рТИП, ТББЛ и ЭУС-б. Вместе с тем, общая информативность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии составила 70%, и не имела достоверных отличий от таковой для любого из вариантов бронхобиопсий ( $p>0,05$  для всех пар сравнений).

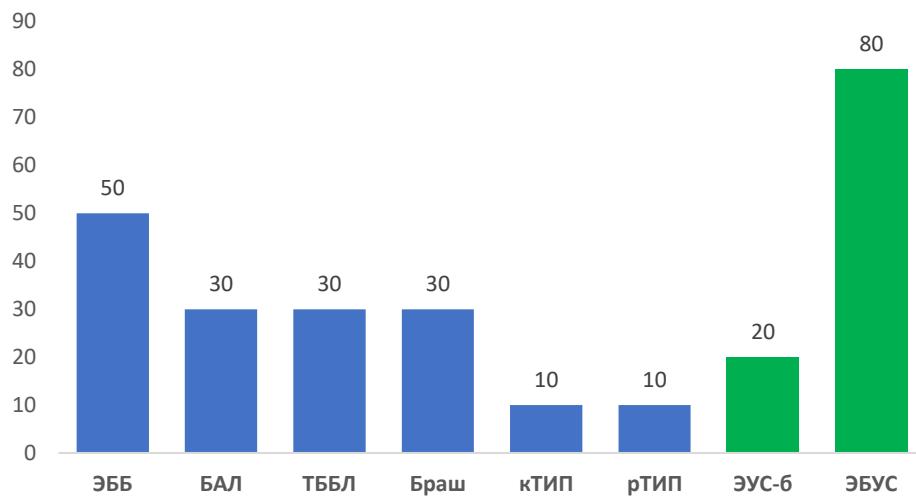


Рисунок 56 – Частота применения различных вариантов бронхобиопсий у пациентов с образованиями средостения при одновременном использовании бронхоскопии и эндосонографии

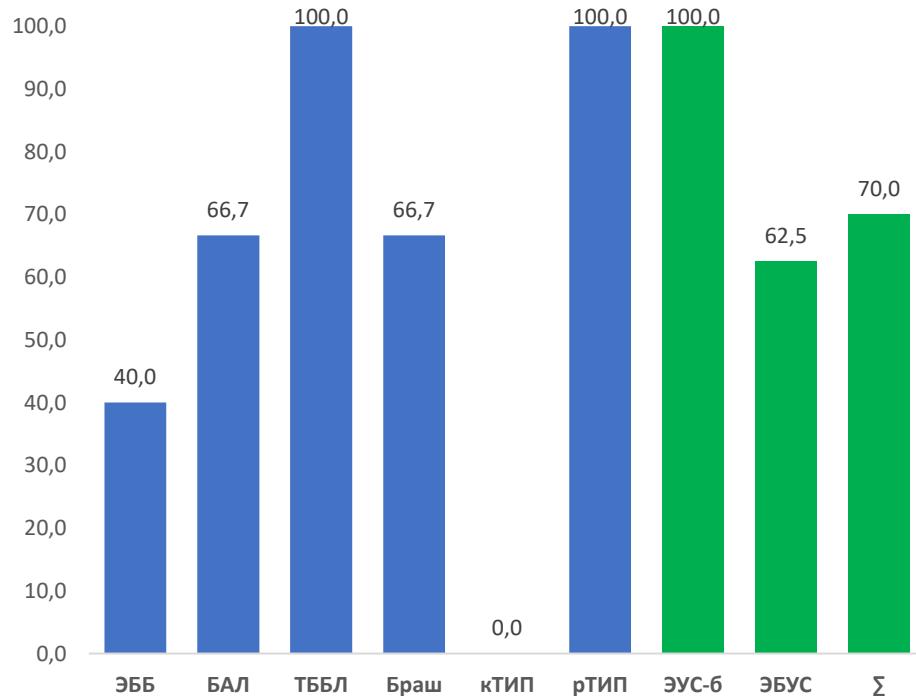
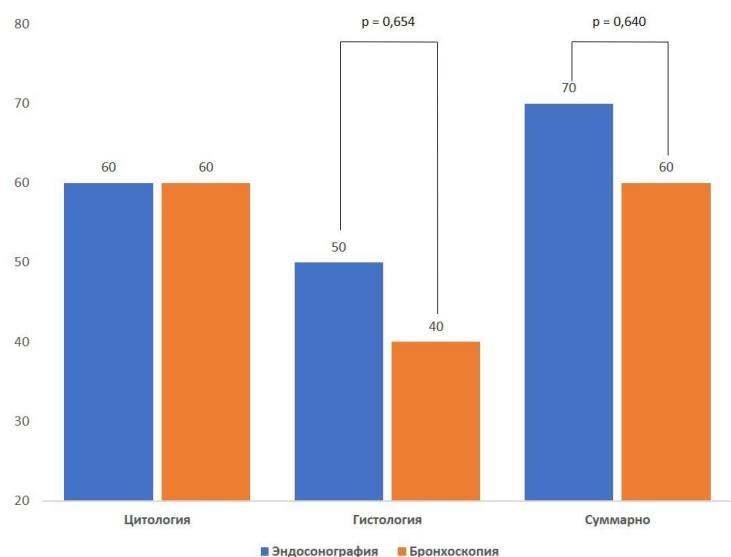


Рисунок 57 – Сравнительная оценка общей информативности классических бронхобиопсий и эндосонографии в диагностике образований средостения

Наглядно результаты сравнения общей диагностической эффективности эндосонографии и бронхоскопии при образованиях средостения представлены на Рисунке 58.



Все значения  $p$  приведены с поправкой на множественность сравнений

Рисунок 58 – Сравнительная оценка информативности классических бронхобиопсий и эндосонографии в диагностике образований средостения по данным цитологического и морфологического исследования

Как видно из Рисунка 58, диагностическая эффективность эндосонографии у пациентов с образованиями средостения также достоверно не отличалась от таковой при выполнении классических бронхобиопсий, как в отношении цитологической и морфологической верификации, так и суммарно ( $p>0,05$  для всех пар сравнений).

#### 4.4. Анамнестические, клинико-функциональные и рентгенологические характеристики пациентов с периферическими образованиями легких

Периферические образования легких были выявлены у 103 пациентов (из них 30 женщин, средний возраст пациентов составил  $62,1\pm15,1$  года). У 81 пациента из 103 (78,6%) периферическое образование сочеталось с adenопатией средостения.

Длительность выявленных изменений до момента верификации диагноза колебалась от одной до 260 недель, и в среднем составила  $24,8\pm14,2$  недель, или около полугода.

До момента эндоскопической верификации терапия была назначена 29 пациентам, что составило 28,2%. Случаев назначения системных кортикостериодов отмечено не было. Эмпирическая антибактериальная терапия назначалась 25 пациентам (86%), преимущественно бета-лактамами, длительность терапии колебалась от одной до трех недель. У 4 (14%) пациентов была проведен курс противотуберкулезной терапии (в 2 из 4 случаев – препаратами первого ряда), длительность лечения колебалась от трех недель до 6 месяцев.

Попытки верификации генеза образований в паренхиме легкого как малоинвазивного, так и хирургического характера были предприняты у 60 из 103 пациентов (58,3% случаев). При этом у 8 из 60 пациентов (13,3%) была выполнена только обзорная бронхоскопия без применения каких-либо методик биопсий. Структура и частота использованных до момента обращения в ЦНИИТ методов верификации диагноза среди 52 пациентов приведена на Рисунке 59.

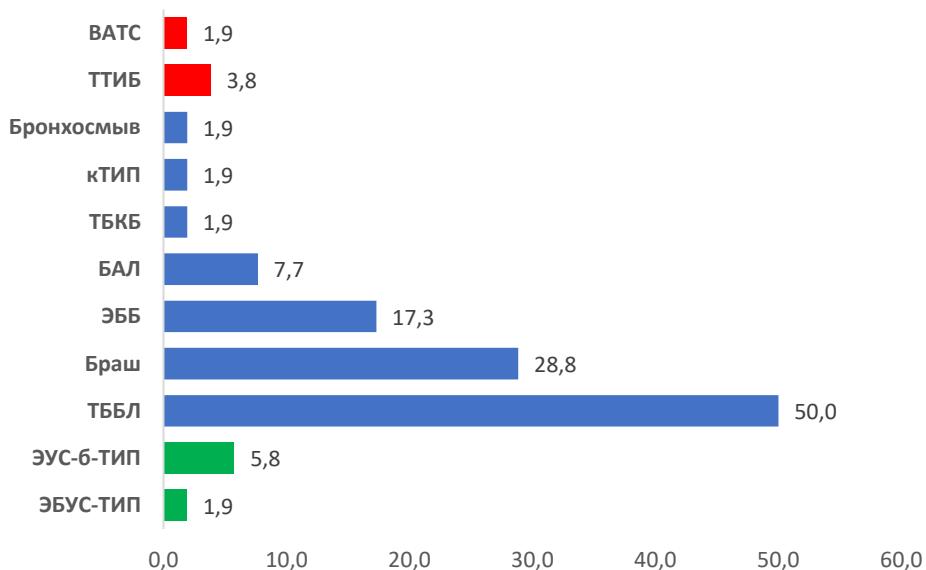


Рисунок 59 – Структура и частота использованных до момента обращения в ЦНИИТ методов верификации диагноза среди пациентов с периферическими образованиями легкого

Наиболее частым вариантом биопсии, использованным для первичной попытки верификации периферического образования легкого, эндоскопическая щипцовая трансбронхиальная биопсия легкого, примененная у половины пациентов, далее по частоте следовало выполнение браш-биопсии (28,8% наблюдений). Хирургические методики верификации (ВАТС-резекция легкого и трансторакальная игловая биопсия) суммарно были использованы лишь у 5,7% пациентов.

Анализируя сопутствующие заболевания и состояния пациентов, мы обнаружили, что они имели место у 91 из 103 лиц (88,3% выборки). Подробно структура и частота коморбидностей представлена на Рисунке 60.

Как следует из Рисунка 60, чаще всего периферические образования легких сопровождалась патологией сердечно-сосудистой системы, при этом три четверти (75,7%) пациентов имели артериальную гипертензию разной степени тяжести. Сочетание поражения легкого с респираторной патологией варьировалось в зависимости от нозологии

(от 1,9% при сочетании с бронхиальной астмой до 56,3% при сочетании с ХОБЛ). Особо стоит отметить, что почти 20% пациентов анализируемой выборки имели отягощенный онкоанамнез.

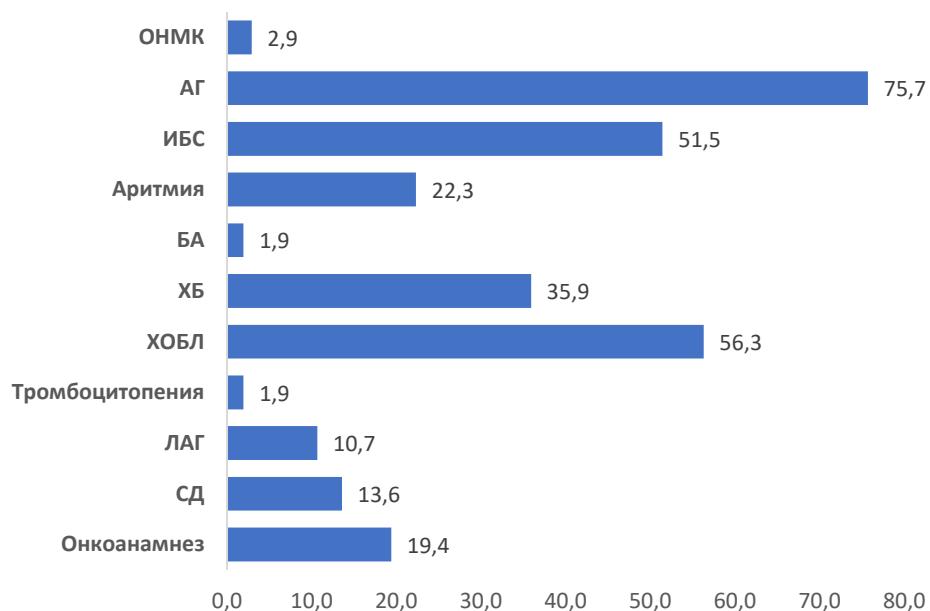


Рисунок 60 – Структура и частота коморбидностей у пациентов с периферическими образованиями легких

Доля пациентов с анамнезом курения в анализируемой выборке достигала 70%, при этом доля активных курильщиков составила 40%. Индекс курения колебался в пределах от 5 до 75 пачко-лет, среднее значение индекса составило  $58,6 \pm 30,5$  пачко-лет.

Пациенты данной группы имели весьма выраженную клиническую картину, и только у 9 пациентов (8,7%) не было отмечено каких-либо жалоб. У 90 пациентов отмечалась одышка разной степени выраженности, при этом у 62 (68,9%) из них она превышала 1 балл по шкале MMRC. Жалобы на слабость, непродуктивный кашель и снижение веса отмечались в 82%, 81% и 47% случаев, соответственно. Жалобы на периодическое кровохарканье предъявили 24 пациента (23,3% от анализируемой выборки). По данным клинико-лабораторных исследований, значимых отклонений от референсных значений выявлено не было, за исключением тромбоцитопении (2% наблюдений).

По результатам оценки показателей вентиляционной функции легких пациентов с образованиями легких, нами был обнаружен ряд существенных отклонений от нормы. Средние значения основных показателей спирометрии составили 75,1%, 81,7% и 85,2% для ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, соответственно. Доля пациентов с обструктивными

нарушениями умеренной и средней степени тяжести (значение ОФВ<sub>1</sub> < 70% д. в.) оказалась весьма значительной, и составила 48 из 103 случаев, или 46,7% анализируемой выборки.

Всем пациентам в рамках обследования в ЦНИИТ была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК). В большинстве случаев (64/103, или 62,1%) исследование выполнялось с контрастным усилением. У 24 пациентов (23,3%) было выполнено сочетанное ПЭТ-КТ исследование средостения с оценкой метаболической активности как образования в паренхиме легкого, так и лимфатических узлов средостения. Накопление меченой флюородезоксиглюкозы в образовании легкого зарегистрировано у 22/24 (91,7%) пациентов, среднее значение SUV составило  $8,3 \pm 3,4$  единиц. Накопление же меченой флюородезоксиглюкозы в прилежащих лимфоузлах средостения было выявлено у 20/24 (83,3%) пациентов, при этом среднее значение SUV составило  $7,8 \pm 3,9$ . Таким образом, результаты ПЭТ-исследования свидетельствовали о высокой метаболической активности процесса. Значимая доля пациентов с выполненным ПЭТ-КТ исследованием (8 из 24, или 33,3%) имели отягощенный онкоанамнез, при этом во всех случаях, кроме одного, первоначальным диагнозом служил заподозренный рецидив онкологического заболевания.

Размер образований в паренхиме легкого у обследованных нами пациентов по данным КТ ОГК колебался в пределах от 15 до 65 мм, достигая в среднем  $29,5 \pm 11,7$  мм для измерений по малой оси и  $34,8 \pm 13,5$  мм по большой оси, соответственно. Размер лимфатических узлов, у обследованных нами пациентов с сочетанным наличием образований в паренхиме легкого по данным КТ ОГК колебался в пределах от 5 до 78 мм, достигая в среднем  $21,0 \pm 10,2$  мм для измерений по малой оси лимфатического узла и  $27,6 \pm 13,0$  мм по большой оси, соответственно. В большинстве случаев (87,4% случаев) сочетанная adenопатия средостения имела изолированный характер с поражением одной или двух групп, при этом на долю поражения зон 4L-7-4R приходилось 69,9% от всей анализируемой выборки в 103 пациента.

Нами был проведен анализ структуры диагнозов, установленных пациентам на разных этапах обследования, результаты которого отражены на Рисунке 61.

Как видно из Рисунка 61, в 35% случаев до обращения в клинику ФГБНУ ЦНИИТ изначально установлен диагноз образования легкого неясного генеза, на втором месте по частоте (26%) располагался диагноз злокачественного новообразования. Наиболее частой предполагаемой изначально доброкачественной нозологией в анализируемой выборке

служила пневмония, предложенная у 24 пациентов (23,3% от общей выборки). У 3% пациентов первоначально был заподозрен туберкулез.



Рисунок 61 – Структура установленных пациентам первоначальных, предварительных и окончательных диагнозов у пациентов с образованиями средостения

После выполнения обследования в ФГБНУ ЦНИИТ, на основании анализа полученных данных анамнеза, клинико-функциональных и лучевых методов исследований до момента выполнения пункции под контролем эндобронхиальной ультрасонографии, половине пациентов (51%) данной группы предварительный диагноз так и не был установлен и формулировался как периферическое образование легкого неясного генеза. У 44% больных предположена злокачественная этиология процесса, у 5% всех исследуемых лиц в данной группе заподозрена специфическая этиология изменений.

В структуре окончательных диагнозов у пациентов с образованиями легкого преобладали злокачественные процессы, в первую рак легкого (75/99 пациентов, что соответствует 76% выборки).

4.5 Эффективность различных вариантов эндоскопических биопсий у пациентов периферическими образованиями легких

4.5.1 Эффективность эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике периферических образований легкого

Эндобронхиальная ультрасонография была выполнена у 103 пациентов с периферическими образованиями паренхимы легкого. В случае, если пациенту выполнялась интубация трахеи эхобронхоскопом с последующей трансбронхиальной пункцией лимфоузла, процедура именовалась как ЭБУС-ТИП. Если же эхобронхоскоп вводился через пищевод с последующей чреспищеводной пункцией лимфатического узла, процедура обозначалась как эндоскопическая ультрасонография, выполненная эхобронхоскопом (ЭУС-б). У четырех пациентов по тем или иным причинам процедура не сопровождалась выполнением биопсии, во всех остальных 99 случаях была выполнена хотя бы одна серия биопсий.

Большинство биопсий (55%) были выполнены в рамках процедуры ЭУС-б, трансбронхиальный (ЭБУС) доступ использовался в 45% случаев. Длительность процедуры варьировалась в диапазоне от 5 до 36 минут, и в среднем составила  $15,7 \pm 7,0$  и  $13,3 \pm 6,4$  минут для ЭБУС и ЭУС-б процедур, соответственно ( $p > 0,05$ ). Число серий игловых биопсий средостения колебалось от 1 до 10, медиана значений достигала 4 серий на процедуру. Среднее значение числа серий пункций при ЭБУС и ЭУС-б составило  $4,3 \pm 2,0$  и  $3,5 \pm 1,2$  ( $p < 0,05$ ).

Биопсии средостения под контролем эндобронхиальной ультрасонографии выполнялись пациентам амбулаторно или стационарно с равной частотой (49 и 50 пациентов соответственно). В большинстве случаев (69,7% пациентов) исследования выполнялись в условиях седации/наркоза, при этом интубация через искусственные дыхательные пути была применена у 42/99 пациентов (42,4%). В подгруппе ЭБУС-ТИП превалировало выполнение исследования в условиях седации/наркоза (89%) с интубацией ригидным бронхоскопом в 66,7% случаев.

Для установление окончательного диагноза у пациентов с образованиями легкого в 91% случаев использовались иглы размерности 22G. Вместе с тем, иглы цитологического типа применялись более чем в 2,5 раза чаще гистологических (72,7% и 27,3%, соответственно,  $p > 0,05$ ).

В подгруппе ЭБУС-ТИП в 5 случаях (11,1%) игловая биопсия дополнялась криобиопсией с помощью криозонда Erbe 1,1 мм (ЭБУС-ТБКБ) с получением гистологического материала. Пригодные для морфологического исследования биоптаты при ЭБУС-ТБКБ были получены у всех пациентов, информативность биопсий по данным морфологии составила 3/5 (60%), во всех информативных биопсиях по данным патоморфологического исследования с учетом результатов ИГХ-типирования был подтвержден неопластический генез образований легкого.

Среди 99 пациентов, которым была выполнена биопсия под контролем эндобронхиальной ультрасонографии, в 79 (79,8%) выполнялась биопсия конгломерата образования легкого и сливающегося с ним лимфатического узла, а в оставшихся 20 случаях – изолированная биопсия образования легкого. Более подробно структура распределения целевых зон для биопсии отображена на Рисунке 62.



Рисунок 62 – Распределение целевых зон для биопсии под контролем эндобронхиальной ультрасонографии у пациентов с периферическими образованиями легких

Рисунок 62 свидетельствует о превалировании бифуркационной области как целевой зоны для выполнения биопсии у пациентов анализируемой группы (48,5%). Правая и левая нижняя патратахеальная зоны как области для биопсии составляли 14,1% и 11,1% выборки, соответственно. На долю перигилярных локализаций, а также образований по типу Пенкоста (зона 2L) приходилось 19 случаев из 99 (19,2%).

При использовании чреспищеводного доступа зона биопсии чаще была сосредоточена в области бифуркации (59% случаев), в то время как при трансбронхиальном доступе бифуркационные лимфатические узлы составляли 39% целевых зон, а у 12 пациентов (27% от группы ЭБУС-ТИП) целью служили лимфатические узлы корней легких, с сопоставимой частотой выполнялись биопсии нижней паратрахеальной группы справа (4R, 28,9%).

При анализе данных была оценена эффективность биопсий под контролем эндосонографии у пациентов с периферическими образованиями легких в зависимости от примененной методики (ЭБУС-ТИП в сравнении с ЭУС-б-ТИП), а также характера полученного материала (цитологический-гистологический-суммарно). Верифицировать диагноз по данным цитоморфологического исследования пунктов в данной группе удалось у 81 пациента из 99, обеспечив общую диагностическую эффективность малоинвазивной верификации, равную 81,8%. Более подробно сведения об эффективности эндосонографии у пациентов анализируемой группы представлены на Рисунке 63.

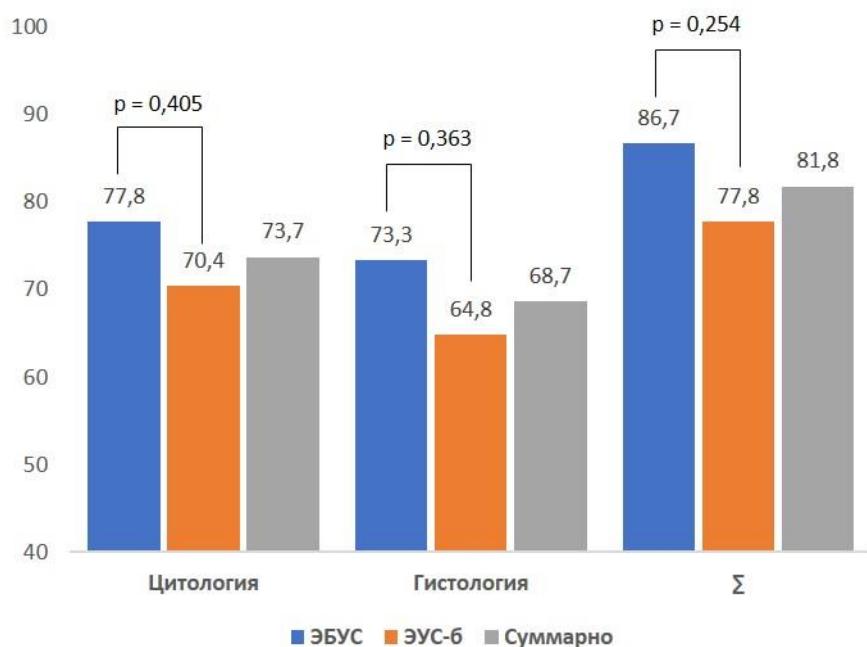


Рисунок 63 – Диагностическая эффективность биопсий под контролем эндосонографии у пациентов с периферическими образованиями легких

Как следует из Рисунка 63, информативность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии разными доступами у пациентов анализируемой группы варьирует в пределах 70-78% по данным цитологии, и 65-73% по данным морфологического исследования биоптатов. При этом нами не было обнаружено

достоверных различий в отношении частоты верификации диагноза по данным цитологии или морфологии между группами ЭБУС и ЭУС-б, а также суммарно.

Результативность цитологического и морфологического исследования пунктатов оказалась сопоставимой для обоих доступов, а также для общей группы пациентов. Относительный прирост информативности биопсий за счет морфологического исследования пунктатов, полученных в ходе ЭБУС-ТИП, ЭУС-б-ТИП и суммарно составил 11%. В то же время, результаты цитологического исследования пунктата обеспечивали относительный прирост эффективности биопсий для методик ЭБУС, ЭУС-б и в целом на 18%, 20% и 19% соответственно. Наиболее частой причиной образований легких в анализируемой группе являлся НМРЛ (66,7%), на втором и третьем местах с частотой по 16,2% и 9,1% располагались метастазы из опухолей экстракардиальной локализации и случаи МРЛ, соответственно. Доброкачественный генез изменений в анализируемой группе был установлен у 7 из 99 пациентов.

Более подробное распределение окончательных диагнозов среди доброкачественных заболеваний и состояний среди пациентов с ПОЛ приведено в Таблице 32.

Таблица 32 – Структура верифицированных нозологий среди доброкачественных заболеваний и состояний при образованиях паренхимы легкого с отображением результативности ЭБУС/ЭУС-б

Группа нозологий	Частота верификации при ЭБУС/ЭУС-б		
	ЭБУС-ТИП n/N (%)	ЭУС-б-ТИП n/N (%)	Суммарно n/N (%)
<b>Доброкачественные заболевания и состояния (N = 7)</b>			
Саркоидоподобная реакция	1/1 (100,0)	NA	1/1 (100,0)
Реактивная гиперплазия	1/1 (100,0)	NA	1/1 (100,0)
Туберкулез:			
<i>Цитоморфология</i>	2/2 (100,0)	2/3 (66,7)	4/5 (80,0)
<i>Люминесцентный метод</i>	0/2 (0)	0/3 (0)	0/5 (0)
<i>Окраска по Циль-Нильсен</i>	0/2 (0)	0/3 (0)	0/5 (0)
<i>ПЦР ДНК МБТ</i>	1/2 (50,0)	1/3 (33,3)	2/5 (40,0)
<i>Среда LY</i>	1/2 (50,0)	1/3 (33,3)	2/5 (40,0)
<i>Среда BACTEC</i>	1/2 (50,0)	1/3 (33,3)	2/5 (40,0)
<i>Любым методом</i>	2/2 (100,0)	2/3 (66,7)	4/5 (80,0)
Суммарно	4/4 (100,0)	2/3 (66,7)	6/7 (85,7)

Из Таблицы 32 следует, что выполнение пункций с помощью конвексного эхобронхоскопа позволяет верифицировать реактивную гиперплазию и саркоидоподобную реакцию с эффективностью, достигающей 100%.

В отношении верификации заболеваний специфической этиологии в анализируемой группе пациентов, показана высокая информативность цитоморфологического исследования пунктата, достигающая в зависимости от доступа 67-100%. Вместе с тем, частота детекции возбудителя в материале биопсий, выполненных под контролем эндобронхиальной ультрасонографии, составила 50% для ЭБУС-ТИП, и 33% для ЭУС-б-ТИП как молекулярно-генетическими, так и культуральными методами.

Подробная нозологическая структура неопластических, а также лимфопролиферативных заболеваний и состояний, верифицированных среди пациентов анализируемой группы, приведена в Таблице 33.

Среди пациентов с раком легкого превалировали случаи немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ, 88%), при этом общая информативность верификации диагноза при раке легкого по данным эндосонографии составила 82,7%. У 16 пациентов с метастатическим поражением паренхимы легкого и средостения из первичных очагов внелегочной локализации, с наибольшей частотой верифицировались метастазы светлоклеточного рака почки и колоректального рака (25% и 19% от всех пациентов с метастатическим поражением, соответственно). Общая эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии при верификации метастатического поражения оказалась умеренной, достигая 62,5%.

Единственный случай поражения паренхимы легкого и средостения, обусловленный лимфопролиферативным заболеванием, был представлен лимфогранулематозом и успешно верифицирован по результатам биопсии под ЭУС-б-контролем.

Таблица 33 – Структура верифицированных неопластических и лимфопролиферативных заболеваний и состояний, верифицированных у пациентов с периферическими образованиями легких, с отображением результативности ЭБУС/ЭУС-б

Группа нозологий	ЭБУС-ТИП n/N (%)	ЭУС-б-ТИП n/N (%)	Суммарно n/N (%)
Рак легкого (N = 75)			
НМРЛ:	26/33 (78,8)	29/33 (87,9)	55/66 (83,3)
НМРЛ (Аденокарцинома)	18/25 (72,0)	20/23 (87)	38/48 (79,2)
НМРЛ (Плоскоклеточный)	6/6 (100,0)	9/9 (100)	15/15 (100)
НМРЛ (Крупноклеточный)	2/2 (100,0)	0/1 (0)	2/3 (66,7)
МРЛ	4/4 (100,0)	5/5 (100)	9/9 (100)
Суммарно	30/37 (81,1)	34/38 (86,8)	64/75 (82,7)
Злокачественные опухоли внелегочной локализации (N = 16)			
Рак почки	NA	2/4 (50,0)	2/4 (50,0)
РМЖ	1/1 (100,0)	NA	1/1 (100,0)
Колоректальный рак	NA	1/3 (33,3)	1/3 (33,3)
Рак тела матки	1/1 (100,0)	NA	1/1 (100,0)
Плазмацитома	1/1 (100,0)	NA	1/1 (100,0)
Меланома	NA	2/2 (100,0)	2/2 (100,0)
Метастатическая аденокарцинома	1/1 (100,0)	0/2 (0)	1/3 (33,3)
Недифференцированный рак	NA	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Суммарно	4/4 (100,0)	6/12 (50,0)	10/16 (62,5)
Лимфопролиферативные заболевания (N = 1)			
Лимфогранулематоз	NA	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)

При анализе данных нами была осуществлена сравнительная оценка общей информативности эндосонографии среди пациентов анализируемой группы в разных нозологических группах (Таблица 34).

Таблица 34 – Структура окончательных диагнозов по основным нозологическим группам, верифицированных у пациентов с периферическими образованиями легких под контролем ЭБУС/ЭУС-б

Группа нозологий	ЭБУС-ТИП n (%) N = 45	ЭУС-б-ТИП n (%) N = 54	Суммарно n (%) N = 99
Добропачественные	4/4 (100,0)	2/3 (66,7)	6/7 (85,7)
Рак легкого	30/37 (81,1)	34/38 (86,8)	64/75 (82,7)
ЗНО внелегочной локализации	4/4 (100,0)	6/12 (50,0)	10/16 (62,5)
Лимфогранулематоз	NA	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
p *	NA	0,505	0,687

\* значение p вычислено для пары сравнения нозологический групп «злокачественные – лимфома»

Как следует из Таблицы 34, биопсии под контролем эндосонографии обеспечивали высокую эффективность диагностики как доброкачественных процессов, так и рака легкого (86% и 83%, соответственно). Эффективность верификации метастатического поражения была ниже (62,5%), однако не имела достоверных отличий от таковой при других нозологиях как в целом, так и при разных доступах.

#### 4.5.2 Эффективность различных вариантов эндоскопических бронхобиопсий в диагностике периферических образований легкого

Из 103 пациентов с периферическими образованиями легких, диагностическая бронхоскопия была выполнена 45 пациентам.

Средний возраст пациентов составлял  $59 \pm 17,1$  года, с преобладанием мужчин (62,2% выборки). Среднее значение длительности выявленных изменений в паренхиме легкого превышало 8 месяцев ( $33,9 \pm 19$  недель), а продолжительность бронхологического исследования составляла  $16,6 \pm 8,5$  минут.

Размер образований в паренхиме легкого у обследованных нами пациентов по данным КТ ОГК колебался в пределах от 15 до 65 мм, достигая в среднем  $25,8 \pm 19,1$  мм для измерений по малой оси и  $31 \pm 19,1$  мм по большой оси, соответственно.

В большинстве случаев (62%) бронхоскопия выполнялась амбулаторно, в подавляющем числе случаев (98%) в условиях седации/наркоза. В качестве доступа наиболее часто использовался тубус ригидного бронхоскопа (68,9% пациентов).

У 40 из 45 пациентов (88,9%) при проведении бронхоскопии выполнялся один или несколько вариантов бронхобиопсий, распределение которых по частоте приведено на Рисунке 64.

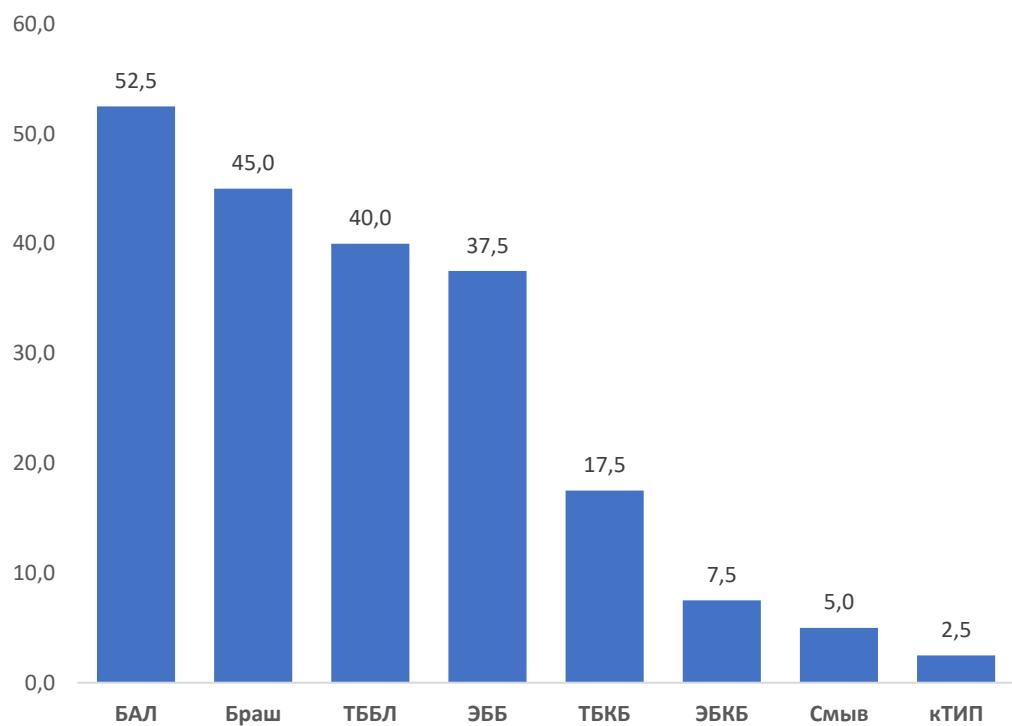


Рисунок 64 – Частота применения различных вариантов бронхобиопсий у пациентов с периферическими образованиями легких

Как следует из Рисунка 64, наиболее частым вариантом бронхобиопсии являлся БАЛ (52,5% случаев), на втором месте по частоте применения располагалась методика браш-биопсии (45% пациентов). В целом, у 30 из 40 пациентов (75% выборки) выполнен хотя бы один из трех первых вариантов биопсий, а именно БАЛ, браш-биопсия или ТББЛ. Число биоптатов колебалось от одного при использовании ТБКБ до 5 у пациентов, которым выполнялась методика ЭББ.

Как правило, в рамках выполнения диагностической бронхоскопии происходило сочетанное применение различных вариантов бронхобиопсий. Частота применения и варианты комбинаций биопсийных методик в рамках одного бронхологического исследования приведены на Рисунке 65.

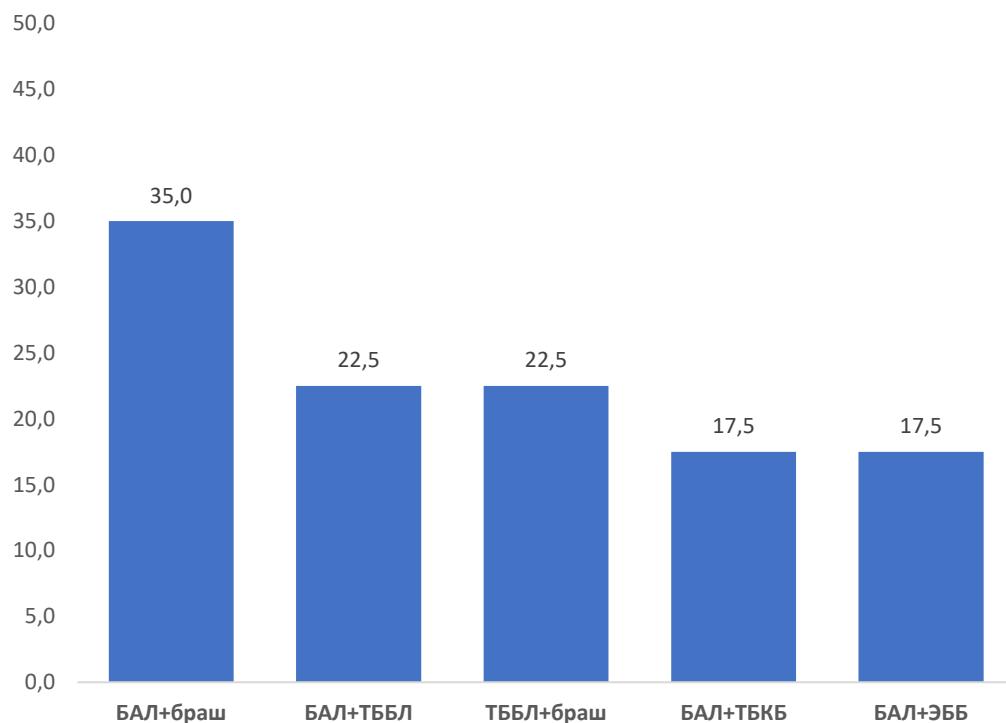


Рисунок 65 – Частота использования основных комбинаций разных модальностей бронхобиопсий у пациентов с периферическими образованиями легких

Как следует из Рисунка 65, ведущей по частоте комбинацией биопсий являлось сочетание БАЛ и браш-биопсии, выполненных в 35% случаев. На втором месте по частоте располагались комбинации БАЛ и ТББЛ, а также ТББЛ и браш-биопсии, составляя по 22,5% выборки. На третьем месте располагались комбинации БАЛ с ТБКБ и ЭББ, соответственно (по 17,5%).

При выполнении диагностической бронхоскопии у пациентов анализируемой группы в 16 из 45 случаев (35,6%) выявлены эндоскопические проявления централизации процесса в паренхиме легкого (инфилтрация и отек слизистой в области дренирующего бронха либо признаки экзофитной опухоли). Еще у 15 пациентов выявлены эндоскопические признаки перибронхиального сдавления целевого бронха. Таким образом, у 69% пациентов с образованиями легких имели место значимые изменения эндоскопической картины бронхиального дерева.

Из 29 пациентов с отсутствием достоверных эндоскопических признаков инвазии процесса в стенку бронха, у 18 (62%) были применены дополнительные методы навигационной бронхоскопии. В 17/18 пациентов была применена методика рЭБУС, в одном случае – предварительная разметка по данным виртуальной бронхоскопии (ВБ). В 5 случаях из 18 (27,8%) методики рЭБУС и ВБ были использованы сочетанно. В 11/17 случаев

(64,7%) применения методики навигации рЭБУС удалось визуализировать периферическое образование легкого по данным радиальной эндосонографии, при этом «центральное» положение мини-зонда с полным охватом его патологической тканью было достигнуто у 6/17 (35,3%) пациентов, смежное с образованием положение мини-зонда – еще в 5/17 (29,4%) случаев. У оставшихся 6/17 (35,3%) пациентов достигнуть визуализации образования в паренхиме легкого не удалось.

Общая частота верификации по данным диагностической бронхоскопии составила 18 из 40 пациентов, обеспечив диагностическую эффективность, равную 45%. Результаты анализа эффективности различных модальностей бронхобиопсий среди пациентов данной группы приведены в Таблице 35.

Таблица 35 – Эффективность бронхобиопсий в диагностике периферических образований легких по данным цитологического и морфологического исследования

Модальность биопсии	N	Частота верификации диагноза			
		Цитология n (%)	Гистология n (%)	p	Суммарно n (%)
БАЛ	21	3/21 (14,3)	NA	NA	3/21 (14,3)
Браш	18	3/18 (16,7)	NA	NA	3/18 (16,7)
ТББЛ	16	6/16 (37,5)	6/16 (37,5)	1,000	6/16 (37,5)
ЭББ	15	5/15 (33,3)	6/15 (40)	0,705	7/15 (46,7)
ТБКБ	7	NA	2/7 (28,6)	NA	2/7 (28,6)
ЭБКБ	3	NA	2/3 (66,7)	NA	2/3 (66,7)
Смыв	2	0/2 (0)	NA	NA	0/2 (0)
кТИП	1	1/1 (100,0)	NA	NA	1/1 (100,0)
p*					0,214
p**					0,325
p***					0,951

p – значения p приведены для внутригрупповых сравнений

p\*–\*\*\* – значения p приведены для пар сравнений «БАЛ-ТББЛ», «Браш-ТББЛ», «ТББЛ-ТБКБ», соответственно

Все значения p приведены с поправкой на множественность сравнений

Из всех методик со значимым числом наблюдений, максимальную информативность (67%) обеспечила методика ЭБКБ, с постепенным снижением диагностического выхода для

ЭББ (46,7%) и ТББЛ (37,5%). Вместе с тем, достоверных различий в информативности БАЛ, браш-биопсии, ТББЛ, а также ЭББ, обнаружено не было (для всех пар сравнений значение  $p > 0,05$ ).

Интерес представляла оценка информативности общей информативности бронхобиопсий в зависимости от результатов радиальной эндобронхиальной ультрасонографии (рЭБУС), результаты которой приведены на Рисунке 66.

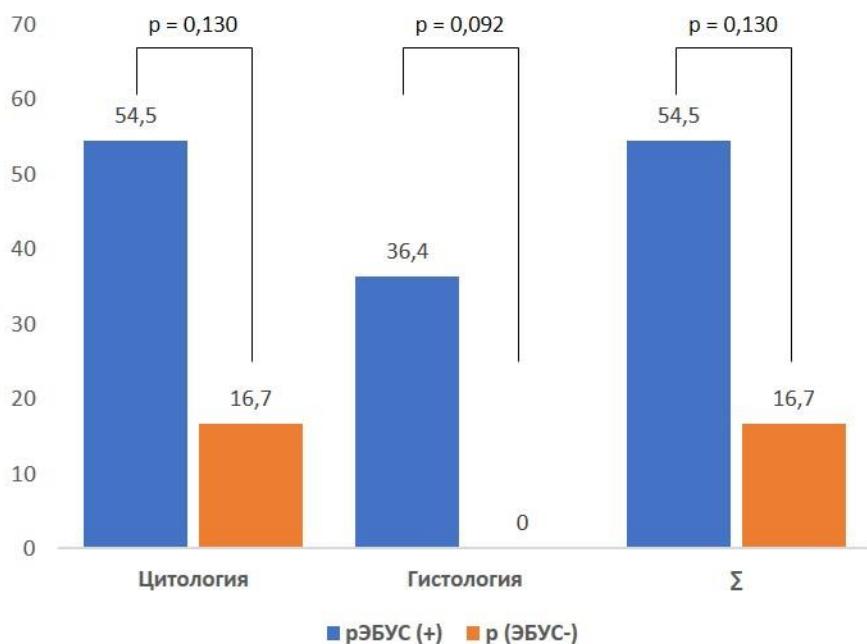


Рисунок 66 – Информативность навигационной бронхоскопии в зависимости от результатов рЭБУС

Как следует из Рисунка 66, успешная визуализация периферического образования легкого с помощью радиального мини-зонда ассоциировалась с большей частотой верификации диагноза по результатам цитологического (54,5%) и морфологического (36,4%) исследования материала бронхобиопсий. Вместе с тем, вследствие небольшого объема выборки с применением методики рЭБУС (17 пациентов), выявленные различия не смогли достичь статистической значимости ( $p > 0,05$  для всех пар сравнений).

Среди пациентов, которым в ходе бронхоскопии выполнялись различные варианты биопсий, преобладали злокачественные заболевания (83% случаев). Более подробно сведения о структуре установленных диагнозов, а также эффективность разных вариантов бронхобиопсий при периферических образованиях легких приведены в Таблицах 35 – 37.

Таблица 36 – Структура верифицированных нозологий среди доброкачественных заболеваний и состояний у пациентов с периферическими образованиями легких с отображением результативности различных вариантов бронхобиопсий

Группа нозологий	Частота верификации по данным бронхобиопсий								
	БАЛ n/N (%)	Браш n/N (%)	ТББЛ n/N (%)	ЭББ n/N (%)	ТБКБ n/N (%)	ЭБКБ n/N (%)	Смыв n/N (%)	кТИП n/N (%)	Итог n/N (%)
Доброкачественные заболевания и состояния (N = 7)									
Саркоидоподобная реакция	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	NA	NA	NA	NA	NA	0/1 (0)
Реактивная гиперплазия	0/1 (0)	NA	0/1 (0)	NA	0/1 (0)	NA	NA	NA	0/1 (0)
Туберкулез:									
<i>Цитоморфология</i>	2/3 (66,7)	0/1 (0)					0/2 (0)		2/5 (40,0)
<i>Люминесценция</i>	0/3 (0)	0/1 (0)					0/2 (0)		0/5 (0)
<i>Циль-Нильсен</i>	0/3 (0)	0/1 (0)					0/2 (0)		0/5 (0)
<i>ПЦР ДНК МБТ</i>	1/3 (33,3)	0/1 (0)	NA	NA	NA	NA	0/2 (0)	NA	1/5 (0)
<i>Среда LY</i>	2/3 (66,7)	1/1 (100)					0/2 (0)		1/5 (0)
<i>Среда BACTEC</i>	2/3 (66,7)	1/1 (100)					0/2 (0)		3/5 (60,0)
<i>Любым методом</i>	2/3 (66,7)	1/1 (100)					0/2 (0)		3/5 (60,0)
Суммарно	2/5 (40,0)	1/2 (50)	0/2 (0)	NA	0/1 (0)	NA	0/2 (0)	NA	3/7 (42,9)

NA – вариант бронхобиопсии не выполнялся ни одному пациенту

Таблица 37 – Структура неопластических и лимфопролиферативных заболеваний и состояний, верифицированных у пациентов с периферическими образованиями легких с отображением результативности различных бронхобиопсий

Группа нозологий	Частота верификации по данным бронхобиопсий								
	БАЛ n/N (%)	Браш n/N (%)	ТББЛ n/N (%)	ЭББ n/N (%)	ТБКБ n/N (%)	ЭБКБ n/N (%)	Смыв n/N (%)	кТИП n/N (%)	Итог n/N (%)
Рак легкого (N = 31)									
НМРЛ:									
НМРЛ (Аденокарцинома)	1/15 (6,7)	2/13 (15,4)	5/11 (45,5)	5/11 (45,5)	2/6 (33,3)	NA	NA	NA	11/26 (42,3)
НМРЛ (Плоскоклеточный)	0/12 (0)	1/11 (9,1)	3/9 (33,3)	4/7 (57,1)	1/5 (20,0)	NA	NA	NA	7/20 (35,0)
НМРЛ (Крупноклеточный)	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)	1/1 (100,0)	1/4 (25,0)	1/1 (100)	NA	NA	NA	3/5 (60,0)
МРЛ	NA	NA	1/1 (100,0)	NA	NA	NA	NA	NA	1/1 (100,0)
Суммарно	0/1 (0)	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)	2/3 (66,7)	NA	2/2 (100)	NA	1/1 (100)	4/5 (80,0)
Злокачественные опухоли внелегочной локализации (N = 1)									
РМЖ	1/15 (6,7)	3/15 (20,0)	6/13 (46,2)	7/14 (50,0)	2/6 (33,3)	2/2 (100)	NA	1/1 (100)	15/31 (48,4)
Лимфопролиферативные заболевания (N = 1)									
Крупноклеточная лимфома	NA	NA	NA	0/1 (0)	NA	NA	NA	NA	0/1 (0)

NA – вариант бронхобиопсии не выполнялся ни одному пациенту

Таблица 38 – Структура окончательных диагнозов по основным нозологическим группам, верифицированных с помощью бронхобиопсий у пациентов с периферическими образованиями легких с учетом результативности бронхобиопсий

Группа нозологий	Частота верификации по данным бронхобиопсий								
	БАЛ n/N (%)	Браш n/N (%)	ТББЛ n/N (%)	ЭББ n/N (%)	ТБКБ n/N (%)	ЭБКБ n/N (%)	Смыв n/N (%)	кТИП n/N (%)	Итог n/N (%)
Доброкачественные	2/5 (40)	1/2 (50)	0/2 (0)	NA	0/1 (0)	NA	0/2 (0)	NA	3/7 (42,9)
Рак легкого	1/15 (6,7)	3/15 (20)	6/13 (46,2)	7/14 (50)	2/6 (33,3)	2/2 (100)	NA	1/1 (100)	15/31 (48,4)
ЗНО внелегочной локализации	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	NA	NA	0/1 (0)	NA	NA	0/1 (0)
Лимфопролиферативные заболевания	NA	NA	NA	0/1 (0)	NA	NA	NA	NA	0/1 (0)

NA – вариант бронхобиопсии не выполнялся ни одному пациенту

Как следует из Таблицы 36, в 60% случаев среди доброкачественных заболеваний и состояний верифицировался туберкулез (3/5 пациентов), оставшиеся два случая были представлены саркоидоподобной реакцией и реактивной гиперплазией лимфатических узлов средостения. В диагностике неспецифических изменений ни один из примененных методов бронхобиопсий (БАЛ, браш-биопсия, ТБЛ, ТБКБ) не позволил осуществить верификацию диагноза. В то же время, при верификации образований легкого с сочетанной аденопатией средостения специфической этиологии, высокую информативность по данным цитологического исследования продемонстрировала методика БАЛ (66,7%), в то же время диагностический выход примененного метода бронхосмыыва (аспирата) оказался негативным (0%). Частота молекулярно-генетического и культурального подтверждения диагноза для методик БАЛ и браш-биопсии достигала 66,7% и 100%, соответственно.

Среди пациентов с раком легкого (Таблица 37) общая информативность бронхобиопсий колебалась в достаточно широких пределах от 35% при adenокарциноме легкого до 80% при мелкоклеточном раке, в среднем достигая 48,4%.

Метастатические состояния были представлены одной пациенткой с метастазами рака молочной железы, который не был подтвержден по результатам бронхобиопсий.

Лимфопролиферативные заболеваниями были представлены одним случаем крупноклеточной лимфомы. Использованный в рамках диагностики заболевания метод эндобронхиальной биопсии слизистой оказался неинформативным.

В ходе анализа данных была проведена сравнительная оценка общей информативности бронхобиопсий у пациентов с периферическими образованиями легких в разных нозологических группах (Таблица 38).

Таким образом, суммарная информативность бронхобиопсий при верификации доброкачественных заболеваний, а также рака легкого не превышала 43% и 48%, соответственно. Одновременно диагностическая значимость бронхобиопсий, выполненных в рамках диагностической бронхоскопии, у пациентов с метастатическим характером поражения, а также лимфопролиферативными заболеваниями, оказалась нулевой. Достоверных различий в эффективности между отдельными вариантами диагностических интервенций и группами нозологий отмечено не было ( $p>0,05$  для всех пар сравнений).

#### 4.5.3 Сравнительная эффективность эндобронхиальной ультрасонографии и различных вариантов бронхобиопсий у пациентов с периферическими образованиями легких

В ходе исследования был выполнен сравнительный анализ диагностической значимости эндосонографии средостения, выполненной различными доступами, и различных вариантов бронхобиопсий у пациентов с рентгенологическим синдромом периферического образования в паренхиме легкого. С целью обеспечения максимальной сопоставимости анализируемых групп, из общего объема пациентов были отобраны лишь те, которым были одновременно выполнены как ЭБУС/ЭУС-б, так и классические бронхобиопсии. Тем самым была обеспечена полная сопоставимость анализируемых выборок, так как одни и те же пациенты выступали как экспериментальной группой, так и группой контроля.

Из 103 пациентов удалось сформировать выборку объемом в 37 человек, которым в один и тот же день была выполнена как эндобронхиальная ультрасонография с пункцией различными доступами, так и диагностическая бронхоскопия с разными вариантами/комбинациями бронхобиопсий.

Средний возраст пациентов в анализируемой выборке составил  $60,1 \pm 15,5$  лет, с преобладанием мужчин (65% выборки). Среднее значение длительности выявленных изменений в паренхиме легкого составляло около 8 месяцев ( $31,8 \pm 20,2$  недель). Продолжительность бронхологического исследования составляла  $17,9 \pm 8,2$  минут, в то время как длительность эндосонографии с пункцией составляла в среднем  $15,8 \pm 6,5$  минут, без достоверных различий между группами ( $p=0,220$ ).

Размер образований в паренхиме легкого по данным КТ ОГК колебался в пределах от 12 до 101 мм, достигая в среднем  $23,2 \pm 16,1$  мм для измерений по малой оси и  $28,5 \pm 16,5$  мм по большой оси, соответственно.

В 62,2% случаев бронхоскопия и эндосонография выполнялись амбулаторно, при этом седация/наркоз применялись с высокой частотой (97,3%). В качестве доступа при эндобронхиальной ультрасонографии у 33 из 37 пациентов (89,2%) была применена трансбронхиальная пункция под контролем ЭБУС.

Распределение выполненных вариантов классических бронхобиопсий, а также пункций под контролем эндосонографии приведено на Рисунке 67.

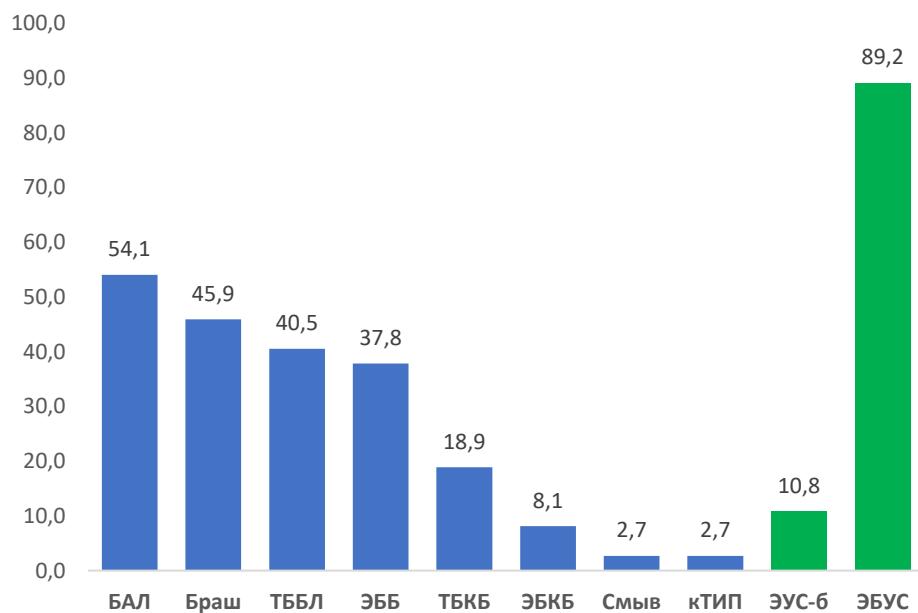


Рисунок 67 – Частота применения различных вариантов бронхобиопсий у пациентов с образованиями легких при одновременном использовании бронхоскопии и эндосонографии

Как видно из Рисунка 67, наиболее частым вариантом бронхобиопсий в анализируемой выборке являлась методика БАЛ (54,1%), несколько реже применяли методики браш-биопсии и ТББЛ (45,9% и 40,5% соответственно).

Данные об информативности различных методик бронхобиопсий в сравнении с таковой при эндобронхиальной ультрасонографии приведены на Рисунке 68.

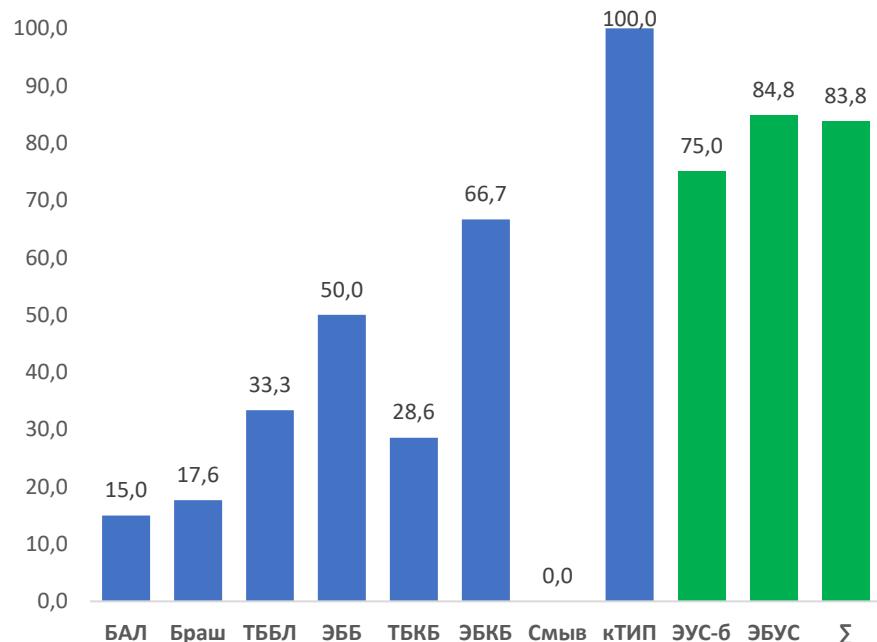
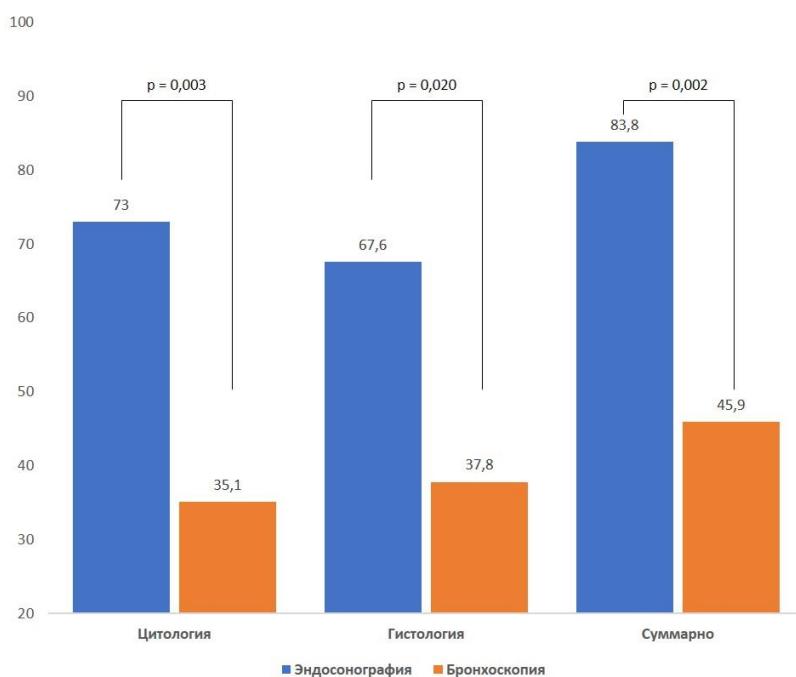


Рисунок 68 – Сравнительная оценка общей информативности классических бронхобиопсий и эндосонографии у пациентов с периферическими образованиями легких

Как следует из Рисунка 68, среди вариантов биопсий, выполненных со значимой частотой, информативность интервенций под контролем эндобронхиальной ультрасонографии была самой высокой, и составила для чреспищеводной пункции 75%, а для ЭБУС-ТИП достигала 84,8%.

При попарном сравнении достоверности различий в частоте верификации диагноза между различными вариантами бронхобиопсий и методиками ЭБУС, ЭУС-б и эндосонографии в целом, было обнаружено, что информативность как ЭБУС-ТИП, так и биопсий под контролем эндосонографии в целом, была достоверно ( $p<0,05$ ) выше, чем любых вариантов бронхобиопсий, за исключением ЭБКБ, бронхосмыыва и кТИП ( $p>0,05$  для указанных сравнений). Показатели диагностической эффективности бронхобиопсий и ЭУС-б-ТИП достоверно между собой не отличались ( $p>0,05$  для всех пар сравнений).

Наглядно результаты выполненного нами сравнения общей диагностической эффективности эндосонографии и бронхоскопии у пациентов с образованиями легких представлены на Рисунке 69.



Все значения  $p$  приведены с поправкой на множественность сравнений

Рисунок 69 – Сравнительная оценка информативности классических бронхобиопсий и эндосонографии у пациентов с периферическими образованиями легких по данным цитологического и морфологического исследования

Как следует из Рисунка 69, диагностическая эффективность эндосонографии у пациентов с образованиями легких достоверно ( $p<0,05$  для всех пар сравнений) и значительно (в 1,8-2,1 раза) превышала таковую для классических бронхобиопсий, как в отношении цитологической и морфологической верификации, так и суммарно.

Преимущества эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике периферических образований легких в сравнении с навигационной бронхоскопией убедительно демонстрирует следующий клинический пример.

*Клинический пример 4.*

*Пациентка С., 70 лет, проходила обследование в клинике ФГБНУ ЦНИИТ с 03.07.2023 по 18.07.2023.*

*Из анамнеза: курильщик (ИК 48 пачко-лет), клинический диагноз ХОБЛ среднетяжелого течения, артериальная гипертензия II ст, НК ФК I. С мая 2023 года отмечает нарастание слабости, непродуктивный кашель. При обследовании на РКТ ОГК выявлено периферическое образование легкого в RS<sub>1</sub>, прилежащее к трахее. Заподозрено неопластическое заболевание, направлена в ФГБНУ ЦНИИТ с целью верификации диагноза.*

*При обследовании в ЦНИИТ: состояние средней степени тяжести, жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке, слабость, непродуктивный кашель. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание жесткое, ослабленное, хрипов нет, частота дыхания 16 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушенны, шумов нет, ЧСС 74 в минуту, АД 135/85 мм рт ст.*

*Лабораторные обследования: в общеклиническом и биохимическом анализе крови без отклонений. По данным спирометрии – ОФВ<sub>1</sub> 69% д. в., ФЖЕЛ 84% д. в., отмечено значимое снижение показателей диффузационной способности легких до 62% д. в.*

*По данным КТ ОГК без контрастного усиления от 04.07.2023 – в RS<sub>1</sub> определяется образование с лучистыми контурами, размером 26x44 мм (Рисунок 70 а-в), достоверно дренирующий бронх по данным КТ не визуализируется, аденопатия средостения не выявлена.*

*Пациентке 11.07.2023 в условиях стационара выполнено комплексное бронхологическое исследование в объеме жесткой бронхоскопии (тубус Karl Storz 8.5), видеобронхоскопии высокой четкости (видеоэндоскоп Olympus BF H1100, видеоцентр EVIS X1), навигации с помощью рЭБУС (мини-зонд Olympus UM S20-17S), БАЛ через ветви RB<sub>1</sub> и три серии тонкоигольной пункции под контролем эндобронхиальной ультрасонографии*

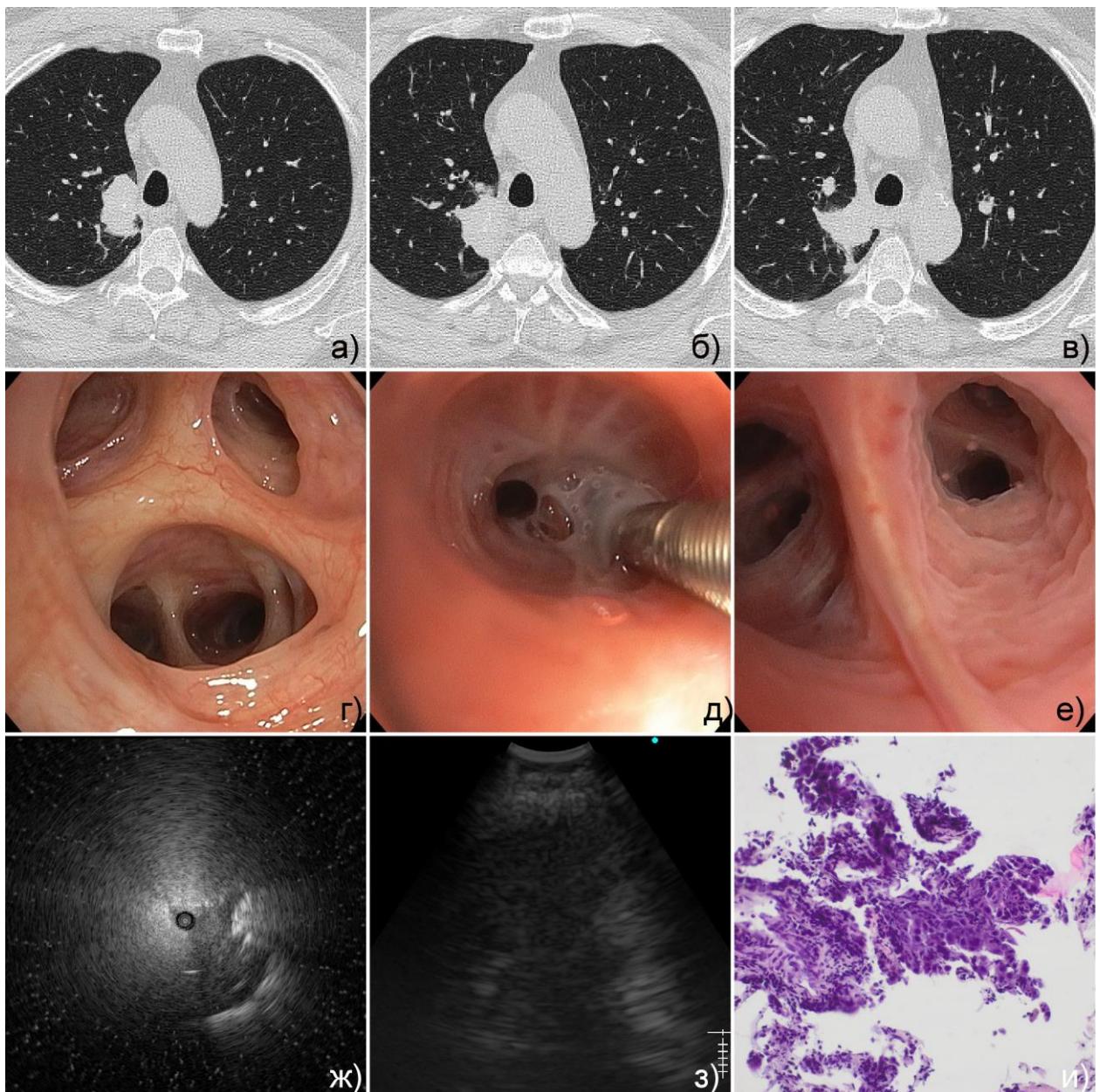


Рисунок 70 – Серия аксиальных срезов РКТ ОГК, эндофото, сонограмм и микрофото для клинического примера 4: а-в) аксиальные срезы РКТ без контрастного усиления в легочном окне; г-е) эндофото сегментарных ветвей правого верхнедолевого бронха (г), этап выполнения навигации с помощью радиального мини-зонда через ветвь  $RB_{1a}$  (д) и момент выполнения БАЛ через ветви  $RB_1$  (е); сонограммы рЭБУС (ж) и ЭБУС-ТИП (з) периферического образования легкого (е); и) микрофото низодифференцированной аденоакарциномы в морфологическом материале биоптатов ЭБУС-ТИП периферического образования легкого.

трансбронхиальным доступом (эхоэндоскоп *Olympus BF UC190F*, ультразвуковой центр *EU ME 2*) цитологической иглой (*Cook Echotip EBUS 22G*), в области проекции образования (Рисунок 70 г-з).

Эндоскопически у пациентки выявлены признаки атрофии слизистой трахеобронхиального дерева (Рисунок 70 г), без достоверных признаков централизации процесса. По данным радиальной эндосонографии (рЭБУС) – на расстоянии 35 мм от устья *RB<sub>1a</sub>* определялась зона дистелектаза легочной ткани, без достижения центрального положения зонда (Рисунок 70 ж). По данным эндобронхиальной ультрасонографии конвексным эхобронхоскопом парамтрахеально, на границе верхней и средней трети трахеи в зоне 2R выявлено образование размерами 23 и 25 мм при измерении по малой и большой оси, соответственно. Форма образования неровная, с «фестончатыми» контурами, плотное при инструментальной пальпации, аваскуляризированное (Рисунок 70 з).

Результаты биопсий: эндопульмональная цитограмма жБАЛ носила нейтрофильный характер (АМ 70%, Лф 13%, Нф 17%). В мазках-отпечатках пункционного материала, полученного при ЭБУС-ТИП, обнаружены скопления клеток недифференцированного рака. В морфологическом материале биоптатов образования легкого под контролем ЭБУС обнаружены комплексы клеток низкодифференцированной аденокарциномы (Рисунок 70 и). Молекулярно-генетическое и культуральное исследование смывов с внутреннего просвета биопсийной иглы на МБТ были отрицательны.

На основании обнаружения (по данным цитологического и морфологического исследования биоптатов ЭБУС-ТИП) неопластического генеза периферического образования легкого, пациентке установлен диагноз периферического НМРЛ верхней доли правого легкого (низкодифференцированная аденокарцинома). Данный клинический пример подчеркивает преимущества эндобронхиальной ультрасонографии над методами навигационной бронхоскопии для верификации парамтрахеальных периферических образований легкого, в том числе при отсутствии достоверного дренирующего бронха по данным КТ, либо при III/IV их типе по классификации Tsuboi.

## РЕЗЮМЕ ПО ГЛАВЕ 4

Подытоживая данную главу, стоит отметить, что длительность выявленных изменений при образованиях средостения до момента верификации диагноза оставляла около полугода. 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 бронхосмы (по 23% выборки каждый).

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 оказалась весьма значимой, и составила 34%. С точки зрения клинических проявлений, образования средостения сопровождались выраженной симптоматикой, и лишь в 16% случаев протекая бессимптомно. Ведущими жалобами для данной группы являлись слабость (74%), одышкой разной степени выраженности (66%) и снижение веса (64%), при этом значимые обструктивные нарушения по результатам спирометрии отмечались более чем в 30% наблюдений. Размер образований средостения (преимущественно в бифуркационной области) по данным лучевых методов достигал 28 и 34 мм по малой и большой оси, соответственно. При обследовании в условиях ЦНИИТ в 78% случаев предварительный диагноз не был установлен и формулировался как образование средостения неясного генеза.

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

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

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 ТББЛ. 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 было обнаружено, что итоговая эффективность биопсии средостения под контролем эндосонографии оказалась сопоставимой с таковой для классических бронхобиопсий (70% и 60%, соответственно,  $p>0,05$ ).

Среди пациентов с периферическими образованиями легких парабронхиальной или парамедиастинальной локализации, длительность течения болезни до момента верификации оставляла 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 выявлялись имели место у 47% пациентов. Сочетанная с периферическим образованием легкого adenopатии 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.

Эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии у пациентов анализируемой группы (в 49% случаев выполненной из зоны бифуркации) в целом составила 82%, не показав достоверных различий между различными вариантами доступа. Выявленная тенденция к несколько большей информативности трансбронхиального 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 пунктов в диагностике образований средостения оказалась сопоставимой для обоих доступов, а также для общей группы пациентов.

В структуре верифицированных заболеваний в данной группе доминировали злокачественные процессы (93%), в первую очередь – рак легкого (76% выборки). Применение эндосонографии позволяло с высокой (82-86%) эффективностью верифицировать как доброкачественные диагнозы, так и рак легкого. В то же время,

диагностическое значение эндосонографии в первичной верификации метастатического поражения легочной паренхимы из опухолей внелегочной локализации не превышало 63%. Отмеченная высокая информативность эндосонографии (100%) в диагностике лимфом обусловлена крайне скудной выборкой, по сути – единичным наблюдением.

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. Вместе с тем, вследствие небольшого объема выборки с применением методики рЭБУС, выявленные различия не смогли достичь статистической значимости ( $p > 0,05$  для всех пар сравнений).

При сравнении информативности эндосонографии и бронхобиопсий в диагностике периферических образований легкого, в условиях полной сопоставимости анализируемых выборок было обнаружено, что информативность как ЭБУС-ТИП, так и биопсий под контролем эндосонографии в целом, была достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем любых вариантов бронхобиопсий, за исключением ЭБКБ, бронхосмыча и кТИП ( $p > 0,05$  для указанных сравнений). Одновременно, показатели диагностической эффективности бронхобиопсий и ЭУС-б-ТИП достоверно между собой не отличались ( $p > 0,05$  для всех пар сравнений).

Диагностическая эффективность эндосонографии у пациентов с образованиями легких достоверно и значимо превышала таковую для классических бронхобиопсий как в отношении цитологической и морфологической верификации, так и суммарно.

## ГЛАВА 5 ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ДИАГНОСТИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНДОБРОНХИАЛЬНОЙ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ

В данной главе представлен анализ основных факторов, способных, с нашей точки зрения, оказать влияние на диагностическую эффективность эндобронхиальной ультрасонографии. К ним были отнесены клинико-функциональные, анамнестические и лучевые характеристики пациентов, а также ряд технологических особенностей выполнения биопсий под контролем ЭБУС.

В рамках анализа данных был проведен поиск потенциальных факторов, влияющих на диагностическую эффективность эндобронхиальной ультрасонографии. Для этого из общей выборки в 902 пациента, которым была выполнена эндобронхиальная ультрасонография различными доступами, отобраны данные 881 пациента с не менее чем одной серией пункций под эндосонографическим контролем чреспищеводным или трансбронхиальным доступом.

Факторы, потенциально ассоциированные с различной эффективностью биопсий средостения и/или легкого под контролем эндобронхиальной ультрасонографии, были разделены на две группы:

1. Анамнестические, клинико-функциональные и рентгенологические характеристики пациентов;
2. Технологические характеристики и особенности выполнения биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии.

В рамках выполнения факторного анализа были сформированы две выборки пациентов:

Для выполнения анализа в пересчете на пациента (per-patient analysis) объем выборки составил 881 законченный случай выполнения биопсии под контролем эндобронхиальной ультрасонографии;

Для выполнения анализа в пересчете на серию пункций (per-pass analysis) объем выборки составил 2912 серий биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии.

5.1. Анамнестические, клинико-функциональные и рентгенологические характеристики пациентов, ассоциированные с различной эффективностью биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии

На сформированной выборке из 881 пациента проведена оценка диагностической эффективности биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии при различных значениях некоторых клинико-анамнестических факторов. Диагностическая эффективность пункций под контролем эндобронхиальной ультрасонографии была достоверно выше при наличии указаний на прием антикоагулянтов в анамнезе по данным цитологического исследования биоптатов (90,2%), а также суммарно (94,1%) в сравнении с таковыми при отсутствии приема антикоагулянтной терапии (74,3% и 80,2%, соответственно). Выявленные различия в информативности морфологического исследования биоптатов в зависимости от статуса курения и приема антикоагулянтов не достигли статистической значимости ( $p>0,05$  для обеих пар сравнений).

Статус наличия у пациентов ряда коморбидных состояний был достоверно ассоциирован с разницей в диагностической эффективности биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии. Так, результативность цитологического исследования пунктов была достоверно выше при указании на наличие хронического бронхита, нежели при его отсутствии (82,4% и 74,4%, соответственно). Диагностическая значимость гистологического исследования пунктов была также достоверно выше у пациентов с наличием ХОБЛ (67,7%), хронического бронхита (68,1%) или бронхиальной астмы (81,8%) в сравнении с отсутствием указанных заболеваний ( $p<0,05$  для всех указанных пар сравнений). В то же время, при оценке взаимосвязи возможных конфаундеров с суммарным диагностическим выходом биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии, нами была обнаружена лишь одна сопутствующая нозология, ассоциированная с разницей в эффективности биопсий, а именно хронический бронхит (85,7% информативности биопсий при наличии бронхита и 80,5% при его отсутствии,  $p<0,05$  для данной пары сравнений). Отмеченное в ходе анализа данных снижение диагностической эффективности эндобронхиальной ультрасонографии при развитии у пациента вирусного гепатита с 81% до 50%, тем не менее, не достигло статистической значимости ( $p=0,073$ ).

По результатам эксплоративного анализа данных с оценкой большого количества возможных факторов, было доказано, что среди пациентов, направляемых на

эндобронхиальную ультрасонографию, лишь назначение им противотуберкулезной терапии до момента окончательной верификации диагноза было ассоциировано с достоверным снижением как общей информативности биопсий с 82% до 60% ( $p=0,018$ ), так и диагностического значения цитологического исследования биоптатов, с 76% до 55% ( $p=0,043$ ). Единственным из симптомов, продемонстрировавшим достоверную взаимосвязь с информативностью эндобронхиальной ультрасонографии в анализируемой выборке, оказалась астения, при наличии которой у пациентов частота верификации диагноза по данным морфологии пунктатов достоверно возрастала с 55% до 76% ( $p=0,043$ ).

Ни один из измеряемых количественно факторов (возраст, показатели спирометрии, индекс курения, выраженность одышки, длительность заболевания) не оказывал достоверного влияния на информативность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии ( $p>0,05$  для всех пар сравнений). Выявленная в ходе анализа данных тенденция к снижению информативности биопсий по мере длительности заболевания не достигла статистической значимости ( $p>0,05$  для всех пар сравнений).

В результате проведенного анализа данных было обнаружено, что наличие либо отсутствие признаков эмфиземы, а также «сотового легкого» не имели достоверной ассоциации с результативностью эндобронхиальной ультрасонографии. Также не было показано значимых различий в информативности диагностических интервенций между пациентами с предпринятыми ранее попытками верификации, и пациентами без таковой (77,3% и 82%, соответственно,  $p=0,082$ ).

Общая информативность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии оказалась выше при отсутствии значимой метаболической активности в периферическом образовании легкого в сравнении с подгруппой пациентов с активным накоплением меченой флюородезоксиглюкозы (95% и 72% соответственно,  $p=0,045$ ).

Особый интерес представляла оценка наличия возможной взаимосвязи между эффективностью эндобронхиальной ультрасонографии разными доступами и размером лимфатического узла/ образования легкого. Результаты проведенного анализа приведены на Рисунках 71-73.

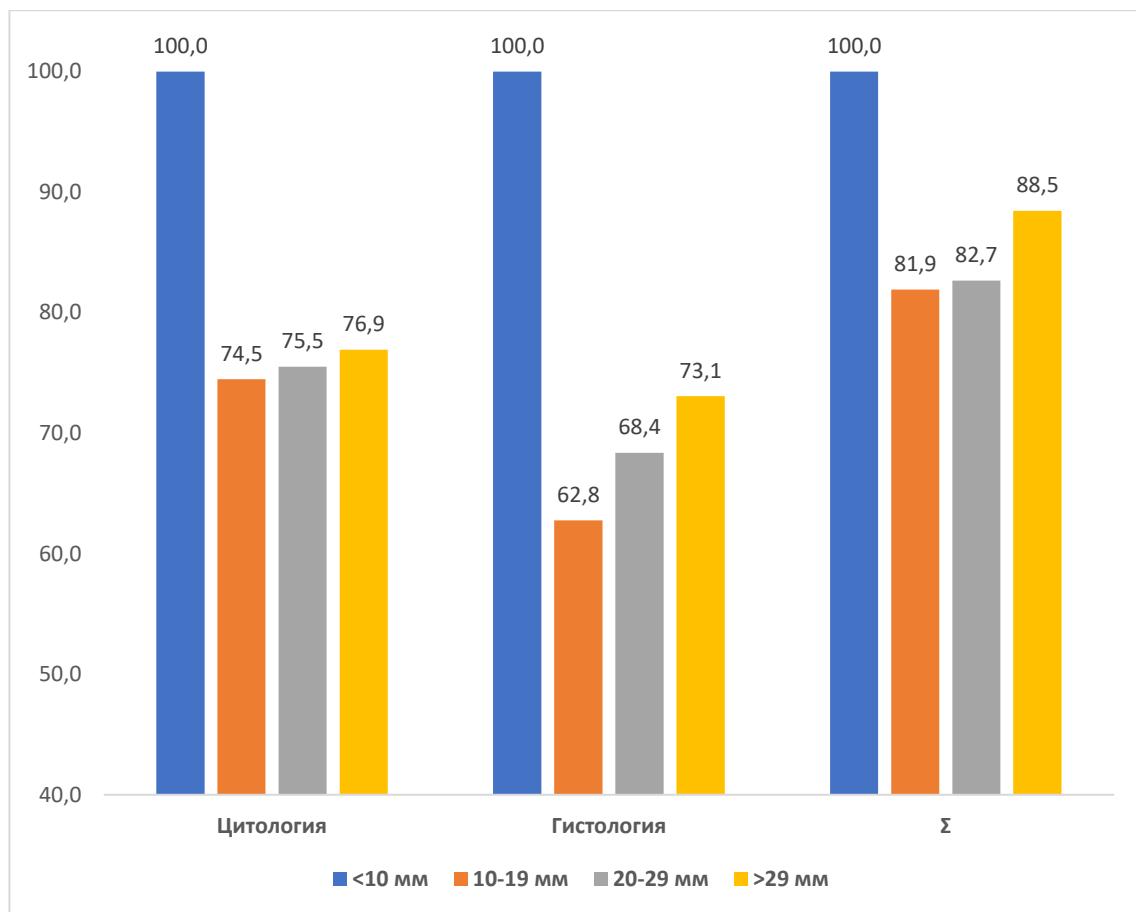


Рисунок 71 – Эффективность биопсий под контролем ЭБУС-ТИП в зависимости от размера целевого лимфатического узла/образования легкого по данным цитологического, морфологического исследования пунктатов, а также суммарно

Как следует из Рисунка 71, информативность цитологического исследования пунктатов ЭБУС-ТИП не продемонстрировала достоверных различий при увеличении размеров цели, и составляла 77 – 77% ( $p>0,05$  для всех пар сравнений). Лимфатические узлы размером менее 10 мм были отмечены лишь у двух пациентов анализируемой выборки, и потому достоверных различий в информативности также не продемонстрировали.

Отмеченная тенденция к нарастанию информативности ЭБУС-ТИП по данным морфологии, а также в целом, по мере увеличения размеров цели в средостении/легком, также не достигла статистической значимости ( $p>0,05$  для всех пар сравнений).

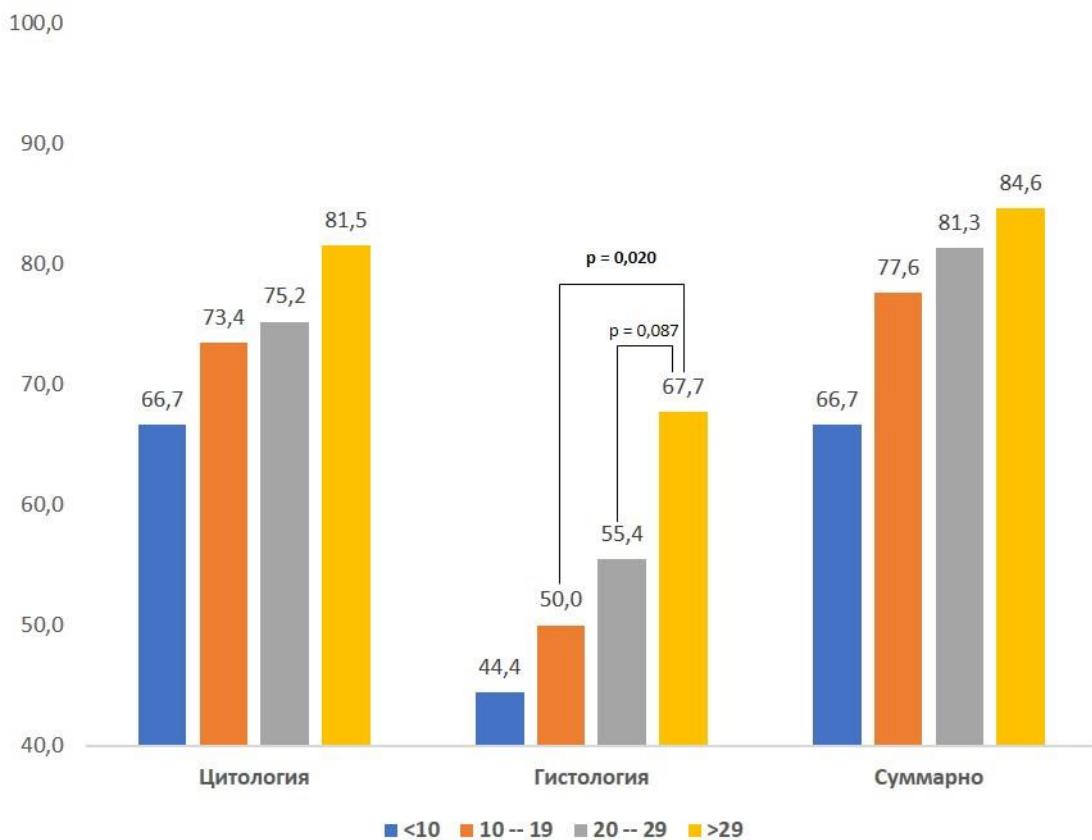


Рисунок 72 – Эффективность биопсий под контролем ЭУС-б-ТИП в зависимости от размера целевого лимфатического узла/образования легкого по данным цитологического, морфологического исследования пунктатов, а также суммарно

Результаты, отображенные на Рисунке 72, свидетельствуют о том, что при выполнении эндобронхиальной ультрасонографии чреспищеводным доступом сохраняется тенденция к нарастанию информативности биопсий по данным цитологического исследования, а также суммарно при увеличении размеров «цели», не достигая при этом статистически значимых различий ( $p>0,05$  для всех пар сравнений). Вместе с тем, отмечено достоверное возрастание информативности морфологического исследования пунктатов ЭУС-б-ТИП с 54% до 69% для размера лимфоузла/образования 10-19 мм и более 29 мм, соответственно ( $p=0,017$ ).

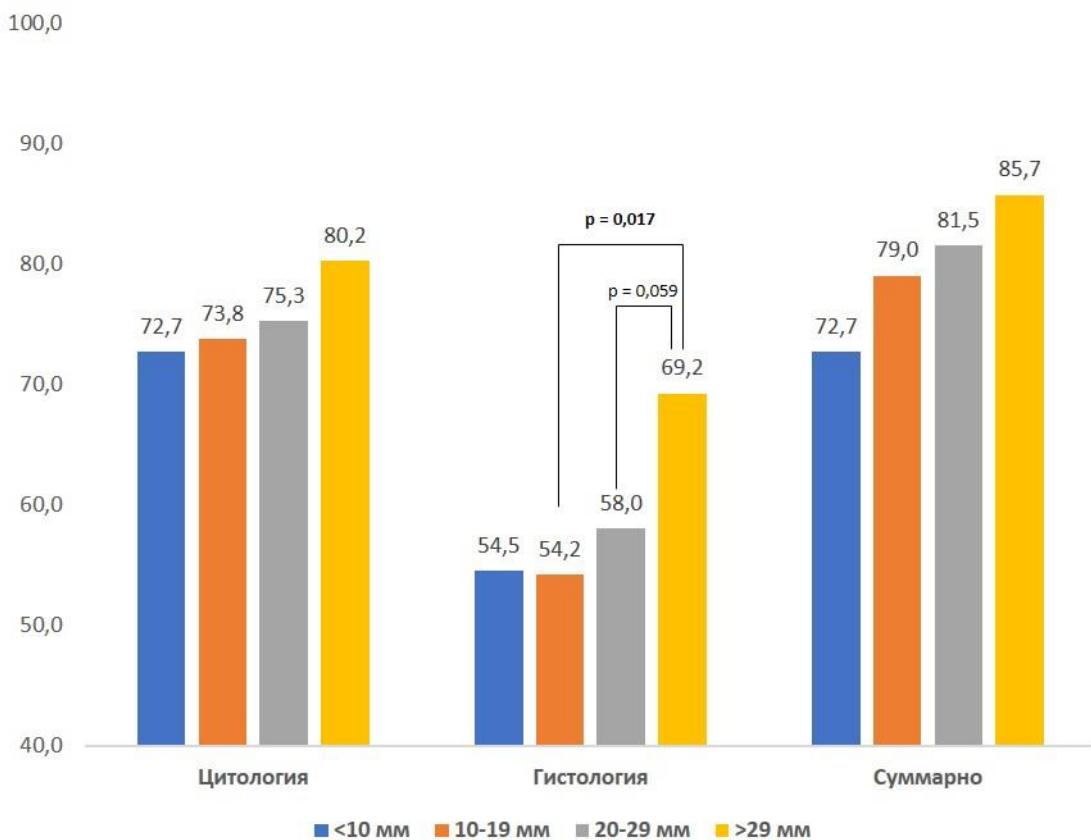


Рисунок 73 – Эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии обоими доступами в зависимости от размера целевого лимфатического узла/образования легкого по данным цитологического, морфологического исследования пунктатов, а также суммарно

Как следует из Рисунка 73, диагностический выход биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии обоими доступами продемонстрировал тенденцию к увеличению по мере возрастания размера целевого очага для биопсии. Тем не менее, статистически достоверное нарастание информативности биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии с 54% до 69% было отмечено лишь для морфологического исследования пунктатов для страты размера ВГЛУ/образования «10-19 мм» и «более 29 мм», соответственно ( $p=0,017$ ).

Подводя итог данного подраздела, можно отметить, что на общую результативность эндобронхиальной ультрасонографии по результатам эксплоративного анализа в общей выборке из 881 пациента, значимое влияние оказывает ряд клинико-анамнестических факторов. Так, указание на прием антикоагулянтов в анамнезе, наличие у пациента сочетанного хронического бронхита и бронхиальной астмы сопровождалось достоверным повышением общей информативности эндосонографии. Назначение же пациентам до

момента биопсии противотуберкулезной терапии приводило к снижению как общей информативности эндосонографии, так и значимости цитологического исследования пунктов. Единственным из симптомов, продемонстрировавшим достоверную взаимосвязь с информативностью эндобронхиальной ультрасонографии в анализируемой выборке, оказалась астения, при наличии которой у пациентов частота верификации диагноза по данным морфологии пунктов достоверно возрастала с 55% до 76% ( $p=0,043$ ).

Ни один из измеряемых количественно клинико-анамнестических или функциональных факторов (возраст, показатели спирометрии, индекс курения, выраженность одышки, длительность заболевания) не оказывал достоверного влияния на информативность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии ( $p>0,05$  для всех пар сравнений).

В результате проведенного анализа данных было обнаружено, что наличие либо отсутствие признаков эмфиземы, а также «сотового легкого» не имели достоверной ассоциации с результативностью эндобронхиальной ультрасонографии. Также не было показано значимых различий в информативности диагностических интервенций между пациентами с предпринятыми ранее попытками верификации, и пациентами без таковой (77,3% и 82%, соответственно,  $p=0,082$ ).

В то же время, общая информативность эндобронхиальной ультрасонографии была достоверно выше при отсутствии значимой метаболической активности в периферическом образовании легкого в сравнении с подгруппой пациентов с активным накоплением меченой флюородезоксиглюкозы (95% и 72% соответственно,  $p=0,045$ ).

Диагностический выход биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии обоими доступами продемонстрировал тенденцию к увеличению по мере возрастания размера целевого очага для биопсии. Тем не менее, статистически достоверное нарастание информативности биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии с 54% до 69% было отмечено лишь для морфологического исследования пунктов в стратах размеров ВГЛУ/образований «10-19 мм» и «более 29 мм», соответственно ( $p=0,017$ ).

5.2. Технологические характеристики и особенности выполнения биопсий, ассоциированные с различной эффективностью эндобронхиальной ультрасонографии

В ходе анализа была проведена проверка ряда возможных факторов, ассоциированных с разницей в эффективности биопсий, выполненных под контролем эндобронхиальной ультрасонографии разными доступами. Перечень подвергнутых оценке факторов приведена в Таблице 39.

Таблица 39 – Перечень потенциальных факторов, ассоциированных с результативностью эндобронхиальной ультрасонографии

Группа факторов (N)	Наименование фактора
Условия выполнения эндобронхиальной ультрасонографии (N=881)	Стационарно/амбулаторно, использованный доступ (ЭБУС/ЭУС-б), анестезия, применение искусственных дыхательных путей
Особенности выполнения биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии (N=881)	Примененная игла, размерность (19-25G), тип иглы (цитологическая/гистологическая), целевая группа лимфоузлов, размер ВГЛУ (минимальный и максимальный), количество лимфоузлов, подвергнутых биопсии, общее число выполненных серий биопсий
Предсказательное значение эхохарактеристик ВГЛУ/образований легкого (N=881)	Размер (минимальный и максимальный), форма, контуры, структура, признаки фиброза/кальцинации, некроза, степень васкуляризации, тип кровотока, плотность
Технические параметры выполнения биопсий (N=2912)	Скорость движения иглы, использование мандрена, вариант аспирации, «веерная» методика, количество движений иглы

Как следует из Таблицы 39, весь оцениваемый пул возможных факторов диагностической эффективности эндобронхиальной ультрасонографии был сгруппирован в четыре блока, охватывающих как общие условия выполнения исследования, так целый ряд технических особенностей выполнения биопсий. При этом важно отметить, что оценка факторов проводилась как в пересчете на 881 завершенный случай (per-patient analysis) биопсии, так и в пересчете на 2912 доступных для анализа серий биопсий (per-pass analysis).

### 5.2.1 Условия выполнения эндобронхиальной ультрасонографии, ассоциированные с ее информативностью

Результаты оценки взаимосвязи условий выполнения эндобронхиальной ультрасонографии с эффективностью представлены на Рисунке 74.

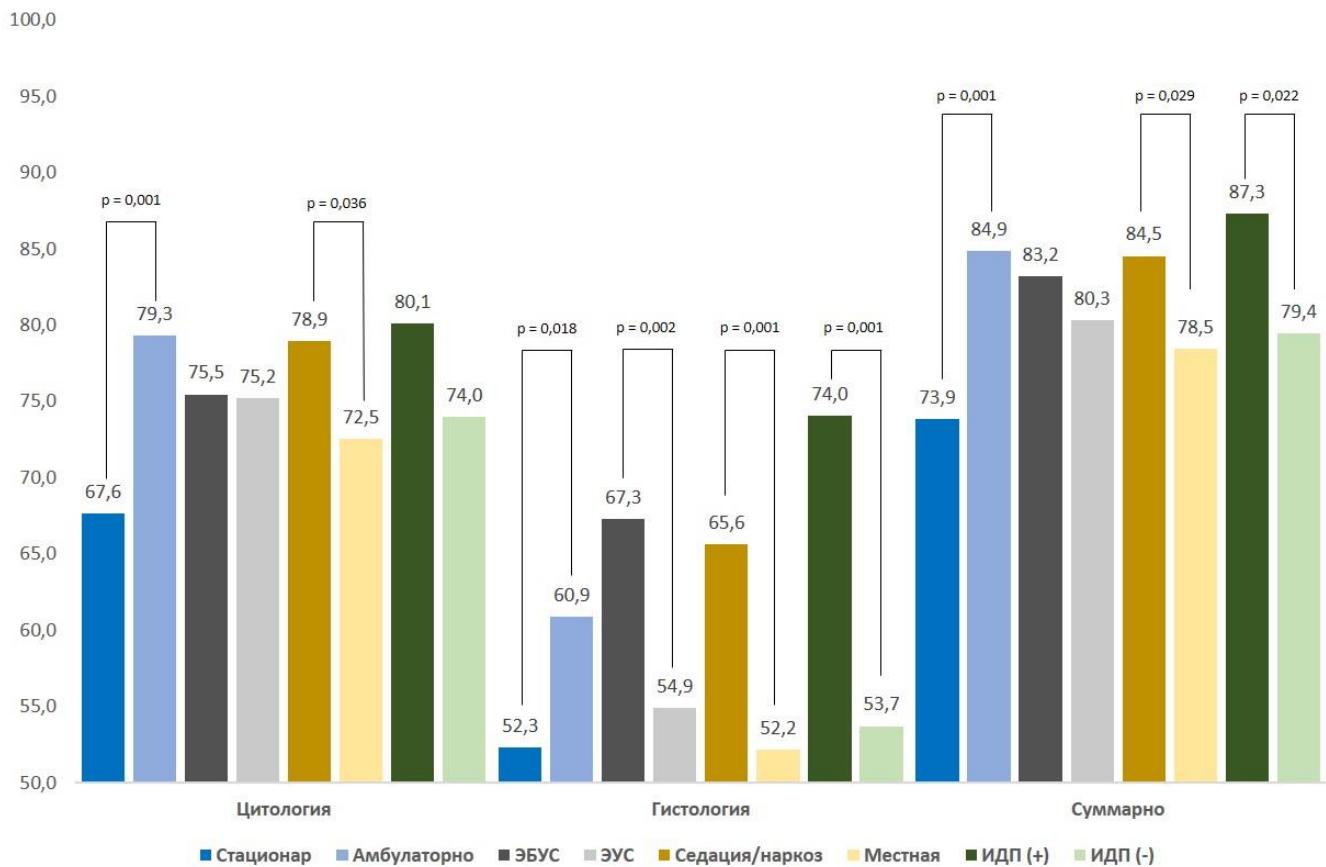


Рисунок 74 – Эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии по данным цитологического, морфологического исследования пунктов, а также суммарно, в зависимости от условий ее выполнения (ИДП – искусственные дыхательные пути)

Как следует из Рисунка 74, результативность биопсий по данным цитологического исследования была достоверно выше при выполнении исследования в амбулаторных условиях, а также с применением седации/наркоза ( $p<0,05$  для обоих пар сравнений). В отношении морфологического исследования пунктов, все анализируемые факторы оказались значимыми, обеспечивая более высокую информативность при выполнении биопсий амбулаторно, трансбронхиальным доступом, в условиях седации/наркоза с интубацией пациента эндотрахеальной трубкой, тубусом ригидного бронхоскопа или ларингеальной маской ( $p<0,05$  для всех пар сравнений).

### 5.2.2. Особенности выполнения биопсий под контролем ЭБУС, ассоциированные с их информативностью

В рамках анализа была оценена диагностическая значимость результатов цитоморфологического исследования материала пунктов при эндобронхиальной ультрасонографии, а также суммарно, в зависимости от примененного инструмента. Результаты анализа данных представлены на Рисунках 75 – 77.

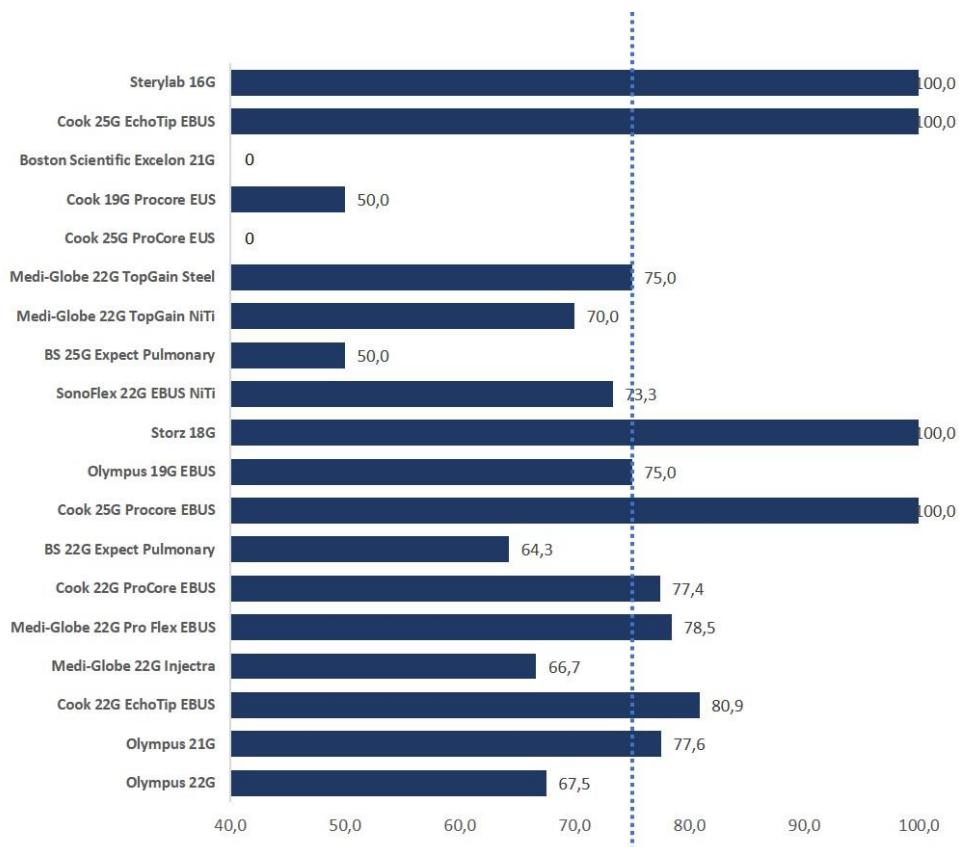


Рисунок 75 – Эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии по данным цитологии в зависимости от использованного варианта иглы (пунктир - пороговое значение информативности в 75%)

Как следует из Рисунка 75, информативность биопсий по данным цитологии варьировала в широких пределах, при этом установленного нами эмпирически порога информативности в 75% из 19 примененных игл смогли лишь 10.

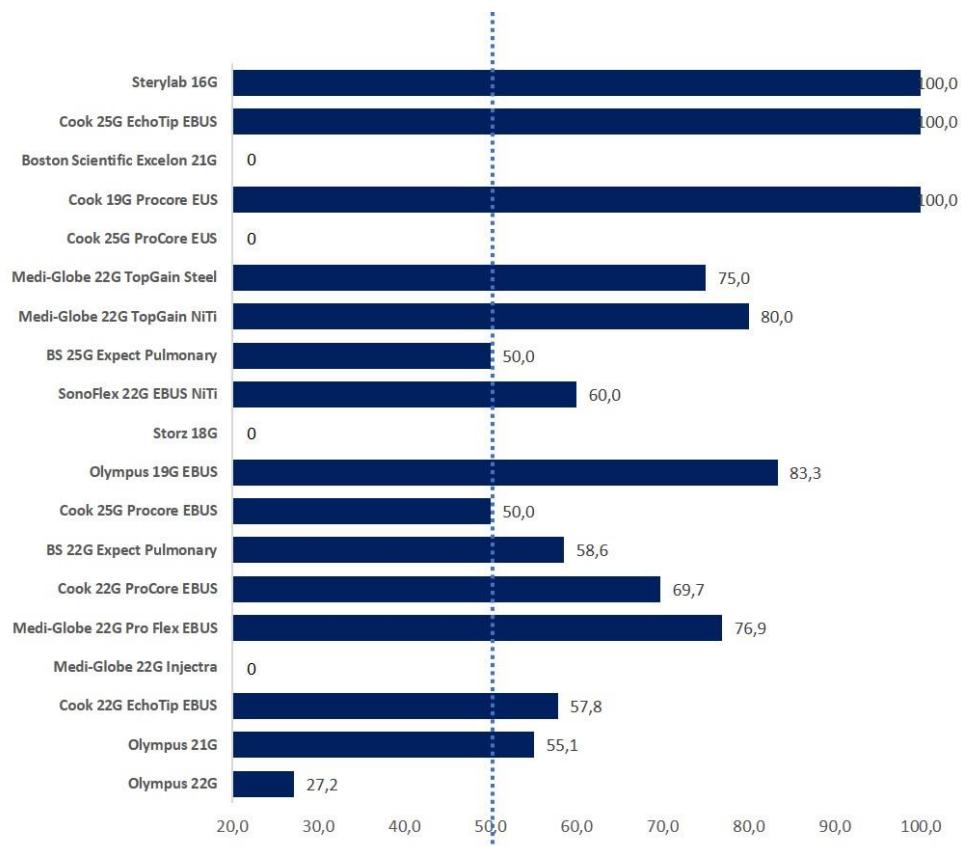


Рисунок 76 – Эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии по данным морфологии в зависимости от использованного варианта иглы (пунктир - пороговое значение информативности в 50%)

Как следует из Рисунка 76, информативность биопсий по данным морфологии также варьировалась в широких пределах, однако вместе с тем, порог информативности в 50% превысили 14 из 19 примененных нами игл.

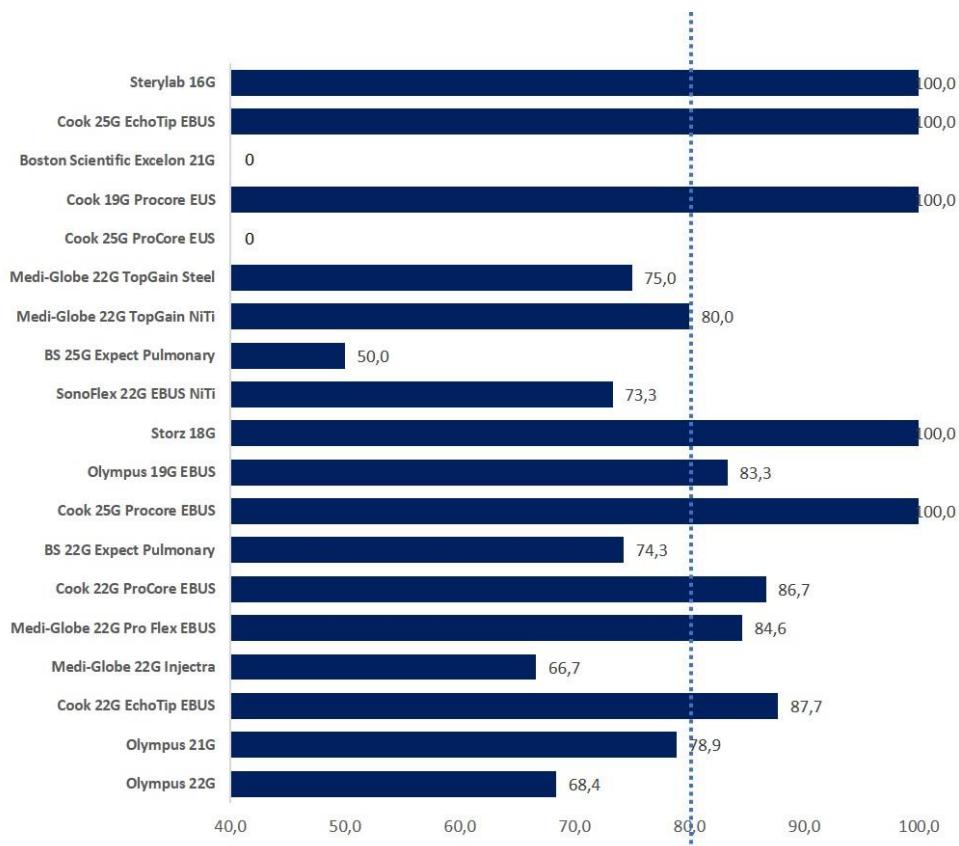


Рисунок 77 – Общая эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии в зависимости от использованного варианта иглы (пунктир - пороговое значение информативности в 80%)

Как следует из Рисунка 77, общая информативность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии в подавляющем числе случаев (16 из 19 примененных вариантов игл) превышала 66%, одновременно порог информативности в 80% из 19 примененных игл смогли только десять.

Интерес представляла оценка информативности биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии в зависимости от размерности применяемого биопсийного инструмента (измеряемого в Gauge, или G). Результаты такой оценки представлены на Рисунках 78 – 80.

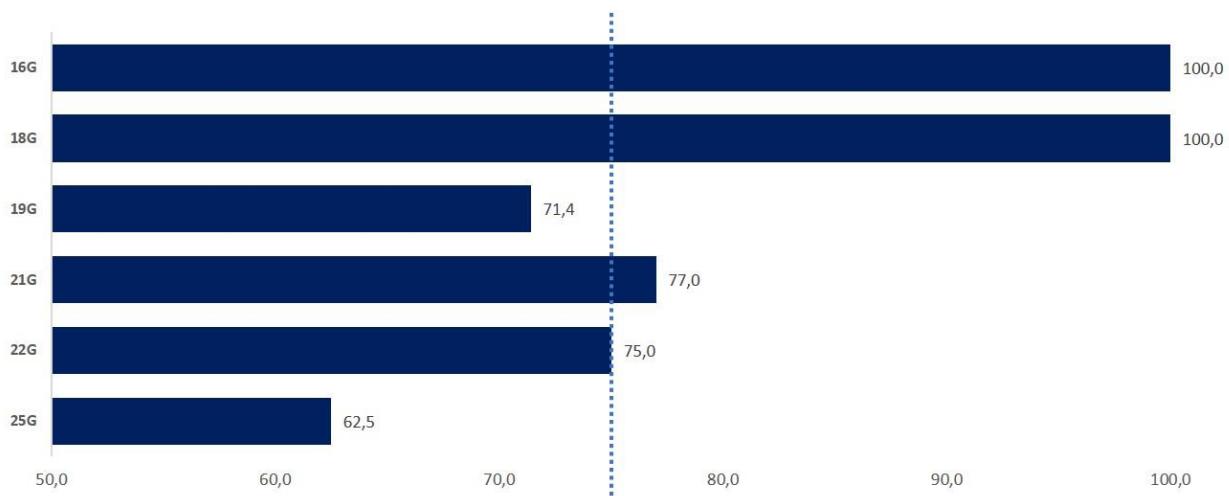


Рисунок 78 – Эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии по данным цитологии в зависимости от размера иглы в G (пунктир - пороговое значение информативности в 75%)

Как следует из Рисунка 78, эффективность биопсий по данным цитологического исследования продемонстрировала тенденцию к возрастанию по мере увеличения диаметра иглы от 25G к 18G и 16G с 63% до 100%, соответственно. Тем не менее, статистически значимых различий ни для одной из пар сравнений отмечено не было ( $p>0,05$ ).

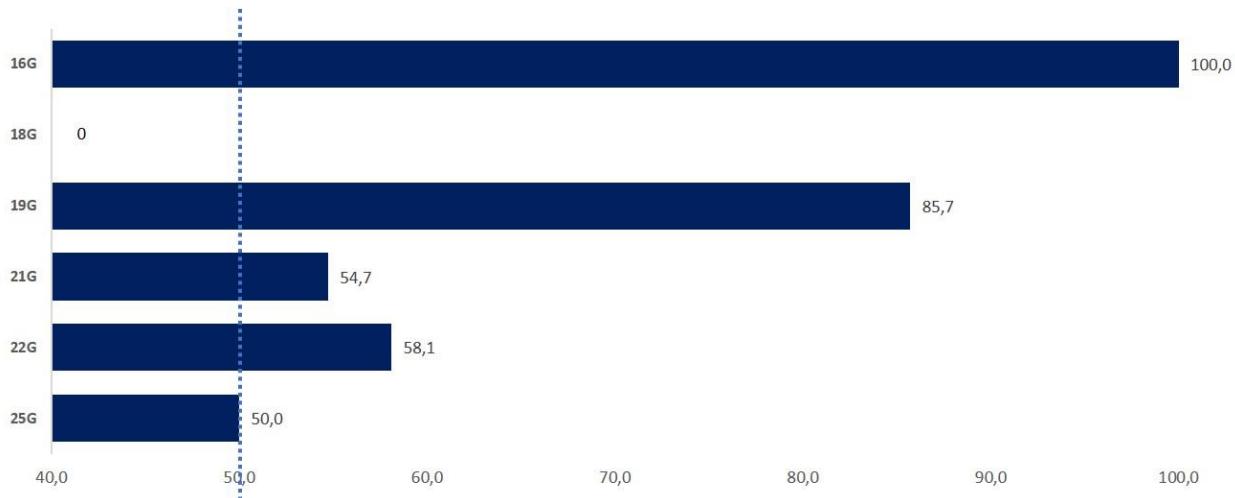


Рисунок 79 – Эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии по данным морфологии в зависимости от размера иглы в G (пунктир - пороговое значение информативности в 50%)

Как следует из Рисунка 79, морфологическая верификация диагноза при использовании условно «цитологических» игл размерности 21G и менее, колебалась в пределах 50-58%, в то время как «гистологические» иглы размерности 19G и 16G продемонстрировали большую эффективность с точки зрения морфологии, равную 86% и

100%, соответственно. Тем не менее, равно как и для цитологического исследования, выявленные различия не имели статистической значимости ( $p>0,05$  для всех пар сравнений).

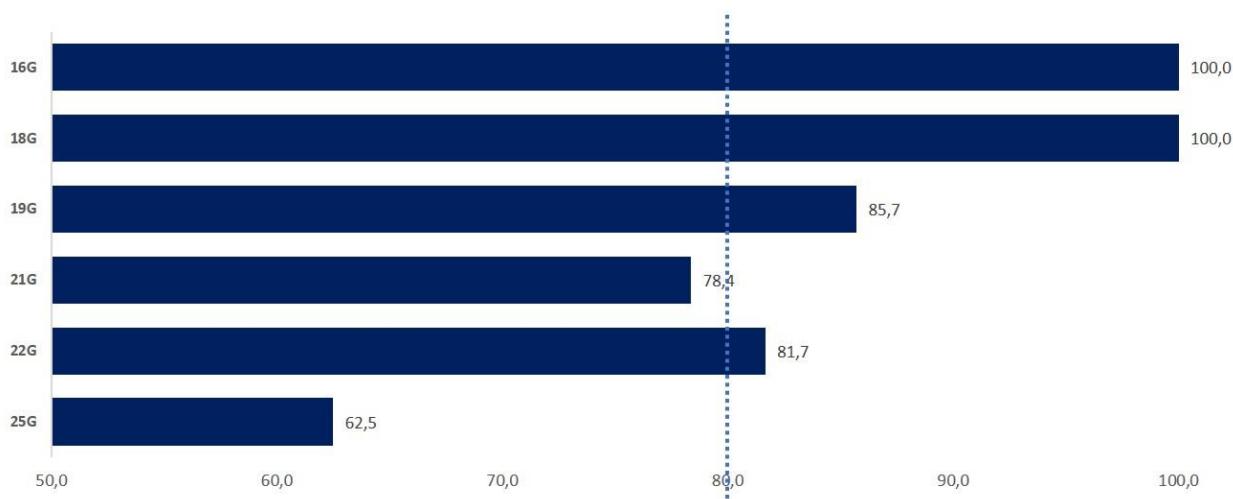


Рисунок 80 – Общая эффективность биопсий под контролем эндбронхиальной ультрасонографии в зависимости от размера иглы в G (пунктир - пороговое значение информативности в 80%)

Как следует из Рисунка 80, общая информативность биопсий с учетом результатов как цитологии, так и морфологии вновь демонстрировала тенденцию к нарастанию диагностического выхода по мере увеличения калибра игл от 25G к 16G с 63% до 100%, соответственно. Тем не менее, ни для одного из вариантов игл не было показано достоверной разницы в общей информативности ( $p>0,05$  для всех пар сравнений).

С учетом выявленной тенденции к нарастанию информативности биопсий при переходе от условного «цитологического» типа инструментов к «гистологическому», нами был выполнен анализ зависимости результативности биопсий от их типа, результаты которого приведены в Рисунке 81.

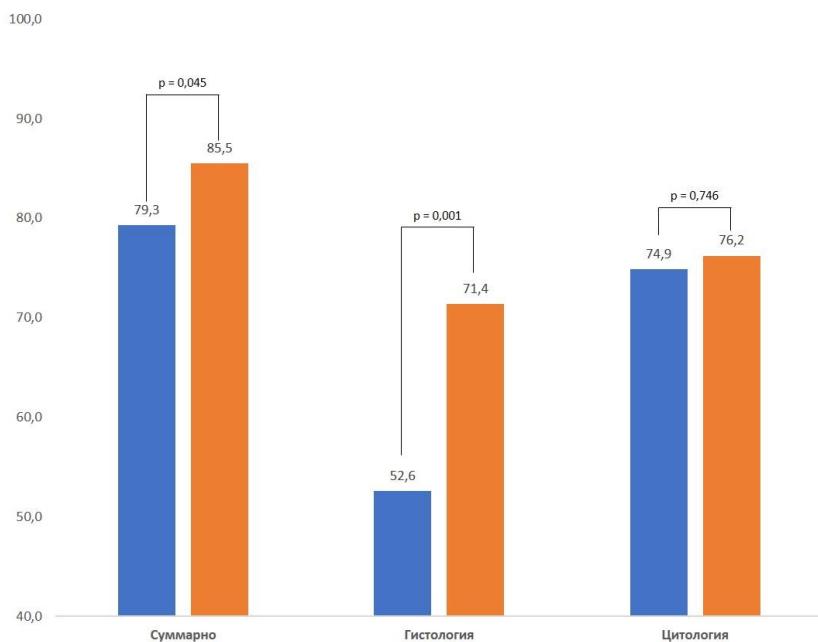


Рисунок 81 – Эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии в зависимости от типа иглы (цитологический тип – синее окрашивание, гистологический тип – оранжевое)

Как следует из Рисунка 81, применение «гистологического» варианта инструментария было ассоциировано с достоверным возрастанием общей информативностью биопсий с 79% до 86% ( $p=0,045$ ). Еще более явно (в 1,36 раза) с использованием «гистологических» игл возрастила информативность биопсий по данным морфологического исследования. В то же время, результативность биопсий по данным цитологии для разных дизайнов игл была фактически идентичной ( $p=0,746$ ).

Значение дизайна применяемого при эндобронхиальной ультрасонографии инструментария в диагностике adenопатий средостения подчеркивает следующий клинический пример.

#### *Клинический пример 5.*

*Пациент М., 27 лет, проходил обследование в клинике ФГБНУ ЦНИИТ с 28.07.2023 по 11.08.2023.*

*Из анамнеза: с мая 2023 года отмечает появление непродуктивного кашля, немотивированной слабости. При обследовании на РКТ ОГК выявлена выраженная adenопатия средостения распространенного характера, с единичными очагами в легчной паренхиме. Заподозрено неопластическое заболевание, госпитализирован в онкологический стационар, где выполнена бронхоскопия с кТИП иглой размерности 22G, получен только цитологический материал (подозрение на грануллематоз). В связи с неясностью*

окончательного диагноза, направлен в ФГБНУ ЦНИИТ с целью верификации генеза adenopатии средостения и первоочередным исключением лимфопролиферативного заболевания.

При обследовании в ЦНИИТ: состояние средней степени тяжести, жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке, слабость, непродуктивный кашель. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание жесткое, ослабленное, хрипов нет, частота дыхания 17 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушенны, шумов нет, ЧСС 82 в минуту, АД 119/80 мм рт ст.

Лабораторные обследования: в общеклиническом и биохимическом анализе крови без отклонений. По данным спирометрии – ОФВ<sub>1</sub> 89% д. в., ФЖЕЛ 92% д. в.

По данным КТ ОГК без контрастного усиления от 28.07.2023 – определяется симметричная выраженная adenопатия средостения распространенного характера, в сочетании с единичными очагами в легочной паренхиме (Рисунок 82 а-в). Размер ВГЛУ в области бифуркации – 45 и 49 мм при измерении по малой и большой оси, соответственно.

Пациенту 03.08.2023 амбулаторно выполнено комплексное бронхологическое исследование в объеме жесткой бронхоскопии (тубус Karl Storz 11), видеобронхоскопии высокой четкости (видеоэндоскоп Pentax EB15 J10, видеоцентр DEFINA), БАЛ через ветви СДБ и две серии биопсий средостения с разметкой по данным эндобронхиальной ультрасонографии трансбронхиальным доступом (эхоэндоскоп Olympus BF UC180F, ультразвуковой центр EU ME 1) гистологической иглой типа tri-cut (Sterylab 16G), в области бифуркации (Рисунок 82 г-е).

Эндоскопически у пациента выявлен выраженный компрессионный синдром без достоверных признаков поражения слизистой трахеобронхиального дерева (Рисунок 82 д). По данным эндобронхиальной ультрасонографии в зоне бифуркации выявлен конгломерат ВГЛУ размерами 40 и 45 мм при измерении по малой и большой оси, соответственно. Форма лимфатических узлов округлая, с нечеткими контурами, единичными сосудами по капсуле, гетерогенной плотности с зонами фиброза, без признаков некроза (Рисунок 82 г). Выполнена разметка индигокармином зоны безопасной пункции жесткой гистологической иглой.

Результаты биопсий: эндопульмональная цитограмма жБАЛ носила явный лимфоцитарный характер (АМ 21%, Лф 74%, Нф 5%). В мазках-отпечатках пункционного материала, полученного при рТИП после разметки по данным ЭБУС, обнаружены скопле-

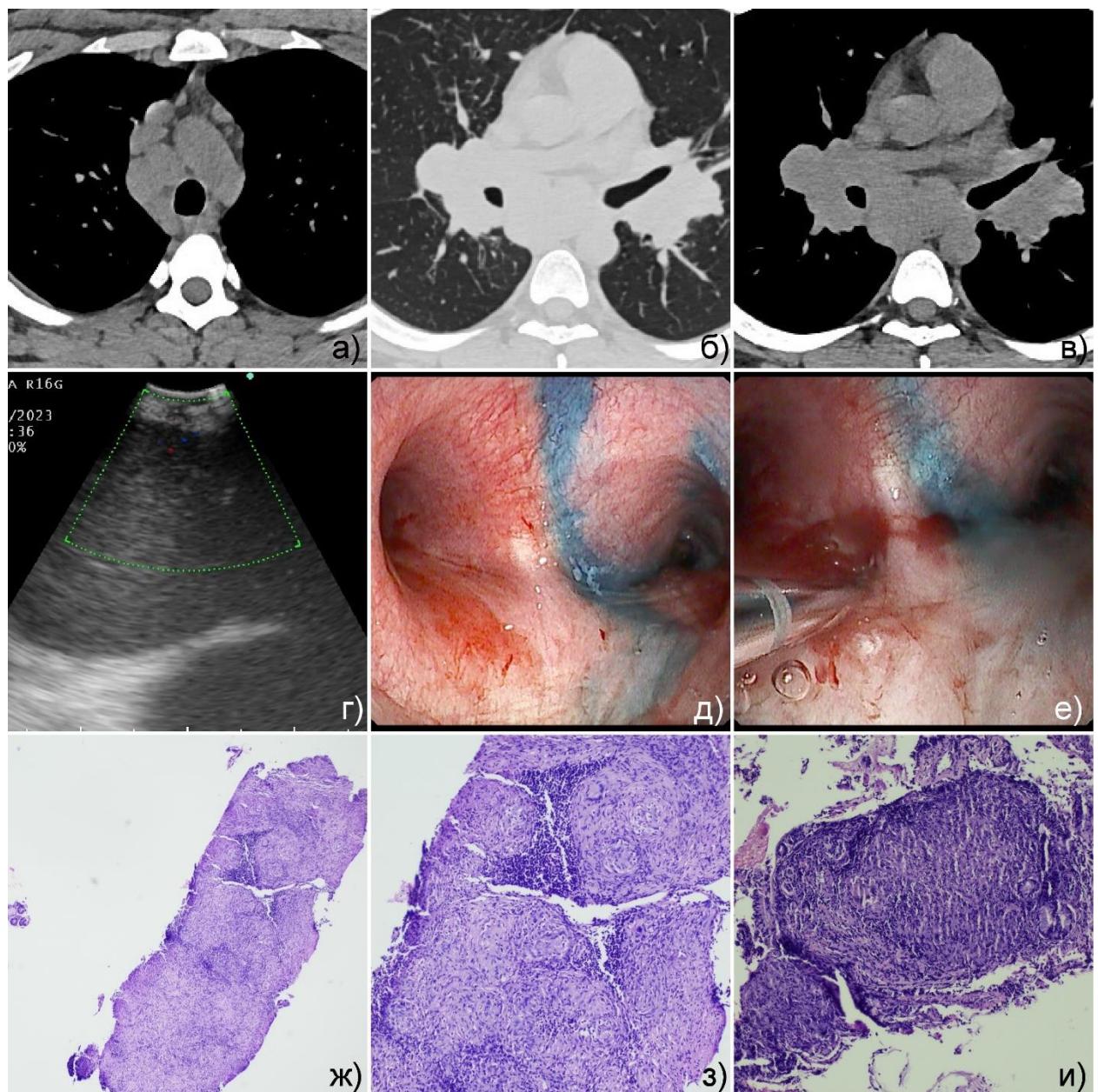


Рисунок 82 – Серия аксиальных срезов РКТ ОГК, эндофото, сонограмм и микрофото для клинического примера 5: а-в) аксиальные срезы РКТ без контрастного усиления в легочном (б) и средостенном (а, в) окне; г) сонограмма ЭБУС в момент разметки безопасной зоны для выполнения рТИП в зоне бифуркации; д-е) эндофото бифуркации трахеи с размеченной красителем безопасной зоной для рТИП (д), этап выполнения рТИП (е); ж-и) микрофото морфологии керна-биоптата рТИП из бифуркационного лимфоузла.

ния эпителиоидных клеток. В морфологическом материале биоптатов рТИП обнаружены множественные эпителиоидно-клеточные гранулемы без казеоза (Рисунок 82 ж-и). Молекулярно-генетическое и культуральное исследование жБАЛ и смывов с биопсийной иглы на МБТ были отрицательны.

На основании обнаружения (по данным цитологии и морфологии биоптатов рТИП) множественных эпителиоидно-клеточных гранулем без казеоза, выраженного лимфоцитоза жБАЛ, а также исключения микобактериальной инфекции в материале жБАЛ и пунктах лимфоузла, пациенту был установлен диагноз саркоидоза ВГЛУ и легких.

Данный клинический пример подчеркивает преимущества гистологических игл типа *tru-cut* большого (16G) диаметра, обеспечивающих получение высокообъемных, качественных биоптатов средостения, тем самым позволяя достоверно исключить диагноз лимфомы у пациентов с выраженной (более 30 мм) аденопатией средостения.

Интерес представляла оценка информативности биопсий под контролем ЭБУС/ЭУС-б в зависимости от локализации зон для интервенции в средостении. В рамках анализа данных, все зоны биопсии были сгруппированы в несколько страт, а именно: бифуркационная (7 группа), правая и левая нижние паратрахеальные зоны (4R и 4L, соответственно), верхние паратрахеальные зоны (2R|2L), а также прикорневые зоны (11L|R-12L|R). Результаты анализа приведены на Рисунке 83.

Как следует из Рисунка 83, локализация зоны биопсии не продемонстрировала достоверного влияния на результат цитологического исследования пунктов (p>0,05 для всех пар сравнений). В то же время, эффективность биопсий по данным морфологического исследования оказалась в 1,5 раза выше при биопсии в области бифуркации в сравнении с зонами 4L и 2R|2L (p<0,05 для обеих пар сравнений). Общая же информативность биопсий, выполненных в зоне бифуркации, также оказалась достоверно (p<0,05) на 22% выше таковой для области 4L и корней легких.

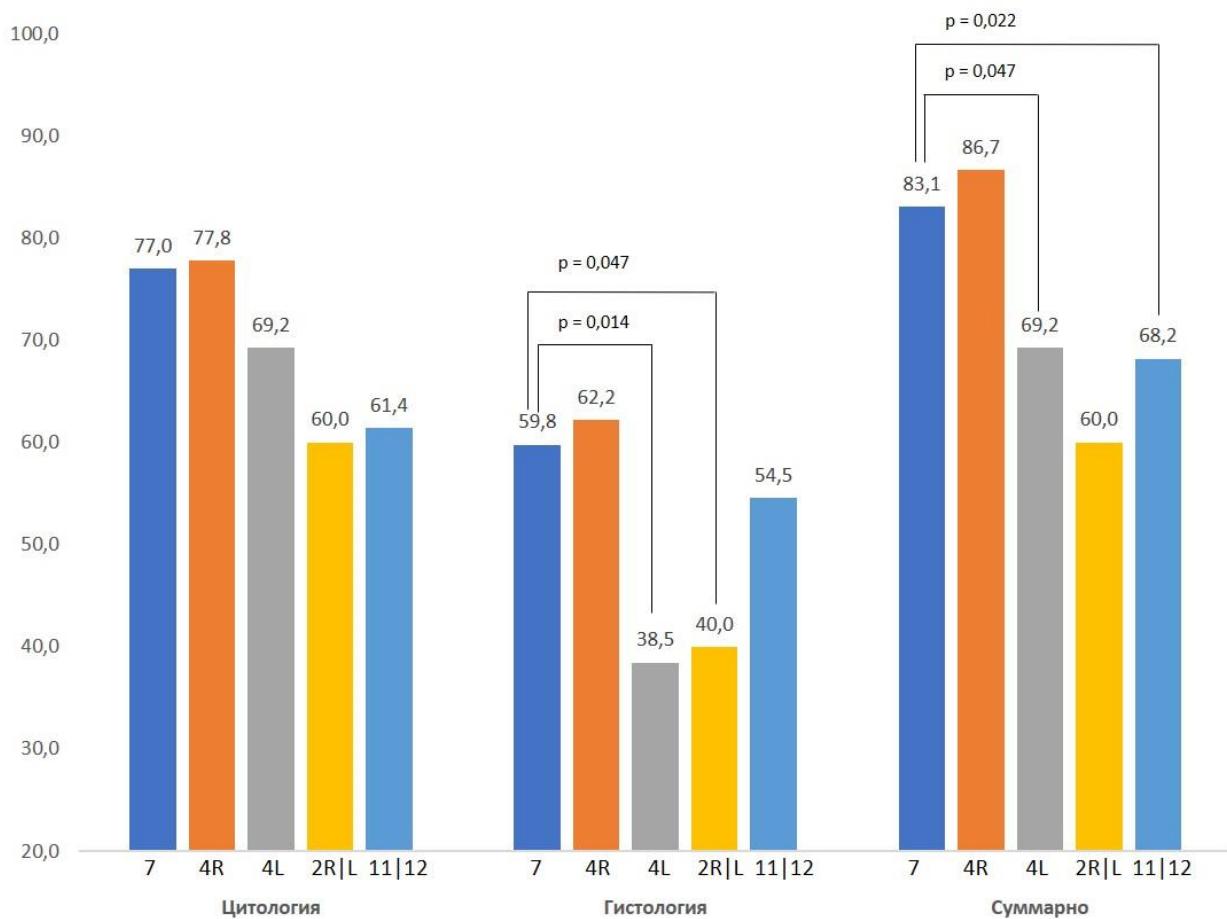


Рисунок 83 – Эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии в зависимости от зоны биопсии

Особый интерес представляла оценка взаимосвязи результативности эндобронхиальной ультрасонографии от числа групп лимфоузлов, из которых выполнялась биопсия. С этой целью из общего пула в 881 пациента были отобраны 804 пациента, которым биопсии средостения выполнялись с целью диагностики, а не стадирования, в рамках которого последовательность и количество серий биопсий изначально строго регламентированы международными рекомендациями. Пациенты распределялись в две группы в зависимости от числа целевых зон для биопсии в рамках одной процедуры. Результаты анализа представлены на Рисунке 84.

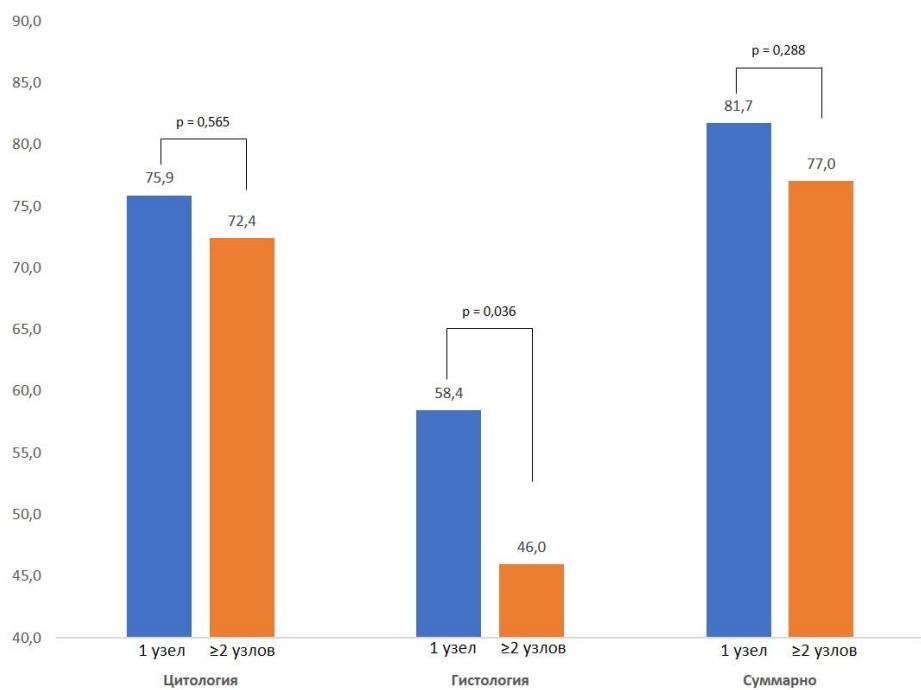


Рисунок 84 – Эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии в зависимости числа групп лимфоузлов, из которых выполнялась биопсия

Как следует из Рисунка 84, информативность морфологического исследования пунктов оказалась значимо выше в том случае, если биопсия была сосредоточена в одной группе лимфатических узлов в сравнении с двумя и более группами (58% и 46% соответственно,  $p<0,05$ ). В то же время, информативность биопсий по данным цитологического исследования, а также суммарно, не имела достоверных различий между группами ( $p>0,05$ ).

Также весьма актуальной являлась оценка взаимосвязи результативности эндобронхиальной ультрасонографии от общего числа серий пункций. С этой целью из общего пула в 881 пациент были отобраны лишь те, которым биопсии средостения выполнялись с целью диагностики, а не стадирования, в рамках которого общее число серий биопсий изначально строго регламентированы международными рекомендациями. Пациенты распределялись в зависимости от общего числа серий пункций, выполненных в рамках одной процедуры. Результаты анализа представлены на Рисунке 85.

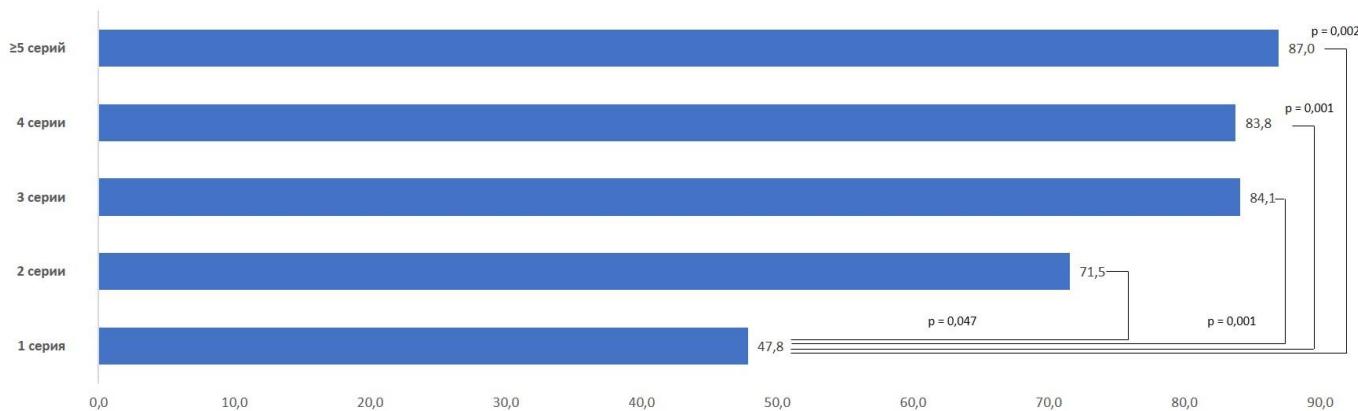


Рисунок 85 – Суммарная диагностическая эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии в зависимости от общего числа серий пункций, выполненных в рамках одной процедуры.

Как следует из Рисунка 85, выполнение только одной серии пункций при эндобронхиальной ультрасонографии позволяет обеспечить верификацию диагноза менее чем у половины пациентов (47,8% выборки). Переход от одной к двум и трем сериям биопсий в рамках одной процедуры ассоциировался с значимым возрастанием информативности до 72% и 84%, соответственно ( $p<0,05$  для обеих пар сравнений). Также отмечено достоверное возрастание общей информативности биопсий при переходе от двух серий к трем и четырем сериям ( $p<0,05$  для обеих пар сравнений). В то же время, после выполнения трех серий пункций дальнейшее увеличение их числа не приводит к значимому увеличению информативности диагностики ( $p>0,05$  для пар сравнений «3 серии - 4 серии» и «3 серии -5 серий»).

Значение как применяемого при эндобронхиальной ультрасонографии инструментария, так и числа серий биопсий в диагностике патологии средостения подчеркивает следующий клинический пример.

#### *Клинический пример 6.*

*Пациентка С., 59 лет, проходила обследование в клинике ФГБНУ ЦНИИТ с 24.05.2021 по 09.06.2021.*

*Из анамнеза: никогда не курила, страдает артериальной гипертензией II ст, НК ФК I. С февраля 2021 года отмечает нарастание слабости, одышки при физической нагрузке, непродуктивного кашля. При обследовании на РКТ ОГК от 19.03.2021 выявлено прикорневое образование правого легкого крупного размера, с сочетанной аденопатией средостения. Заподозрено неопластическое заболевание, госпитализирована в онкологический стационар, где 06.04.2021 пациентке выполнена диагностическая*

бронхоскопия с серией ЭББ в зоне стенозированного устья СДБ, материал неинформативен. Направлена в ФГБНУ ЦНИИТ с целью верификации диагноза.

При обследовании в ЦНИИТ: состояние средней степени тяжести, жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке, слабость, непродуктивный кашель. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание жесткое, справа в средних отделах резко ослабленное, единичные свистящие хрипы, частота дыхания 18 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушенны, шумов нет, ЧСС 79 в минуту, АД 145/90 мм рт ст.

Лабораторные обследования: в общеклиническом и биохимическом анализе крови без отклонений. По данным спирометрии – ОФВ<sub>1</sub> 65% д. в., ФЖЕЛ 78% д. в.

По данным ПЭТ-КТ ОГК без контрастного усиления от 25.05.2021 – в правом легком, перигилярно определяется ПЭТ-позитивное образование с лучистыми контурами, размером 57x62 мм (Рисунок 86 б), с признаками сдавления устья СДБ, сочетанная ПЭТ-позитивнаяadenопатия средостения в зоне 7 (Рисунок 86 а, в).

Пациентке 27.05.2021 в условиях стационара выполнено комплексное бронхологическое исследование в объеме жесткой бронхоскопии (тубус Karl Storz 8.5), видеобронхоскопии высокой четкости (видеоэндоскоп Fujifilm EB580S), навигации с помощью рЭБУС (мини-зонд Fujifilm PB2020-M), две серии трансбронхиальной криобиопсии (криозонд Erbe, криосистема Ebrecryo 2) и три серии тонкоигольной пункции под контролем эндобронхиальной ультрасонографии трансбронхиальным доступом (эхоэндоскоп Fujifilm EB530 US, ультразвуковой центр SU 1) гистологической иглой (MediGlobe TopGain EBUS 22G), в области проекции образования (Рисунок 86 г-з).

Эндоскопически у пациентки выявлены признаки перибронхиального стенозирования устья СДБ (Рисунок 86 г), без достоверных признаков централизации процесса. По данным радиальной эндосонографии (рЭБУС) – на расстоянии 10 мм от устья бронха определяется крупное образование с «рваными» контурами, гомогенное (Рисунок 86 д). По данным эндобронхиальной ультрасонографии перигилярно, в проекции 12R определяется образование размерами 40 и 45 мм при измерении по малой и большой оси, соответственно, окружающее крупный сосуд малого круга. Форма образования округлая, с «фестончатыми» контурами, плотное при инструментальной пальпации, с включением крупного сосуда (Рисунок 86 ж). По данным ЭБУС осуществлен выбор безопасной для биопсии бессосудистой зоны в области корня правого легкого (Рисунок 86 з).

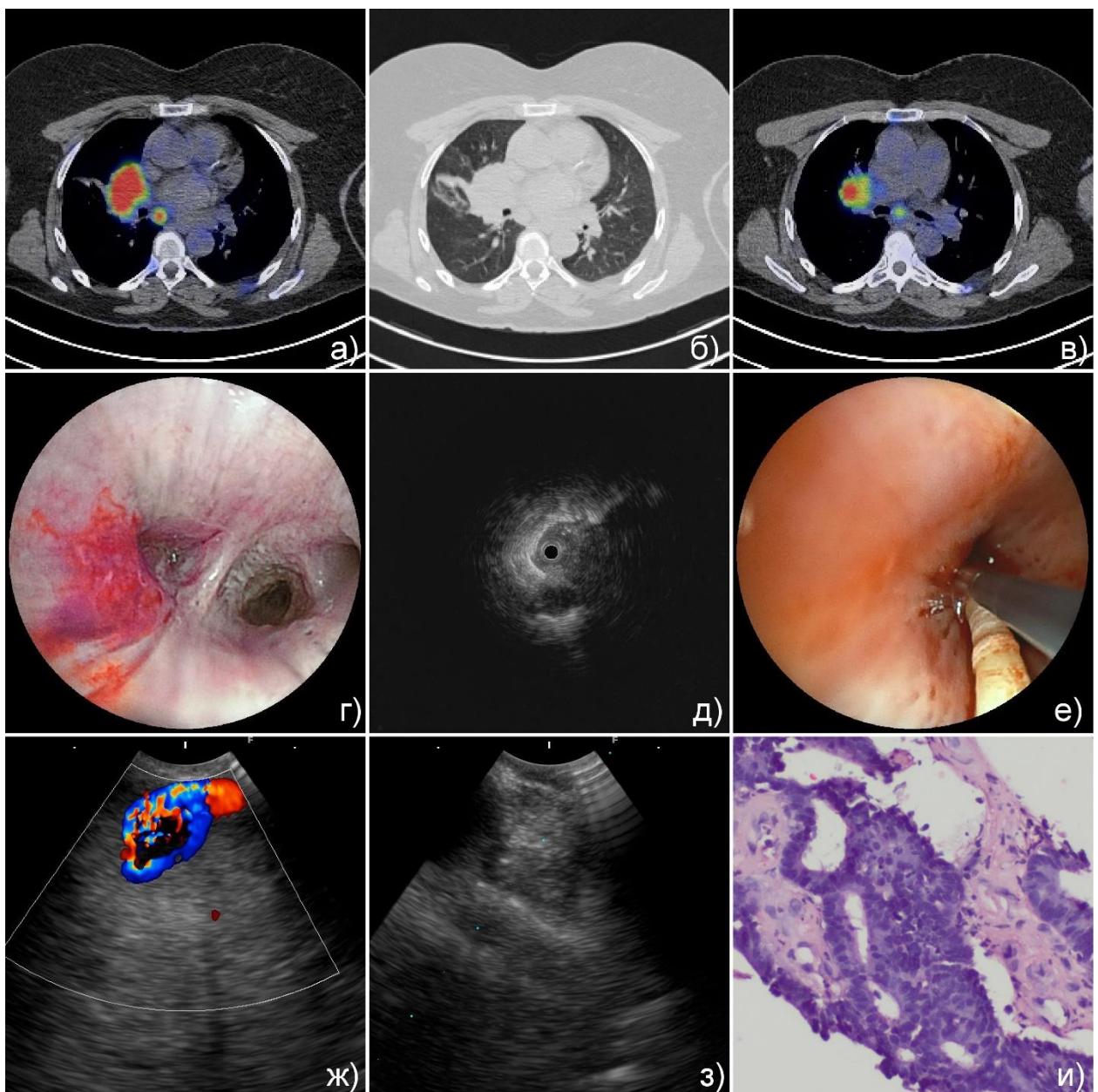


Рисунок 86 – Серия аксиальных срезов ПЭТ-КТ, эндофото, сонограмм и микрофото для клинического примера 6: а-в) аксиальные срезы ПЭТ-КТ без контрастного усиления в средостенном окне, отражающие высокую метаболическую активность образования легкого; г-е) эндофото перибронхиального стеноза СДБ (г) в цифровом режиме LCI, этап выполнения ТБКБ с установкой баллона Фогарти (е), сонограмма рЭБУС (д); ж-з) сонограммы ЭБУС целевого образования с крупным сосудом (ж) и выбранная безопасная зона при пункции (з); и) микрофото низкодифференцированной аденоракиномы в морфологическом материале биоптата ЭБУС-ТИП.

*Результаты биопсий: в мазках-отпечатках пункционного материала, полученного при ЭБУС-ТИП, обнаружены скопления клеток низкодифференцированной аденокарциномы. В морфологическом материале пунктатов образования легкого под контролем ЭБУС, а также биоптатах ТБКБ подтверждена низкодифференцировая аденокарцинома (Рисунок 86 и). Молекулярно-генетическое и культуральное исследование смыков с внутреннего просвета биопсийной иглы на МБТ были отрицательны.*

*На основании обнаружения (по данным цитологии и морфологии биоптатов ЭБУС-ТИП, ТБКБ) неопластического генеза крупного перигиллярного образования легкого, пациентке установлен диагноз НМРЛ правого легкого (низкодифференцированная аденокарцинома).*

*Данный клинический пример подчеркивает важность применения морфологических игл при ЭБУС в комбинации с криобиопсией легкого, а также оценки эхографических характеристик и паттернов вакуляризации прикорневых образований легкого для наиболее безопасной и эффективной верификации диагноза, особенно у пациентов с безуспешной попыткой верификации диагноза с помощью классических бронхобиопсий.*

5.2.3 Предсказательное значение эхохарактеристик ВГЛУ/образований легкого в отношении разграничения злокачественного и доброкачественного процесса, а также информативности биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии

В рамках анализа была проведена оценка предсказательного значения ряда ультразвуковых характеристик лимфоузлов средостения, а также образований средостения/легкого в отношении разграничения между доброкачественными и злокачественными процессами. Также была проведена оценка предсказательного значения эхокартины при эндобронхиальной ультрасонографии в отношении ряда значимых заболеваний и состояний. Результаты анализа данных представлены на Рисунке 87.

Как следует из Рисунка 87, округлая форма, четкие контуры, гипоэхогенность, отсутствие кальцинации/фиброза, наличие признаков распада, аваскуляризация, наличие капсулльного характера кровотока и высокая плотность являлись эхопризнаками, достоверно ассоциированными с большей частотой верификации злокачественного поражения средостения ( $p<0,05$  для всех указанных параметров). При этом наиболее ярко тенденция к неопластическому генезу изменений проявлялась при наличии окружной формы, каменистой плотности и капсулльного кровотока по данным допплерографии.

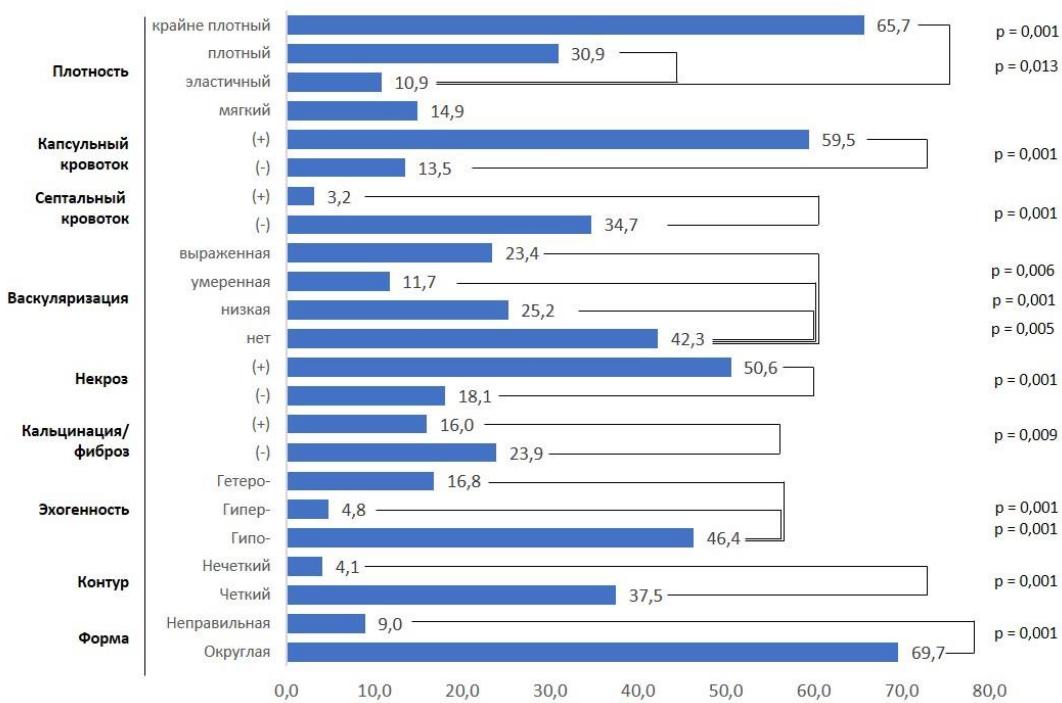


Рисунок 87 – Частота выявления злокачественного генеза поражения средостения/легкого в зависимости от ряда эхохарактеристик при эндобронхиальной ультрасонографии

Интерес представляла оценка взаимосвязи размера ВГЛУ с вероятностью злокачественного генеза аденопатии средостения. В рамках анализа данных была сформирована выборка пациентов, которым при эндобронхиальной ультрасонографии выполнялась биопсия именно лимфатического узла, с известным окончательным диагнозом. Общим объем сформированной по указанным критериям выборки составил 835 пациентов. Результаты анализа данных приведены на Рисунке 88.

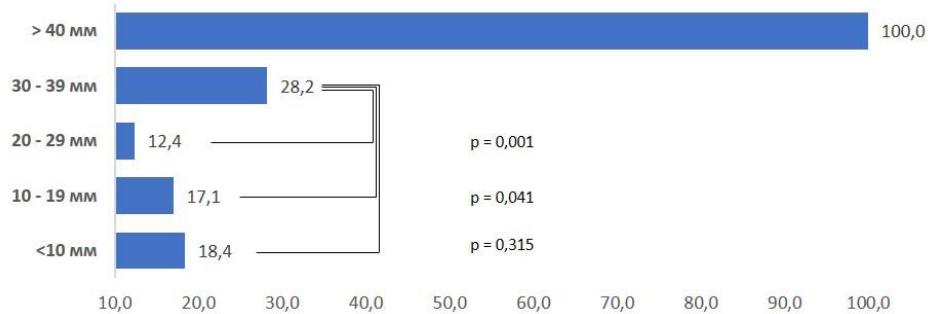


Рисунок 88 – Частота выявления злокачественного генеза аденопатии средостения в зависимости от размера лимфатического узла по данным эндобронхиальной ультрасонографии

Как следует из Рисунка 88, частота верификации злокачественного характера поражения лимфатических узлов средостения в диапазоне размеров от 5 до 30 мм была

сопоставимой и колебалась в пределах 12-18%, без достоверных различий между стратами ( $p>0,05$  для групп размеров <10 мм, 10-19 мм, 20-29 мм). Вместе с этим, увеличение размеров лимфоузла свыше 30 мм по малой оси по данным Э(Б)УС приводила к достоверному повышению частоты озлокачествления до 28,2% выборки в сравнении со стратами размеров 20-29 мм и 10-19 мм ( $p<0,05$  для обеих пар сравнений). Одновременно не было отмечено достоверного различия в частоте озлокачествления лимфоузлов между группами 30-39 мм и <10 мм ( $p=0,315$ ). Превышение же размера ВГЛУ по данным Э(Б)УС границы в 40 мм было сопряжено со злокачественным характером поражения в 100% случаев.

Также был проведен эксплоративный анализ для поиска оптимального «отсечного» значения размера ВГЛУ, позволяющего разграничить неопластический характер аденопатии от доброкачественного, результаты анализа отражены на Рисунке 89.

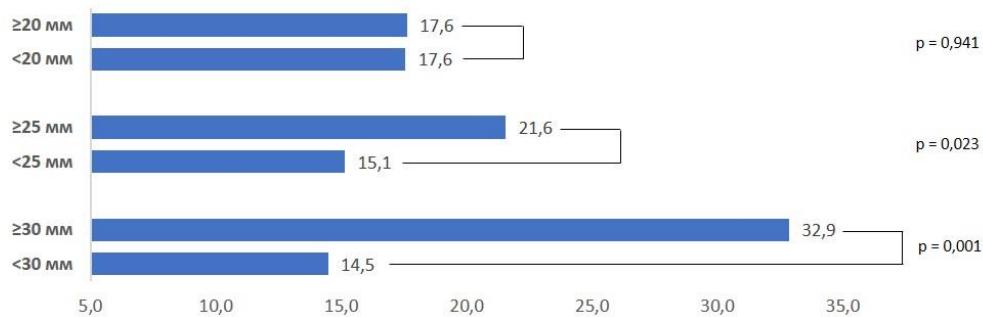


Рисунок 89 – Частота выявления злокачественного генеза аденопатии средостения в зависимости от выбранного варианта «отсечного» значения размера лимфатического узла по данным эндобронхиальной ультрасонографии

Как следует из диаграммы, отсечное значение размера ВГЛУ по данным ультрасонографии, равное 20 мм, не обеспечивало сколько-нибудь значимого разграничения между доброкачественным и злокачественным поражением ( $p=0,941$ ). Пограничное значение размера ВГЛУ, равное 25 мм и более, было сопряжено с достоверно более высокой частотой верификации злокачественного поражения (22% против 15%, соответственно,  $p=0,023$ ). Тем не менее, наилучшую чувствительность продемонстрировало отсечное значение размера ВГЛУ, равное 30 мм, при превышении которого 33% пациентов имели злокачественное поражение, при этом размер ВГЛУ менее 30 мм был сопряжен с вдвое меньшей (14,5%) вероятностью неопластического поражения средостения ( $p=0,001$ ).

Интерес представляла также оценка эхоХарактеристик лимфатических узлов, типичных для наиболее значимых доброкачественных нозологий – саркоидоза и туберкулеза. Результаты оценки отражены на Рисунках 90 – 91.

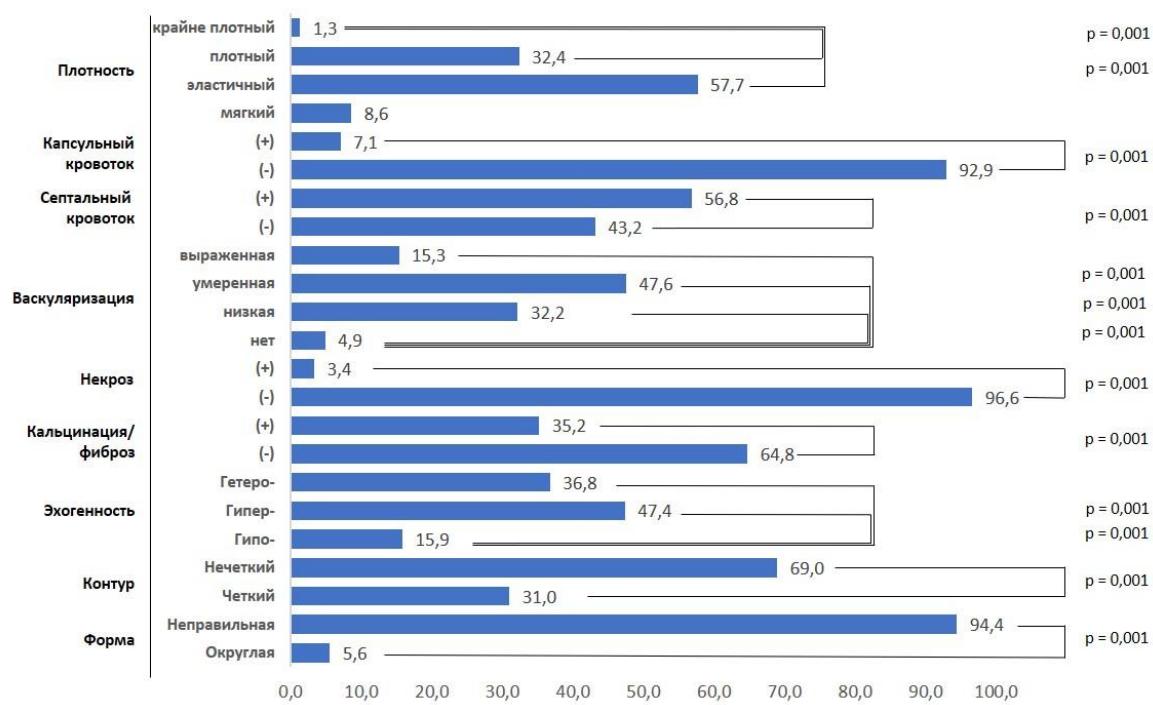


Рисунок 90 – Частота выявления ряда эхохарактеристик при эндбронхиальной ультрасонографии у пациентов с верифицированным саркоидозом органов дыхания

Как следует из Рисунка 90, среди всех проанализированных значений эхохарактеристик, наиболее типичными для диагноза саркоидоза являлись следующие: неправильная форма, смазанные контуры, отсутствие признаков некротического поражения, отсутствие капсулльного типа кровотока по данным допплерографии, мягкоэластичная консистенция лимфоузла по данным инструментальной пальпации ( $p<0,001$  для всех представленных показателей).

Наиболее типичным эхографическим паттерном для специфического поражения лимфатических узлов средостения, как следует из Рисунка 91, являлись неправильная форма с четкими контурами, гетерогенная структура, плотноэластичная консистенция лимфоузла по данным инструментальной пальпации, низкая степень васкуляризации лимфоузла ( $p<0,05$  для всех представленных показателей).

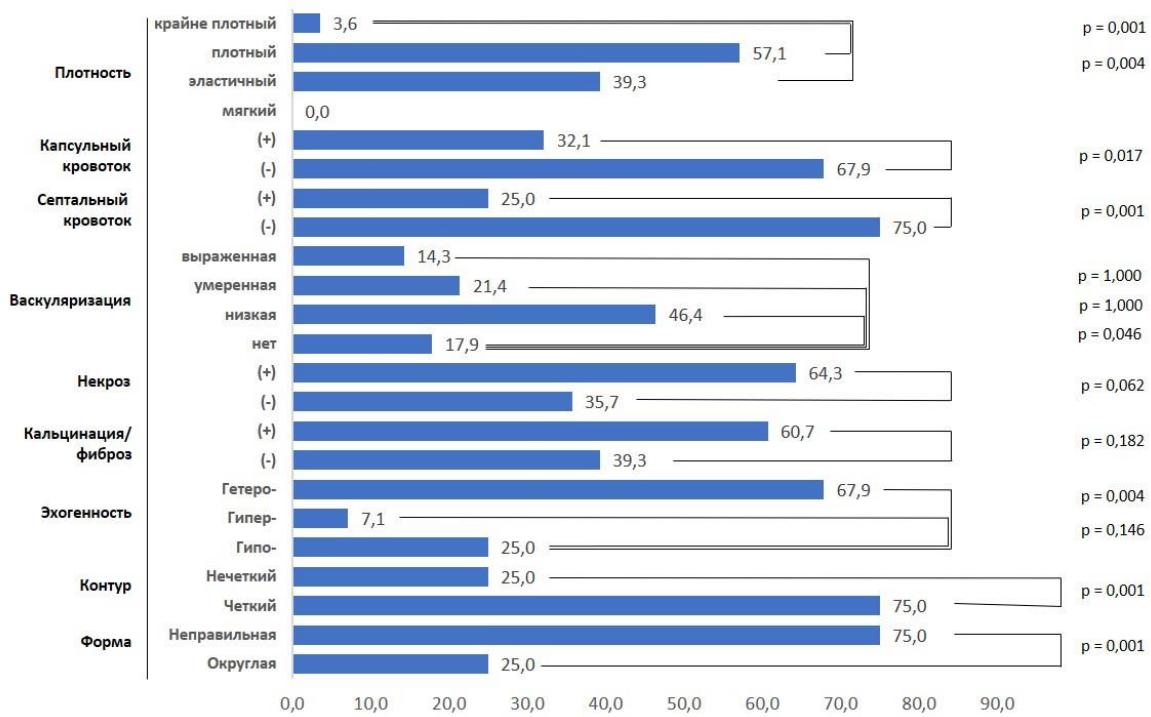


Рисунок 91 – Частота выявления ряда эхохарактеристик при эндобронхиальной ультрасонографии у пациентов с верифицированным туберкулезом ВГЛУ

Особую значимость представляла оценка влияния эхохарактеристик ВГЛУ/образований средостения/легкого на общую информативность выполняемых под контролем эндобронхиальной ультрасонографии диагностических интервенций. Результаты анализа представлены на Рисунке 92.

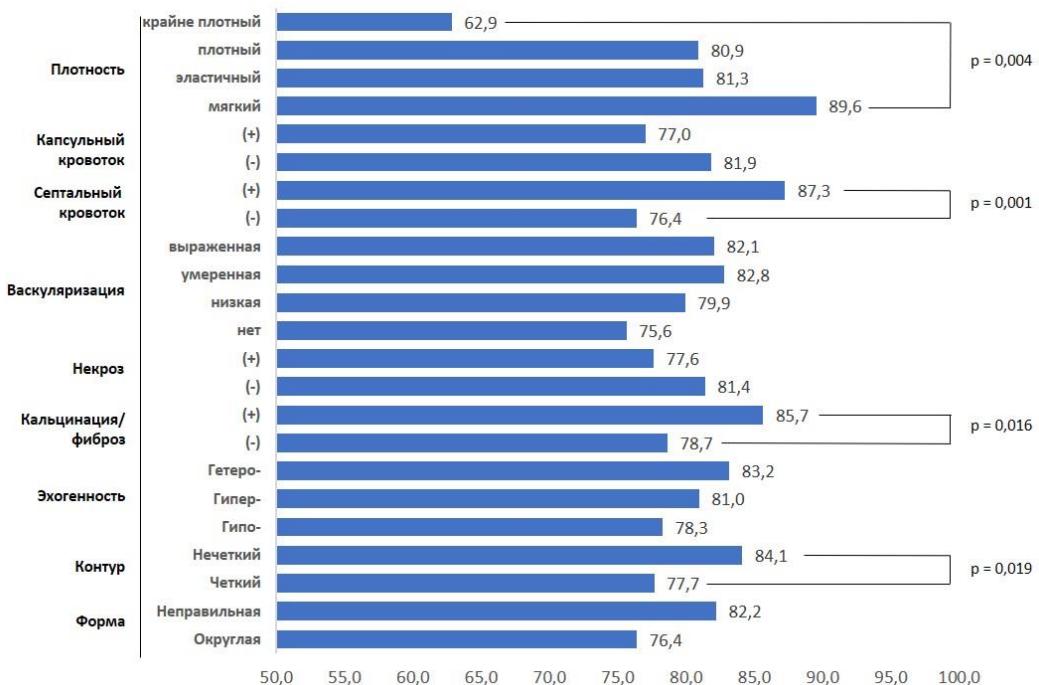


Рисунок 92 – Общая информативность биопсий, выполненных под контролем эндобронхиальной ультрасонографии, в зависимости от ряда эхохарактеристик

Как видно из Рисунка 92, достоверно ассоциированными с разницей в информативности биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии являлись лишь четыре эхохарактеристики, а именно контур, наличие эхопризнаков кальцинации/фиброза, септальный характер кровотока, а также плотность лимфоузла/образования средостения либо легкого ( $p<0,05$  для всех указанных параметров). Достоверно более высокая информативность биопсий достигалась при нечетких контурах, наличии признаков кальцинации/фиброза, септальном характере кровотока и низкой плотности лимфоузла или образования.

#### 5.2.4 Технические параметры выполнения биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии, ассоциированные с их информативностью

В рамках анализа была оценена частота получения репрезентативного цитоморфологического материала, а также диагностическая значимость результатов цитоморфологического исследования пунктов, полученных при эндобронхиальной ультрасонографии, в зависимости от ряда технических параметров выполнения биопсий. Анализ данных проводился в пересчете на серию биопсий (per-pass analysis), общий объем анализируемой выборки составил 2912 серий пункций, выполненных под контролем эндобронхиальной ультрасонографии.

В перечень анализируемых параметров входили:

- Вариант движения иглы;
- Использование стилета;
- Вариант аспирации;
- Применение «веерной» методики
- Количество движений иглы в цели.

Результаты оценки взаимосвязи варианта движения иглы с качеством получаемого цитоморфологического материала и его диагностической значимостью приведены на Рисунке 93.

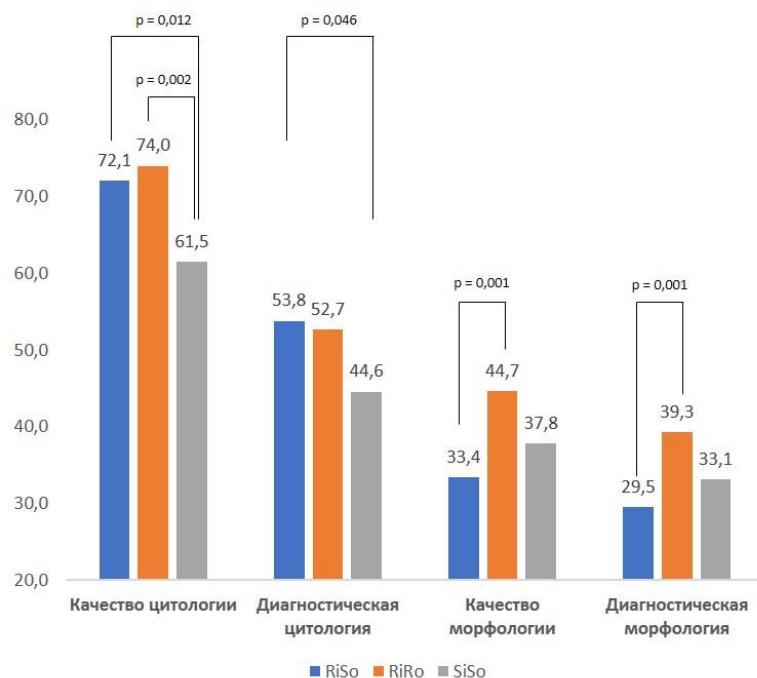


Рисунок 93 – Частота получения репрезентативных и диагностически значимых серий биопсий по данным цитологического и морфологического исследования при различных вариантах движения биопсийной иглы.

Как видно из Рисунка 93, достоверно большую частоту получения репрезентативного материала по данным цитологического исследования обеспечивали варианты «RiRo» и «RiSo» в сравнении с «медленной» методикой «SiSo» ( $p<0,05$  для обеих пар сравнений). Вместе с тем, «быстрые» методики движения иглы не имели значимых различий между собой в отношении репрезентативности и диагностической значимости цитологического материала ( $p>0,05$  для всех доступных пар сравнений). Применение методики «RiRo» достоверно чаще (54% в сравнении с 45%) позволяло получать диагностически значимые серии пунктатов в сравнении с «медленной» биопсией ( $p<0,05$ ). В отношении же морфологического исследования, применение одной из двух «быстрых» методик биопсий (а именно, «RiRo») обеспечивало в 1,3 большую частоту получения качественных и диагностически значимых биоптатов, в сравнении с методикой «RiSo» ( $p<0,05$  для обеих пар сравнений).

Интерес представляла и оценка качества получаемого при биопсии цитоморфологического материала и его диагностической значимости в зависимости от использования стилета, результаты оценки приведены на Рисунке 94.

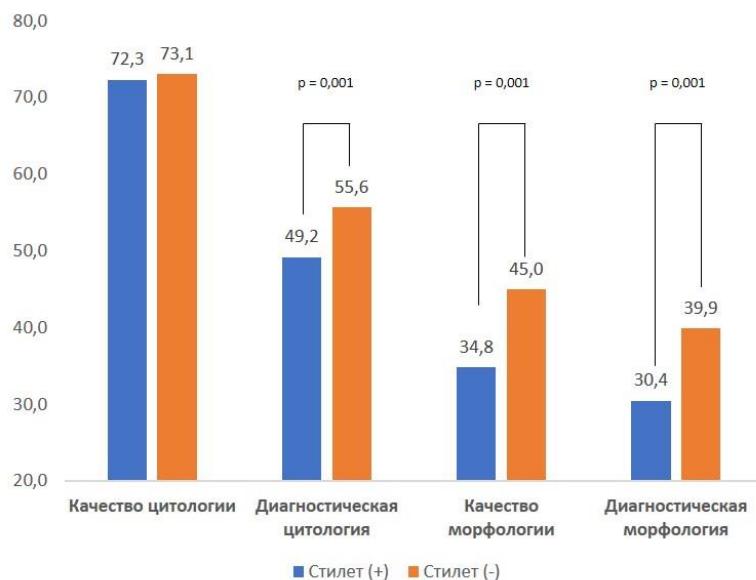


Рисунок 94 – Частота получения репрезентативных и диагностически значимых серий биопсий по данным цитологического и морфологического исследования в зависимости от использования стилета в просвете иглы

Как явствует из Рисунка 94, частота получения репрезентативного цитологического материала не зависела от применения стилета ( $p>0,05$ ). Вместе с тем, частота получения диагностического результата по данным цитологического и морфологического исследования, а также репрезентативность морфологического материала были на 13% - 33% выше в случае выполнения биопсии без использования стилета ( $p=0,001$  для всех пар сравнений).

Результаты оценки взаимосвязи применяемой в ходе биопсии методики аспирации с качеством получаемого цитоморфологического материала, а также его диагностической значимостью, приведены в Рисунке 95.

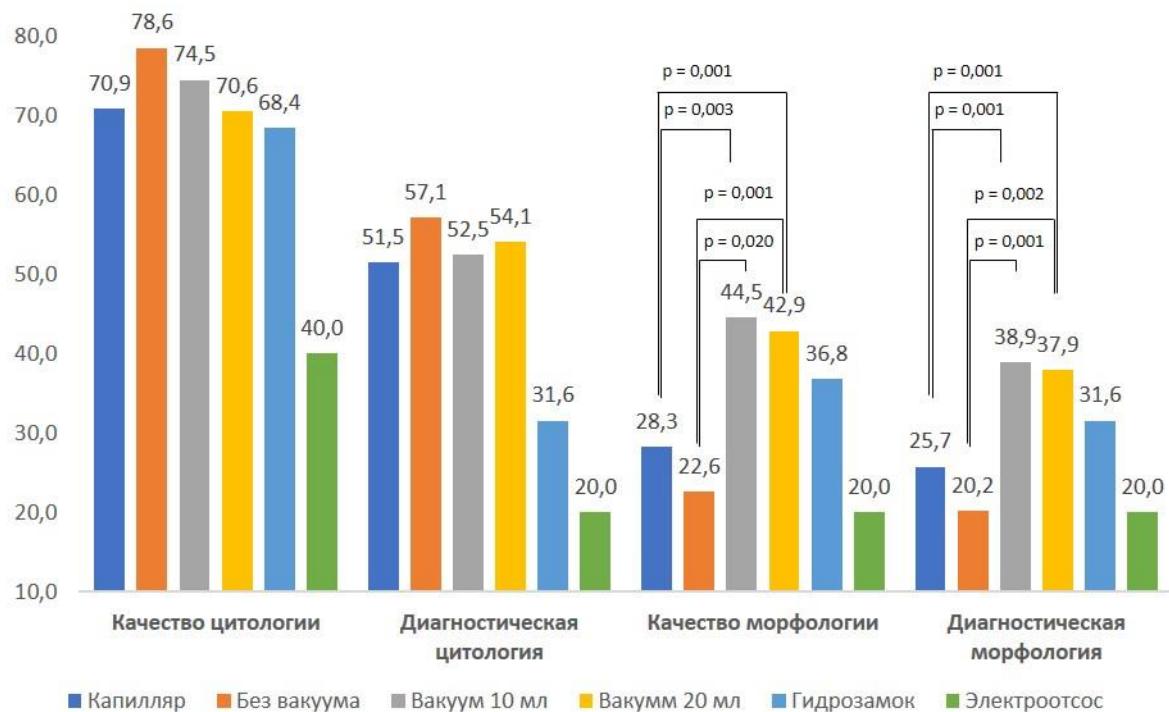


Рисунок 95 – Частота получения репрезентативных и диагностически значимых серий биопсий по данным цитологического и морфологического исследования в зависимости от применяемого режима аспирации материала

Как следует из Рисунка 95, применяемый метод аспирации не оказывал достоверного влияния ни на качество получаемого цитологического материала, ни на его диагностическую значимость ( $p>0,05$  для всех пар сравнений). Одновременно с этим, применение вакуумной аспирации разной степени выраженности ассоциировалось с практически двукратным 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).

Влияние использования «веерной» методики биопсии на качество получаемого цитоморфологического материала и его диагностическую значимость приведены на Рисунке 96.

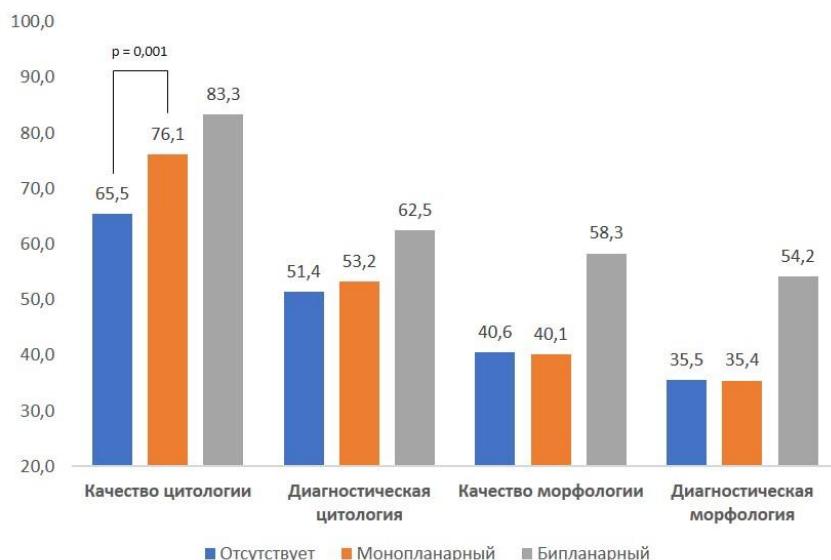
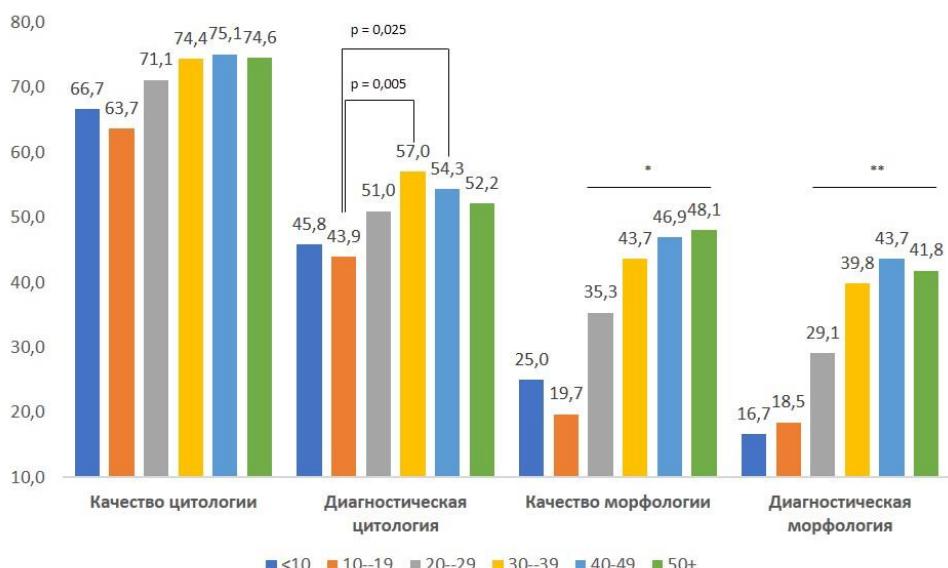


Рисунок 96 – Частота получения репрезентативных и диагностически значимых серий биопсий по данным цитологического и морфологического исследования в зависимости от применения «веерной» методики

Как следует из Рисунка 96, применение монопланарной «веерной» методики ассоциировалось с повышением частоты получения репрезентативных цитологических образцов на 16% в сравнении с отказом от нее ( $p<0,05$ ). Вместе с тем, достоверного влияния ни на диагностическую значимость цитоморфологического исследования серий, ни на качество получаемого морфологического материала применение «веерной» методики биопсии не оказывало ( $p>0,05$  для всех пар сравнений).

Особый интерес представляла оценка взаимосвязи количества движений иглы в ходе выполнения одной серии биопсии с качеством и диагностической значимостью получаемого цитоморфологического материала. Результаты оценки отражены на Рисунке 97.



\* - различия между каждой из страт «20-29», «30-39», 40-49» и «50+» движений в сравнении со стратой «10-19» движений достоверны ( $p<0,05$  с применением поправки на множественность сравнений)

\*\* - различия между каждой из страт «20-29», «30-39», 40-49» и «50+» движений в сравнении со стратой «10-19» движений достоверны ( $p<0,05$  с применением поправки на множественность сравнений)

Рисунок 97 – Частота получения репрезентативных и диагностически значимых серий биопсий по данным цитологического и морфологического исследования в зависимости от количества движений иглы в ходе биопсии

Как следует из диаграммы, частота получения репрезентативного цитологического материала никак не зависела от количества движений иглы. В то же время, диагностическая эффективность биопсий по данным цитологии достоверно возрастала при переходе от страты в 10-19 движений иглы к 30 – 49 движениям ( $p<0,05$  для обеих пар сравнений). Качество же получаемого морфологического материала достоверно возрастало при выполнении более 20 движений иглы с тенденцией к нарастанию по мере дальнейшего увеличения числа движений с 20-25% (5 – 20 движений иглы) до 35-48% (20 – 50 и более движений иглы). Диагностическая значимость морфологического исследования биоптатов также достоверно возрастала более чем в два раза (с 19% до 44%) при переходе порога в 20 движений и более ( $p<0,05$  для всех анализируемых пар сравнений).

Чрезвычайно значимый практический интерес представлял поиск комбинаций технологических параметров биопсий, выполняемых под контролем эндобронхиальной ультрасонографии, позволяющих достичь максимальной частоты верификации диагноза. С учетом большого количества возможных вариантов выполнения биопсий, в рамках анализа

данных был проведен рекурсивный перебор различных комбинаций значений инструментальных и технологических параметров диагностических интервенций. Для каждой из комбинаций проводилось вычисление доли информативных серий биопсий по отношению к общему числу серий.

Для проведения анализа из доступных для оценки 2912 серий биопсий была сформирована выборка из 2330 серий биопсий, содержащих наиболее часто применяемые стандартизованные варианты технологических параметров интервенций. Для всех анализируемых 2330 серий биопсий были известны данные об окончательном диагнозе пациента.

Все доступные серии биопсий были разделены на три группы:

1. Комбинации параметров биопсий лимфатических узлов средостения (N комбинаций = 144, объем анализируемой выборки серий – 2079);
2. Комбинации параметров биопсий объемных образований средостения/легкого (N комбинаций = 144, объем анализируемой выборки серий - 175);
3. Комбинации параметров биопсий у пациентов с туберкулезом ВГЛУ (N комбинаций = 144, объем анализируемой выборки серий – 76);

Для каждой из анализируемых комбинаций определялась доля информативных по данным цитологического и морфологического исследования серий биопсий, по отношению к общему числу серий. В третьей группе, выделенной в рамках анализа, информативность серий биопсий оценивалась на основании детекции возбудителя цитологическими методами (окраска по Циль-Нильсен и люминесцентная микроскопия), а также молекулярно-генетическими и культуральными методами (ПЦР ДНК МБТ, посев на жидких и плотных питательных средах).

Результаты оценки информативности цитологического исследования при различных комбинациях технологических параметров выполняемых биопсий лимфатических узлов средостения, с учетом типа применяемого инструментария, приведены на Рисунке 98 (объем выборки для каждой из отображенных комбинаций – не менее 30 серий биопсий).

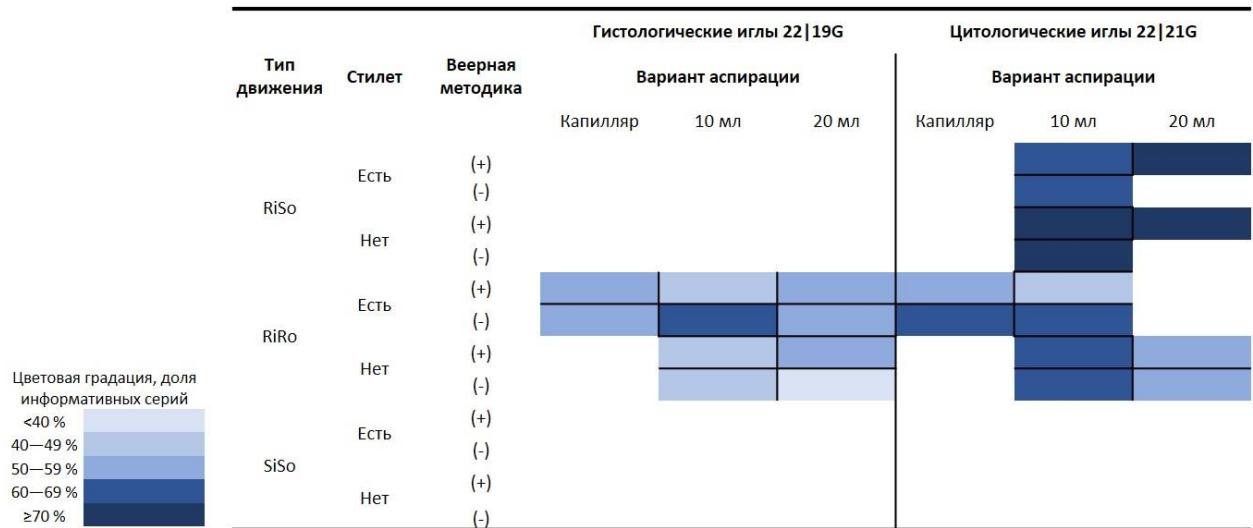


Рисунок 98 – Доля информативных серий биопсий лимфоузлов средостения, выполненных различными типами игл по результатам цитологического исследования, с применением цветового картирования

Как видно из Рисунка 98, для цитологических игл размерности 22-21G частота информативных серий по данным цитологии в 70% и выше достигалась при использовании варианта движения иглы «RiSo» в сочетании с вакуумной аспирации средней величины (разрежение 10 мл), без использования стилета, независимо от применения «веерной» методики биопсии. Сопоставимая информативность обеспечивалась и при высоких значениях вакуумной аспирации (20 мл) в комбинации с использованием «веерной методики» как с применением предварительного введения в иглу стилета, так и без такового. Гистологические же варианты игл размерности 22G и 19G достигали максимальной частоты получения диагностического материала по данным цитологии лишь для одной комбинации, а именно умеренной аспирации (разрежение 10 мл), варианта движения иглы «RiRo», с предварительным введением в иглу стилета без применения веерной методики.

Результаты оценки информативности морфологического исследования при различных комбинациях технологических параметров выполняемых биопсий лимфатических узлов средостения, с учетом типа применяемого инструментария, приведены на Рисунке 99 (объем выборки для каждой из отображенных комбинаций – не менее 30 серий биопсий).

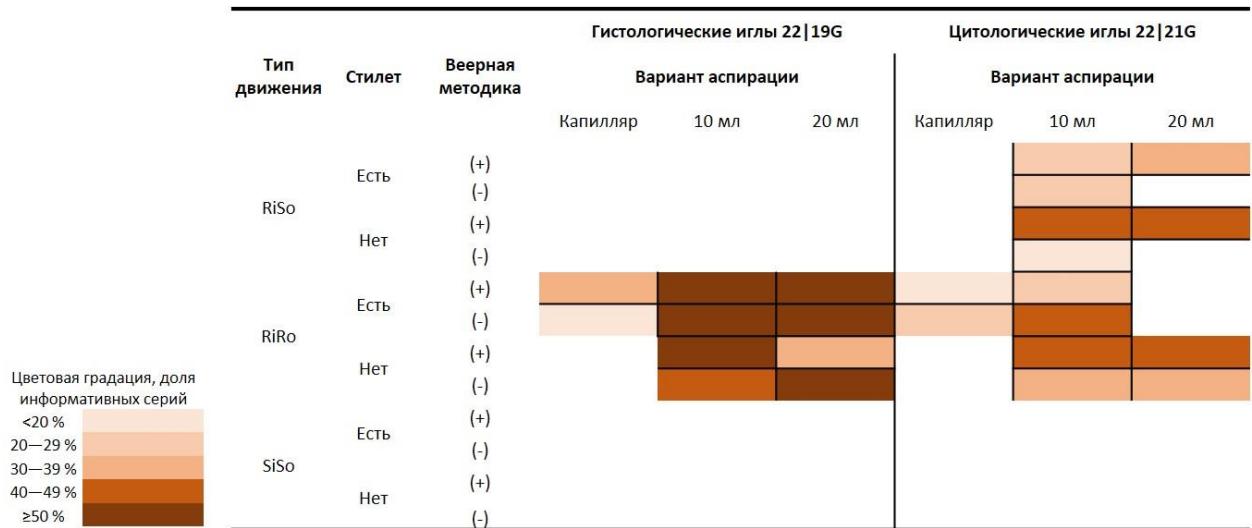


Рисунок 99 – Доля информативных серий биопсий лимфоузлов средостения, выполненных различными типами игл по результатам морфологического исследования, с применением цветового картирования

Как видно из Рисунка 99, для цитологических игл размерности 22-21G частота информативных серий по данным морфологии не превышала 40-49%, достигалась при использовании варианта движения иглы «RiSo» в сочетании с вакуумной аспирацией средней и большой величины (разрежение 10 или 20 мл), с применением «веерной» методики биопсии, без использования стилета. Сопоставимая информативность цитологических игл обеспечивалась в рамках движений иглы по типу «RiRo» при высоких значениях вакуумной аспирации (20 мл) в комбинации с использованием «веерной методики» без применения предварительного введения в иглу стилета. Также информативность в пределах 40-49% была отмечена для комбинации типа движений «RiRo», использования умеренного разрежения вакуумной аспирации (10 мл), «веерной методики» и предварительного введения стилета в просвет иглы.

Гистологические же варианты игл размерности 22G и 19G достигали максимальной частоты получения значимого морфологического материала для большинства (6 из 10) из примененных комбинаций параметров биопсий, главными из которых являлись вариант движения иглы «RiRo» в комбинации с вакуумной аспирацией независимо от применения «веерной методики» или предварительного введения стилета в просвет иглы.

Результаты оценки информативности цитологического исследования при различных комбинациях технологических параметров выполняемых биопсий объемных образований средостения и/или легкого, с учетом типа применяемого инструментария, приведены на

Рисунок 100 (объем выборки для каждой из отображенных комбинаций – не менее 20 серий биопсий).

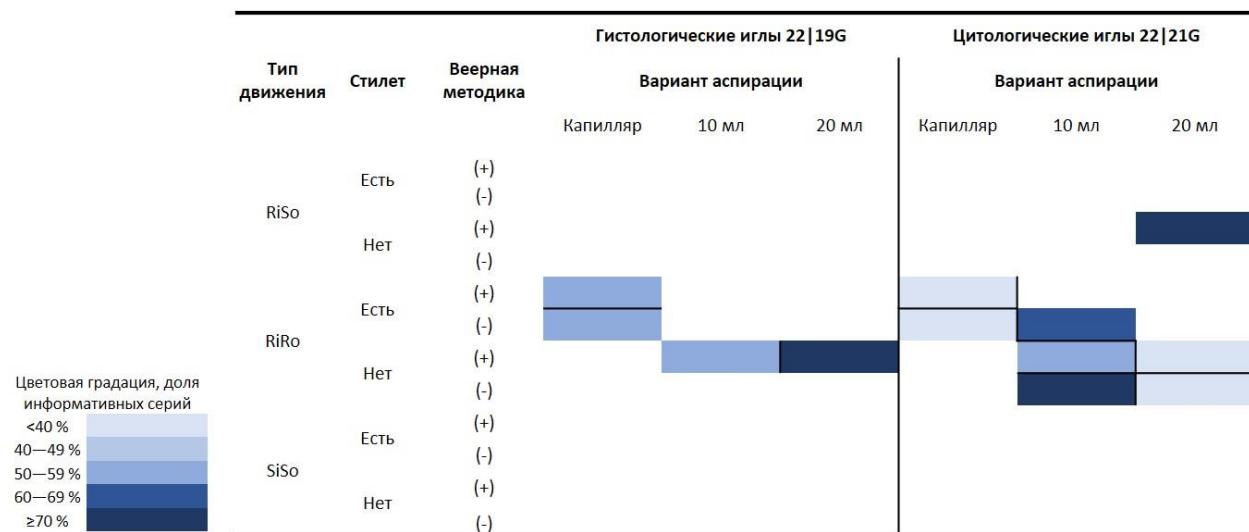


Рисунок 100 – Доля информативных серий биопсий образований средостения/легкого, выполненных различными типами игл по результатам цитологического исследования, с применением цветового картирования

Как следует из Рисунка 100, для цитологических игл размерности 22-21G частота информативных серий по данным цитологии в 70% и выше достигалась при использовании варианта движения иглы «RiSo» в сочетании с вакуумной аспирацией большой величины (разрежение 20 мл), с применением «веерной» методики биопсии, без использования стилета. Сопоставимая информативность обеспечивалась при использовании варианта движения иглы «RiRo», при умеренных значениях вакуумной аспирации (10 мл) без использования «веерной методики» и предварительного введения в иглу стилета. Гистологические же варианты игл размерности 22G и 19G достигали максимальной ( $\geq 70\%$ ) частоты получения диагностического материала по данным цитологии лишь для одной комбинации: вариант движения иглы «RiRo» в сочетании с высокой степенью аспирации (разрежение 20 мл), с использованием «веерной» методики биопсии, без предварительного введения в иглу стилета.

Результаты оценки информативности морфологического исследования при различных комбинациях технологических параметров выполняемых биопсий образований средостения/легкого, с учетом типа применяемого инструментария, приведены на Рисунке 101 (объем выборки для каждой из отображенных комбинаций – не менее 20 серий биопсий).

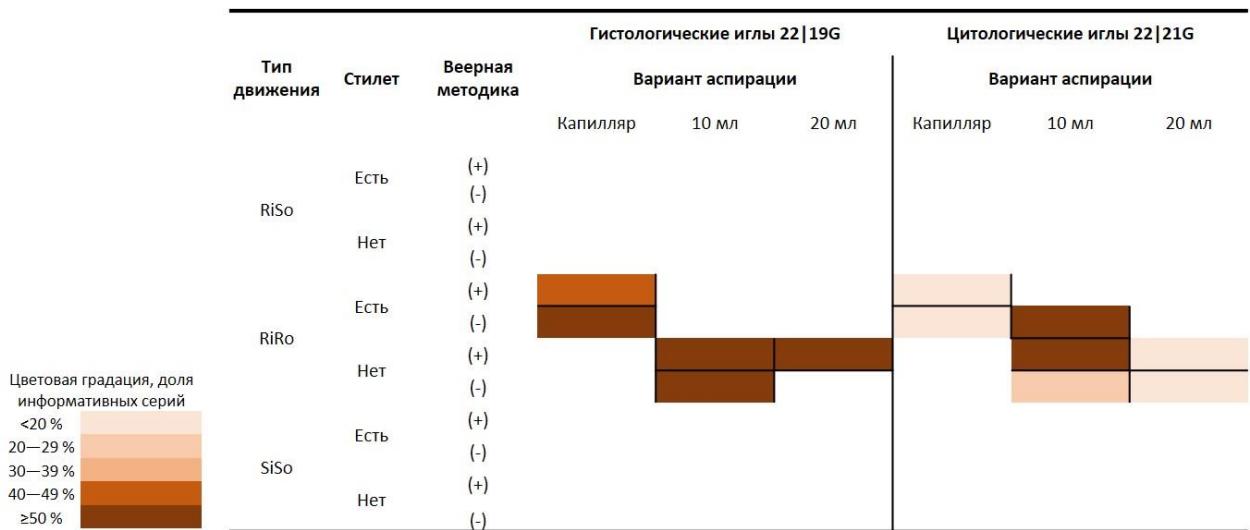


Рисунок 101 – Доля информативных серий биопсий лимфоузлов образований средостения/легкого, выполненных различными типами игл по результатам морфологического исследования, с применением цветового картирования

Как видно из Рисунка 101, для цитологических игл размерности 22-21G максимальная частота информативных серий по данным морфологии ( $\geq 50\%$ ) достигалась при использовании варианта движения иглы «RiRo» в сочетании с вакуумной аспирацией средней величины (разрежение 10 мл), с применением «веерной» методики биопсии без использования стилета, а также при использовании методики «веера» в комбинации с предварительным введением в иглу стилета.

Гистологические варианты игл размерности 22G и 19G достигали максимальной частоты получения значимого морфологического материала для большинства (4 из 5) из примененных комбинаций параметров биопсий для варианта движения иглы «RiRo». Доля информативных серий биопсий превышала 50% для комбинации вакуумной аспирации (10 или 20 мл) независимо от применения «веерной методики» при отказе от предварительного введения стилета в просвет иглы. Стоит отметить, что высокая ( $\geq 50\%$ ) доля информативных серий биопсий по данным морфологии была достигнута также при использовании «капиллярной» методики аспирации без использования «веера».

Особый интерес представлял поиск комбинаций параметров биопсий, сопряженных с большей частотой верификации возбудителя при специфическом поражении средостения. Результаты анализа данных в отношении частоты верификации микобактерий по данным цитологического исследования (окраска по Циль-Нильсен и люминесцентная микроскопия) представлены на Рисунке 102 (объем выборки для каждой из отображенных комбинаций – не менее 10 серий биопсий).

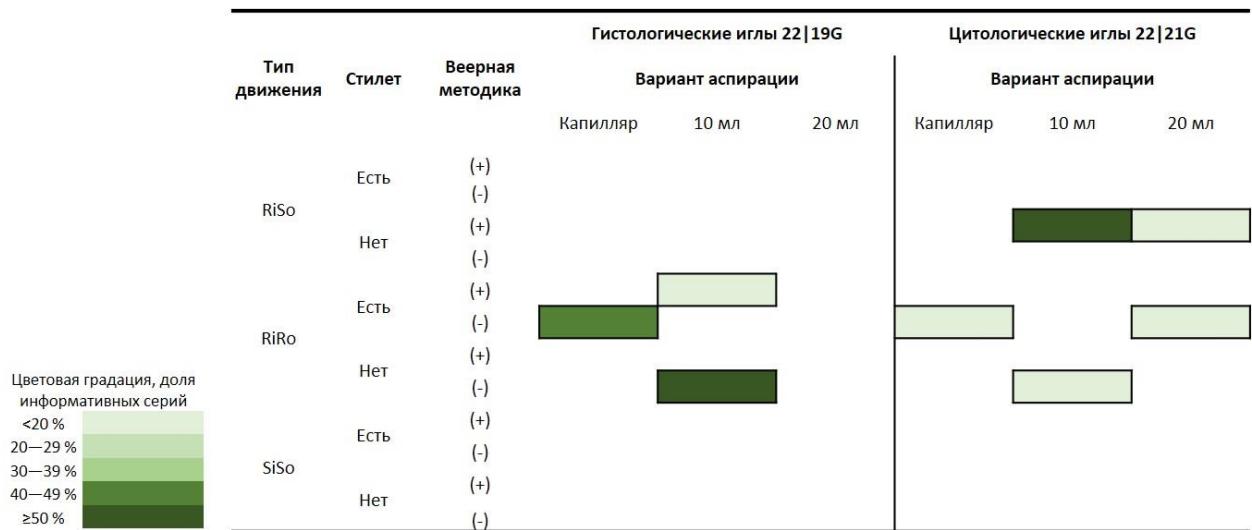


Рисунок 102 – Доля информативных серий биопсий, выполненных пациентам с туберкулезом ВГЛУ различными типами игл, по результатам цитологического исследования (окраски по Циль-Нильсен и люминесцентной микроскопии), с применением цветового картирования

Как видно из Рисунка 102, для цитологических игл размерности 22-21G максимальная частота верификации микобактерий по данным цитологии ( $\geq 50\%$ ) достигалась при использовании варианта движения иглы «RiSo» в сочетании с вакуумной аспирацией средней величины (разрежение 10 мл), с применением «веерной» методики биопсии без использования стилета.

Гистологические же варианты игл размерности 22G и 19G достигали максимальной частоты верификации возбудителя при использовании методики «RiRo» с вакуумной аспирацией средней величины (10 мл) без применения «веерной методики» либо предварительного введения стилета в просвет иглы. Стоит отметить, что информативность верификации микобактерий на одну страту ниже (40-49%) по данным цитологии, была достигнута и при использовании «капиллярной» методики аспирации без использования «веера».

Результаты анализа в отношении частоты верификации возбудителя молекулярно-генетическими и культуральными методами (ПЦР ДНК МБТ, посев на жидких и плотных питательных средах) представлены на Рисунке 103 (объем выборки для каждой из отображенных комбинаций – не менее 10 серий биопсий).

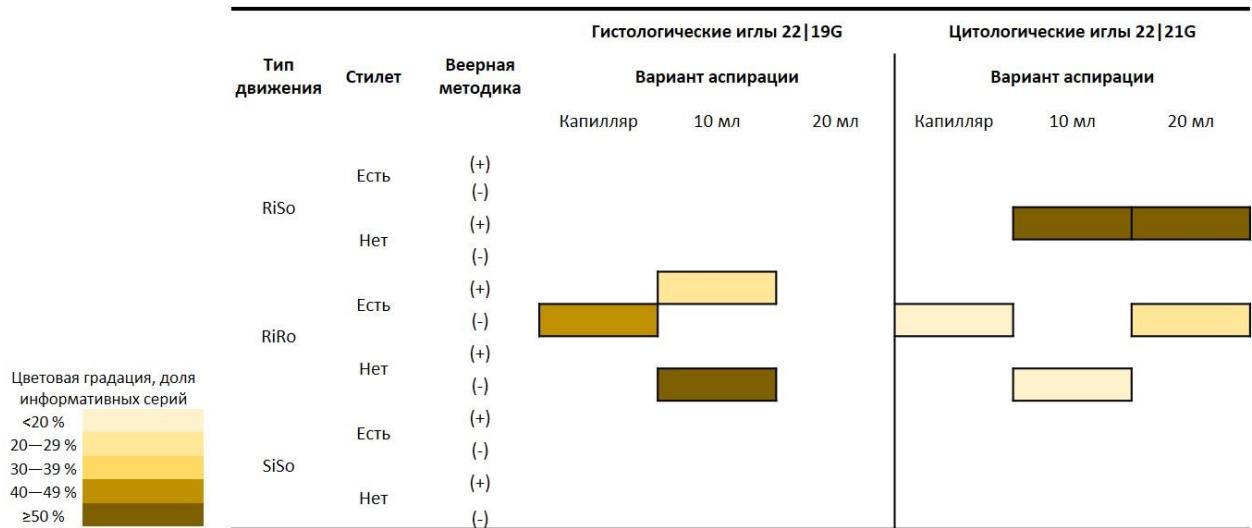


Рисунок 103 – Доля информативных серий биопсий, выполненных пациентам с туберкулезом ВГЛУ различными типами игл по результатам молекулярно-генетического и культурального исследования (ПЦР ДНК МБТ, посев на жидких и плотных питательных средах), с применением цветового картирования

Как видно из Рисунка [], для цитологических игл размерности 22-21G максимальная частота типирования микобактерий ( $\geq 50\%$ ) достигалась при использовании варианта движения иглы «RiSo» в сочетании с вакуумной аспирацией средней и большой величины (разрежение 10 или 20 мл), с применением «веерной» методики биопсии, без использования стилета.

Гистологические же варианты игл размерности 22G и 19G достигали максимальной частоты верификации возбудителя лишь при одной комбинации вариантов биопсий, а именно: методики «RiRo» с вакуумной аспирацией средней величины (10 мл) без применения «веерной методики» либо предварительного введения стилета в просвет иглы. Стоит отметить, что частота типирования микобактерий на одну страту ниже (40-49%) для гистологических вариантов игл была достигнута и при использовании «капиллярной» методики аспирации без использования «веера».

## РЕЗЮМЕ ПО ГЛАВЕ 5

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

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 перигилярными 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.

В ходе анализа данных выявлен ряд эхоХактеристик, характерных для неопластического, доброкачественного и специфического поражения. Характерными для неопластического генеза являлись округлая форма, четкие контуры, гипоэхогенность, отсутствие кальцинации/фиброза, наличие признаков распада, аваскуляризация, наличие капсулального характера кровотока и высокая плотность ( $p<0,05$  для всех указанных параметров). При этом наиболее ярко тенденция к неопластическому генезу изменений проявлялась при наличии округлой формы, каменистой плотности и капсулном характере кровотока по данным допплерографии.

Типичными для саркоидоза являлись следующие эхоХактеристики лимфоузлов: неправильная форма, смазанные контуры, отсутствие признаков некротического поражения, отсутствие капсулального типа кровотока по данным допплерографии,

мягкоэластичная консистенция лимфоузла по данным инструментальной пальпации ( $p<0,001$  для всех представленных показателей).

В то же время, наиболее типичным эхографическим паттерном для специфического поражения лимфатических узлов средостения являлись неправильная форма с четкими контурами, гетерогенная структура, плотноэластичная консистенция лимфоузла по данным инструментальной пальпации, низкая степень васкуляризации лимфоузла ( $p<0,05$  для всех представленных показателей).

Отмечена достоверная взаимосвязь размеров лимфатического узла по данным эндосонографии и риска его малигнизации. Так, увеличение размера лимфоузла свыше 30 мм по малой оси по данным Э(Б)УС приводила к достоверному повышению частоты злокачествления. Превышение же размера ВГЛУ по данным Э(Б)УС границы в 40 мм было сопряжено со злокачественным характером поражения в 100% случаев. По результатам анализа данных определено отсечное значение размера ВГЛУ с наилучшим соотношением чувствительности и специфичности для разграничения доброкачественного и злокачественного поражения лимфоузла, равное 30 мм. При превышении этого порога 33% пациентов имели злокачественное поражение, при этом размер ВГЛУ менее 30 мм был сопряжен с вдвое меньшей (14,5%) вероятностью неопластического поражения средостения ( $p=0,001$ ).

Ряд эхохарактеристик лимфоузлов/образований средостения и легкого оказался достоверно ассоциирован с разницей в информативности биопсий под контролем ЭБУС. Достоверно более высокая информативность биопсий достигалась при нечетких контурах, низкой плотности, наличии признаков кальцинации/фиброза, септальном характере кровотока.

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 пунктов 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).

По результатам анализа данных определены оптимальные комбинации технологических параметров биопсий лимфатических узлов средостения под контролем эндобронхиальной ультрасонографии. Так, для цитологических игл наилучшие результаты по данным цитологии достигались при использовании быстрой методики «RiSo» в сочетании с вакуумной аспирацией средней величины, без использования стилета, независимо от применения «веерной» методики биопсии. Альтернативным вариантом выступала комбинация вакуумной аспирации (20 мл) и «веерной методики» независимо от применения стилета. Гистологические же варианты игл достигали наилучших результатов по данным цитологии лишь для одной комбинации, а именно умеренной аспирации, варианта движения иглы «RiRo», с предварительным введением в иглу стилета, без применения веерной методики.

Оптимальные результаты морфологической диагностики для цитологических игл обеспечивались при использовании варианта движения иглы «RiSo» в сочетании с вакуумной аспирацией средней и большой величины, с применением «веерной» методики биопсии, без использования стилета. Альтернативой выступала комбинация «RiRo» при высоких значениях вакуумной аспирации, с использованием «веера», без применения

стилета. Гистологические же варианты игл достигали оптимальной информативности морфологии для большинства (6 из 10) примененных комбинаций параметров биопсий, главными из которых являлись вариант движения иглы «RiRo» в сочетании с вакуумной аспирацией независимо от применения «веерной методики» или стилета.

В том же случае, когда целью для эндоbronхиальной ультрасонографии являлось образование средостения и/или легкого, наиболее оптимальным сочетанием параметров биопсий для цитологических игл (по данным цитологии) являлись: движение «RiSo», вакуумная аспирация большой величины, «веер» без использования стилета. Гистологические же варианты игл обеспечивали лучшие результаты по данным цитологии лишь в одной комбинации: вариант движения иглы «RiRo», высокая степень аспирации, «веер» без применения стилета.

Оптимальная информативность морфологии для цитологических игл достигалась при комбинации движения иглы «RiRo», вакуумной аспирации средней величины, «веера» без применения стилета, а также при «веере» в комбинации со стилетом. Гистологические же варианты игл обеспечивали оптимум информативности морфологии для большинства (4 из 5) из примененных комбинаций «быстрых» методик. Примечательно, что высокая значимость морфологии была достигнута также при использовании «капиллярной» методики аспирации без применения «веера».

Наивысшая частота типирования микобактерий у пациентов с туберкулезом достигались для цитологических игл при использовании сочетания движения иглы «RiSo», вакуумной аспирации средней и большой величины, «веера» без использования стилета. Гистологические же варианты игл обеспечивали наилучшую верификацию возбудителя лишь при одной комбинации, а именно: методики «RiRo» с вакуумной аспирацией средней величины, без применения «веера» и стилета.

## ГЛАВА 6 ЗНАЧЕНИЕ МЕТОДИК ЭЛАСТОГРАФИИ И УЛЬТРАЗВУКОВОГО КОНТРАСТНОГО УСИЛЕНИЯ, ВЫПОЛНЯЕМЫХ В ХОДЕ ЭНДОБРОНХИАЛЬНОЙ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ, В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ СРЕДОСТЕНИЯ И ЛЕГКИХ

### 6.1. Оценка предсказательного значения результатов эластографии в отношении злокачественного и доброкачественного генеза изменений средостения и легкого

Методика эластографии была применена у 126 пациентов из 881, которым выполнялись биопсии средостения/легкого под контролем ЭБУС (из них 59 женщин, средний возраст пациентов составил  $48,0 \pm 16,2$  года). 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.

Из 126 пациентов, которым была выполнена эластография, в 97 случаях (77%) ведущим рентгенологическим синдромом являлась adenопатия средостения в сочетании с легочной диссеминацией или без нее. Образование легкого и средостения являлись показанием к выполнению эндобронхиальной ультрасонографии у 19 и 10 пациентов, соответственно. При этом в ходе исследования биопсии в подавляющем числе случаев подвергались лимфатические узлы средостения (117/126 пациентов, или 92,9%), в то время как образование легкого и средостения служили целью биопсии у 6 (4,8%) и 3 (2,4%) пациентов, соответственно.

Размер «цели» для биопсии у пациентов данной группы по данным КТ ОГК колебался в пределах от 5 до 78 мм, достигая в среднем  $20,6 \pm 8,2$  мм для измерений по малой оси и  $27,8 \pm 11,6$  мм по большой оси, соответственно.

Более подробно данные о размере «цели» в зависимости от ее вида при выполнении эндобронхиальной ультрасонографии представлены на Рисунке 104.

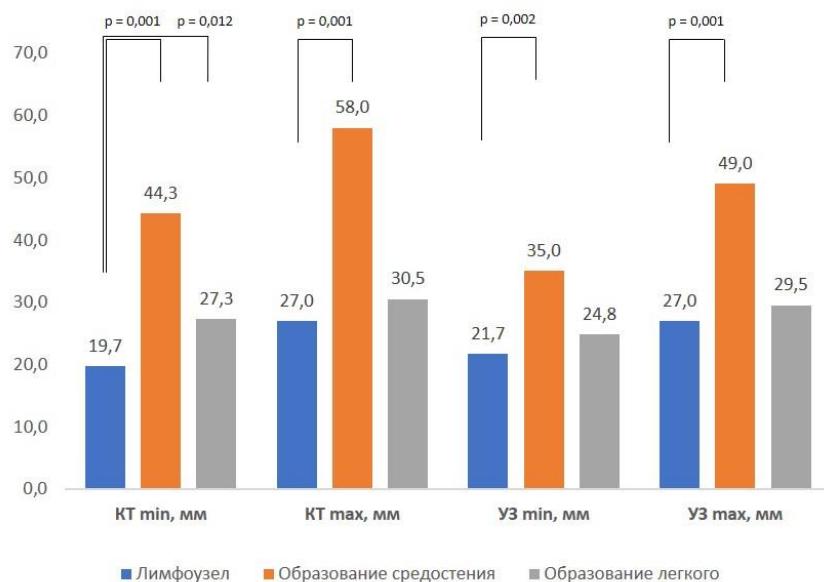


Рисунок 104 – Средние значения размера «щели» для биопсии с использованием эластографии в зависимости от ее вида, а также характера лучевого исследования (компьютерная томография и эндосонография)

Как следует из Рисунка 104, образования средостения достоверно превышали по своим размерам (35 – 58 мм) значения для лимфатических узлов средостения, колебавшиеся в пределах 20 – 27 мм ( $p<0,05$  для всех пар сравнений). Вместе с тем, характеристики образований легкого достоверно отличались от таковых для лимфоузлов только по данным оценки минимального размера по данным КТ (27,3 мм в сравнении с 19,7 мм, соответственно,  $p<0,05$ ).

В структуре верифицированных диагнозов у пациентов анализируемой группы преобладали доброкачественные заболевания (92/126 пациентов, что соответствует 73% выборки). Более подробно сведения о структуре окончательных диагнозов пациентов в данной группе отображены на Рисунке 105.

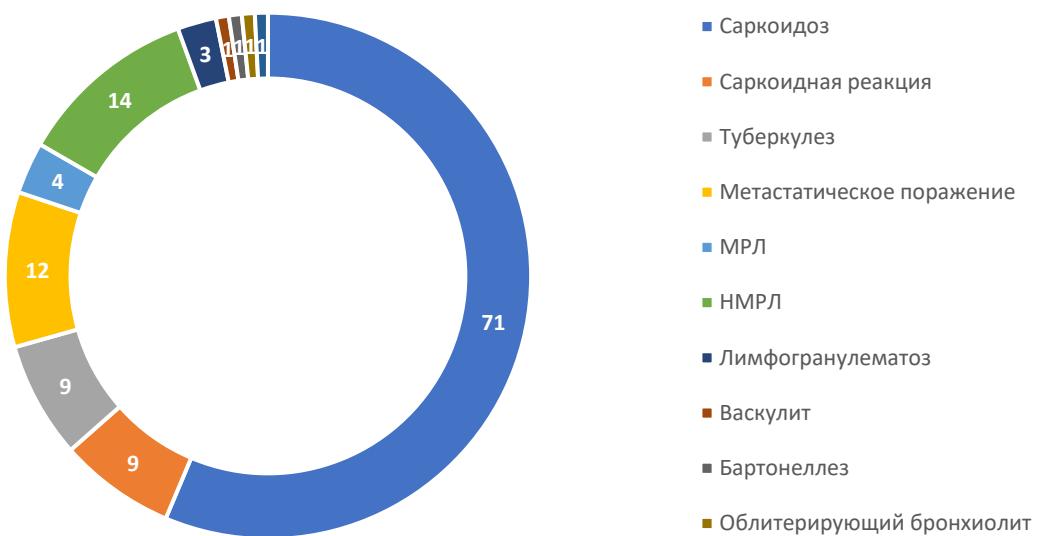


Рисунок 105 – Структура верифицированных диагнозов в группе пациентов с применением эластографии

Как следует из Рисунка 105, в анализируемой группе доминировали доброизмененные заболевания и состояния, самым частым из которых являлся саркоидоз (71/126 пациентов, или 56,3% анализируемой выборки), на втором и третьем местах с частотой в 14,3% и 9,5% располагались рак легкого и метастазы из опухолей экстракраниальной локализации, соответственно.

В ходе эксплоративного анализа нами была проведена оценка предсказательного значения паттернов эластографии в отношении различия между доброизмененными и злокачественными процессами. Также была проведена оценка предсказательного значения эластографических паттернов при эндобронхиальной ультрасонографии в отношении ряда значимых заболеваний и состояний. Результаты анализа данных представлены на Рисунке 106. Как следует из Рисунка 106, эластографический паттерн III типа по классификации Izumo достоверно чаще встречался при злокачественном характере поражения средостения/легкого, чем паттерн I и II типа ( $p<0,05$  для обеих пар сравнений). При саркоидозе, частота встречаемости III паттерна эластографии оказалась достоверно реже, и составила 22,5%, в то время как паттерны I и II типа встречались в 77,5% случаев ( $p<0,05$ ). В то же время, для туберкулеза не было продемонстрировано достоверных различий в частоте выявления различных паттернов эластографии, равно как и их комбинаций ( $p>0,05$  для всех пар сравнений).

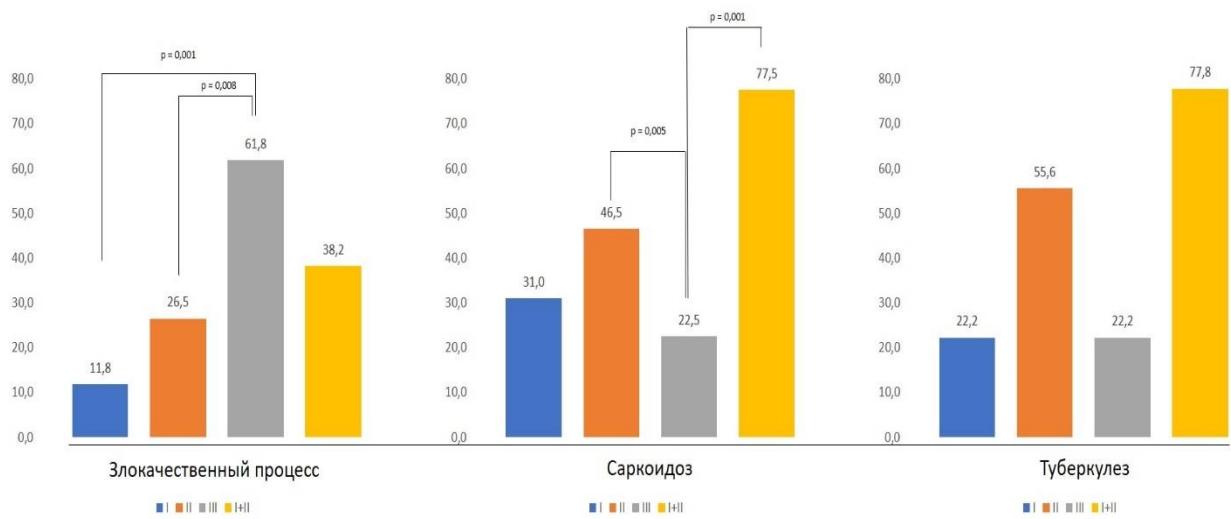


Рисунок 106 – Частота выявления определенных эластографических паттернов (по Izumo) при различных нозологиях

Значение эластографии (в комбинации с контрастным усилением) в диагностике adenopатии средостения неясного генеза убедительно иллюстрируется следующим клиническим примером.

#### Клинический пример 7.

*Пациентка Г., 58 лет, проходила обследование в клинике ФГБНУ ЦНИИТ с 24.08.2021 по 09.09.2021.*

*Из анамнеза: никогда не курила, онкоанамнез не отягощен. При плановом обследовании в августе 2021 года по данным КТ ОГК выявлена adenопатия средостения в сочетании с перилимфатической диссеминацией в легких. Заподозрен туберкулез, пациентке по месту жительства предложено проведение курса противотуберкулезной терапии ex juvantibus, от которого она отказалась. Самостоятельно обратилась в ФГБНУ ЦНИИТ с целью установления диагноза.*

*При обследовании в ЦНИИТ: состояние относительно удовлетворительное, жалоб активно не предъявляет. Гиперстеник (ИМТ > 35). Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание жесткое, ослабленное, хрипов нет, частота дыхания 16 в минуту. Тоны сердца ритмичные, ясные, шумов нет, ЧСС 76 в минуту, АД 125/85 мм рт ст.*

*Лабораторные обследования: в общеклиническом и биохимическом анализе крови без отклонений. По данным спирометрии – ОФВ<sub>1</sub> 82% д. в., ФЖЕЛ 90% д. в. Реакция с ППД 2 ТЕ и ДСТ – отрицательны.*

По данным КТ ОГК без контрастного усиления от 24.08.2021 – определяется умереннаяadenопатия средостения, преимущественно перигилярная. Размер ВГЛУ в области 11R – 26 и 33 мм при измерении по малой и большой оси, соответственно (Рисунок 107 а-б).

Пациентке 02.09.2021 амбулаторно выполнено комплексное бронхологическое исследование в объеме ригидной бронхоскопии (тубус Karl Storz 8.5), видеобронхоскопии высокой четкости (видеоэндоскоп Pentax EB15 J10), БАЛ через СДБ, три серии биопсий средостения под контролем эндобронхиальной ультрасонографии трансбронхиальным доступом (эхогендерсонскоп Pentax EB19 J10U, ультразвуковой центр Hitachi Arietta 850) гистологической иглой (MediGlobe TopGain 22G), в зоне 11R (Рисунок 107 ж).

Эндоскопически и у пациентки выявлен умеренный компрессионный синдром, без признаков поражения слизистой бронхов. По данным эндосонографии в зоне 11R выявлен солитарный ВГЛУ размерами 22 и 26 мм при измерении по малой и большой оси, соответственно. Форма лимфатического узла округлая, с четкими контурами, единичными сосудами под капсулой, гетерогенной плотности, с чередованием зон фиброза и анэхогенеза, смешанной (тип II по Izumo) плотности по данным соноэластографии (Рисунок 107 в).

С целью уточнения характера поражения лимфатического узла и выбора зоны «таргетированной» биопсии, пациентке выполнено ультразвуковое контрастное исследование в зоне 11R с оценкой паттернов кровотока на протяжении 180 секунд. В ходе исследования отмечено отсутствие накопления контраста в ткани лимфоузла на всем протяжении исследования (Рисунок 107 г-е). С учетом результатов соноэластографии выбрана зона для «таргетированной» биопсии средостения под контролем ЭБУС (Рисунок 107 ж).

Результаты биопсий: эндопульмональная цитограмма жБАЛ носила лимфоцитарный характер (АМ 47%, Лф 45%, Нф 3%, Эо 4%). В мазках-отпечатках пункционного материала, полученного при ЭБУС-ТИП – цитограмма гранулематозного воспаления лимфоузла (Рисунок 107 з). В морфологическом материале биоптатов ЭУС-б-ТИП – картина гранулематоза (Рисунок 107 и). Молекулярно-генетическое и культуральное исследование жидкости БАЛ и смывов с биопсийной иглы на МБТ были отрицательны. На основании обнаружения (по данным цитологии и морфологии биоптатов ЭБУС-ТИП) картины гранулематоза, а также исключения микобактериальной инфекции в лаважной жидкости

и пунктах лимфоузла, пациентке был установлен диагноз саркоидоза ВГЛУ и легких, подтвержденный при динамическом наблюдении сроком более 12 месяцев.

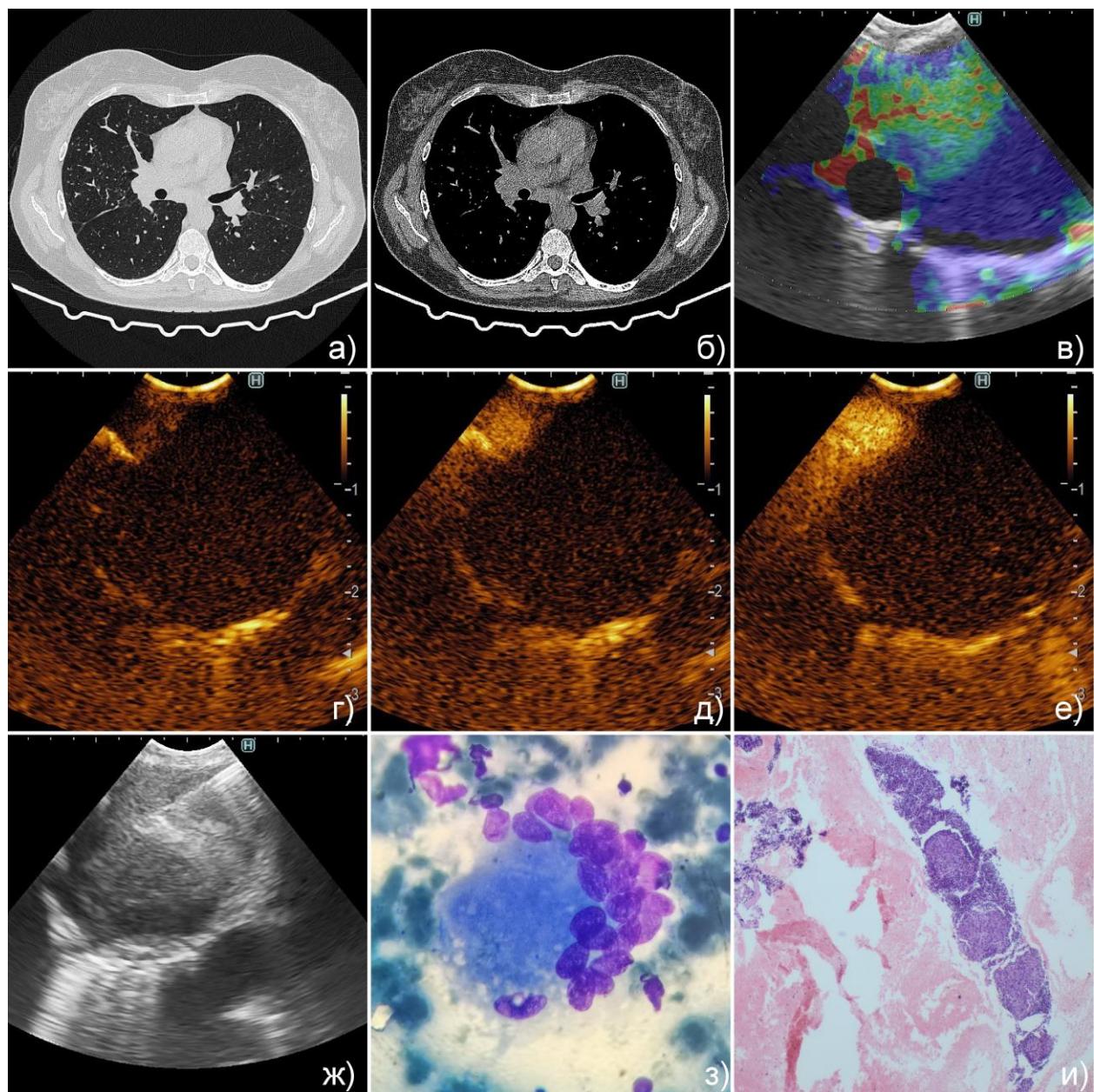


Рисунок 107 – Аксиальные срезы РКТ ОГК, серии сонограмм и микрофото для клинического примера 7: а-б) аксиальный срез РКТ ОГК без контрастного усиления в легочном (а) и средостенном (б) окне; в) сонограммы ЭБУС лимфоузла в зоне 11R в режимеsonoэластографии; г-е) серия сонограмм в той же зоне в момент введения контраста (г), через 20 сек (д) и 45 сек (е) после его введения; ж) сонограмма ЭБУС-ТИП в момент пункции лимфоузла; з-и) микрофото мазка-отпечатка (з) и биоптата (и) пункционного материала ЭБУС-ТИП лимфоузла в зоне 11R.

Данный клинический пример демонстрирует роль соноэластографии и контрастного усиления при эндобронхиальной ультрасонографии при выборе зоны для «таргетной» биопсии средостения, обеспечивших достоверную верификацию диагноза неинфекционного гранулематоза у пациентки с подозрением на туберкулез органов дыхания.

Нами проведена оценка применимости эластографии на анализируемой выборке в 126 пациентов в отношении предсказательного значения для злокачественного поражения, а также самых частых доброкачественных процессов – туберкулеза и саркоидоза. Вычислены показатели чувствительности, специфичности, положительное и отрицательное предсказательные значения, а также общая точность метода эластографии. Результаты анализа представлены в Таблице 40.

Таблица 40 – Чувствительность, специфичность, положительное и отрицательное предсказательные значения, общая точность эластографии в определении злокачественного поражения и туберкулеза/саркоидоза на основании наблюдаемых паттернов (n=126)

Параметры	Вариант диагноза	
	Злокачественное поражение	Саркоидоз/туберкулез
Истинно-положительные	21/126	62/126
Ложноположительные	21/126	22/126
Истинно отрицательные	71/126	24/126
Ложноотрицательные	13/126	18/126
Чувствительность, %	61,8	77,5
Специфичность, %	77,2	52,2
ППЗ, %	50,0	73,8
ОПЗ, %	84,5	57,1
Общая точность, %	73,0	68,3

ППЗ – положительное предсказательное значение, ОПЗ – отрицательное предсказательное значение

Как следует из Таблицы 39, эластография с применением бинарного распределения паттернов для предсказания злокачественного поражения средостения/легкого обладает слабой чувствительностью (62%), но достаточно высокой специфичностью (77%), при этом отрицательное предсказательное значение оказалось очень высоким и составило 84,5%.

Таким образом, исключение по данным эластографии высокой плотности цели (то есть отсутствие III типа паттерна по классификации Izumo) позволяет с вероятностью в 84,5% исключить злокачественный генез изменений.

Результаты оценки применения эластографии в качестве предиктора доброкачественного характера поражения средостения (в первую очередь, саркоидоза и туберкулеза) продемонстрировали высокую чувствительность методики в детекции данных нозологий, равную 77,5%. Вместе с тем, значение специфичности эластографии в данной популяции оказалось невелико, и составило всего лишь 52,2%. При этом, обнаружение по данным эластографии высокой плотности цели (то есть наличие III типа паттерна по классификации Izumo) у пациентов с саркоидозом и туберкулезом позволяют исключить этот диагноз лишь у 57,1% пациентов.

Значения же общей точности эластографии как предиктора доброкачественного или злокачественного характера поражения в нашей выборке были сопоставимы, и составляли 68,3% и 73%, соответственно.

## 6.2. Оценка влияния результатов эластографии на информативность биопсий, выполняемых под контролем эндобронхиальной ультрасонографии

Значительный интерес представляла оценка взаимосвязи эластографических паттернов и эффективности биопсий, выполняемых под контролем эндоэхографии. Результаты проведенного анализа с отражением информативности биопсий по данным цитологии, морфологии, а также суммарно при разной эластографической картине, приведены на Рисунке 108.

Как следует из Рисунка 108, информативность биопсий по результатам цитологического исследования пунктов не продемонстрировала достоверной взаимосвязи с результатами эластографии ( $p>0,05$  для всех пар сравнений). В то же время, была обнаружена достоверно меньшая информативность биопсий как по данным морфологического исследования, так и суммарно, при III типе (высокой и гомогенной плотности зоны интереса) эластографической картины ( $p<0,05$  для сравнения III типа с II и I+II типа эластограмм по Izumo).

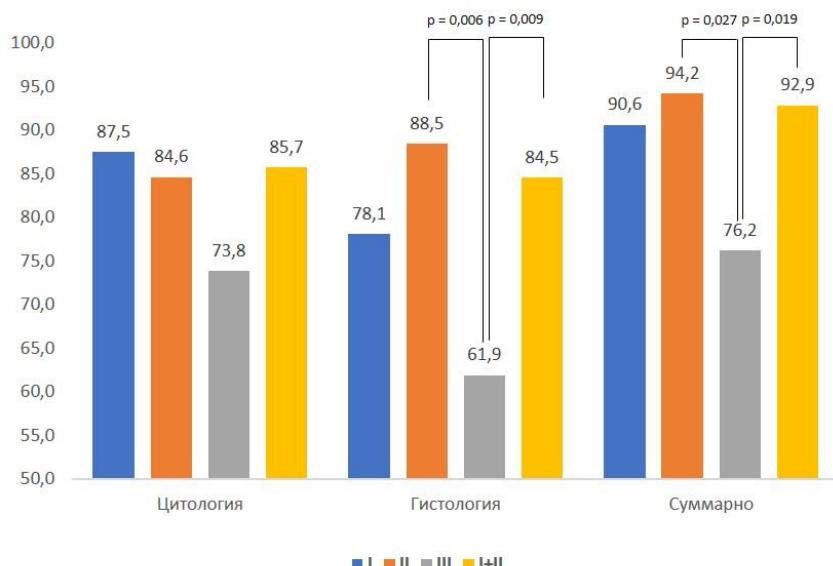


Рисунок 108 – Диагностическая значимость биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии по данным цитологического, морфологического исследования и суммарно в зависимости от наблюдаемых паттернов эластографии.

8.3. Оценка возможности применения ультразвукового контрастного усиления при выполнении эндобронхиальной ультрасонографии, а также предсказательного значения его результатов в отношении разграничения злокачественного и доброкачественного процесса

В рамках оценки возможности применения, методика ультразвукового контрастного усиления была использована у семи пациентов из 881, которым выполнялись биопсии средостения/легкого под контролем ЭБУС (из них пять женщин, средний возраст пациентов составил  $50,4 \pm 11,4$  года). Длительность выявленных изменений по данным КТ ОГК до момента верификации диагноза колебалась от трех до 40 недель, и в среднем составила  $17,5 \pm 16,5$  недель (около 4 месяцев).

Из семи пациентов, которым было выполнено ультразвуковое контрастное усиление, в 6 случаях (85,7%) ведущим рентгенологическим синдромом являлась adenопатия средостения в сочетании с легочной диссеминацией или без нее. Образование средостения явились показанием к выполнению контрастного усиления во время ЭБУС у одного пациента. В подавляющем числе случаев оценке накопления контрастного вещества подвергались лимфатические узлы средостения (6/7 пациентов, или 85,7%). В одном случае с помощью контрастного усиления проводилась оценка образования средостения.

Размер «цели» для биопсии у пациентов данной группы по данным КТ ОГК колебался в пределах от 9 до 37 мм, достигая в среднем  $19,7 \pm 4,9$  мм для измерений по малой оси и  $29,0 \pm 8,2$  мм по большой оси, соответственно.

Во всех случаях применения ультразвукового контрастного усиления при выполнении ЭБУС/ЭУС-б, была доказана техническая возможность выполнения данного варианта исследования, с достижением адекватного качества визуализации контрастного вещества в зоне интереса. В каждом из случаев, на протяжении 180 секунд от момента внутривенного болюсного введения контрастного агента проводилась оценка различных паттернов перфузионных ультразвуковых изображений.

При оценке результатов контрастного усиления лимфатических узлов/образований средостения в перечень анализируемых параметров входили:

- Значение механического индекса (MI);
- Объем вводимого контрастного вещества в мл;
- Качество визуализации накопления ультразвукового контрастного агента;
- Паттерн накопления ультразвукового контрастного агента по Kanamori A. и соавт. [154];

В связи с рядом технических ограничений аппаратуры, количественный анализ кривых «время-интенсивность» не выполнялся.

С учетом того, что оценка применимости ультразвукового контрастного усиления была предпринята нами впервые в мировой практике, а объем анализируемой выборки был ограничен, подробные описательные характеристики результатов ультразвукового контрастирования для каждого из пациентов данной группы приведены в Таблице 41.

Таблица 41 – Характеристики группы пациентов с выполненным ультразвуковым контрастным усилением при проведении эндобронхиальной ультрасонографии, с отображением параметров контрастирования и его результатов (n=7)

Пол	Возраст	Рентген-синдром	Клинический диагноз	Доступ	Зона	MI	V контраста, мл	Качество визуализации	Паттерн накопления КВ	Окончательный диагноз
жен	59	Обр-е средостения	Обр-е средостения	ЭБУС	12R	0,10	2,0	Высокое	Дефект накопления	Метастаз РМЖ
муж	30	ЛАП + ДНГ	ЛАП + ДНГ	ЭБУС	7	0,10	2,0	Приемлемое	Диффузное накопление	Саркоидоз
жен	52	ЛАП + ДНГ	ЛАП + ДНГ	ЭБУС	7	0,10	2,0	Приемлемое	Диффузное накопление	Саркоидоз
жен	58	ЛАП + ДНГ	ЛАП + ДНГ	ЭБУС	11R	0,20	2,0	Высокое	Нет накопления	Саркоидоз
муж	39	ЛАП	Туберкулез ВГЛУ	ЭБУС	11R	0,20	2,0	Приемлемое	Дефект накопления	Туберкулез
жен	32	ЛАП	Туберкулез ВГЛУ	ЭБУС	7	0,15	2,0	Приемлемое	Диффузное накопление	Туберкулез
жен	56	ЛАП	ЛАП	ЭУС-б	7	0,10	4,0	Высокое	Дефект накопления	Лимфогранулематоз

ЛАП – лимфаденопатия средостения;

ДНГ – диссеминация в легких неясного генеза;

Зона – область биопсии;

MI – механический индекс;

V – объем, в мл

РМЖ – рак молочной железы

Как следует из Таблицы 40, в четырех из семи случаев целью для оценки паттернов контрастного усиления служили бифуркационные лимфатические узлы. Приемлемое и высокое качество визуализации паттернов кровотока в зоне интереса достигалось при различных значениях механического индекса (0,1 - 0,2), при этом уменьшение объема вводимого контрастного вещества с 4 до 2 мл не приводило к значимому снижению качества перфузионных ультразвуковых изображений.

В рамках эксплоративного анализа паттернов перфузии лимфатических узлов и образований средостения была применена шкала Kanamori A. и соавт. [154], подразделяющая возможные виды васкуляризации лимфатических узлов на три типа в зависимости от статуса и характера накопления ими контрастного вещества. Соотношение доброкачественной и злокачественной этиологии лимфатического узла/образования средостения в зависимости от варианта перфузии по данным контрастирования отображено на Рисунке 109.

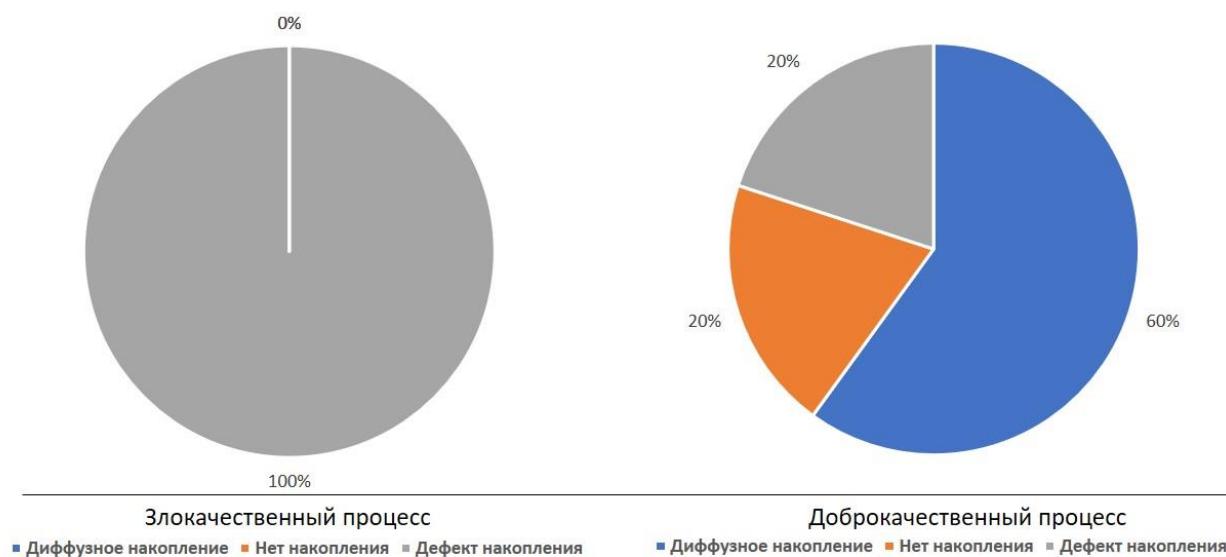


Рисунок 109 – Соотношение доброкачественной и злокачественной этиологии лимфатического узла/образования средостения в зависимости от варианта перфузии по данным ультразвукового контрастного усиления

Как следует из Рисунка 109, для злокачественного генеза изменений характерным являлось выявление дефектов накопления контрастного вещества в зоне интереса (100% случаев). В то же время, при доброкачественной этиологии аденопатии средостения доминировал паттерн диффузного гомогенного накопления контрастного агента (60% случаев).

При анализе данных нами была выполнена предварительная оценка применимости выявляемых паттернов перфузии лимфатических узлов/образований средостения в отношении разграничения злокачественного и доброкачественного их генеза. Проведено вычисление показателей чувствительности, специфичности, положительного и отрицательного предсказательных значений, а также определена общая точность метода ультразвукового контрастного усиления. Результаты анализа представлены в Таблице 42.

Таблица 42 – Чувствительность, специфичность, положительное и отрицательное предсказательные значения, общая точность методики контрастного усиления лимфоузлов/образований средостения в определении злокачественного поражения на основании наблюдаемых паттернов (n=7)

Параметры	Злокачественное поражение
Истинно-положительные	2/7
Ложно-положительные	1/7
Истинно-отрицательные	4/7
Ложно-отрицательные	0/7
Чувствительность, %	100,0
Специфичность, %	80,0
ППЗ, %	66,7
ОПЗ, %	100,0
Общая точность, %	85,7

ППЗ – положительное предсказательное значение, ОПЗ – отрицательное предсказательное значение

Как следует из Таблицы 42, методика ультразвукового контрастного усиления при эндобронхиальной ультрасонографии для анализируемой выборки пациентов обладает высокой чувствительностью (100%), специфичностью (80%), и обеспечивает общую диагностическую точность, равную 85,7%. Таким образом, полученные характеристики свидетельствуют о высоком потенциале применения ультразвукового контрастного усиления при эндобронхиальной ультрасонографии в клинической практике. Возможности контрастирования во время эндосонографии при верификации adenопатии средостения ярко иллюстрирует следующий клинический пример.

*Клинический пример 8.*

*Пациентка З., 56 лет, проходила обследование в клинике ФГБНУ ЦНИИТ с 12.09.2018 по 26.09.2018.*

*Из анамнеза: никогда не курила, онкоанамнез не отягощен, из коморбидностей – артериальная гипертензия II ст. При плановом обследовании в июле 2018 года по данным рентгенографии выявлена изолированная аденопатия средостения. Заподозрено неопластическое заболевание, госпитализирована в онкологический стационар, где выполнена эндобронхиальная ультрасонография с пункцией цитологической иглой размерности 22G, полученный пункционный материал неинформативен. В связи с неясностью окончательного диагноза, направлена в ФГБНУ ЦНИИТ с целью верификации генеза аденопатии средостения и первоочередным исключением лимфопролиферативного заболевания.*

*При обследовании в ЦНИИТ: состояние относительно удовлетворительное, жалоб не предъявляет. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание жесткое, хрипов нет, частота дыхания 14 в минуту. Тоны сердца ритмичные, ясные, шумов нет, ЧСС 75 в минуту, АД 120/82 мм рт ст.*

*Лабораторные обследования: в общеклиническом анализе крови отмечается эозинофilia до 12%, в биохимическом анализе крови без отклонений. По данным спирометрии – ОФВ<sub>1</sub> 100% д. в., ФЖЕЛ 99% д. в.*

*По данным КТ ОГК с контрастным усилением от 14.09.2018 – определяется умеренная изолированная аденопатия средостения, преимущественно в области бифуркации (Рисунок 110 а). Размер ВГЛУ в области бифуркации – 18 и 22 мм при измерении по малой и большой оси, соответственно.*

*Пациентке 21.09.2018 амбулаторно выполнены три серии биопсий средостения под контролем эндобронхиальной ультрасонографии чреспищеводным доступом (эхогеноскоп Olympus BF UC180F, ультразвуковой центр EU ME 2) гистологической иглой (Cook ProCore EBUS 22G), в области бифуркации (Рисунок 110 ж). По данным эндосонографии в зоне бифуркации выявлен конгломерат ВГЛУ размерами 18 и 25 мм при измерении по малой и большой оси, соответственно. Форма лимфатических узлов овальная, с нечеткими контурами, единичными сосудами под капсулой, изоэхогенной плотности, без признаков некроза, с наличием единичных зон уплотнения по данным сонографии (Рисунок 110 б-в).*

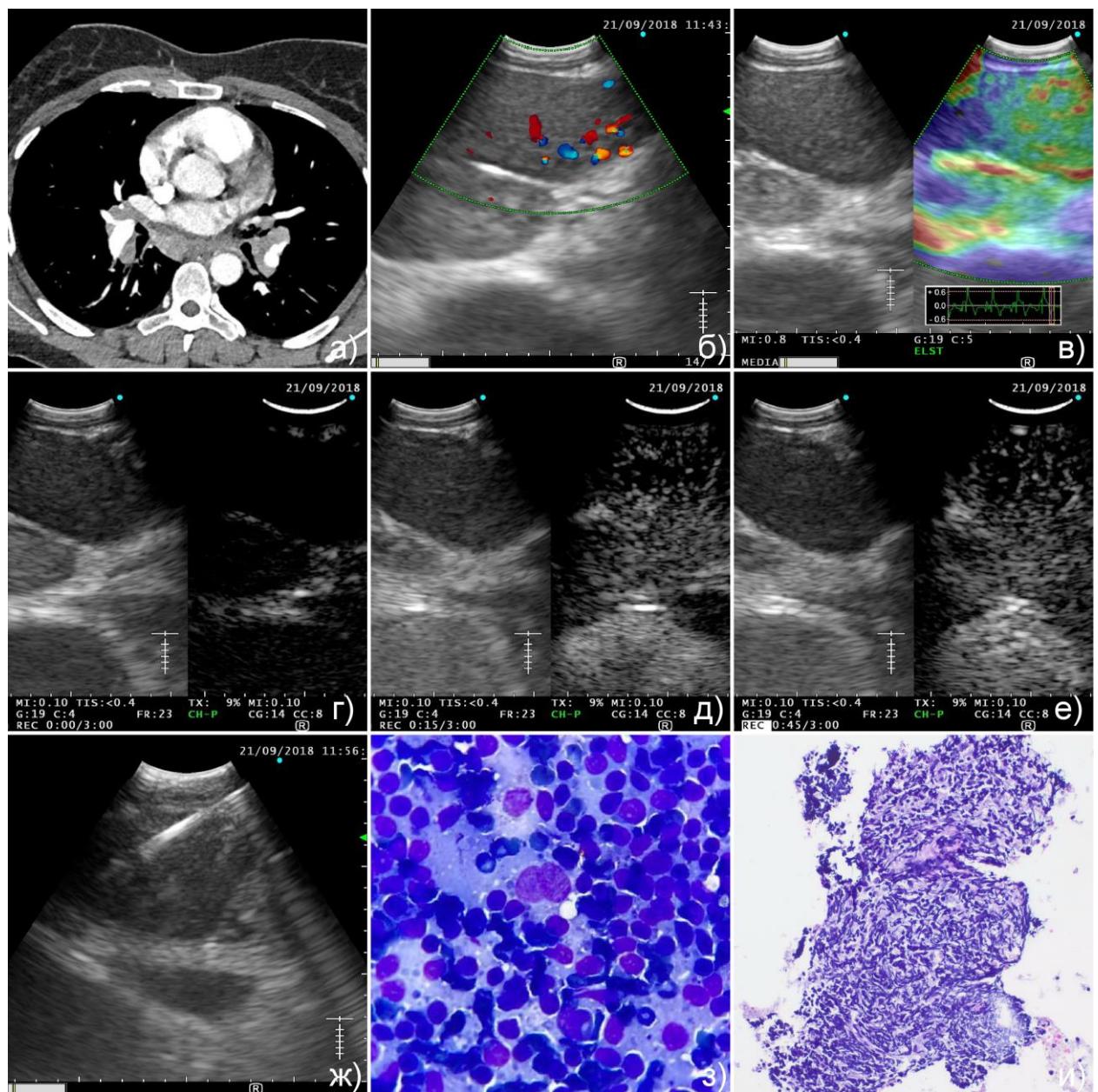


Рисунок 110. Аксиальный срез РКТ ОГК, серии сонограмм и микрофото для клинического примера 8: а) аксиальный срез РКТ ОГК с контрастным усилением в средостенном окне; б-в) сонограммы ЭУС-б бифуркационных лимфоузлов в режиме допплерографии (б) иsonoэластографии (в); г-е) серия сонограмм в той же зоне в момент введения контраста (г), через 15 сек (д) и 45 сек (е) после его введения; ж) сонограмма ЭУС-б-ТИП в момент пункции лимфоузла; з-и) микрофото мазка-отпечатка (з) и биоптата (и) пункционного материала ЭУС-б-ТИП бифуркационного лимфоузла.

С целью уточнения характера поражения лимфатического узла и выбора зоны «таргетированной» биопсии, пациентке выполнено ультразвуковое контрастное исследование бифуркационного лимфатического узла, с оценкой паттернов кровотока на протяжении 180 секунд. В ходе исследования отмечено формирование «дефекта» накопления контраста в ткани лимфоузла (Рисунок 110 г-е), зона аномального кровотока была выбрана в качестве таргетной для выполнения трех серий ЭУС-б-ТИП (Рисунок 110 ж).

*Результаты биопсий: В мазках-отпечатках пункционного материала, полученного при «таргетной» ЭУС-б-ТИП – цитограмма лимфопролиферативного поражения лимфоузла, предположительно – лимфомы Ходжкина (Рисунок 110 з). В морфологическом материале биоптатов ЭУС-б-ТИП – картина лимфогранулематоза (Рисунок 110 и). Молекулярно-генетическое и культуральное исследование смывов с биопсийной иглы на МБТ были отрицательны.*

*На основании обнаружения (по данным цитологии и морфологии биоптатов ЭУС-б-ТИП) картины лимфомы Ходжкина, а также исключения микобактериальной инфекции в пунктатах лимфоузла, пациентке был установлен диагноз лимфогранулематоза.*

*Данный клинический пример демонстрирует возможности контрастного усиления при эндобронхиальной ультрасонографии как для предварительной оценки генеза adenопатии средостения, так и для выбора зоны для «таргетной» биопсии средостения, обеспечив достоверную верификацию диагноза лимфомы у пациентки с неинформативной предшествующей пункцией средостения под контролем эндосонографии.*

## РЕЗЮМЕ ПО ГЛАВЕ 6

Подводя итог данной главе, можно заключить, что применение эластографического картирования позволяет предсказать злокачественный генез adenопатии средостения с приемлемой специфичностью (77%), а исключение по данным эластографии высокой плотности цели (то есть отсутствие III типа паттерна по классификации Izumo) позволяет с вероятностью в 84,5% исключить злокачественный генез изменений. 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.

Результаты выполненной 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.

## ГЛАВА 7 ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕТОДОМ «ЗАТРАТЫ-ЭФФЕКТИВНОСТЬ» ПРИМЕНЕНИЯ ТОНКОИГОЛЬНОЙ ПУНКЦИИ ПОД КОНТРОЛЕМ ЭНДОБРОНХИАЛЬНОЙ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ В СРАВНЕНИИ С КЛАССИЧЕСКИМИ МЕТОДИКАМИ ТРАНСБРОНХИАЛЬНОЙ И ВАТС-БИОПСИИ ДЛЯ ВЕРИФИКАЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ СРЕДОСТЕНИЯ И ЛЕГКОГО

В данной главе представлены результаты оценки затрат, понесенных в ходе установления диагноза у пациентов с различными рентгенологическими синдромами, в зависимости от применяемого варианта биопсий.

В рамках исследования, фармакоэкономический анализ различных методик верификации диагноза применялся в зависимости от ведущего рентгенологического синдрома с проведением следующих этапов:

1. Построение модели «дерево решений» для каждого из четырех ведущих рентгенологических синдромов (изолированнаяadenопатия средостения, adenопатия средостения в сочетании с диссеминацией в легких, образование средостения, образование легкого) с отображением конечной вероятности верификации диагноза;
2. Анализ затрат, понесенных в ходе верификации диагноза для каждой из ветвей построенной модели «дерева решений», в рамках которого учитывались:
  - a. Прямые медицинские затраты;
  - b. Прямые немедицинские затраты;
  - c. Непрямые затраты;
3. Анализ эффективности диагностики для каждой из ветвей построенной модели «дерева решений», в рамках которого в качестве истинной конечной точки была выбрана частота цитоморфологического и/или микробиологического подтверждения конкретного диагноза
4. Расчет соотношения «затраты-эффективность» (CER) для каждой из ветвей построенной модели «дерева решений» с последующим его анализом

7.1 Фармакоэкономический анализ методом «затраты-эффективность» применения эндобронхиальной ультрасонографии, классических бронхобиопсий и видеоассистированной торакоскопии в диагностике изолированной аденопатии средостения

В рамках анализа данных была сформирована выборка пациентов (N=363) с изолированной аденопатией средостения. На основании данной выборки была построена модель «дерева решений», отражающая наиболее значимые варианты применения различных диагностических модальностей с указанием частоты верификации диагноза, схема модели представлена на Рисунке 111.

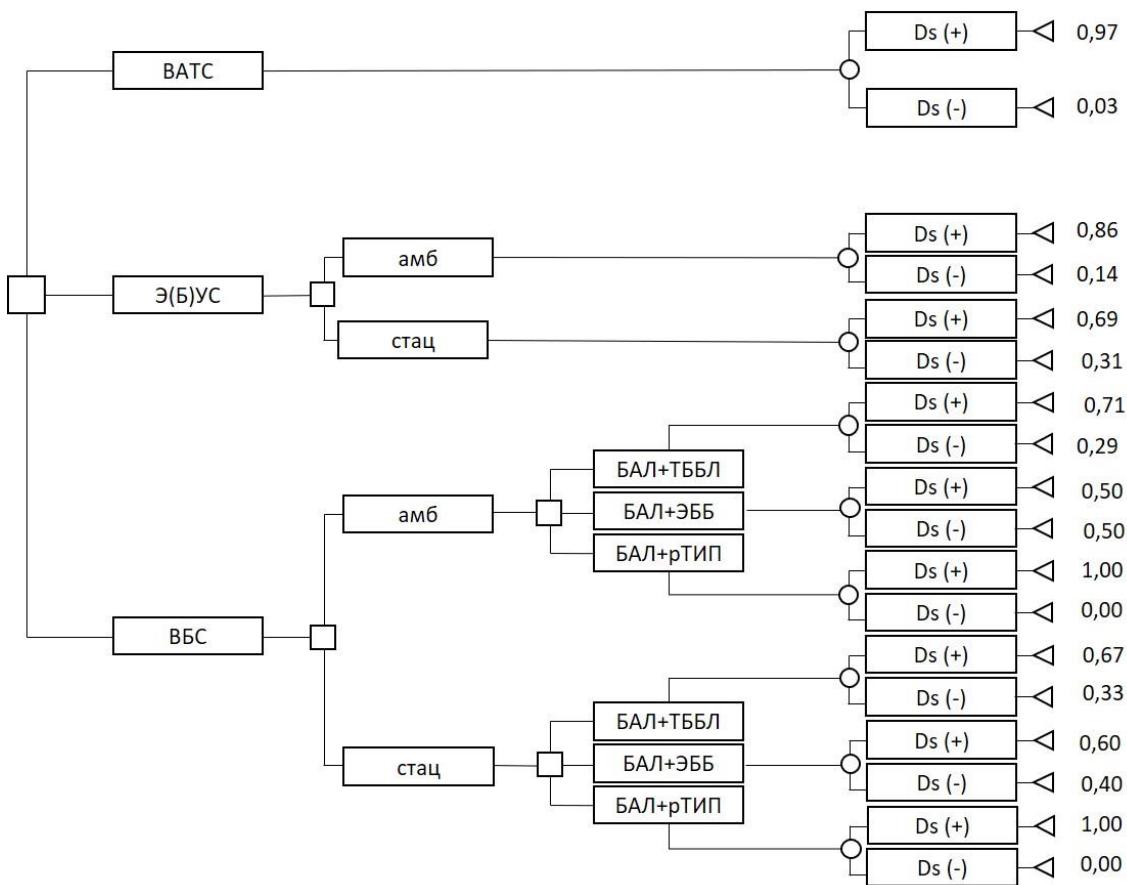


Рисунок 111 – Модель «дерева решений» применения различных методик верификации у пациентов с изолированной аденопатией средостения. Обозначения: «амб» - амбулаторно, «стац» - стационарно, «Ds (+)» - диагноз верифицирован, «Ds (-)» - диагноз не верифицирован.

Как видно из Рисунка 111, частота верификации диагноза для каждой из ветвей колеблется в значительных пределах (от 60% до 100%).

На втором этапе фармакоэкономического анализа выполнялся анализ понесенных на диагностическом этапе прямых и непрямых затрат у пациентов с изолированной

аденопатией средостения. Результаты анализа с указанием структуры затрат в пересчете на одного пациента приведены в российских рублях, по состоянию на первое полугодие 2024 г, и отражены в Таблице 43.

Таблица 43 – Затраты, понесенные в ходе верификации диагноза при изолированной аденопатии средостения, в пересчете на одну попытку верификации (N=363)

Ветвь	Условия	Биопсия	Прямые затраты, ₽		Непрямые затраты, ₽		Суммарно ₽
			Медицинские	Немедицинские	Потери ВВП	Выплаты по ЛН	
BATC	Стационар	BATC	225 869,5	39 141,4	82 206,9	56037,2	403 255
Э(Б)УС	Амбулаторно	Э(Б)УС	70 008,4	5,2	3 223,8	2 114,5	75 351,9
	Стационар	Э(Б)УС	151 166	18 435,1	45 778	27 871,8	243 250,9
BБС	Амбулаторно	БАЛ+ТББЛ	34 251,4	346	3 236,7	2 123	39 047,1
		БАЛ+ЭББ	36 928,9	346	2 230,2	2 118,7	41 623,8
		БАЛ+рТИП	66 228,7	3 107,6	11 476,7	7 527,7	88 340,7
	Стационар	БАЛ+ТББЛ	135 152,8	19 603,5	48 679,4	29 638,3	233 074
		БАЛ+ЭББ	134 438,6	19 603,5	46 745,1	28 460,7	229 247,9
		БАЛ+рТИП	162 761,7	22 110,9	53 837,5	32 778,8	271 488,9

Как следует из Таблицы 43, объем общих затрат, понесенных в каждой из девяти анализируемых диагностических ветвей, чрезвычайно вариабелен и колеблется от 39 тысяч рублей при выполнении классической бронхоскопии с БАЛ и ТББЛ амбулаторно, до более чем 400 тысяч рублей при хирургической верификации диагноза в условиях стационара. Также отмечается существенное возрастание затрат, сопряженное с госпитализацией, для ветвей «стационарной диагностики».

На третьем этапе фармакоэкономического анализа для каждой из ветвей построенной модели «дерева решений» были определены значения эффективности диагностики (в%), отраженные на Рисунке 111.

На финальном этапе фармакоэкономического анализа был проведен расчёт соотношения «затраты-эффективность» (CER) для каждой из ветвей построенной модели «дерева решений», результаты расчета в графическом виде отражены на Рисунке 112.

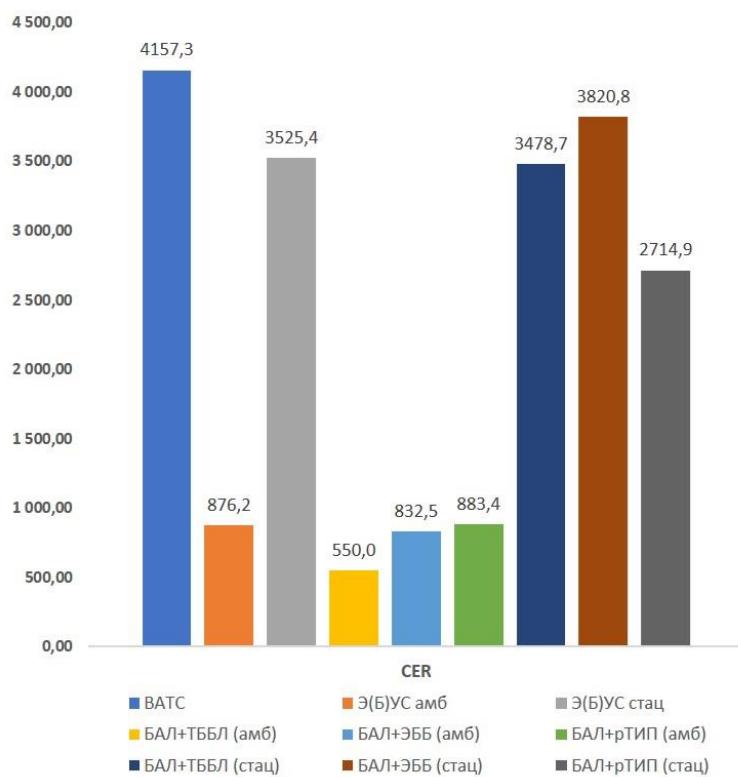


Рисунок 112 – Значения соотношения «затраты-эффективность» для различных методик верификации у пациентов с изолированной аденопатией средостения

Как следует из Рисунка 112, наиболее оптимальным по результатам фармакоэкономического анализа 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 непрямых 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 СЕР для которой составило 2714 в сравнении с 3525 для методики ЭБУС.

7.2 Фармакоэкономический анализ методом «затраты-эффективность» применения эндобронхиальной ультрасонографии, классических бронхобиопсий и видеоассистированной торакоскопии в диагностике adenопатии средостения в сочетании с легочной диссеминацией

В рамках анализа данных была сформирована выборка пациентов (N=386) с сочетанием adenопатии средостения и легочной диссеминации. На основании данной выборки была построена модель «дерева решений», отражающая наиболее значимые варианты применения различных диагностических модальностей с указанием частоты верификации диагноза, схема модели представлена на Рисунке 113.

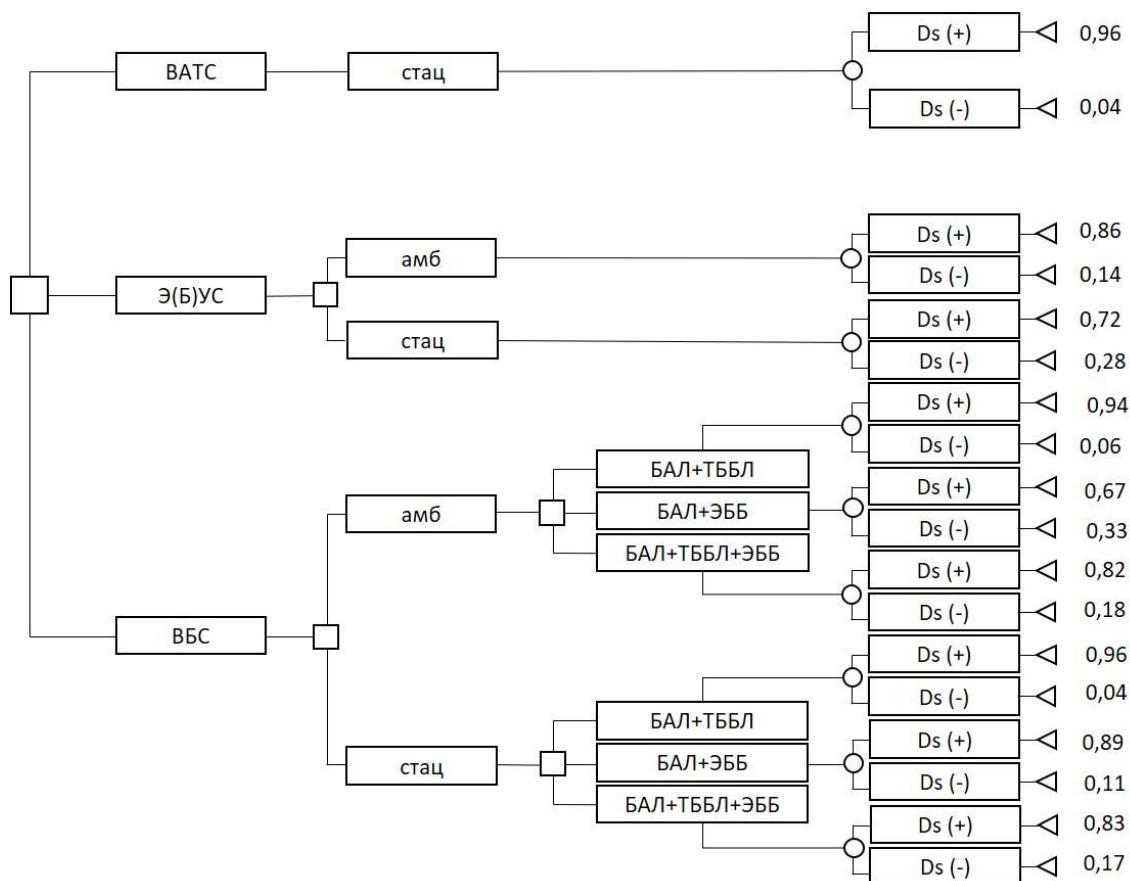


Рисунок 113 – Модель «дерева решений» применения различных методик верификации у пациентов с adenопатией средостения в сочетании с легочной диссеминацией. Обозначения: «амб» -амбулаторно, «стаци» - стационарно, «Ds (+)» - диагноз верифицирован, «Ds (-)» - диагноз не верифицирован.

Как видно из Рисунка 113, частота верификации диагноза для каждой из ветвей колеблется в значительных пределах (от 67% до 96%).

На втором этапе фармакоэкономического анализа выполнялся анализ понесенных на диагностическом этапе прямых и непрямых затрат у пациентов с изолированной аденопатией средостения. Результаты анализа с указанием структуры затрат в пересчете на одного пациента приведены в российских рублях, по состоянию на первое полугодие 2024 г, и отражены в Таблице 44.

Таблица 44 – Затраты, понесенные в ходе верификации диагноза при аденопатии средостения в сочетании с легочной диссеминацией, в пересчете на одну попытку верификации (N=386)

Ветвь	Условия	Биопсия	Прямые затраты, ₽		Непрямые затраты, ₽		Суммарно ₽
			Медицинские	Немедицинские	Потери ВВП	Выплаты по ЛН	
ВАТС	Стационар	ВАТС	225 782	39 141,4	82 206,9	57 023	404 153,3
Э(Б)УС	Амбулаторно	Э(Б)УС	63 258,6	10,3	3 223,8	2 277,4	68 770,1
	Стационар	Э(Б)УС	153 961,8	18 435,1	45 778	30 962,1	249 137,0
		БАЛ+ТББЛ	39 345,2	52,88	4 342,5	3 077	46 817,6
	Амбулаторно	БАЛ+ЭББ	39 134,4	-	3 223,8	2 284,4	44 642,6
ВБС		БАЛ+ТББЛ+ЭББ	45 840,5	52,88	15 651,6	11 090,6	72 635,6
		БАЛ+ТББЛ	127 122,7	19 732,5	47 228,7	32 983,8	227 067,7
	Стационар	БАЛ+ЭББ	124 211,5	18 435,1	46 745,1	32 646,1	222 037,8
		БАЛ+ТББЛ+ЭББ	136 269	19 732,5	53 837,5	37 599,2	247 438,2

Как следует из Таблицы 44, объем общих затрат, понесенных в каждой из пяти анализируемых диагностических ветвей, колеблется в диапазоне от 44,6 тысяч рублей при выполнении классической бронхоскопии с БАЛ и ЭББ амбулаторно, до 404 тысяч рублей при хирургической верификации диагноза. Также отмечается существенное возрастание затрат, сопряженное с госпитализацией, для ветвей «стационарной диагностики».

На третьем этапе фармакоэкономического анализа для каждой из ветвей построенной модели «дерева решений» были определены значения эффективности диагностики (в%), представлены на Рисунке 113.

На финальном этапе фармакоэкономического анализа был проведен расчёт соотношения «затраты-эффективность» (CER) для каждой из ветвей построенной модели «дерева решений», результаты расчета в графическом виде отражены на Рисунке 114.

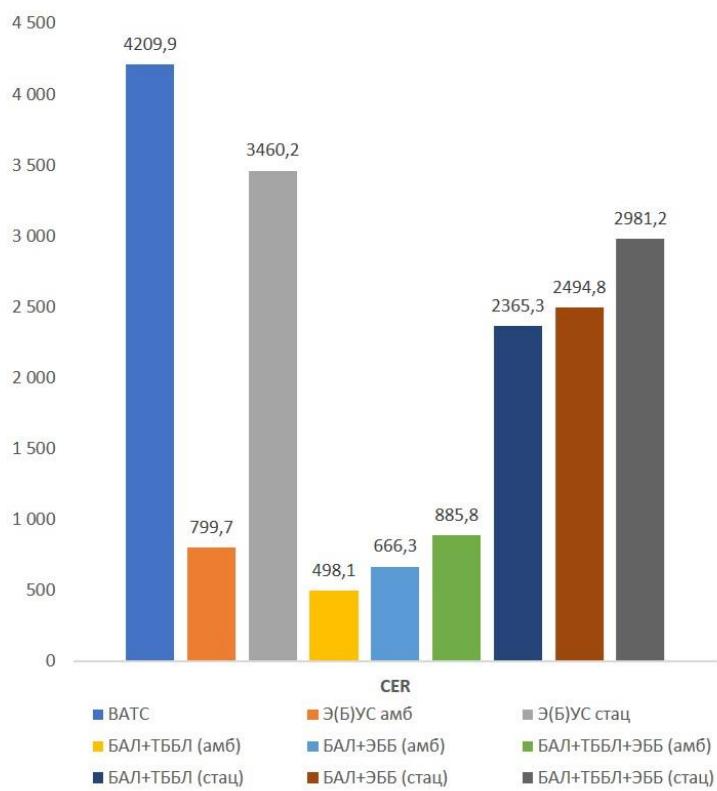


Рисунок 114 – Значения соотношения «затраты-эффективность» для различных методик верификации диагноза у пациентов с adenопатией средостения в сочетании с легочной диссеминацией

Как следует из Рисунка 114, наиболее оптимальным по результатам фармакоэкономического анализа методом верификации сочетания adenопатии средостения и диссеминации в паренхиме легкого является выполнение классической комбинации бронхобиопсий БАЛ и ТББЛ, в 8,45 раза превосходя хирургические методы верификации (значения CER 498 и 4210, соответственно) и в 1,61 раза – методику ЭБУС. Наименьшую из всех эндоскопических методов экономическую целесообразность верификации диагноза на амбулаторном этапе у пациентов данной группы продемонстрировала трехкомпонентная комбинация биопсий из БАЛ, ТББЛ и ЭББ (значение CER, равное 886).

При переходе к верификации диагноза в условиях стационара значения индекса CER резко увеличивались, отражая возрастание как прямых, так и непрямых затрат, связанных с госпитализацией. При этом 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.

7.3 Фармакоэкономический анализ методом «затраты-эффективность» применения эндобронхиальной ультрасонографии, классических бронхобиопсий и видеоассистированной торакоскопии в диагностике образований средостения

В рамках анализа данных была сформирована выборка пациентов (N=50) с образованиями средостения. На основании данной выборки была построена модель «дерева решений», отражающая наиболее значимые варианты применения различных диагностических модальностей с указанием частоты первичной и окончательной верификации диагноза через знак «|», схема модели представлена на Рисунке 115.

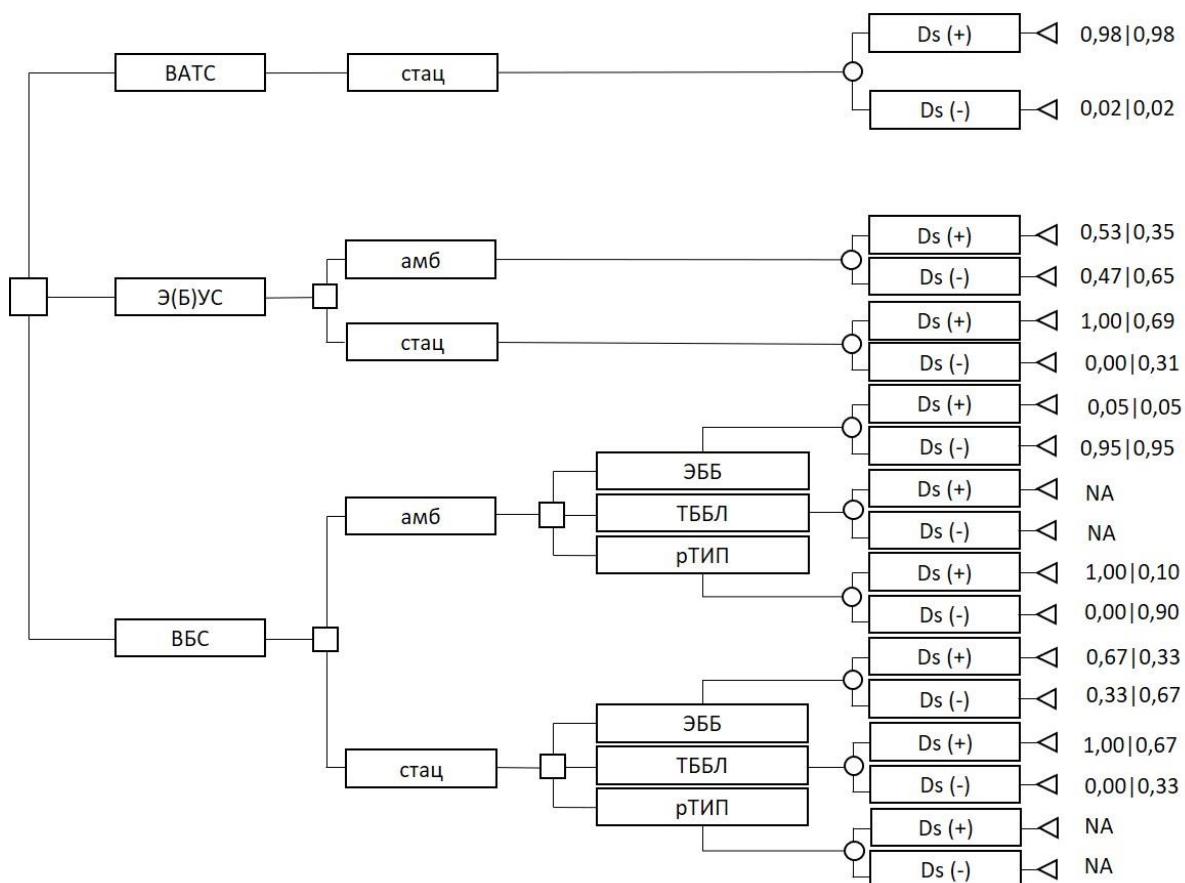


Рисунок 115 – Модель «дерева решений» применения различных методик верификации у пациентов с образованиями средостения. Обозначения: «амб» -амбулаторно, «стационарно» - стационарно, «Ds (+)» - диагноз верифицирован, «Ds (-)» - диагноз не верифицирован, NA – отсутствие объективных данных по оценке информативности верификации для конкретной ветви.

Как видно из Рисунка 115, частота верификации диагноза для каждой из ветвей колеблется в крайне широких пределах, от 5% до 100%-ной в зависимости от выбранной ветви.

На втором этапе фармакоэкономического анализа выполнялся анализ понесенных на диагностическом этапе прямых и непрямых затрат у пациентов с изолированной аденопатией средостения. Результаты анализа с указанием структуры затрат в пересчете на одного пациента приведены в российских рублях, по состоянию на первое полугодие 2024 г, и отражены в Таблице 45.

Таблица 45 – Затраты, понесенные в ходе верификации диагноза при образованиях средостения, в пересчете на одну попытку верификации (N=50)

Ветвь	Условия	Биопсия	Прямые затраты, ₽		Непрямые затраты, ₽		Суммарно ₽
			Медицинские	Немедицинские	Потери ВВП	Выплаты по ЛН	
ВАТС	Стационар	ВАТС	348 657,9	61 911	84 786	51 014,4	546 369,3
Э(Б)УС	Амбулаторно	Э(Б)УС	68 005,12	-	5 686,8	3 773,9	77 465,8
	Стационар	Э(Б)УС	166 729,8	20 382,5	49 324,1	30 141,3	266 577,7
ВБС	Амбулаторно	ЭББ	34 615,4	-	5 686,8	4 093,2	44 395,4
		ТББЛ	34 604,5	-	5 686,8	4 093,2	44 384,5
		рТИП	67 411,7	6 231,5	15 055,8	10 116,9	98 815,9
	Стационар	ЭББ	127 757,4	20 382,5	50 613,7	19 033,4	217 787,0
		ТББЛ	127 624,9	20 382,5	50 613,7	19 033,4	217 654,5
		рТИП	145 253,9	25 397,7	58 405,6	21 963,6	251 020,8

Как следует из Таблицы 45, объем общих затрат, понесенных в каждой из пяти анализируемых диагностических ветвей, колеблется в диапазоне от 44,4 тысяч рублей при выполнении биопсии средостения жесткой иглой амбулаторно, до 546 тысяч рублей при хирургической верификации диагноза. Также отмечается существенное возрастание затрат, сопряженное с госпитализацией, для ветвей «стационарной диагностики».

На третьем этапе фармакоэкономического анализа для каждой из ветвей построенной модели «дерева решений» были определены значения эффективности диагностики (в%), внесенные в Рисунок 115.

На финальном этапе фармакоэкономического анализа был проведен расчёт соотношения «затраты-эффективность» (CER) для каждой из ветвей построенной модели «дерева решений». С учетом того, что среди пациентов с образованиями средостения значимую долю составляли лимфопролиферативные заболевания, большой практический интерес представляла фармакоэкономическая оценка каждой из ветвей модели не только на первичном этапе диагностики, но и при окончательной верификации диагноза, позволяющей назначить адекватное лечение. Результаты расчета в графическом виде отражены на Рисунке 116.

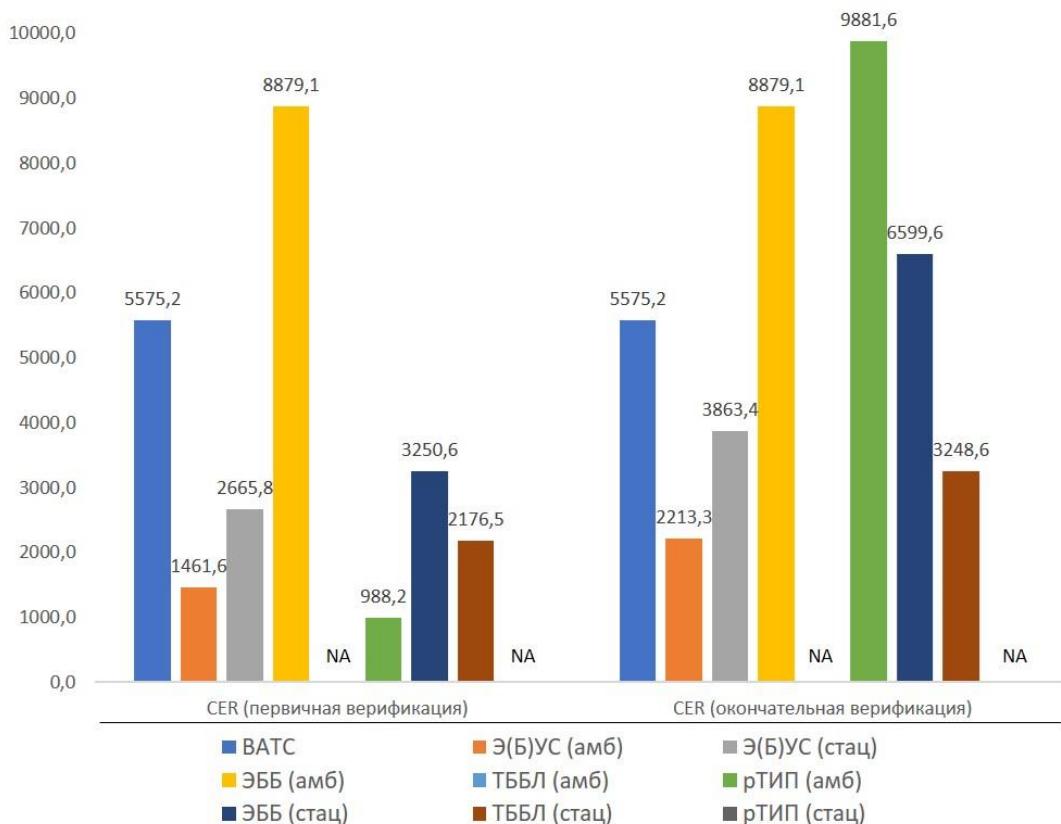


Рисунок 116 – Значения соотношения «затраты-эффективность» для различных биопсийных методик при первичной и окончательной верификации диагноза у пациентов с образованиями средостения

Как следует из Рисунка 116, в рамках первичной диагностики образований средостения наиболее оптимальным по результатам фармакоэкономического анализа методом верификации являлось выполнение биопсии жесткой иглой (стоимость установления генеза образования средостения составляла 98 820 рублей), в 5,6 раза превосходя хирургические методы верификации (значения CER 988,2 и 5575, соответственно) и в 1,48 раза – методику ЭБУС. Наименьшую из всех эндоскопических методов экономическую целесообразность верификации диагноза на амбулаторном этапе у пациентов данной группы продемонстрировала методика ЭББ, затраты на выполнение которой в пересчете на успешный случай верификации диагноза в 1,59 раза превосходили затраты даже для хирургической верификации.

При переходе же к оценке экономических затрат с точки зрения окончательной верификации диагноза, нами было обнаружено следующее. Одновременно с возрастанием как прямых, так и непрямых затрат, связанных с госпитализацией, экономическая целесообразность выполнения методики рТИП, снизилась на порядок, или в 10 раз. Причина тому – недостаточность получаемого при рТИП морфологического материала для

окончательной верификации и типирования в первую очередь лимфопролиферативных заболеваний. Таким образом, применение жесткой игловой биопсии в диагностике образований средостения, выигрывая у конкурирующих методик на первоначальном этапе, не позволяет обеспечить экономическую целесообразность применения для установления окончательного диагноза, увеличивая затраты на успешную верификацию одного пациента данной группы до 988 тысяч рублей.

7.4 Фармакоэкономический анализ методом «затраты-эффективность» применения эндобронхиальной ультрасонографии, классических бронхобиопсий и видеоассистированной торакоскопии в диагностике периферических образований легких

В рамках анализа данных была сформирована выборка пациентов (N=103) с периферическими образованиями легких. На основании данной выборки была построена модель «дерева решений», отражающая наиболее значимые варианты применения различных диагностических модальностей с указанием частоты первичной и окончательной верификации диагноза через знак «|», схема модели представлена на Рисунке 117.

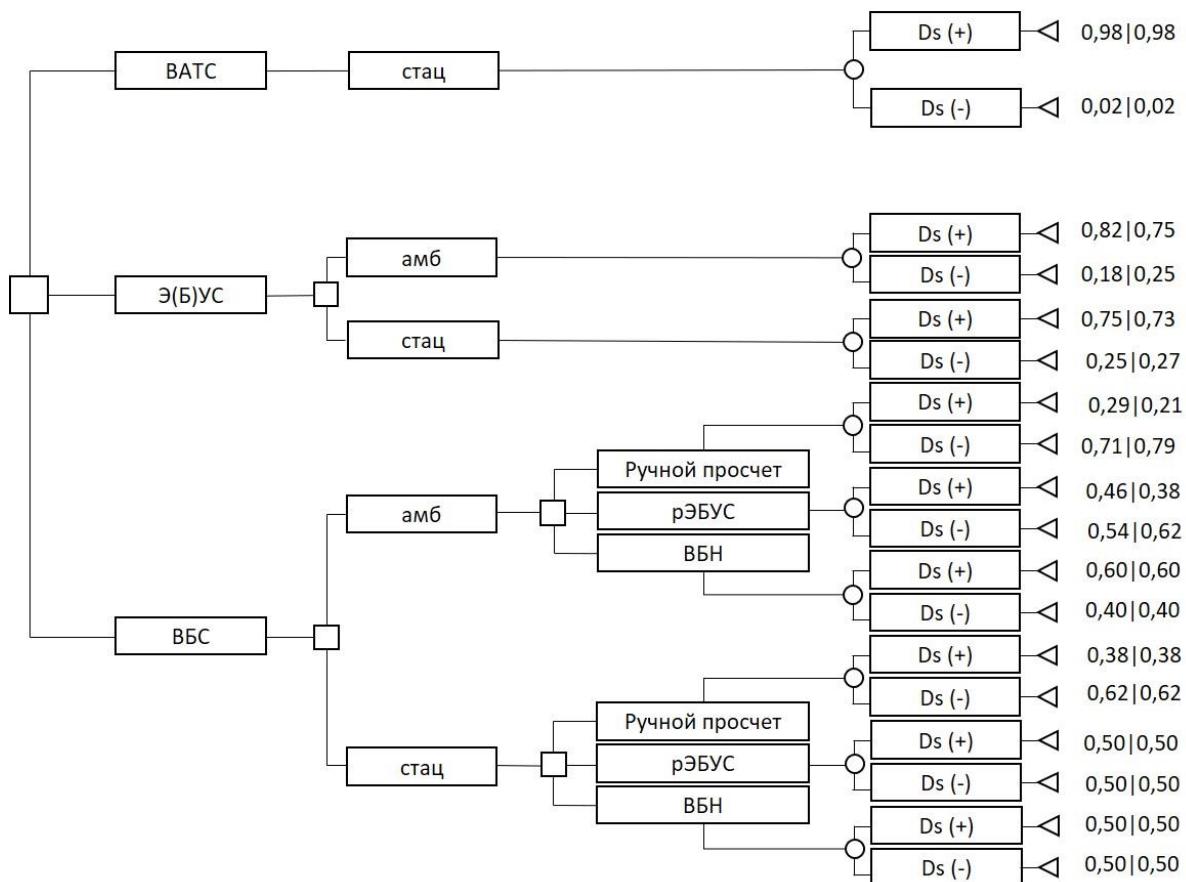


Рисунок 117 – Модель «дерева решений» применения различных методик верификации у пациентов с периферическими образованиями легких. Обозначения: «амб» - амбулаторно, «стационарно» - стационарно, рЭБУС – радиальная эндобронхиальная

ультрасонография, ВБН – виртуальная бронхоскопия, «Ds (+)» - диагноз верифицирован, «Ds (-)» - диагноз не верифицирован.

Как видно из Рисунка 117, частота верификации диагноза для каждой из ветвей колеблется в весьма широких пределах, от 29% до 98% в зависимости от выбранной ветви.

На втором этапе фармакоэкономического анализа выполнялся анализ понесенных на диагностическом этапе прямых и непрямых затрат у пациентов с периферическими образованиями легких. Результаты анализа с указанием структуры затрат в пересчете на одного пациента приведены в российских рублях, по состоянию на первое полугодие 2024 г, и отражены в Таблице 46.

Таблица 46 – Затраты, понесенные в ходе верификации диагноза при периферических образованиях легких, в пересчете на одну попытку верификации (N=103)

Ветвь	Условия	Биопсия или Навигация	Прямые затраты, ₽		Непрямые затраты, ₽		Суммарно ₽
			Медицинские	Немедицинские	Потери ВВП	Выплаты по ЛН	
ВАТС	Стационар	ВАТС	373 085,7	64 448	108 177,8	45 025,1	590 736,6
Э(Б)УС	Амбулаторно	Э(Б)УС	80 713,5	1 641	7 298,7	3 444,3	93 097,5
	Стационар	Э(Б)УС	165 930,5	21 858,9	52 225,6	19 639,6	259 654,6
ВБС	Амбулаторно	Ручной просчет	50 377,7	756,9	4 000,7	2 041,8	57 177,1
		рЭБУС	54 274,9	756,9	4 000,7	2 041,8	61 074,3
		VBN	55 677,8	756,9	4 000,7	2 041,8	62 477,2
	Стационар	Ручной просчет	146 357	22 200	55 127	24 389	248 073,0
		рЭБУС	155 298	22 200	55 127	24 389	257 014,0
		VBN	151 657,1	22 200	55 127	24 389	253 373,1

Как следует из Таблицы 46, объем общих затрат, понесенных в каждой из пяти анализируемых диагностических ветвей, колеблется в диапазоне от 61 тысячи рублей при выполнении навигационной бронхоскопии под контролем рЭБУС амбулаторно, до 591 тысячи рублей при хирургической верификации диагноза. Так же, как и для других рентгенологических синдромов, отмечается существенное возрастание затрат, сопряженное с госпитализацией, для ветвей «стационарной диагностики».

На третьем этапе фармакоэкономического анализа для каждой из ветвей построенной модели «дерева решений» были определены значения эффективности диагностики (в%), отраженные на Рисунке 117.

На финальном этапе фармакоэкономического анализа был проведен расчёт соотношения «затраты-эффективность» (CER) для каждой из ветвей построенной модели «дерева решений». С учетом того, что среди пациентов с периферическими образованиями легких существенную долю составляли неопластические состояния, значимый практический интерес представляла фармакоэкономическая оценка каждой из ветвей модели не только на первичном этапе диагностики, но и при окончательной верификации

диагноза, позволяющей определить адекватную тактику ведения пациента. Результаты расчета в графическом виде отражены на Рисунке 118.

Как следует из Рисунка 118, 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. Особо стоит отметить, что 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.

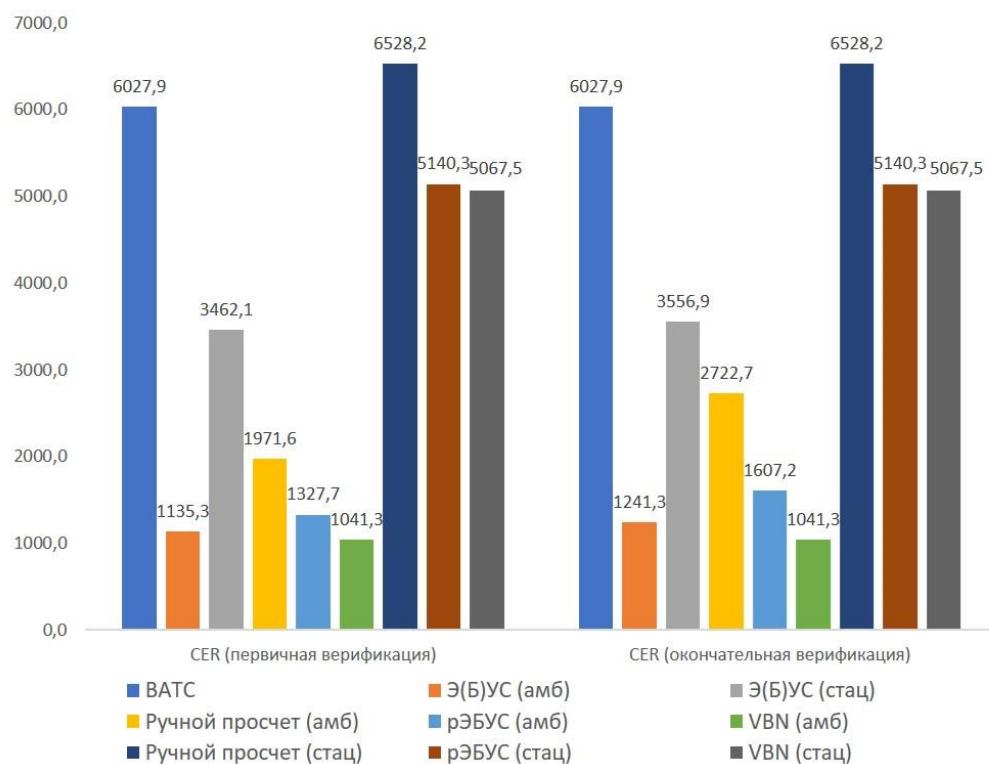


Рисунок 118 – Значения соотношения «затраты-эффективность» для различных биопсийных методик при первичной и окончательной верификации диагноза у пациентов с периферическими образованиями легких

При оценке экономических затрат с точки зрения окончательной верификации диагноза, нами было обнаружено, что отмеченные тенденции в отношении экономической эффективности верификации периферических образований сохранялись на фоне возрастания как прямых, так и непрямых затрат, связанных с госпитализацией. По-прежнему, наименьшую экономическую эффективность обеспечивало применение методик навигационной бронхоскопии в стационарных условиях, а наилучшие результаты с точки зрения минимизации затрат достигались при амбулаторном выполнении навигационной бронхоскопии по данным ВБН, а также игловых биопсий под контролем ЭБУС (значения индекса CER 1041,3 и 1241,3, соответственно).

## РЕЗЮМЕ ПО ГЛАВЕ 7

Завершая оценку результатов фармакоэкономического анализа, можно резюмировать, что при всех наблюдаемых вариантах поражения средостения, в рамках первичной верификации, хирургические методы сопряжены с самыми высокими затратами – как прямыми, так и непрямыми, уступая по соотношению «затраты-эффективность» не только методике эндобронхиальной ультрасонографии, но и различным комбинациям классических бронхобиопсий. 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 непрямых затрат, связанных с госпитализацией, потерями ВВП и выплатами в связи с временной нетрудоспособностью пациентов.

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.

Среди пациентов с периферическими образованиями легких на амбулаторном этапе наихудшие экономические результаты показало использование навигационной бронхоскопии с методикой «ручного просчета» дренирующего бронха. В случае же выполнения верификации диагноза в стационарных условиях, наилучшую экономическую эффективность обеспечивала методика эндобронхиальной ультрасонографии, в 1,48-1,89 раза превосходя методику навигационной бронхоскопии независимо от варианта навигации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика заболеваний легких и средостения, требующих цитоморфологической верификации, является сложным и многообразным разделом клинической медицины, и, в частности, пульмонологии. С учетом неспецифических клинических проявлений, а у значимой доли пациентов – и полного отсутствия каких-либо симптомов заболевания, равно как и жалоб, врачу-клиницисту весьма сложно достоверно определить суть выявленных при рентгенотомографическом обследовании изменений в легком и средостении [34, 52, 69]. Безусловно, принимая во внимание анамнез, можно выделить определенные риски в отношении неопластического характера предполагаемой патологии, однако же, далеко не у всех пациентов можно таковой отследить. Более того, неспецифические клинико-лабораторные и функциональные проявления могут не только не помогать в установлении диагноза, но даже наоборот, вводить в заблуждение клинициста [58].

Следствием указанных выше особенностей заболеваний у пациентов этой группы является отсроченное установление окончательного диагноза, частое назначение «пробной» терапии (с рядом объективных сложностей при оценке ответа на таковую), запоздалое, зачастую неоптимальное применение различных биопсийных методик [6, 34, 52]. Результатом таких действий врача для пациента становится ухудшение состояния при доброкачественных заболеваниях, и резкое ухудшение прогноза болезни вследствие прогрессирования при онкологической причине выявленных изменений.

В связи с вышеизложенным нами было принято решение провести одноцентровое проспективное нерандомизированное открытое исследование в параллельных группах, целью которого являлось совершенствование дифференциальной диагностики у 902 включенных в исследование пациентов с патологией средостения и легких путем применения комплекса современных эндоскопических методов исследования, в том числе эндобронхиальной ультрасонографии. Для этого использовались синдромальные подходы к основным рентгенологическим характеристикам болезней органов дыхания, требующим цитоморфологической верификации: изолированной аденопатии средостения, аденопатии средостения в сочетании с легочной диссеминацией, образованиями средостения, перipherическими образованиями легких парабронхиальной/парамедиастинальной локализации.

В ходе исследования всем пациентам выполнялась процедура эндобронхиальной ультрасонографии с тонкоигольной пункцией средостения или легкого, а у части пациентов

– дополнительно выполнено комплексное бронхологическое исследование с различными эндоскопическими эндо- и трансбронхиальными биопсиями. Для каждого из включенных в исследование пациентов оценивались как диагностическая эффективность пункции под контролем эндобронхиальной ультрасонографии в зависимости от ведущего рентгенологического синдрома, так и информативность альтернативных биопсийных методик – как эндоскопического характера, так (при неинформативности последних) и хирургических методов верификации окончательного диагноза.

Особо стоит отметить тот факт, что при сравнении информативности с альтернативными бронхобиопсиями на этапе распределения по группам, для всех пациентов предусматривался перекрест между анализируемым ветвями биопсий. Тем самым обеспечивалось *полное сопоставление* анализируемых выборок ЭБУС и классических бронхобиопсий, что дало нам право не формировать отдельную группу сравнения для каждой анализируемой ветви биопсий.

Верификация диагноза у пациентов с изолированной аденопатией средостения представляет собой крайне сложную задачу как для клинициста, так и для специалистов в области интервенционной пульмонологии (бронхологии). С учетом неспецифичности клинических проявлений, а также сходности рентгенологической картины у пациентов данной категории, весьма логичной видится большая длительность патологических изменений, выявленная в ходе настоящего исследования у 363 пациентов с изолированной аденопатией средостения до момента верификации, составившая почти 5 месяцев. При этом у 52% пациентов клиницисту так и не удалось определить наиболее вероятный предполагаемый диагноз, ограничившись формулированием синдромального подхода к нему и констатации факта наличия аденопатии средостения. Полученные нами данные о клинико-рентгенологических особенностях пациентов этой группы вполне сопоставимы с репортируемыми в литературе результатами исследований: так, в работе Iyer H. и соавт. [150] подчеркивается неспецифический характер клинических проявлений у пациентов с изолированной аденопатией средостения, а по результатам актуального отечественного исследования Бородулиной Е. А. и соавт. [6] срок течения заболевания от момента выявления до верификации колебался в пределах от 5 до 8 месяцев в зависимости от пола пациентов.

Несмотря на отсутствие верификации диагноза, в анализируемой нами группе пациентов в 12,4% наблюдений была назначена антибактериальная или кортикостероидная

терапия *ex juvantibus*. Вместе с тем, изначальная попытка установить диагноз была предпринята лишь у 11% пациентов, в трети случаев путем выполнения исключительно обзорной бронхоскопии без применения каких-либо вариантов биопсий. На втором месте по частоте применения располагалась эндосонография с пункцией средостения. Столь малая частота попыток цитоморфологической верификации диагноза, по нашему мнению, отражает общий консервативный, или «выжидательный» подход у пациентов с изолированной (зачастую бессимптомной) аденопатией средостения. Отметим, что такой отсроченный и ограниченный характер попыток верификации диагноза не является исключительным для отечественной клинической практики – так, по данным Визель А. А. и соавт. [11] частота морфологической верификации изолированной аденопатии средостения среди более чем 1000 пациентов с саркоидозом ВГЛУ не превышала 35%. Схожая тенденция отмечается и за рубежом – так, по данным оценки регистра пациентов с саркоидозом Британского торакального общества [221], лишь 64% пациентов проходили этап верификации диагноза, при этом на долю биопсий увеличенных лимфоузлов средостения с помощью ЭБУС-ТИП приходилось не более 35% случаев.

Почти половина пациентов анализируемой выборки имела отягощенный коморбидный фон, в первую очередь – артериальную гипертензию, а 12% пациентов имели отягощенный онкоанамнез, который либо игнорировался, либо недостаточно учитывался в клиническом анализе основного заболевания. Доля активных курильщиков была невелика, и составляла 8%. С точки зрения клинических проявлений, изолированная аденопатия средостения в 39% случаев протекала бессимптомно, и проявлялась преимущественно астенией (37%) и непродуктивным кашлем (32%), при этом значимые вентиляционные нарушения со стороны функции внешнего дыхания имели лишь 6% пациентов, и представлены они были изменениями показателей ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ. Сопоставимую частоту в отношении большинства из описанных симптомов приводит целый ряд исследований [11, 221, 233]. Степень выявленной аденопатии средостения (преимущественно распространенного характера) по данным лучевых методов достигала 21 и 25 мм по малой и большой оси, соответственно. Особо стоит отметить, что даже при обследовании в условиях федеральной клиники Центрального НИИ туберкулеза, у четырех из пяти пациентов предварительный диагноз формулировался по-прежнему синдромально, как аденопатия средостения неясного генеза.

Эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии при изолированной adenопатии средостения (в 85% случаев выполненной из зоны бифуркации) в целом составила 82%, не показав достоверных различий между различными вариантами доступа. Полученные нами данные об информативности ЭБУС в данной группе коррелируют с результатами отечественных и зарубежных публикаций, в том числе и мета-анализов [9, 77, 127, 230, 233]. Одновременно отмечен значимый вклад в общую результативность биопсий цитологического исследования пунктата, обеспечивавшего прирост суммарной информативности интервенции от 28% до 49% в зависимости от доступа.

В структуре верифицированных заболеваний при изолированной adenопатии средостения преобладали доброкачественные состояния (88%), в первую очередь – саркоидоз (70%). Применение эндосонографии позволяло с высокой (>80-90%) эффективностью верифицировать как доброкачественные диагнозы, так и неопластические процессы в средостении. В то же время, диагностическое значение эндосонографии при первичной верификации лимфом не превышало 50%. Отметим, что именно первичная верификация лимфопролиферативных заболеваний по-прежнему остается «ахиллесовой пятой» методики ЭБУС, и продемонстрированное в нашем исследовании значение информативности биопсий средостения при лимфомах в пределах 50%, вполне соответствует диапазону информативности в 24% – 61%, полученному в ряде многоцентровых исследований [113, 126].

Также отдельно стоит отметить крайне высокую результативность методики ЭБУС-ТБКБ при изолированной adenопатии средостения, примененной нами впервые в отечественной практике, когда игловая биопсия средостения дополнялась криобиопсией с помощью гибкого криозонда диаметром 1,1 мм, с получением гистологического материала. Пригодные для морфологического исследования биоптаты при ЭБУС-ТБКБ были получены в 100% случаев. При этом общая информативность биопсий по данным *морфологии* составила 75%, а при саркоидозе ВГЛУ превышала 83%. Таким образом, можно сделать обоснованное предположение о преимуществе применения криобиопсии средостения под контролем ЭБУС в тех случаях, когда достижение морфологической верификации диагноза является совершенно необходимым – например, при типировании лимфом.

Классические варианты бронхобиопсий, выступая альтернативой эндосонографии в диагностике изолированной adenопатии средостения, в ходе нашего исследования показали весьма широкий диапазон эффективности – от 48% при выполнении ТББЛ до 75% в случае применения рТИП. Наивысший диагностический выход при самом частом диагнозе – саркоидозе ВГЛУ, продемонстрировали методики БАЛ, ТББЛ, рТИП и ЭББ, обеспечив верификацию у 68,9%, 56%, 50% и 40% пациентов, соответственно. Суммарная же информативность бронхобиопсий в диагностике саркоидоза составила 77,8%.

Особо стоит отметить высокую результативность применения методики рТИП, позволившей достичь верификации диагноза в 75%, в том числе и при лимфопролиферативных состояниях – результаты нашего исследования коррелируют с данными итальянских бронхологов [137], оценивших диагностический выход рТИП с применением иглы «пистолетного» типа в пределах 90%.

Представленные нами данные об информативности классических бронхобиопсий в диагностике саркоидоза ВГЛУ коррелируют с результатами, полученными рядом зарубежных авторов [119, 224], оценивших результативность ТББЛ в пределах 50-53%, одновременно превышая показатели диагностической значимости ТББЛ по данным ряда японских и отечественных авторов [12, 186, 191], где значимость ТББЛ в детекции гранулем при саркоидозе ВГЛУ составила 19%, 31 и 37%, соответственно. В отношении же результативности ЭББ при саркоидозе ВГЛУ представленная нами значимость методики (40%) находится в условной «верхней» трети диапазона значений эффективности ЭББ в пределах от 18% до 58%, согласно результатам отечественных и зарубежных исследований [36, 85, 214].

По результатам анализа наших данных 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.

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, несмотря на низкую специфичность теста (39%), общая его точность превышала 82%, позволяя рекомендовать применение цитограммы БАЛ как *одного из опорных методов* в диагностике саркоидоза.

Несмотря на то, что по данным ряда исследователей [120, 178] применение методики БАЛ в диагностике саркоидоза ВГЛУ не позволяет убедительно верифицировать диагноз вследствие недостаточной специфичности цитограммы и малой применимости иммунологического тестирования материала лаважной жидкости с определением соотношения CD4/CD8 лимфоцитов, в нашем исследовании, в целом ряде сложных диагностических случаев показатели цитограммы БАЛ давали массу дополнительной информации, и позволяли «склонить чашу весов» в пользу основного или альтернативного диагноза. Кроме того, наши данные подчеркивают важность использования всего потенциала методики БАЛ не только с точки зрения оценки цитограммы лаважной жидкости, но и как идеальной среды для выполнения целого ряда молекулярно-генетических и культуральных исследований для быстрой и эффективной детекции широкого спектра инфекционных заболеваний.

При сравнении информативности эндосонографии и классических бронхобиопсий в диагностике изолированной аденопатии средостения в условиях полной сопоставимости анализируемых выборок было обнаружено, что итоговая эффективность эндосонографии оказалась достоверно выше таковой 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. Таким образом, результаты нашего исследования еще раз подчеркивают роль классических бронхобиопсий в диагностике изолированной аденопатии средостения в тех случаях, когда выполнение биопсии средостения под контролем ЭБУС по тем или иным причинам невозможно.

Среди 386 пациентов с сочетанием аденопатии средостения и легочной диссеминации, включенных нами в исследование, длительность патологических изменений у пациентов от появления первых проявлений заболевания до верификации была выше, чем при изолированной аденопатии средостения и достигала 9 месяцев. Стоит особо отметить, что у четырех из каждого десяти пациентов изначально предполагаемым диагнозом являлся

саркоидоз. Более чем в 20% случаев пациентам до момента верификации назначалась пробная антибактериальная или кортикоидная терапия. В то же время, более чем у половины (54%) пациентов была предпринята попытка установления диагноза, в 72% случаев с применением обзорной бронхоскопии без выполнения биопсий, на втором месте по частоте использования располагалась эндосонография с функцией средостения. Полученные нами данные коррелируют с результатами исследований как отечественных, так и зарубежных авторов [11, 22, 58, 69, 89, 221].

Треть пациентов анализируемой выборки имела отягощенный коморбидностями фон, в первую очередь – артериальную гипертензию, при этом значимый онкоанамнез имели лишь 2,1% пациентов. Доля активных курильщиков была невелика, и составляла 8,3%. С точки зрения клинических проявлений, сочетание adenопатии 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 обструктивные нарушения по результатам спирометрии имели место лишь у 5% пациентов. Степень выявленной adenопатии 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 референсной клиники в 51% случаев предварительный диагноз формулировался по-прежнему синдромально как сочетанная adenопатия средостения и легочная диссеминация. Вместе с тем, в отличие от группы пациентов с изолированной adenопатией средостения, у 46% пациентов был заподозрен саркоидоз ВГЛУ и легких.

Эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии при сочетании adenопатии средостения с легочной диссеминацией (в 94% случаев выполненной из зоны бифуркации) в целом составила 81%, не показав достоверных различий между различными вариантами доступа. Вместе с тем, отмечена 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. Продемонстрированная в ходе нашего исследования результативность ЭБУС у пациентов данной группы сопоставима с результатами ряда зарубежных и отечественных исследований [9, 141, 188], оценивших таковую в пределах 75% – 85%.

Отметим, что наивысшую информативность верификации диагноза по данным *морфологии* под контролем ЭБУС (78%) продемонстрировала методика ЭБУС-ТБКБ, когда получение материала обеспечивалось с помощью криозонда. Особо стоит подчеркнуть, что в случае получения репрезентативного морфологического материала, криобиоптат средостения обеспечивал верификацию диагноза в 100% случаев. Полученные нами данные о диагностической роли криобиопсии средостения сопоставимы или превышают значения информативности ЭБУС-ТБКБ, описанные в литературе [18-19, 256].

В структуре верифицированных заболеваний в данной группе преобладали доброкачественные состояния (98%), в первую очередь – саркоидоз (91%). 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 при первичной верификации лимфом не превышало 67%. Полученные в ходе исследования данные об информативности ЭБУС у пациентов данной группы вполне соответствуют или превышают результативность метода, оцененную рядом исследователей [103, 126, 238] в диапазоне 65 – 88%.

Классические варианты бронхобиопсий, являясь альтернативой эндосонографии в диагностике сочетанной adenопатии средостения и легочной диссеминации, продемонстрировали широкий диапазон эффективности – от 33% при выполнении кТИП средостения до 75% для методики ТББЛ и 77% для цитограммы БАЛ. Наибольшую информативность при самом частом диагнозе – саркоидозе ВГЛУ и легких, обеспечивали методики рТИП, БАЛ и ТББЛ (100%, 76,1%, 74,6% соответственно). Репортированная нами информативность методики ТББЛ при саркоидозе коррелирует с диапазоном диагностического выхода данного варианта биопсии, оцененного по данным крупных исследований [98, 112, 193] в пределах 66% – 78%. Диагностический же выход методики трансбронхиальной криобиопсии (ТБКБ) в диагностике генеза диссеминации в легочной паренхиме оказался сопоставимым с результатами классической ТББЛ, и достигал 74% и 75%, соответственно. Вместе с тем, частота морфологической верификации диагноза при ТБКБ оказалась выше, чем для ТББЛ, составив 74% и 65%, соответственно ( $p=0,121$ ).

Полученные нами данные о значимости трансбронхиальной криобиопсии сопоставимы с результатами опубликованных в последние годы исследований [5, 18, 131, 227, 241, 143]. Суммарная же информативность бронхобиопсий в диагностике саркоидоза превысила 91%.

Отмечена важность комбинированного использования бронхобиопсий в диагностике саркоидоза ВГЛУ и легких – 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 же классической игловой биопсии средостения (рТИП) методикой БАЛ позволяло повысить информативность диагностики саркоидоза с 20% до 60%. Максимальная же степень верификации диагноза, равная 87%, была отмечена при использовании трехкомпонентной комбинации БАЛ, ТББЛ и ЭББ, увеличивая диагностический выход относительно моновариантов применения ТББЛ и ЭББ на 17% и 22%, соответственно.

Вместе с тем, в ходе анализа чувствительности различных отсечных значений лимфоцитов в лаважной жидкости было обнаружено, что при высокой чувствительности (88%) выбранного пограничного значения в 40% и выше, была продемонстрирована крайне низкая специфичность теста (9%), с достижением общей точности в 78,5%. Такие результаты ROC-анализа цитограммы БАЛ свидетельствуют о значимых ограничениях применимости предложенной градации в клинической практике у пациентов с саркоидозом ВГЛУ и легких.

При сравнении информативности эндосонографии и классических бронхобиопсий в диагностике сочетанной с легочной диссеминацией adenопатии средостения, в условиях полной сопоставимости анализируемых выборок было обнаружено, 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. 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). Полученные нами результаты не противоречат выводам, сделанным в ряде крупных международных рандомизированных исследований [124, 188, 238], в то же время отличаются от заключения о сопоставимости результатов ЭБУС и ТББЛ, сделанного на основании результатов исследования индийских авторов [141].

Отметим, что частота *морфологической* верификации диагноза при аденопатии средостения в сочетании с легочной диссеминацией при бронхоскопии, была достоверно выше таковой для эндосонографии в целом (69% против 51%, соответственно,  $p<0,05$ ). В то же время, в подгруппе пациентов с применением криобиопсии средостения под контролем ЭБУС была достигнута наивысшая частота верификации диагноза по данным *морфологии*, равная 78%, что еще раз подчеркивает потенциальные преимущества криобиопсии средостения при потребности в морфологической верификации диагноза.

По результатам сравнительной оценки информативности эндосонографии средостения и классических бронхобиопсий в диагностике саркоидоза ВГЛУ и легких, результативность эндосонографии как чреспищеводным доступом (ЭУС-б), так и суммарно оказалась сопоставимой с таковой для общей группы диагностических бронхобиопсий без учета результатов БАЛ ( $p>0,05$  для обеих пар сравнений). В то же время, диагностический выход эндосонографии трансбронхиальным доступом оказался достоверно выше результативности бронхобиопсий без учета результатов БАЛ ( $p=0,022$ ). В то же время, при включении в оценку информативности бронхобиопсий данных о цитограмме БАЛ, значимость результатов бронхоскопии в группе пациентов с саркоидозом ВГЛУ и легких резко возрастила, достигая 92,4%, достоверно превышая результативность как эндосонографии чреспищеводным доступом, так и в целом ( $p<0,05$  для обеих пар сравнений). Полученные нами данные подчеркивают особое место как цитологического, так и микробиологического исследования БАЛ у пациентов данной группы, несмотря на выявленные в ходе анализа чувствительности ограничения применимости уровня лимфоцитов как суррогатного маркера диагностики саркоидоза в данной группе.

Среди 50 пациентов с образованиями средостения, срок течения заболевания до момента верификации диагноза оставлял около полугода. На этапе первичной диагностики с равной частотой (36%) формулировался диагноз образования средостения неясного генеза, либо лимфопролиферативного заболевания. До момента этиологической верификации у 16% пациентов назначалась эмпирическая антибактериальная терапия, без применения кортикостероидов или противотуберкулезных препаратов. У более чем половины пациентов была предпринята изначальная попытка верификации диагноза, в 10% случаев с применением обзорной бронхоскопии без выполнения биопсий. Наиболее частыми вариантами верификации служили эндосонография средостения с пункцией, а также ТББЛ и бронхосмы (по 23% выборки каждый). Отметим, что представленные данные отражают

объективные сложности в установлении диагноза до момента биопсии – по сути, делая его невозможным без получения адекватного цитоморфологического материала, отражая общепризнанную точку зрения в научной литературе [218].

Более двух третей пациентов (70%) анализируемой выборки имели отягощенный коморбидностями фон, в первую очередь – артериальную гипертензию (42%), одновременно с этим значимый онкоанамнез отмечен у 24% пациентов. Доля активных курильщиков среди пациентов с образованиями средостения оказалась весьма значимой, и составила 34%. С точки зрения клинических проявлений, образования средостения сопровождались выраженной симптоматикой, лишь в 16% случаев протекая 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.

Эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии при образованиях средостения (в 57% случаев выполненной из зон бифуркации, а также нижних паратрахельных групп) в целом составила 72%, не показав достоверных различий между вариантами доступа. Вместе с тем, выявлено, что основной вклад в общую результативность биопсий вносит цитологическое исследование пунктата, обеспечивавшего относительный прирост суммарной информативности интервенции от 40% до 82% в зависимости от доступа. С учетом крайней важности получения именно морфического материала для верификации диагноза у пациентов данной группы [117], продемонстрированная в анализируемой выборке информативность ЭБУС по данным морфологии в диапазоне от 40% до 53% нельзя считать высокой, что как нельзя лучше подчеркивает целый ряд объективных ограничений исследуемой методики в данной популяции пациентов.

В структуре верифицированных заболеваний в данной группе преобладали злокачественные состояния (85% выборки), в первую очередь – лимфомы и первично-медиастинальная форма рака легкого (по 32% анализируемой выборки). Использование эндосонографии позволяло с умеренной и высокой (50-80%) эффективностью верифицировать как доброкачественный генез образований средостения, так и

неопластический их генез. Вместе с тем, диагностическое значение эндосонографии в рамках первичной верификации лимфом не превышало 67%, а избежать последующей хирургической верификации диагноза даже при успешной первичной биопсии удалось лишь у 20% пациентов. Продемонстрированные нами показатели информативности ЭБУС-ТИП в диагностике лимфом средостения фактически идентичны полученным в рамках многоцентрового исследования Dhooria S. и соавт. [113], где первичная верификация лимфом по данным Э(Б)УС-ТИП достиглась в 73% случаев, однако корректное типирование лимфомы было достигнуто лишь у 24% пациентов.

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 ТББЛ. 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 было обнаружено, что итоговая эффективность биопсии средостения под контролем эндосонографии оказалась сопоставимой с таковой для классических бронхобиопсий (70% и 60%, соответственно,  $p>0,05$ ). Особо стоит отметить тот факт, что применение жесткой игловой биопсии «пистолетным» типом иглы позволило получать высокообъемный материал высокого качества из первичного очага, позволив обеспечить верификацию лимфомы Ходжкина на первоначальном этапе. Таким образом, по нашему мнению, методика рТИП у пациентов с образованиями средостения может рассматриваться не только как более дешевая альтернатива ЭБУС, но и как средство «первой линии» в диагностике образований средостения в случае, если хирургические методы неприменимы.

Среди 103 пациентов с паратрахеально/парабронхиально расположенными периферическими образованиями легких, длительность патологических изменений от выявления до момента верификации оставляла 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 выполнения биопсий, а в половине случаев была использована методика ТББЛ. Отметим, что верификация крупных, пратрахеально расположенных образований в легочной паренхиме зачастую весьма сложна технически, так как сопряжена с частым перекрытием просвета дренирующего бронха или анатомически сложной для достижения инструментарием локализацией локализацией образования, несмотря на зачастую крупный его размер [90].

Подавляющее большинство пациентов (88%) анализируемой группы имели отягощенный коморбидностями фон, в первую очередь – артериальную гипертензию (76% выборки), при этом значимый онкоанамнез отмечался у каждого пятого пациента. Доля активных курильщиков была весьма высока, и составляла 40%. С точки зрения клинических проявлений, периферические образования легкого лишь в 9% случаев протекали бессимптомно, и преимущественно проявлялись одышкой разной степени выраженности (87%), астенией (82%) и непродуктивным кашлем (81%), при этом значимые обструктивные нарушения по результатам спирометрии выявлялись весьма часто и имели место у 47% пациентов. Сочетанная с периферическим образованием легкого аденопатии 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 референсной 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.

Эффективность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии у пациентов анализируемой группы (в 49% случаев выполненной из зоны бифуркации) в целом составила 82%, не показав достоверных различий между различными вариантами доступа. Наблюдаемая нами информативность ЭБУС в данной группе пациентов соответствует результатам наиболее актуальных исследований [9, 101, 250], оценивших эффективность методики в пределах 84 – 87%.

Выявленная тенденция к несколько большей информативности трансбронхиального доступа в сравнении с 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 пунктов в диагностике образований средостения оказалась сопоставимой для обоих доступов, а также для общей группы пациентов. Таким образом, в том случае, если выполнение биопсии из образования легкого под контролем ЭБУС возможно как трансбронхиально, так и чреспищеводно, можно отдавать предпочтение второму варианту доступа, технически более простому и легко переносимому, в особенности у пациентов с низкими функциональными резервами.

В структуре верифицированных заболеваний в данной группе доминировали злокачественные процессы (93%), в первую очередь – рак легкого (76% выборки). Применение эндосонографии позволяло с высокой (82-86%) эффективностью верифицировать как доброкачественные диагнозы, так и рак легкого. В то же время, диагностическое значение эндосонографии в первичной верификации метастатического поражения легочной паренхимы из опухолей внелегочной локализации не превышало 63%. Отмеченная высокая информативность эндосонографии (100%) в диагностике лимфом обусловлена крайне скудной выборкой, по сути – единичным наблюдением.

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

большой частотой верификации диагноза по результатам цитологического (54,5%) и морфологического (36,4%) исследования биоптатов. Вместе с тем, вследствие небольшого объема выборки с применением методики рЭБУС, выявленные различия не смогли достичь статистической значимости ( $p > 0,05$  для всех пар сравнений). Тем не менее, нельзя не отметить разительное (более чем трехкратное) превосходство общей информативности навигационной бронхоскопии при визуализации патологического очага в ткани легкого по данным рЭБУС (55%), и его отсутствии (17%). Представленные в нашем исследовании данные об информативности радиальной ЭБУС у пациентов с ПОЛ хорошо соотносятся с результативностью методики, описанной в ряде актуальных отечественных и зарубежных исследований, оценивших диапазон информативности биопсий под контролем рЭБУС в пределах 55% – 88% в зависимости от используемого инструмента для биопсии, а также особенностей популяции пациентов [7, 24, 30, 68, 80, 125, 159-160, 165, 222].

При сравнении информативности эндосонографии и бронхобиопсий в диагностике периферических образований легкого, в условиях полной сопоставимости анализируемых выборок было обнаружено, что информативность как ЭБУС-ТИП, так и биопсий под контролем эндосонографии в целом, была достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем у любых вариантов бронхобиопсий, за исключением ЭБКБ, бронхосмыва и кТИП ( $p > 0,05$  для указанных сравнений). Одновременно, показатели диагностической эффективности бронхобиопсий и ЭУС-б-ТИП достоверно между собой не отличались ( $p > 0,05$  для всех пар сравнений). Более высокие показатели информативности ЭБУС-ТИП можно объяснить особенностями локализаций образований в ткани легкого и сочетанной с ними прикорневной adenопатии средостения, когда выполнение классических бронхобиопсий изначально малоинформативно в связи с техническими сложностями и periбронхиальным характером роста опухоли.

Особо стоит подчеркнуть, что диагностическая эффективность эндосонографии у пациентов с образованиями легких достоверно ( $p < 0,05$  для всех пар сравнений) и значимо (в 1,8-2,1 раза) превышала таковую для классических бронхобиопсий как в отношении цитологической и морфологической верификации, так и суммарно.

Интересными оказались результаты оценки возможных факторов, влияющих на информативность эндобронхиальной ультрасонографии. Согласно результатам эксплоративного анализа в общей выборке из 881 пациента, суммарная результативность эндобронхиальной ультрасонографии зависела от ряда клинико-анамнестических факторов.

Так, указание на прием антикоагулянтов в анамнезе, наличие у пациента сочетанного хронического бронхита и бронхиальной астмы сопровождалось достоверным повышением общей информативности эндосонографии. Такая, на первый взгляд, неочевидная взаимосвязь вполне может объясняться тем, что у пациентов с отягощенным респираторным анамнезом возрастает доля неопластических состояний, которые зачастую проще верифицировать. Назначение же пациентам до момента биопсии противотуберкулезной терапии приводило к снижению как общей информативности эндосонографии, так и значимости цитологического исследования пунктатов, что также вполне логично объясняется «смазыванием» воспалительного фона и снижением вероятности верификации диагноза, особенно в случае инфекционного генеза заболевания.

Единственным из симптомов, продемонстрировавшим достоверную взаимосвязь с информативностью эндобронхиальной ультрасонографии в анализируемой выборке, оказалась астения, при наличии которой у пациентов частота верификации диагноза по данным морфологии пунктатов достоверно возрастала с 55% до 76% ( $p=0,043$ ). Такое наблюдение можно объяснить большей частотой выявления данного симптома при неопластических состояниях, при которых информативность ЭБУС как правило выше, чем при доброкачественных заболеваниях [77, 220, 236].

Ни один из измеряемых количественно клинико-анамнестических или функциональных факторов (возраст, показатели спирометрии, индекс курения, выраженность одышки, длительность заболевания) не оказывал достоверного влияния на информативность биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии ( $p>0,05$  для всех пар сравнений).

В результате проведенного анализа данных было обнаружено, что наличие либо отсутствие признаков эмфиземы, а также «сотового легкого» не имели достоверной ассоциации с результативностью эндобронхиальной ультрасонографии. Также не было показано значимых различий в информативности диагностических интервенций между пациентами с предпринятыми ранее попытками верификации, и пациентами без таковой (77,3% и 82%, соответственно,  $p=0,082$ ). Таким образом, сам факт предыдущей попытки верификации диагноза у пациента с помощью ЭБУС не может считаться отягощающим, и требующим повышения степени «агgressивности» эндобронхиальной ультрасонографии, выполняемой повторно.

В то же время, общая информативность эндобронхиальной ультрасонографии была достоверно выше при отсутствии значимой метаболической активности в периферическом образовании легкого в сравнении с подгруппой пациентов с активным накоплением меченой флюородезоксиглюкозы (95% и 72% соответственно,  $p=0,045$ ). Наблюданное нами различие может быть объяснено тем, что среди пациентов с ПЭТ-позитивными ПОЛ была несколько выше доля инфекционных заболеваний, более сложно верифицируемыми, чем неопластические процессы.

Диагностический выход биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии обоими доступами продемонстрировал тенденцию к увеличению по мере возрастания размера целевого очага для биопсии. Тем не менее, статистически достоверное нарастание информативности биопсий под контролем эндобронхиальной ультрасонографии с 54% до 69% было отмечено лишь для морфологического исследования пунктов в стратах размеров ВГЛУ/образований «10-19 мм» и «более 29 мм», соответственно ( $p=0,017$ ). Результаты нашего анализа коррелируют с данными актуальных зарубежных исследований [175, 247], в ходе которых было продемонстрировано отсутствие различий в информативности ЭБУС-ТИП по данным цитологии при разных размерах лимфоузлов средостения, с одновременным снижением информативности методики по данным морфологического исследования пункта, если размер лимфоузла был менее 10 мм. Полученные в ходе анализа результаты также согласуются с выводами исследования Малиховой О. А. и соавт. [33], в рамках которого информативность ЭБУС в подтверждении диагноза НМРЛ при размере лимфоузла от 15 до 30 мм не превышает 46%, и резко возрастает до 78% при размере ВГЛУ выше 30 мм.

По результатам эксплоративного анализа выборки пациентов, условия выполнения эндобронхиальной ультрасонографии оказывали значимое влияние на информативность последней. Так, при выполнении исследования амбулаторно, в условиях седации и/или наркоза, трансбронхиальным доступом, с применением искусственных дыхательных путей результативность эндосонографии достоверно возрастала ( $p<0,05$  для всех пар сравнений). Логичным объяснением такого наблюдения является повышение комфорта процедуры, а также более высокие функциональные резервы пациента, дающие врачу возможность выполнить всю запланированную диагностическую программу.

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 ( $p=0,746$ ). Полученные нами данные коррелируют с результатами мета-анализа Kassirian S. и соавт. [155], в рамках которого иглы крупного диаметра (19G) обеспечивали лучшую информативность в сравнении с иглами стандартного размера (22G) – 94% и 84%, соответственно ( $p<0,05$ ). В то же время, согласно результатам исследований Oezkan F. и соавт. и Wälscher J. и соавт. [190, 240], применение игл «гистологического» типа (по типу Franseen) приводило к получению достоверно большего объема биоптатов.

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 перигилярными областями ( $p<0,05$  для обеих пар сравнений). Возможным объяснением такой взаимосвязи может служить большая техническая сложность выполнения биопсии в указанных выше зонах, а также значимая степень васкуляризации данных областей, в особенности – перигилярно расположенных. 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,  $p<0,05$ ). Полученные нами результаты противоречат данным отечественного исследования Васильева И. В. и соавт. [10], в рамках которого при ретроспективном анализе 235 процедур ЭБУС-ТИП было показано, что выполнение биопсии из двух и более зон средостения ассоциировано с достоверно более высокой информативностью метода – так, при биопсии одной группы ВГЛУ диагностический выход не превышал 65%, в то время как выполнение ЭБУС-ТИП из двух и более групп лимфоузлов приводило к установлению диагноза в 83 – 85% случаев ( $p<0,05$ ). Мы объясняем это тем, что анализируемый нами объем выборки более чем в 3,5 раза превосходит выборку указанного выше исследования, а также тем, что авторы не указывают точного числа серий пункций, выполненных из каждого лимфатического узла до момента смены зоны биопсии, что потенциально может привести к занижению ее информативности.

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. Полученные нами результаты вполне согласуются с актуальными международными рекомендациями, когда оптимальным считается выполнение не менее трех серий пункций из одной группы лимфоузлов средостения [239]. В то же время, оптимальное число серий пункций, равно как и число охватываемых лимфоузлов средостения при выполнении ЭБУС/ЭУС-б с целью диагностики adenопатии средостения, никак не регламентируется.

В ходе анализа данных выявлен ряд эхохарактеристик, характерных для неопластического, доброизмененного и специфического поражения средостения. Характерными для неопластического генеза являлись округлая форма, четкие контуры, гипоэхогенность, отсутствие кальцинации/фиброза, наличие признаков распада, аваскуляризация, наличие капсулного характера кровотока и высокая плотность ( $p<0,05$  для всех указанных параметров). При этом наиболее ярко тенденция к неопластическому генезу изменений проявлялась при наличии округлой формы, каменистой плотности и капсулном характере кровотока по данным допплерографии. Полученные нами данные хорошо коррелируют с результатами ряда зарубежных исследований [78, 86, 135, 170], в рамках которых наибольшую специфичность, равную 93%, в отношении злокачественного характера adenопатии средостения продемонстрировало наличие некротических изменений в структуре лимфоузла. Остальные приведенные выше характеристики также были типичны для неоплазий, однако же, по данным крупного мета-анализа [78] продемонстрировали значительно меньшую специфичность в отношении неопластического генеза изменений: так, специфичность выявления четких контуров лимфоузла составляла лишь 37%, округлой формы – 65%, а гипоэхогенная структура – 82%.

В ходе нашего исследования типичными для саркоидоза являлись следующие эхохарактеристики лимфоузлов: неправильная форма, смазанные контуры, отсутствие признаков некротического поражения, отсутствие капсулного типа кровотока по данным допплерографии, мягкоэластичная консистенция лимфоузла по данным инструментальной пальпации ( $p<0,001$  для всех представленных показателей). Полученные нами результаты

частично совпадают с репортированными в исследованиях Cheng W. C. и соавт., а также Wang L. и соавт. [102, 245] данными, определившими неправильную (конгломератную) форму лифоузлов, септальный тип кровотока и отсутствие некроза как характерные признаки саркоидоза. Вместе с тем, полученные нами результаты относительно характера контуров лимфоузлов при саркоидозе противоречат результатам тех же авторов, которые отнесли их четкость к характерным признакам саркоидоза. Отмеченная в исследовании Imai N. и соавт. [148] высокая ( $> 74\%$ ) частота выявления четких контуров лимфоузлов при саркоидозе также противоречит нашим данным. Наблюданное различие может быть объяснено как различиями в этническом составе пациентов, включенных в исследования, так и неизбежной субъективностью оценки сонографической картины.

В то же время, наиболее типичным эхографическим паттерном для специфического поражения лимфатических узлов средостения являлись неправильная форма с четкими контурами, гетерогенная структура, плотноэластичная консистенция лимфоузла по данным инструментальной пальпации, низкая степень васкуляризации лимфоузла ( $p<0,05$  для всех представленных показателей). Отметим, что несмотря на то, что у 64% пациентов с туберкулезом ВГЛУ отмечались признаки некроза по данным Э(Б)УС, достоверность различий с группой сравнения достигнута не была ( $p=0,062$ ). Полученные нами данные относительно типичных эхопризнаков туберкулезного генеза поражения лимфоузлов частично совпадают с результатами крупных проспективных исследований [78-79, 200], однако в то же время не подтверждают значимую прогностическую роль выявленного некроза в ткани лимфоузла по данным указанных исследований. Наблюдаемые различия, как и в случае с эхопризнаками саркоидоза, могут быть объяснены как разницей в этнической принадлежности популяций, включенных в исследование, так и более высокой частотой назначения противотуберкулезной химиотерапии у пациентов с туберкулезом ВГЛУ до момента верификации диагноза в анализируемой нами выборке.

Нами отмечена достоверная взаимосвязь размеров лимфатического узла по данным эндосонографии с риском его малигнизации. Так, увеличение размеров лимфоузла свыше 30 мм по малой оси по данным Э(Б)УС приводила к достоверному повышению частоты злокачествления. Превышение же размера ВГЛУ по данным Э(Б)УС границы в 40 мм было сопряжено со злокачественным характером поражения в 100% случаев. По результатам анализа данных определено отсечное значение размера ВГЛУ с наилучшим соотношением чувствительности и специфичности для разграничения доброкачественного и

злокачественного поражения лимфоузла, равное 30 мм. При превышении этого порога 33% пациентов имели злокачественное поражение, при этом размер ВГЛУ менее 30 мм был сопряжен с вдвое меньшей (14,5%) вероятностью неопластического поражения средостения ( $p=0,001$ ). Полученные нами данные хорошо коррелируют с результатами целого ряда крупных (в том числе многоцентровых) исследований [128, 197]. В то же время, стоит отметить, что даже после превышания отсечного значения в 30 мм, вероятность неопластического генеза adenопатии в анализируемой нами выборке (с преобладанием доброкачественных процессов) не равна 100%, что еще раз подчеркивает важность комплексной оценки ситуации конкретного пациента.

Таким образом, несмотря на ряд более или менее характерных для того или иного диагноза сонографических характеристик, достоверно предсказать генез adenопатии или образования средостения только на их основании невозможно, и поэтому биопсия патологического очага является по-прежнему обязательной.

В ходе анализа данных, ряд эхохарактеристик лимфоузлов/образований средостения и легкого оказался достоверно ассоциирован с разницей в информативности биопсий под контролем ЭБУС. Достоверно более высокая значимость биопсий достигалась при нечетких контурах патологического очага, его низкой плотности, а также при наличии признаков кальцинации/фиброза и септальном характере кровотока.

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 пунктов 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). Полученные нами данные о роли применения стилета при выполнении биопсии отличаются от результатов двух рандомизированных исследований, в ходе которых не было отмечено разницы в информативности ЭБУС с применением стилета или без такового во время биопсии [169, 210]. Наблюдаемые нами различия могут быть объяснены разницей в объеме анализируемой выборки, который в рамках нашего исследования более чем в шесть раз

превышал объем выборки обоих цитируемых публикаций, вместе взятых, а также характером анализируемой популяции (преимущественно доброкачественные заболевания в нашем исследовании в сравнении со значительно большей долей неопластических заболеваний в цитируемых литературных источниках).

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), что вполне согласуется с результатами двух рандомизированных и одного ретроспективного актуального исследования [97, 181, 228]. 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 в анализируемой нами выборке 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). Полученные нами данные о роли «веерной» (в англоязычной литературе – «fanning») методики дополняют результаты исследования Mizumori Y. и соавт. [180], показавшие повышение объема ткани в случае ее применения. Однако же, именно в ходе нашего исследования получен ответ на вопрос, заданный в то же исследовании [180] о том, трансформируется ли больший объем биоптата в *более высокую* диагностическую значимость процедуры, на который теперь с уверенностью можно дать отрицательный ответ.

Количество движений иглы в «цели» оказалось взаимосвязано с качеством и результативностью получаемых биоптатов, достоверно возрастая 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, возрастая более чем в два раза (с 19% до 44%) при переходе порога в 20 движений иглы ( $p<0,05$  для всех анализируемых пар сравнений). Полученные нами результаты на первый взгляд противоречат оценке, данной в ходе рандомизированного исследования Dhooria S. и соавт. [113], по результатам которого был сделан вывод об отсутствии значимых различий в диагностической результативности 10 и 20 движений иглы. Тем не менее, в ходе нашего исследования проводилась оценка в пересчете на *серию биопсий*, в то время как в ходе цитируемого исследования оценивалась

значимость биопсии в пересчете *на пациента*. Кроме того, в ходе исследования индийских бронхологов анализу подвергнута выборка объемом в 171 пациент, в то время как объем анализируемой выборки в пересчете на пациентов в нашем исследовании превышал сравнимаемый протокол более чем в пять раз. Также отметим, что в ходе анализа данных в нашем исследовании был охвачен весь спектр движений иглы в нескольких стратах, а не в двух фиксированных величинах, как в цитируемом исследовании.

По результатам анализа данных определены оптимальные комбинации технологических параметров биопсий лимфатических узлов средостения под контролем эндобронхиальной ультрасонографии. Так, для цитологических игл наилучшие результаты по данным цитологии достигались при использовании быстрой методики «RiSo» в сочетании с вакуумной аспирации средней величины, без использования стилета, независимо от применения «веерной» методики биопсии. Альтернативным вариантом выступала комбинация вакуумной аспирации (20 мл) и «веерной методики» независимо от применения стилета. Гистологические же варианты игл достигали наилучших результатов по данным цитологии лишь для одной комбинации, а именно умеренной аспирации, варианта движения иглы «RiRo», с предварительным введением в иглу стилета, без применения веерной методики.

Оптимальные результаты морфологической диагностики для цитологических игл обеспечивались при использовании варианта движения иглы «RiSo» в сочетании с вакуумной аспирацией средней и большой величины, с применением «веерной» методики биопсии, без использования стилета. Альтернативной комбинацией выступала комбинация «RiRo» при высоких значениях вакуумной аспирации, с использованием «веера», без применения стилета. Гистологические же варианты игл достигали оптимальной информативности морфологии для большинства (6 из 10) примененных комбинаций параметров биопсий, главными из которых являлись вариант движения иглы «RiRo» в сочетании с вакуумной аспирацией независимо от применения «веерной методики» или стилета.

В том же случае, когда целью для эндобронхиальной ультрасонографии являлось образование средостения и/или легкого, наиболее оптимальным сочетанием параметров биопсий для цитологических игл (по данным цитологии) являлись: движение «RiSo», вакуумная аспирация большой величины, «веер» без использования стилета. Гистологические же варианты игл обеспечивали лучшие результаты по данным цитологии

лишь в одной комбинации: вариант движения иглы «RiRo», высокая степень аспирации, «веер» без применения стилета.

Оптимальная информативность морфологии для цитологических игл достигалась при комбинации движения иглы «RiRo», вакуумной аспирации средней величины, «веера» без применения стилета, а также при «веере» в комбинации со стилетом. Гистологические же варианты игл обеспечивали оптимум информативности морфологии для большинства (4 из 5) из примененных комбинаций «быстрых» методик. Примечательно, что высокая значимость морфологии была достигнута также при использовании «капиллярной» методики аспирации без применения «веера».

Наивысшая частота типирования микобактерий у пациентов с туберкулезом достигались для цитологических игл при использовании сочетания движения иглы «RiSo», вакуумной аспирации средней и большой величины, «веера» без использования стилета. Гистологические же варианты игл обеспечивали наилучшую верификацию возбудителя лишь при одной комбинации, а именно: методики «RiRo» с вакуумной аспирацией средней величины, без применения «веера» и стилета.

Выполненное в ходе данного исследования впервые в мире определение оптимальных комбинаций технологических параметров выполнения биопсий средостения под контролем ЭБУС стало возможным благодаря крайне большому (n=2912) объему накопленных серий пункций с раздельным анализом их цитоморфологической, а также микробиологической результативности. В зарубежной и отечественной научной литературе нами не найдено сопоставимых по объему и дизайну ретро- или проспективных исследований, с которыми можно было бы сравнить результаты настоящего исследования.

Полученные результаты применения эластографического картирования у 128 пациентов свидетельствую о том, что оно позволяет предсказать злокачественный генез adenопатии средостения с приемлемой специфичностью (77%), а исключение высокой плотности цели по данным эластографии (то есть отсутствие III типа паттерна по классификации Izumo) позволяет с вероятностью в 84,5% исключить злокачественный генез изменений. Полученные нами впервые в отечественной практике на значимой выборке пациентов данные коррелируют с результатами крупного мета-анализа исследований по оценке соноэластографии в рамках ЭБУС, с общим объемом выборки в 1600 пациентов [172], оценившего кумулятивную чувствительность и информативность соноэластографии при патологии средостения в 90% и 79%, соответственно. Вместе с тем, согласно

результатам нашего исследования, 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. Таким образом, в ходе исследования впервые подтверждено влияние паттерна эластографии на результативность биопсии под контролем ЭБУС, что позволяет в случае высокой плотности «цели» рекомендовать прибегать к более «агрессивной» тактике выполнения ЭБУС-ТИП с большим, чем обычно, числом серий пункций.

Выполненная в ходе настоящего исследования впервые в мире оценка возможности применения ультразвукового контрастного усиления в ходе эндобронхиальной ультрасонографии позволяет 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%) контрастного усиления в отношении детекции злокачественного генеза изменений, свидетельствующие о высоком потенциале применения ультразвукового контрастного усиления при эндобронхиальной ультрасонографии в клинической практике.

В рамках исследования впервые в отечественной практике выполнен полноценный фармакоэкономический анализ значимости ЭБУС с применением метода «затраты-эффективность» с построением «деревьев решений», оценкой прямых и непрямых медицинских, а также немедицинских затрат при разных стратегиях верификации диагноза. По результатам проведенного анализа можно заключить, что при всех наблюдаемых вариантах поражения средостения, в рамках первичной верификации, хирургические методы сопряжены с самыми высокими затратами – как прямыми, так и непрямыми, уступая по соотношению «затраты-эффективность» не только методике эндобронхиальной ультрасонографии, но и различным комбинациям классических бронхобиопсий. Вместе с тем, при выполнении любых методик биопсий (хирургических, классических бронхобиопсий или эндосонографии) в стационарных условиях значения индекса СЕР

резко увеличивались, отражая возрастание как прямых, так и непрямых затрат, связанных с госпитализацией, потерями ВВП и выплатами в связи с временной нетрудоспособностью пациентов.

Особо стоит отметить тот факт, что 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.

Среди пациентов с периферическими образованиями легких даже на амбулаторном этапе наихудшие экономические результаты показало использование навигационной бронхоскопии с методикой «ручного просчета» дренирующего бронха, на 8% превосходя по затратам даже хирургический метод верификации. В случае же выполнения верификации диагноза в стационарных условиях, наилучшую экономическую эффективность обеспечивала методика конвексной эндобронхиальной ультрасонографии, в 1,48-1,89 раза превосходя методику навигационной бронхоскопии независимо от варианта навигации.

На основании всех приведенных выше результатов исследования, нами был сформулирован ряд диагностических алгоритмов при различной патологии средостения и легких. Независимо от рентгенологического синдрома, ключевое значение для определения стратегии диагностики имеет изначальная оценка вероятности наличия у пациента той или иной группы заболеваний – лимфомы при adenопатиях и образованиях средостения, фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких при сочетании adenопатии и легочной диссеминации, либо злокачественного поражения при периферических образованиях легких. Именно на этом этапе клиницист и бронхолог должны сделать выбор между быстрой, агрессивной и весьма дорогостоящей верификацией диагноза, и наоборот – менее агрессивной, но и более длительной стратегией диагностики.

Вторым по значимости фактором, определяющим степень эффективности и агрессивности диагностики, является доступность методики эндобронхиальной ультрасонографии, а также опыт оператора. Подчеркнем, что предложенные нами «древа решений» не только не исключают классические бронхобиопсии в диагностике разнообразной бронхолегочной патологии, но и наоборот, в некоторых ситуациях отдают им предпочтение перед высокотехнологичными способами верификации диагноза.

## ВЫВОДЫ

1. Пациенты с изолированной либо сочетанной с легочной диссеминацией adenопатией 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 adenопатией средостения, 2% - с сочетанием adenопатии и легочной диссеминации, 24% - образований средостения и 19% пациентов с образованиями легких.

2. Причиной изолированной или сочетанной с легочной диссеминацией adenопатии 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 adenопатией 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 adenопатией средостения, образованиях средостения, а также образованиях легких парабронхиальной или парамедиастинальной локализации (87%, 70% и 84% информативности, соответственно).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с adenопатией 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 adenопатии средостения рекомендуется отдавать предпочтение эндобронхиальной ультрасонографии (ЭБУС) с приоритетной пункцией бифуркационной группы лимфоузлов, выполняемой любым доступом. Альтернативой может являться бронхоскопия с комплексом бронхиобиопсий, 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 adenопатии 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 эндосякопическая трансбронхиальная 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 поднокозная 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 *четырех* при выявлении высокой плотности цели по данным сонозластографии. 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АМ – альвеолярные макрофаги жидкости БАЛ

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

ВАТС – видеоассистированная торакоскопия

ВБ (VBN) – виртуальная бронхоскопия

ВБС – видеобронхоскопия

ВВП – валовой внутренний продукт

ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы

ГП – гиперсенситивный пневмонит

ДЛзд – диффузионная способность легких

ДЛзд/АО – показатель удельной диффузии

ДНГ – диссеминация неясного генеза

жБАЛ – жидкость бронхоальвеолярного лаважа

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ЗНО – злокачественное новообразование

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких

ИК – индекс курения

ИЛФ – идиопатический легочный фиброз

ИМТ – индекс массы тела

ИРК – индивидуальная регистрационная карта

КТ – компьютерная томография

КТВР – компьютерная томография высокого разрешения

кТИП – классическая тонкоигольная пункция

ЛАП – изолированная лимфаденопатия средостения

ЛВДБ – левый верхнедолевой бронх

ЛГБ – левый главный бронх

ЛНДБ – левый нижнедолевой бронх

Лф – лимфоциты жидкости БАЛ

- MMRC – Модифицированная шкала Британского совета по проведению научных исследований в области медицины
- МБТ – микобактерия туберкулеза
- МНН – международное непатентованное наименование
- МРЛ – мелоклеточный рак легкого
- МРТ – магниторезонансная томография
- НДКТ – низкодозовая компьютерная томография
- НК – недостаточность кровообращения
- НМРЛ – немелоклеточный рак легкого
- Нф – нейтрофилы жидкости БАЛ
- ОГК – органы грудной клетки
- ОПЗ – отрицательное предсказательное значение
- ОФВ<sub>1</sub> - объем форсированного выдоха за 1 секунду
- ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ% - отношение объема форсированного выдоха за 1 секунду к жизненной емкости легких
- ПВДБ – правый верхнедолевой бронх
- ППЗ – положительное предсказательное значение
- ПОЛ – периферическое образование легкого
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- РКТ – рентгеновская компьютерная томография
- РМЖ – рак молочной железы
- pH – концентрация ионов водорода
- рТИП – ригидная толстоигольная пункция
- рЭБУС - радиальная эндобронхиальная ультрасонография легкого
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- ТББЛ – трансбронхиальная биопсия легкого
- ТБКБ – трансбронхиальная криобиопсия
- ТТИБ (TTNA) – трансторакальная игловая биопсия
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
- ЦДК – цветовое допплеровское картирование
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- Э(Б)УС – эндобронхиальная ультрасонография разными доступами

ЭББ – эндобронхиальная биопсия

ЭБКБ – эндобронхиальная криобиопсия

ЭБУС – эндобронхиальная ультрасонография

ЭБУС-ТБКБ – криобиопсия средостения под контролем ЭБУС

ЭБУС-ТИП – тонкоигольная пункция под контролем ЭБУС

Эо – эозинофилы жидкости БАЛ

ЭУС-б - эндобронхиальная ультрасонография чреспищеводным доступом

ЭУС-б-ТИП – тонкоигольная пункция под контролем ЭУС-б

BAI-MAC – режим коррекции яркости с поддержанием контрастности изображения

СЕА – анализ «затраты – эффективность»

CER – коэффициент «затраты – эффективность»

CEUS – ультразвуковое контрастное усиление

CHE – режим ультразвукового контрастного усиления

DICOM – медицинский отраслевой стандарт создания, хранения, передачи и визуализации цифровых медицинских изображений и документов

FICE – режим спектрального цветового выделения

G – размерность иглы в системе Gauge

HD/UHD – высокая/расширенная четкость

LCI – режим визуализации с усилением связанных цветов

M – среднее арифметическое

MI – механический индекс

r – коэффициент корреляции

RiRo - быстрые движения иглы с частотой  $> 2$  Гц

RiSo - быстрое, поступательное движение иглы вперед, сопряженное с медленным возвратным движением иглы

RDI – режим дихроматического изображения

ROC – кривая отношения чувствительности и специфичности теста

SD – стандартная четкость изображения

SiSo - медленные движения иглы с частотой  $< 2$  Гц

SUV – стандартизированный уровень накопления

TXI – режим улучшения цветности и текстуры ткани

WLI – обычный режим эндоскопического изображения

$\sigma$  – среднеквадратичное отклонение

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Аблицов, Ю. А. Периферические образования легких. Дифференциированная диагностика и хирургическое лечение: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27 / Аблицов Юрий Алексеевич; [Место защиты: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Московская медицинская академия"]. – Москва, 2004. – 188 с.
2. Антипова, А. В. Диагностика экзогенных альвеолитов различной природы (клинико-инструментальное исследование): автореферат дис. канд. мед. наук: 14.01.25 // Антипова Анжелика Владимировна; [Место защиты: Государственное учреждение «ЦНИИ туберкулеза РАМН»]. – Москва, 2010.
3. Белокуров, М. А. Проблема дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания (обзор литературы) / М. А. Белокуров, Н. Ю. Басанцова, Ю. С. Зинченко [и др.] // Медицинский альянс. – 2018. – № 3. – С. 16-24.
4. Белоусов, Д. Ю. Фармакоэкономика: зачем, где и как проводить фармакоэкономические исследования? / Д. Ю. Белоусов, А. Ю. Куликов, А. С. Колбин [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2010. – Т. 3, № 2. – С. 19-21.
5. Беляев, Г. С. Эффективность трансбронхиальной криобиопсии легкого в сравнении с трансбронхиальной щипцевой биопсией в диагностике диссеминированных заболеваний легких / Г. С. Беляев, И. В. Васильев, И. С. Маменко [и др.] // Медицинский альянс. – 2022. – Т. 10, № 2. – С. 40-49.
6. Бородулина, Е.А., Пушкин С.Ю., Яковлева Е.В., Люкшин Д.В., Поваляев Е.И. Характеристика пациентов с впервые выявленным саркоидозом на этапе применения инвазивных методов диагностики. / Е.А. Бородулина, С.Ю. Пушкин, Е.В. Яковлева [и др.] // Пульмонология. – 2024 – Т. 34, №5. – С. 478-486.
7. Вакурова, Е. С. Эффективность эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике периферических новообразований легких / Е. С. Вакурова, М. И. Давыдов, Г. В. Унгиадзе [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2016. – Т. 26, №4. – С. 52-56.
8. Василашко, В. И. Современные возможности дифференциальной диагностики периферического рака легкого / В. И. Василашко, Ю. А. Аблицов, А. Ю. Аблицов [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 10-14.

9. Васильев, И. В. Десятилетний опыт применения трансбронхиальной эндосонографии в одном центре / И. В. Васильев, И. А. Зайцев, Г. Г. Кудряшов [и др.] // Инновационная медицина Кубани. – 2021. – Т. 22, № 2. – С. 6-13.
10. Васильев, И. В. Влияние технологических параметров выполнения трансбронхиальной аспирационной биопсии лимфатических узлов средостения под контролем эндосонографии на ее чувствительность в диагностике лимфаденопатии средостения / И. В. Васильев, И. А. Зайцев, П. К. Яблонский // Эндоскопическая хирургия. – 2021. – Т. 27, № 3. – С. 12-17.
11. Визель, А.А. Результаты анализа регистра пациентов с саркоидозом Республики Татарстан. / А. А. Визель, С. Н. Авдеев, И. Ю. Визель [и др.] // Пульмонология. – 2024. Т. 34, №4. – С. 487-497.
12. Герасин, В. А. Чрезбронхиальная биопсия легких в диагностике саркоидоза органов дыхания / В. А. Герасин, В. И. Молодцова, И. В. Двораковская [и др.] // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80, № 4. – С. 43-46.
13. Герасин, В. А., Паламарчук Г. Ф., Черменский Ю. В. Диагностическая ценность бронхологических исследований при диссеминированных процессах легких. // Тер.архив. – 1983 - Т. LV, №4. - С. 87-90.
14. Герасин, В. А. Чрезбронхиальная биопсия паренхимы легких. / В. А. Герасин, Г. Ф. Паламарчук, И. И. Дворковская // Пробл. туб. – 1987. – № 9. – С. 30-32.
15. Гомболевский, В. А. Организация и эффективность скрининга злокачественных новообразований легких методом низкодозной компьютерной томографии / В. А. Гомболевский, А. А. Барчук, А. Ш. Лайпан [и др.] // Радиология - практика. – 2018. – Т. 67, № 1. – С. 28-36.
16. Гомболевский, В. А. Основные достижения низкодозной компьютерной томографии в скрининге рака легкого / В. А. Гомболевский, В. Ю. Чернина, И. А. Блохин [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 61-70.
17. Гринберг, Л. М. Эволюция диагностической тактики при эпителиоидноклеточных гранулематозах лёгких и внутригрудных лимфатических узлов / Л. М. Гринберг, И. Я. Мотус, Т. Н. Казак [и др.] // Материалы юбилейной сессии. 80-летие Центрального НИИ туберкулёза РАМН. 75 лет со дня рождения академика РАМН А.Г. Хоменко, Москва, 19–20 декабря 2001 года (Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза). – М.: Медицина и жизнь. - 2001. – С. 48-49.

18. Данилевская, О. В. Криотехнологии в эндоскопической диагностике и лечении заболеваний дыхательных путей. Что нужно, чтобы начать? / О. В. Данилевская, А. В. Аверьянов, А. Л. Черняев [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2021. – Т. 27, № 6. – С. 23-29.
19. Данилевская, О. В. Трансбронхиальная криобиопсия лимфоузлов и новообразований средостения: pilotное исследование / О. В. Данилевская, Е. Н. Черникова, Ю. С. Есаков [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2023. – № 11. – С. 16-24.
20. Демьяненко, Н. Г. Сложный случай дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулёза лёгких и некротизирующего саркоидного грануломатоза / Н. Г. Демьяненко, Л. Н. Лепеха // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – Т. 90, № 1. – С. 053-056.
21. Деревянко, А. В. Диагностические возможности бронхологических исследований при саркоидозе: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.00.43, 14.00.27 / Деревянко Алексей Валерьевич; [Место защиты: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет»]. – Санкт-Петербург, 2008.
22. Диссеминированные заболевания легких. Научно-практическое издание / А. Л. Акопов, О. П. Баранова, А. Н. Богданов [и др.]; под редакцией М. М. Ильковича. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 480 с. – (Библиотека врача-специалиста. Пульмонология. Фтизиатрия). – ISBN 978-5-9704-1334-0.
23. Евгущенко, Г.В. Цитограмма бронхоальвеолярного смыча при некоторых диссеминированных процессах в легких и их корреляция с цитоморфологической картиной биоптатов / Г. В. Евгущенко, Е. Д. Тимашева, Н. Ф. Сидорова // Пробл. туб. - 1992. – № 1-2. - С. 37-39.
24. Королев, В. Н. Эндобронхиальная ультрасонография в диагностике периферических новообразований легких / В. Н. Королев, А. В. Важенин, А. Ю. Кинзерский [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2012. – № 2. – С. 24-27.
25. Королев, В. Н. Эндобронхиальная ультрасонография средостения и бронхо-легочной системы / В. Н. Королев, М. С. Бурдюков, И. Ю. Суровцев [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2016. – № 2. – С. 14-25.
26. Королев, В. Н. Эндосонография легких и средостения в онкологии: особенности верификации диагноза / В. Н. Королев, Д. В. Гоголева, Е. В. Малахова [и др.] // Фарматека. – 2016. – № 17. – С. 66-70.
27. Котляров, П. М. Виртуальная бронхоскопия в диагностике рака легкого и его распространенности, мониторинге послеоперационных изменений / П. М. Котляров, З. С.

- Темирханов, К. Е. Флеров [и др.] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2013. – № 13-4. – С. 3.
28. Крюков, В. Л. Метод внутрилегочной биопсии в диагностике саркоидоза. / В. Л. Крюков, В. П. Филиппов, Тимашева Е. Д. [и др.] // Советская медицина. – 1981. - №9. – С. 97-99.
29. Крюков, В. Л. Дифференциальная диагностика диссеминированных форм туберкулеза и других заболеваний легких методом трансбронхиальной внутрилегочной щипцовой биопсии (клинико-бронхологическое исследование): автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Крюков Владимир Львович; [Место защиты: Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза МЗ СССР]. – Москва, 1983. – 14 с.
30. Кулаев, К. И. Применение эндоскопических ультразвуковых зондов для морфологической диагностики периферических новообразований лёгких / К. И. Кулаев, А. В. Важенин, Г. В. Сычугов [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 4(148). – С. 42-45.
31. Куликов, А. Ю. Методология моделирования в фармакоэкономике / А. Ю. Куликов, Т. Т. Нгуен, А. В. Тихомирова // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 8-17.
32. Лагкуева, И.Д. Диагностика и дифференциальная диагностика очаговых образований легких. / И. Д. Лагкуева, Н. В. Черниченко, П. М. Котляров [и др.] // Пульмонология. – 2024 – Т.34, №4. – С. 533-543.
33. Малихова, О. А. Значимость эндоскопической ультразвуковой трансбронхиальной пункции в диагностике рака легкого / О. А. Малихова, Л. В. Черкес, Р. С. Савосин // Поволжский онкологический вестник. – 2019. – Т. 10, № 4(41). – С. 34-38.
34. Макарьянц, Н. Н. Диагностика и лечение экзогенного аллергического альвеолита: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.25 / Макарьянц Наталья Николаевна [Место защиты: Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза] – Москва, 2013. – 235 с.
35. Макарьянц, Н. Н. Клинико-рентгенологические особенности различных вариантов экзогенного аллергического альвеолита / Н. Н. Макарьянц, Р. Б. Амансаедов, Л. Н. Лепеха [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2019. – Т. 100, № 3. – С. 136-144.
36. Молодцова, В.П. Эндобронхиальная биопсия в диагностике саркоидоза легких / В. П. Молодцова, И. В. Двораковская, О. П. Баранова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2006. - № 4. – С. 28.

37. Морозов, С. П. Московский скрининг: скрининг рака легкого с помощью низкодозовой компьютерной томографии / С. П. Морозов, Е. С. Кузьмина, Н. Н. Ветшева [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2019. – Т. 27, № 5. – С. 630-636.
38. Морозов, С. П. Результаты первого года скрининга рака легкого с помощью низкодозной компьютерной томографии в Москве / С. П. Морозов, В. А. Гомболовский, А. В. Владзимирский [и др.] // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 2. – С. 224-233.
39. Мотус, И. Я. Медиастиноскопия. Пятьдесят лет / И. Я. Мотус // Фтизиатрия и пульмонология. – 2012. – № 1(4). – С. 20-27.
40. Мотус, И. Я. Мининвазивные видеосопровождаемые вмешательства в торакальной хирургии / И. Я. Мотус, Д. Н. Голубев, А. В. Неретин // Уральский медицинский журнал. – 2007. – № 10. – С. 59-63.
41. Мотус, И. Я. Хирургическая диагностика диффузных поражений легких и внутригрудных лимфаденопатий. Состояние вопроса / И. Я. Мотус, А. В. Баженов, Н. В. Раевская [и др.] // РМЖ. – 2017. – Т. 25, № 3. – С. 214-217.
42. Мурзин, Я. Ю. Роль трансторакальной пункции в дифференциальной диагностике очаговых образований легких / Я. Ю. Мурзин, Н. В. Черниченко, Н. Ю. Яровая [и др.] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2012. – № 12-3. – С. 2.
43. Мурзин, Я. Ю. Современные аспекты инвазивной диагностики очаговых образований легких: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13, 14.01.12 / Мурзин Ярослав Юрьевич [Место защиты: Российский научный центр рентгенорадиологии]. – Москва, 2012. – 27 с.
44. Нурмагамбетова, С. С. Эндобронхиальные методы исследования в дифференциальной диагностике саркодоза и туберкулеза органов дыхания (клинико-бронхологическое исследование): автореферат. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Нурмагамбетова Сауле Садыковна [Место защиты: Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза МЗ СССР]. – Москва, 1981. – 24 с.
45. Основы внутренней медицины: В 2 томах / Г. Н. Авакян, О. В. Аверков, Э. Х. Анаев [и др.]. Том 2. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва : Издательство "Медицинское информационное агентство", 2020. – 724 с. – ISBN 978-5-907098-36-7.
46. Павлов, А. Ю. Малоинвазивные вмешательства у больных с очаговыми образованиями лёгких малого диаметра: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Павлов Алексей Юрьевич [Место защиты: Первый московский государственный медицинский университет]. – Москва, 2010. – 25 с.

47. Павлюк, К. С. Эндобронхиальная ультрасонография с современной цитологической диагностикой внутригрудных поражений / К. С. Павлюк, Е. Н. Славнова, М. Г. Леонов [и др.] // Инновационная медицина Кубани. – 2023. – Т. 8, № 1. – С. 12-20.
48. Плаксин, С. А. Современные тенденции диагностики и лечения периферических доброкачественных опухолей легких / С. А. Плаксин, Л. П. Котельникова // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2021. – Т. 180, № 6. – С. 12-18.
49. Подольский, В. В. Вклад работы кабинетов эндоультрасонографии в морфологическую верификацию лимфаденопатии средостения / В. В. Подольский, Е. А. Каменева, Е. А. Подольская [и др.] // Медицинский альянс. – 2021. – Т. 9, № 4. – С. 82-86.
50. Порханов, В. А. Возможности медиастиноскопии - малоинвазивной диагностической и лечебной операции / В. А. Порханов, И. С. Поляков // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2003. – Т. 14, № 1. – С. 48-49.
51. Раевская, Н. В. Информативность хирургических методов биопсии легкого в диагностике диффузных заболеваний легких / Н. В. Раевская, И. Я. Мотус, Е. В. Сабадаш [и др.] // Фтизиатрия и пульмонология. – 2015. – № 2(10). – С. 137-148.
52. Респираторная медицина: руководство в 4 т. / под ред. А. Г. Чучалина. – 3-е изд., доп. и перераб. – Москва : ПульмоМедиа, 2024. – Т. 1. – 668 с.
53. Рукавичников, В. М. Диагностика периферического рака легкого / В. М. Рукавичников, Ф. Ф. Мамедов, С. П. Григорьева [и др.] // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2007. – № 11. – С. 21-25.
54. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 6. – С. 806-833.
55. Сехниаидзе, Д. Д. Эндобронхиальная ультрасонография с трансбронхиальной аспирационной тонкоигольной биопсией лимфатических узлов средостения / Д. Д. Сехниаидзе, В. Г. Петров, Е. Н. Десятov [и др.] // Онкохирургия. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 26-29.
56. Сидорова, Н. Ф. Значение повторных цитологических и иммунологических исследований бронхоальвеолярных смывов при саркоидозе органов дыхания: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.00.43 / Сидорова Надежда Федоровна; [Место защиты: Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза]. – Москва, 1992. – 24 с.
57. Скороход, А. А. Эндобронхиальная ультрасонография с аспирационной биопсией лимфоузлов средостения и видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия в выявлении «скрытого» N2-N3 метастазирования у больных немелкоклеточным раком легкого

- / А. А. Скороход, А. Р. Козак, И. В. Васильев [и др.] // Медицинский альянс. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 43-53.
58. Трофименко, И. Н. Ошибки диагностики интерстициальных заболеваний легких по данным регистра в Иркутске. / И. Н. Трофименко, М. С. Нашатырева, Б. А. Черняк // Пульмонология. – 2024. – Т.34, №4. – С. 498-505.
59. Тюрин, И. Е. Словарь терминов в торакальной визуализации. / И. Е. Тюрин, С. Н. Авдеев, П. В. Гаврилов П.В. [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2023. - 104(5) – С. 292-332.
60. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода спирометрии / Под.ред. А.Г. Чучалина // Пульмонология. – 2014. - №6. С. 11-24с.
61. Филиппов, В. П. Бронхологические исследования в дифференциальной диагностике туберкулеза. – М.: Медицина, 1979.
62. Филиппов, В. П. О технике и диагностической ценности трансбронхиальной биопсии лимфатических узлов средостения / В. П. Филиппов, В. В. Борисов, Е. Д. Тимашева // Проблемы туберкулеза. – 1972. – Т. 50, №1. С. 80-81.
63. Филиппов, В. П. Бронхологическая диагностика саркоидоза / В. П. Филиппов, А. Г. Хоменко // Саркоидоз. Москва: Медицина, 1982.
64. Чесалина, Я. О. Сравнительная эффективность виртуальной бронхоскопии и радиальной эндосонографии в диагностике периферических образований легких - результаты рандомизированного исследования / Я. О. Чесалина // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2021. – № S1. – С. 88.
65. Шабалина, И. Ю. Бронхоскопические биопсии с навигацией радиальной эндобронхиальной ультрасонографией в диагностике туберкулеза и микобактериоза у пациентов с периферическими образованиями легких / И. Ю. Шабалина, А. С. Зайцева, А. И. Попова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 25-34.
66. Шабалина, И. Ю. Значение компьютерно-томографического исследования при выполнении навигационных бронхобиопсий в дифференциальной диагностике периферических образований легких / И. Ю. Шабалина, Я. О. Чесалина, Р. В. Тарасов [и др.] // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2023. – № 2. – С. 52-66.
67. Шабалина, И. Ю. Оценка предикторов эффективности бронхоскопических биопсий с навигацией эндобронхиальными ультразвуковыми мини-зондами при периферических

образованиях легких разной этиологии / И. Ю. Шабалина, Я. О. Чесалина, Е. Е. Ларионова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 2. – С. 24-32.

68. Шабалина, И. Ю. Эффективность применения эндосонографических и эндоскопических методов в диагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза легких: дис. ... д-ра мед. наук: 3.1.29, 3.1.26 / Шабалина Ирина Юрьевна; [Место защиты: Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза]. – Москва, 2023. – 297 с.

69. Шмелев, Е.И. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких неопухолевой природы / Е. И. Шмелев // Рус. мед. журн. – Т.9, №21. – 2001 – С. 919-922.

70. Ягудина, Р. И. Использование конечных и суррогатных точек в фармакоэкономических исследованиях / Р. И. Ягудина, В. А. Чибилиев // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2010. – Т. 3, № 2. – С. 12-18.

71. Ягудина, Р. И. Методология анализа "затраты -эффективность" при проведении фармакоэкономических исследований / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, И. А. Метелкин // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2012. – Т. 5, № 4. – С. 3-8.

72. Валовой внутренний продукт: Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/VVP\\_god\\_s\\_1995-2023.xlsx](https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/VVP_god_s_1995-2023.xlsx)

73. Среднемесячная номинальная начисленная заработка работников по полному кругу организаций по субъектам Российской Федерации с 2013 года (по месяцам), рублей: Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/tab2-zpl\\_07-2024.xlsx](https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/tab2-zpl_07-2024.xlsx)

74. Численность и состав рабочей силы в возрасте 15 лет и старше: Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/trud\\_1\\_15-S.xlsx](https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/trud_1_15-S.xlsx)

75. Aberle, D.R. National lung screening trial. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening / D.R. Aberle, A.M. Adams, C.D. Berg [et al] // N. Engl. J. Med. – 2011. -Vol. 365. - P. 395-409.

76. Adams, T.N. Utility of Bronchoalveolar Lavage and Transbronchial Biopsy in Patients with Interstitial Lung Disease / T.N. Adams, K. Batra, L. Silhan [et al.] // Lung. – 2020. – Vol. 198(5). – P. 803-810.

77. Agarwal, R. Efficacy and safety of convex probe EBUS-TBNA in sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis / R. Agarwal, A. Srinivasan, A.N. Aggarwal [et al.] // *Respir Med.* – 2012. – Vol. 106(6). – P. 883-92.
78. Agrawal, S. Diagnostic utility of endobronchial ultrasound (EBUS) features in differentiating malignant and benign lymph nodes - A systematic review and meta-analysis / S. Agarwal, A.D. Goel, N. Gupta [et al.] // *Respir Med.* – 2020. – Vol. 171:106097.
79. Agrawal, S.P. Diagnostic utility of endobronchial ultrasound features in differentiating malignant and benign lymph nodes /S.P. Agrawal, P. Ish, A. D. Goel [et al.] // *Monaldi Arch Chest Dis.* – 2018. – Vol. 88 (2) – P. 928.
80. Ali, M.S. Radial endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: A systematic review and meta-analysis / M. S. Ali, W. Trick, B.I. MBA [et al.] // *Respirology.* – 2017. – Vol. 22(3). – P. 443-453.
81. Aljehani, Y. Efficacy of Mediastinoscopy in Patients With Isolated Mediastinal Lymphadenopathy / Y. Aljehani, Y. Elghoneimy, Z. Alghamdi [et al.] // *Med Arch.* – 2023. – Vol. 77(6). – P. 477-481.
82. Andersen, H.A. Transbronchoscopic lung biopsy in diffuse pulmonary disease / H. A. Andersen, R.S. Fontana, E.G. Harrison Jr // *Dis Chest.* – 1965. – Vol. 48. – P. 187-92.
83. Andersen, H. A. Transbronchoscopic lung biopsy for diffuse pulmonary diseases. Results in 939 patients / H. A. Adnersen // *Chest.* – 1978. Vol. 73(5 Suppl). – P. 734-6.
84. Ang, S.Y. Economic analysis of endobronchial ultrasound (EBUS) as a tool in the diagnosis and staging of lung cancer in Singapore / S.Y. Ang, R.W. Tan, M.S. Koh [et al.] // *Int J Technol Assess Health Care.* – 2010. – Vol. 26(2). – P. 170-4.
85. Armstrong, J.R. Endoscopic findings in sarcoidosis. Characteristics and correlations with radiographic staging and bronchial mucosal biopsy yield / J.R. Armstrong, J.R. Radke, P.A. Kvale [et al.] // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 1981. – Vol. 90(4 Pt 1). – P. 339-43.
86. Ayub, I.I. Identification of specific EBUS sonographic characteristics for predicting benign mediastinal lymph nodes / I.I. Ayub, A. Mohan, K. Madan [et al.] // *I Clin Respir J.* – 2018. – Vol. 12(2). – P. 681-690.
87. Bai, Z. Application value of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of peripheral pulmonary focal lesions /Z. Bai, T. Liu, W. Liu [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2022. – Vol. 101(29). – e29605.

88. Barnett, J.L. Combination of BAL and Computed Tomography Differentiates Progressive and Non-progressive Fibrotic Lung Diseases / J.L. Barnett, T.M. Maher, J.K. Quint [et al.] / *Am J Respir Crit Care Med.* – 2023. – Vol. 208(9). – P. 975-982.
89. Belperio, J.A. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Sarcoidosis: A Review / J. A. Belperio, F. Shaikh, F.G. Abtin [et al.] // *JAMA*. – 2022. – Vol. 327(9). – P. 856-867.
90. Bhatti, H.A. Diagnostic yield of EBUS-TBNA for the evaluation of centrally located peribronchial pulmonary lesions / H. A. Bhatti, A. Bajwa, J. A. Bhatti [et al.] // *J Bronchology Interv Pulmonol.* – 2013. – Vol. 20(2). – P. 107-12.
91. Bilaçeroğlu, S. Comparison of rigid and flexible transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma / S. Bilaçeroğlu, U. Cağıtariotaciota, O. Günel [et al.] // *Respiration*. – 1998. – Vol. 65. – P. 441-9.
92. Brusasco, V. ATS/ERS Task Force. Standardisation of Lung Function Testing / V. Brusasco, R. Crapo, G. Viegi // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 968.
93. Buxbaum, J. Qualitative and Quantitative Contrast-enhanced Endoscopic Ultrasound Improves Evaluation of Focal Pancreatic Lesions / J. Buxbaum, C. Ko, N. Varghese [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – Vol. 18(4). – P. 917-925.e4.
94. Carlens, E. Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum / E. Carlens // *Dis Chest.* – 1959. – Vol. 36. – P. 343-52.
95. Cetinkaya, E. Value of real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration / E. Cetinkaya, G. Gunluoglu, A. Ozgul [et al.] // *Ann Thorac Med.* – 2011. – Vol. 6(2). – P. 77-81.
96. Cetinkaya, E. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of intrathoracic lymphadenopathy / E. Cetinkaya, P. Yildiz, F. Kadakal [et al.] // *Respiration.* 2002. – Vol. 69(4). – P. 335-8.
97. Chami, H.A. Randomized Cross-over Trial of Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration With or Without Suction in Suspected Malignant Lymphadenopathy / H.A. Chami, R. Abu Khuzam, M. Makki [et al.] // *J Bronchology Interv Pulmonol.* – 2022. – Vol. 29(2). – P. 131-139.
98. Chami, H.A. Transbronchial Biopsy and Cryobiopsy in the Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis among Patients with Interstitial Lung Disease / H.A. Chami, J. Diaz-Mendoza, A. Chua [et al.] // *Ann Am Thorac Soc.* – 2021. – Vol. 18(1). – P. 148-161.
99. Chapman, J.T. Bronchoscopy in sarcoidosis: diagnostic and therapeutic interventions / J.T. Chapman, A.C. Mehta // *Curr Opin Pulm Med.* – 2003. – Vol. 9(5). – P. 402-7.
100. Chechani, V. Bronchoscopic diagnosis of solitary pulmonary nodules and lung masses in the absence of endobronchial abnormality / V. Chechani // *Chest.* – 1996. – Vol. 109(3). – P. 620-5.

101. Chen, C. Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration Increases the Yield of Transbronchial Lung Biopsy for the Evaluation of Peribronchial Lesions / C. Chen, C.Y. Mu, M.Q. Su [et al.] // Chin Med J (Engl). – 2017. – Vol. 130(1). – P. 11-14.
102. Cheng, W.C. Identification of Specific Endobronchial Ultrasound Features to Differentiate Sarcoidosis From Other Causes of Lymphadenopathy / W.C. Cheng, M.F. Shen, B.R. Wu [et al.] // J Ultrasound Med. – 2021. – Vol. 40(1). – P. 49-58.
103. Cho, R. The role for endobronchial biopsy in the era of endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis: a single center experience / R. Cho, V. Pandey, J. Wong // Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. – 2024. – Vol. 41(2) : e2024029.
104. Chouaid, C. Clinical efficacy and cost-effectiveness of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for preoperative staging of non-small-cell lung cancer: Results of a French prospective multicenter trial (EVIEPEB) / C. Chouaid, M. Salaün, V. Gounant [et al.] // PLoS One. - 2019. – Vol. 14(1) : e0208992.
105. Crombag, L.M.M. EBUS versus EUS-B for diagnosing sarcoidosis: The International Sarcoidosis Assessment (ISA) randomized clinical trial / L.M.M. Crombag, K. Mooij-Kalverda, A. Szlubowski [et al.] // Respirology. – 2022. – Vol. 27(2). – P. 152-160.
106. Crouser, E.D. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline / E.D. Crouser, L.A. Maier, K.C. Wilson [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2020. – Vol. 201(8). – P. e26-e51.
107. Cruickshank, A. Evaluation of the solitary pulmonary nodule / SA. Cruickshank, G. Stieler, F. Ameer // Intern Med J. – 2019. – Vol. 49(3). – P. 306-315.
108. Dasgupta, A. Transbronchial needle aspiration. An underused diagnostic technique / A. Dasgupta, A.C. Mehta // Clin Chest Med. – 1999. – Vol. 20(1). – P. 39-51.
109. Dayan, G. Endosonography-Guided Biopsy as a First Test in the Diagnosis of Lymphoma / G. Dayan, S. Soder, A. Godin [et al.] // Semin Thorac Cardiovasc Surg. – 2022. – Vol. 34(3). – P. 1102-1109.
110. de Ruiter, J.C. The optimal treatment for patients with stage I non-small cell lung cancer: minimally invasive lobectomy versus stereotactic ablative radiotherapy - a nationwide cohort study / J.C. de Ruiter, V. van der Noort, J.N.A. van Diessen [et al.] // Lung Cancer. – 2024. – Vol. 191 : 107792.
111. Demirkol, B. The role of endobronchial ultrasonography elastography in the diagnosis of hilar and mediastinal lymph nodes / B. Demirkol, E. Tanrıverdi, Ş. Gül [et al.] // Turk J Med Sci. – 2023. – Vol. 53(3). – P. 712-720.

112. Descombes, E. Transbronchial lung biopsy: an analysis of 530 cases with reference to the number of samples / E. Descombes, D. Gardiol D, P. Leuenberger // Monaldi Arch Chest Dis. – 1997. – Vol. 52(4). – P. 324-9.
113. Dhooria, S. A Multicenter Study on the Utility of EBUS-TBNA and EUS-B-FNA in the Diagnosis of Mediastinal Lymphoma / S. Dhooria, R.M. Mehta, K. Madan [et al.] // J Bronchology Interv Pulmonol. – 2019. – Vol. 26(3). – P. 199-209.
114. Dhooria, S. A Randomized Trial Evaluating the Effect of 10 versus 20 Revolutions Inside the Lymph Node on the Diagnostic Yield of EBUS-TBNA in Subjects with Sarcoidosis / S. Dhooria, I.S. Sehgal, N. Gupta [et al.] // Respiration. – 2018. – Vol. 96(5). – P. 464-471.
115. Dhooria, S. Diagnostic Yield and Safety of the 19-Gauge versus 22-Gauge Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration Needle in Subjects with Sarcoidosis (GUESS) / S. Dhooria, I.S. Sehgal, K.T. Prasad [et al.] // Respiration. – 2024. – Vol. 103(6). – P. 336-343.
116. DiBardino, D.M. Transthoracic needle biopsy of the lung / D. M. DiBardino, L.B. Yarmus, R.W. Semaan // J Thorac Dis. – 2015. – Vol. 7(Suppl 4). – P. S304-16.
117. Dietrich, C.F. Controversies in endobronchial ultrasound / C.F. Dietrich, A. Bugalho, S. Carrara [et al.] // Endosc Ultrasound. – 2024. – Vol. 13(1). – P. 6-15.
118. Diken, Ö.E. Electromagnetic navigation-guided TBNA vs conventional TBNA in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy / Ö.E. Diken, D. Karnak, A. Çiledağ [et al.] // Clin Respir J. – 2015. – Vol. 9(2). – P. 214-20.
119. Drent, M. Comparison of methods to diagnose sarcoidosis / M. Drent, R.P. Baughman // JAMA. – 2013. – Vol. 310(15). – P. 1624-5.
120. Drent, M. Bronchoalveolar lavage in sarcoidosis / M. Drent, K. Mansour, C. Linssen // Semin Respir Crit Care Med. – 2007. – Vol. 28(5). – P. 486-95.
121. Dudea, S.M. Ultrasound elastography in thyroid disease / S.M. Dudea, C. Botar-Jid // Med Ultrason. – 2015. – Vol. 17(1). – P. 74-96.
122. Dunne, E.G. Mediastinal Staging in Non-Small-Cell Lung Cancer: Saying Goodbye to Mediastinoscopy / E.G. Dunne, C.N. Fick, D.R. Jones // J Clin Oncol. – 2023. – Vol. 41(22). – P. 3785-3790.
123. Du Rand, I.A. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE / I.A. Du Rand, J. Blaikley, R. Booton [et al.] // Thorax – 2013. – Vol. 68. – P. i1-i44.

124. Dziedzic, D.A. The role of EBUS-TBNA and standard bronchoscopic modalities in the diagnosis of sarcoidosis / D.A. Dziedzic, A. Peryt, T. Orlowski T // Clin Respir J. – 2017. – Vol. 11(1). – P. 58-63.
125. Eberhardt, R. Ultrasound-guided transbronchial biopsy of solitary pulmonary nodules less than 20 mm / R. Eberhardt, A. Ernst, F.J. Herth // Eur Respir J. – 2009. – Vol. 34(6). – P. 1284-7.
126. Erer, O.F. Diagnostic yield of EBUS-TBNA for lymphoma and review of the literature / O.F. Erer, S. Erol, C. Anar [et al.] // Endosc Ultrasound. – 2017. – Vol. 6(5). – P. 317-322.
127. Evison, M. A study of patients with isolated mediastinal and hilar lymphadenopathy undergoing EBUS-TBNA / M. Evison, P.A. Crosbie, J. Morris [et al.] // BMJ Open Respir Res. – 2014. – Vol. 1(1) : e000040.
128. Faria, N. PET-CT  $SUV_{max}$  and Endobronchial Ultrasound Features for Prediction of Malignancy: A Prospective Study / N. Faria, C. Lacerda, J. Lopez [et al.] // Clin Lung Cancer. – 2023. – Vol. 24(8). – P. 753-760.
129. Fibla, J.J. Video-assisted thoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a prospective, multi-center study in 224 patients / J.J. Fibla, L. Molins, A. Blanco [et al.] // Arch Bronconeumol. – 2012. – Vol. 48(3). – P. 81-5.
130. Fior, D. Virtual Guidance of Percutaneous Transthoracic Needle Biopsy with C-Arm Cone-Beam CT: Diagnostic Accuracy, Risk Factors and Effective Radiation Dose / D. Fior, F. Vacirca, D. Leni [et al.] // Cardiovasc Interv Radiol. – 2019. – Vol. 42(5). – P. 712-719.
131. Freund, O. Transbronchial Cryobiopsy Is Superior to Forceps Biopsy for Diagnosing both Fibrotic and Non-Fibrotic Interstitial Lung Diseases / O. Freund, O. Wand, S. Schneer [et al.] // Respiration. – 2023. – Vol. 102(9). – P. 852-860.
132. Friedel, H. Die Katheterbiopsie des Peripheren Lungenherdes / H. Friedel. // Tuberc. Bibliothek - Vol. 99 - Barth Verlag. – Leipzig. - 1961.
133. Fritscher-Ravens, A. Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer / A. Fritscher-Ravens, N. Soehendra, L. Schirrow [et al.] // Chest. – 2000. – Vol. 117(2). – P. 339-45.
134. Fritscher-Ravens, A. Diagnosing sarcoidosis using endosonography-guided fine-needle aspiration / A. Fritscher-Ravens, P.V. Sriram, T. Topalidis [et al.] // Chest. – 2000. – Vol. 118(4). – P. 928-35.
135. Fujiwara, T. The utility of sonographic features during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lymph node staging in patients with lung cancer: a standard

endobronchial ultrasound image classification system / T. Fujiwara, K. Yasufuku, T. Nakajima [et al.] // Chest. – 2010. – Vol. 138(3). – P. 641-7.

136. Galli, J.A, Pneumothorax After Transbronchial Biopsy in Pulmonary Fibrosis: Lessons from the Multicenter COMET Trial / J.A. Galli, N.L. Panetta, N. Gaeckle [et al.] // Lung. – 2017. – Vol. 195(5). – P. 537-543.

137. Galluccio, G. Role of Transbronchial Needle Core Biopsy in the Diagnosis of Mediastinal Diseases: Experience With an Innovative Endoscopic Technique Using a Rigid Tru-Cut Needle / G. Galuccio, M. Palazzolo, P. Battistoni [et al.] // J Bronchology Interv Pulmonol. – 2018. – Vol. 25(3). – P. 239-244.

138. Garra, B.S. Elastography of breast lesions: initial clinical results / B.S. Garra, E.I. Cespedes, J. Ophir [et al.] // Radiology. – 1997. – Vol. 202(1). – P. 79-86.

139. Gheorghiu, M.I. Contrast-enhanced guided endoscopic ultrasound procedures / M.I. Gheorghiu, A. Seicean, C. Pojoga [et al.] // World J Gastroenterol. – 2024. – Vol. 30(17). – P. 2311-2320.

140. Göktalay, T. The Role of Endobronchial Biopsy in the Diagnosis of Pulmonary Sarcoidosis / T. Göktalay, P. Çelik, A.Ö. Alpaydın [et al.] // Turk Thorac J. – 2016. – Vol. 17(1). – P. 22-27.

141. Gupta, D. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration vs conventional transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis / D. Gupta, D.S. Dadhwal, R. Agarwal [et al.] // Chest. – 2014. – Vol. 146(3). – P. 547-556.

142. Han, Q. Diagnostic yield and postoperative mortality associated with surgical lung biopsy for evaluation of interstitial lung diseases: A systematic review and meta-analysis / Q. Han, Q. Luo, J.X. Xie [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2015. - Vol 149(5). – P. 1394-401.e1.

143. Häntscher, M. Diagnostic Yield of Transbronchial Lung Cryobiopsy Compared to Transbronchial Forceps Biopsy in Patients with Sarcoidosis in a Prospective, Randomized, Multicentre Cross-Over Trial / M. Häntscher, R. Eberhardt, C. Petermann [et al.] // J Clin Med. – 2021. – Vol. 10(23). – P. 5686.

144. Hata, Y. Pulmonary hamartoma diagnosed by convex probe endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) / Y. Hata, K. Isobe, S. Sasamoto [et al.] // Intern Med. – 2010. – Vol. 49(12). – P. 1171-3.

145. Hetzel, J. Transbronchial Cryobiopsies for the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Expert Statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a Call for Standardization of the Procedure / J. Hetzel, F. Maldonado, C. Ravaglia [et al.] // Respiration. – 2018. – Vol. 95(3). – P. 188-200.

146. Horeweg, N. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening / N. Horeweg, J. van Rosmalen, M.A. Heuvelmans [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15(12). – P. 1332-1341.
147. Hürter, T. Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results / T. Hürter, P. Hanrath // *Thorax.* – 1992. – Vol. 47(7). – P. 565-7.
148. Imai, N. Echoic features of lymph nodes with sarcoidosis determined by endobronchial ultrasound / N. Imai, K. Imaizumi, M. Ando [et al.] // *Intern Med.* – 2013. – Vol. 52(13). – P. 1473-8.
149. Ishii, H. Limited role of auxiliary endobronchial biopsy in the diagnosis of Japanese patients with sarcoidosis / H. Ishii, S. Otani, A. Iwata [et al.] // *Tohoku J Exp Med.* – 2011. – Vol. 223(2). – P. 119-23.
150. Iyer, H. Mediastinal lymphadenopathy: a practical approach / H. Iyer, A. Anand, P.B. Sryma [et al.] // *Expert Rev Respir Med.* – 2021. – Vol. 15(10). – P. 1317-1334.
151. Izumo, T. Endobronchial ultrasound elastography in the diagnosis of mediastinal and hilar lymph nodes / T. Izumo, S. Sasada, C. Chavez [et al.] // *Jpn J Clin Oncol.* – 2014. – Vol. 44(10). – P. 956-62.
152. Janssen, J. Zum klinischen Stellenwert der endosonographisch gesteuerten transösophagealen Feinnadelpunktion von Mediastinalprozessen [Clinical value of endoscopic ultrasound-guided transesophageal fine needle puncture of mediastinal lesions] / J. Janssen, W. Johanns, W. Luis [et al.] // *Dtsch Med Wochenschr.* – 1998. – Vol. 123(47). – P. 1402-9.
153. Jernlås, B. Diagnostic yield and efficacy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal lymphadenopathy / B. Jernlås, H. Nyberger, L. Ek [et al.] // *S. Clin. Respir. J.* – 2012. – Vol. 6(2). – P. 88-95.
154. Kanamori, A. Usefulness of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography in the differentiation between malignant and benign lymphadenopathy / A. Kanamori, Y. Hirooka, A. Itoh [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101(1). – P. 45-51.
155. Kassirian, S. Effect of Needle Size on Diagnosis of Sarcoidosis with Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration: Systematic Review and Meta-Analysis / S. Kassirian, S.N. Hinton, A. Iansavitchene // *Ann Am Thorac Soc.* – 2022. – Vol. 19(2). – P. 279-290.
156. Kawada, N. Elastography for the pancreas: Current status and future perspective / N. Kawada, S. Tanaka // *World J Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22(14). – P. 3712-24.
157. Kennedy, M.P. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of lymphoma / M.P. Kennedy, C.A. Jimenez, J.F. Bruzzi // *Thorax.* – 2008. – Vol. 63(4). – P. 360-5.

158. Khan, T. Diagnosis and management of peripheral lung nodule / T. Khan, Y. Usman, T. Abdo, [et al.] // Ann Transl Med. – 2019. – Vol. 7(15). – P. 348.
159. Kho, S.S. Feasibility of manual bronchial branch reading technique in navigating conventional rEBUS bronchoscopy in the evaluation of peripheral pulmonary lesion / S.S. Kho, L.E. Nyanti, C.S. Chai [et al.] // Clin Respir J. – 2021. – Vol. 15(6). – P. 595-603.
160. Kho, S.S. Performance of radial endobronchial ultrasound for peripheral pulmonary lesions without automation technology in tuberculous endemic region: real-world experience in a single institution over 6 years/ S.S. Kho, S.H. Tan. C.S. Chai [et al.] // J Thorac Dis. – 2023. – Vol. 15(11). P. 6072-6083.
161. Kim, B.K. Factors associated with increased diagnostic yield of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: an observational single center study / B.K. Kim, H. Choi, C.Y. Kim // J Thorac Dis. – 2024. – Vol. 16(1). – P. 439-449.
162. Kitano, M. Endoscopic ultrasound: contrast enhancement / M. Kitano, H. Sakamoto, M. Kudo // Gastrointest Endosc Clin N Am. – 2012. – Vol. 22(2). – P. 349-58, xi.
163. Krasnik, M. Preliminary experience with a new method of endoscopic transbronchial real time ultrasound guided biopsy for diagnosis of mediastinal and hilar lesions / M Krasnik, P. Vilman, S.S. Larsen [et al.] // Thorax. – 2003. – Vol. 58(12). - P. 1083-6.
164. Lai, R.S. Diagnostic value of transbronchial lung biopsy under fluoroscopic guidance in solitary pulmonary nodule in an endemic area of tuberculosis / R.S. Lai, S.S. Lee, Y.M. Ting [et al.] // Respir Med. – 1996. – Vol. 90(3). – P. 139-43.
165. Lee, J. Diagnostic yield of radial probe endobronchial ultrasonography-guided transbronchial biopsy without fluoroscopy in peripheral pulmonary lesions: A systematic review and meta-analysis / J. Lee, J.U. Song // Thorac Cancer. – 2023. – Vol. 14(2). – P. 195-205.
166. Lee, P.J. Can Contrast-Enhanced Endoscopic Ultrasound Replace Tissue Acquisition for Pancreatic Lesions? / P.J. Lee, G.I. Papachristou // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2020. – Vol. 18(4). – P. 787-788.
167. Lee, T.H. EUS elastography: advances in diagnostic EUS of the pancreas / T.H. Lee, S.W. Cha, Y.D. Cho // Korean J Radiol. – 2012. – Vol. 13 (Suppl 1). P. S12-6.
168. Li, Q. Role of Contrast-Enhanced Ultrasound in Pulmonary Lesions: 5-Year Experience at a Single Center / Q. Li, F. Nie, D. Yang [et al.] // Ultrasound Med Biol. – 2022. – Vol. 48(2). – P. 257-264.

169. Lin, X. Randomized controlled trial to evaluate the utility of suction and inner-stylet of EBUS-TBNA for mediastinal and hilar lymphadenopathy / X. Lin, M. Ye, Y. Li [et al.] // BMC Pulm Med. – 2018. – Vol. 18(1). – P. 192.
170. Ling, B. A Nomogram to Predict Benign/Malignant Mediastinal Lymph Nodes Based on EBUS Sonographic Features / W. Xie, Y. Zhong, T. Feng [et al.] // Int J Clin Pract. – 2024. – doi: 10.1155/2024/3711123
171. Madan, K. Conventional Transbronchial Needle Aspiration Versus Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration, With or Without Rapid On-Site Evaluation, for the Diagnosis of Sarcoidosis: A Randomized Controlled Trial / K. Madan, A. Dhungana, A. Mohan [et al.] // J Bronchology Interv Pulmonol. – 2017. – Vol. 24(1). – P. 48-58.
172. Madan, K. Utility of Elastography for Differentiating Malignant and Benign Lymph Nodes During EBUS-TBNA: A Systematic Review and Meta-analysis / K. Madan, M. Madan, H. Iyer [et al.] / J Bronchology Interv Pulmonol. – 2022. – Vol. 29(1). – P. 18-33.
173. Madan, M. The diagnostic utility of ultrasound elastography to differentiate tuberculosis and sarcoidosis during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) / M. Madan, S. Mittal, P. Tiwari [et al.] // Lung India. – 2022. – Vol. 39(6). – P. 532-536.
174. Maldonado, F. Transbronchial Cryobiopsy for the Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: CHEST Guideline and Expert Panel Report / F. Maldonado, S.K. Danoff, A.U. Wells [et al.] // Chest. – 2020. – Vol. 157(4). – P. 1030-1042.
175. Marchand, C. Relationship between endobronchial ultrasound-guided (EBUS)-transbronchial needle aspiration utility and computed tomography staging, node size at EBUS, and positron emission tomography scan node standard uptake values: A retrospective analysis / C. Marchand, A.R.L. Medford // Thorac Cancer. – 2017. – Vol. 8(4). – P. 285-290.
176. McGrath, S. Imaging Microbubbles With Contrast-Enhanced Endobronchial Ultrasound / S. McGrath, Y.J. Shen, M. Aragaki [et al.] // Ultrasound Med Biol. – 2024. – Vol. 50(1). – P. 28-38.
177. McManus, T.E. Isolated mediastinal adenopathy: the case for mediastinoscopy / T.E. McManus, D.A. Haydock, P.M. Alison // Ulster Med J. – 2008. – Vol. (2). – P. 97-101.
178. Meyer, K.C. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. / K.C. Meyer, G. Raghu, R.P. Baughman [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2012. – Vol. 185(9). – P. 1004-14.
179. Miwa, K. Mediastinal malignant lymphoma difficult to diagnose: a patient report / K. Miwa, H. Nakamura, Y. Kubouchi [et al.] // Yonago Acta Med. – 2011. – Vol. 54(4). – P. 83-6.

180. Mizumori, Y. Comparison of the harvest volume between maneuvers of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration including the "cross-fanning technique" / Y. Mizumori, Y. Seri, K. Hirano [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2023. – Vol. 102(9). – P. e33105.
181. Mohan, A. A randomized comparison of sample adequacy and diagnostic yield of various suction pressures in EBUS-TBNA / A. Mohan, H. Iyer, K. Madan [et al.] // Adv Respir Med. – 2021. – Vol. 89(3). – P. 268-276.
182. Mondoni, M. Bronchoscopy in sarcoidosis: union is strength / M. Mondoni, D. Radovanovic, V. Valenti [et al.] // Minerva Med. – 2015. – Vol. 106(2 Suppl 2). – P. 1-7.
183. Morales, C.F. Flexible transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis / C.F. Morales, A.J. Patefield, P.J. Strollo [et al.] // Chest. – 1994. – Vol. 106(3). – P. 709-11.
184. Mordant, P. Tumeurs nerveuses du médiastin de l'adulte [Neurogenic tumors of the mediastinum in adults] / P. Mordant, F. Le Pimpec-Barthes, M. Riquet // Rev Pneumol Clin. – 2010. – Vol. 66(1). – P. 81-94.
185. Nakajima, T. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of intrapulmonary lesions / T. Nakajima, K. Yasufuku, T. Fujiwara [et al.] // J Thorac Oncol. – 2008. – Vol. 3(9). – P. 985-8.
186. Nakajima, T. The role of EBUS-TBNA for the diagnosis of sarcoidosis--comparisons with other bronchoscopic diagnostic modalities / T Nakajima, K. Yasufuku, K. Kurosu [et al.] // Respir Med. – 2009. – Vol. 103(12). – P. 1796-800.
187. Nalladaru, Z.M. The role of mediastinoscopy for diagnosis of isolated mediastinal lymphadenopathy / Z.M. Nalladaru, A. Wessels // Indian J Surg. – 2011. – Vol. 73(4). – P. 284-6.
188. Navani, N. Combination of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with standard bronchoscopic techniques for the diagnosis of stage I and stage II pulmonary sarcoidosis / N. Navani, H.L. Booth, G. Kocjan [et al.] // Respirology. – 2011. – Vol. 16(3). – P. 467-72.
189. Nawa, T. A population-based cohort study to evaluate the effectiveness of lung cancer screening using low-dose CT in Hitachi city, Japan / T. Nawa, K. Fuku, T. Nakayama [et al.] // Japanese J. Clin. Oncol. – 2018. – Vol. 49(2). – P. 130-6.
190. Oezkan, F. Crown-Cut Endobronchial Ultrasound Guided Transbronchial Aspiration Needle: First Real-World Experiences / F. Oezkan, W.Y. Byun, C. Loeffler [et al.] // J Clin Med. – 2021. – Vol. 11(1). – P. 163.
191. Oki, M. Prospective study of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes versus transbronchial lung biopsy of lung tissue for diagnosis of sarcoidosis / M. Oki, H. Saka, C. Kitagawa [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2012. – Vol. 143(6). – P. 1324-9.

192. Oki, M. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration is useful for diagnosing sarcoidosis / M. Oki, H. Saka, C. Kitagawa [et al.] // *Respirology*. – 2007. – Vol. 12(6). – P. 863-8.
193. Oliveira, C.C. Evaluation of the use of transbronchial biopsy in patients with clinical suspicion of interstitial lung disease / C.C. Oliveira, A.T. Fabro, S.M. Ribeiro [et al.] // *J Bras Pneumol.* – 2011. Vol. 37(2). – P. 168-75.
194. Ophir, J. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues / J. Ophir, I. Céspedes, H. Ponnekanti [et al.] // *Ultrason Imaging*. – 1991. – Vol. 13(2). – P. 111-34.
195. Pajares, V. Transbronchial biopsy results according to diffuse interstitial lung disease classification. Cryobiopsy versus forceps: MULTICRIO study / V. Pajares, M. Núñez-Delgado, G. Bonet [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15(9). – P. e0239114.
196. Pastorino, U. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy / U. Pastorino, M. Silva, S. Sestini [et al.] // *Ann. Oncol.* - 2019. – Vol 30(10). – P. 1672.
197. Pattnaik, M. Endobronchial ultrasound sonographic characteristics of mediastinal lymph node in the evaluation of lung cancer / M. Pattnaik, J.K. Patra, O.K. Jha // *Monaldi Arch Chest Dis.* – 2023. – Vol. 94(2). – doi: 10.4081/monaldi.2023.2662
198. Pauli, G. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis / G. Pauli, A. Pelletier, C. Bohner [et al.] // *Chest*. – 1984. – Vol. 85(4). – P. 482-4.
199. Plit, M. Diagnostic utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with transbronchial and endobronchial biopsy for suspected sarcoidosis / M. Plit, R. Pearson, A. Havryk [et al.] // *Intern Med J.* – 2012. – Vol. 42(4). – P. 434-8.
200. Prasad, K.T. Endosonographic characteristics of mediastinal lymph nodes for predicting malignancy in high tuberculosis burden settings: a study of 774 subjects / K.T. Prasad, V. Muthu, I.S. Sehgal [et al.] // *Expert Rev Respir Med.* – 2022. – Vol. 16(9). – P. 1011-1015.
201. Raghu, G. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline / G. Raghu, M. Remy-Jardin, L. Richeldi [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2022. – Vol. 205(9). – P. e18-e47.
202. Raghu, G. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline / G. Raghu, M. Remy-Jardin, C.J. Ryerson [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2020. – Vol. 202(3). – P. e36-e69.

203. Rodrigues, I. Diagnostic yield and safety of transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy in interstitial lung diseases: a systematic review and meta-analysis / I. Rodrigues, R. Estêvão Gomes, L.M. Coutinho [et al.] // Eur Respir Rev. – 2022. – Vol. 31(166). – P. 210-280.
204. Romatowski, N.P.J. Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration With a 19-Gauge Needle vs 21- and 22-Gauge Needles for Mediastinal Lymphadenopathy / N.P.J. Romatowski, A.M. Gillson, D. Stollery [et al.] // Chest. – 2022. – Vol. 162(3). – P. 712-720.
205. Rozman, A. Endobronchial ultrasound elastography strain ratio for mediastinal lymph node diagnosis / A. Rozman, M.M. Malovrh, K. Adamic [et al.] // Radiol Oncol. – 2015. – Vol. 49(4). – P. 334-40.
206. Sakairi, Y. A solitary metastatic lung tumor from thyroid papillary carcinoma diagnosed by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA): report of a case / Y. Sakairi, K. Yasufuku, A. Iyoda [et al.] // Surg Today. – 2008. – Vol 38(1). – P. 46-8.
207. Sandrin, L. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis / L. Sandrin, B. Fourquet, J.M. Hasquenoph [et al.] // Ultrasound Med Biol – 2003. – Vol. 29. – P. 1705-1713.
208. Sanz-Santos, J. Confirmatory Mediastinoscopy after Negative Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration for Mediastinal Staging of Lung Cancer: Systematic Review and Meta-analysis / J. Sanz-Santos, P. Almagro, K. Malik [et al.] // Ann Am Thorac Soc. – 2022. – Vol. 19(9). – P. 1581-1590.
209. Schiepatti, E. La punción mediastinal a través de la carina traqueal [Mediastinal puncture thru the tracheal carina] / E. Schiepatti // Rev Asoc Med Argent. – 1949. – Vol. 63(663-664). – P. 497-9.
210. Scholten, E.L. Stylet Use Does Not Improve Diagnostic Outcomes in Endobronchial Ultrasonographic Transbronchial Needle Aspiration: A Randomized Clinical Trial / E.L. Scholten, R. Semaan, P. Illei [et al.] // Chest. – 2017. – Vol. 151(3). – P. 636-642.
211. Sheth, J.S. Utility of Transbronchial vs Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Suspected Fibrotic Interstitial Lung Disease / J.S. Sheth, J.A. Belperio, M.C. Fishbein [et al.] // Chest. – 2017. – Vol. 151(2). – P. 389-399.
212. Shorr, A.F. Endobronchial biopsy for sarcoidosis: a prospective study / A.F. Shorr, K.G. Torrington, O.W. Hnatiuk // Chest. – 2001. – Vol. 120(1). – P. 109-14.
213. Steinfort, D.P. Radial probe EBUS versus CT-guided needle biopsy for evaluation of peripheral pulmonary lesions: an economic analysis / D.P. Steinfort, D. Liew, L.B. Irving LB // Eur Respir J. – 2013. – Vol. 41(3). – P. 539-47.

214. Stjernberg, N. Flexible fiberoptic bronchoscopy in sarcoidosis / N. Stjernberg, H. Björnstad-Pettersen, H. Truedsson // *Acta Med Scand.* – 1980. – Vol. 208(5). – P. 397-9.
215. Sugimoto, H. A video-assisted thoracoscopic biopsy for T-cell lymphoblastic lymphoma / H. Sugimoto, K. Kawaguchi, M. Hisano [et al.] // *BMJ Case Rep.* – 2021. – Vol. 14(11). – P. e246215.
216. Sun, J. Role of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of bronchogenic carcinoma: Experience of a single institution in China / J. Sun, J. Zhang, H. Zhao [et al.] // *Thorac Cancer.* – 2010. – Vol. 1(1). – P. 28-34.
217. Szlubowski, A. Przezoskrzelowa biopsja wezłów chłonnych śródpiersia i wnek płuca pod kontrolą ultrasonografii wewnatrzoskrzelowej w czasie rzeczywistym w diagnostyce raka płuca i sarcoidozy [Ultrasound guided transbronchial needle aspiration as a diagnostic tool for lung cancer and sarcoidosis] / A. Szlubowski, J. Kuzdzał, J. Pankowski J [et al.] // *Pneumonol Alergol Pol.* – 2008. – Vol. 76(4). – P. 229-36.
218. Taka, M. Diagnostic approach for mediastinal masses with radiopathological correlation / M. Taka, S. Kobayashi, K. Mizutomi [et al.] // *Eur J Radiol.* – 2023. – Vol. 162. – doi: 10.1016/j.ejrad.2023.110767
219. Takashima, Y. Endobronchial ultrasound with a guide sheath during bronchoscopy for peripheral pulmonary lesions / Y. Takashima, M. Oki // *Expert Rev Respir Med.* – 2023. – Vol. 17(10). – P. 929-936.
220. Tankel, J. Canadian Consensus Recommendations for the Management of Operable Stage II/III Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of a Modified Delphi Process / J. Tankel, J. Spicer, Q. Chu [et al.] // *Curr Oncol.* – 2023. – Vol. 30(12). – P. 10363-10384.
221. Thillai, M. Sarcoidosis in the UK: insights from British Thoracic Society registry data / M. Thillai, W. Chang, N. Chaudhuri [et al.] // *BMJ Open Respir Res.* – 2019. – Vol. 6(1). – P. e000357.
222. Tian, S. Radial endobronchial ultrasound - guided bronchoscopy for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: A systematic review and meta-analysis of prospective trials / S. Tian, X. Li, J. Liu [et al.] // *Heliyon.* – 2024. – Vol. 10(8). – P. e29446.
223. Trisolini, R. Is it time for conventional TBNA to die? / R. Trisolini, S. Gasparini // *J Bronchology Interv Pulmonol.* – 2013. – Vol. 20(4). – P. 368-9.
224. Trisolini, R. Transbronchial needle aspiration improves the diagnostic yield of bronchoscopy in sarcoidosis / R. Trisolini, L. Lazzari Agli, A. Cancellieri [et al.] // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* – 2004. – Vol. 21(2). – P. 147-51.

225. Trisolini, R. Transbronchial needle aspiration in sarcoidosis: yield and predictors of a positive aspirate / R. Trisolini, C. Tinelli, A. Cancellieri [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2008. – Vol. 135(4). – P. 837-42.
226. Trosini-Désert, V. Bronchial endoscopic ultrasound elastography: preliminary feasibility data / V. Trosini-Désert, F. Jeny, L. Taillade [et al.] // *Eur Respir J.* – 2013. – Vol. 41(2). – P. 477-9.
227. Troy, L.K. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study / L.K. Troy, C. Grainge, T.J. Corte [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8(2). – P. 171-181.
228. Tsaknis, G. Utilization of High-pressure Suction for EBUS-TBNA Sampling in Suspected Lung Cancer / G. Tsaknis, M. Naeem, S. Rathinam [et al.] // *J Bronchology Interv Pulmonol.* – 2022. – Vol. 29(2). – P. 115-124.
229. Tsuboi, E. Transbronchial biopsy smear for diagnosis of peripheral pulmonary carcinomas / E. Tsuboi, S. Ikeda, M. Tajima [et al.] // *Cancer.* – 1967. – Vol. 20(5). – P. 687-98.
230. Tyan, C.C. Performance of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for the Diagnosis of Isolated Mediastinal and Hilar Lymphadenopathy / C.C. Tyan, T. Machuca, K. Czarnecka [et al.] // *Respiration.* – 2017. – Vol. 94(5). – P. 457-464.
231. Tzilas, V. Diagnostic Utility of Bronchoalveolar Lavage Lymphocytosis in Patients with Interstitial Lung Diseases / V. Tzilas, A. Digalaki, E. Bouros [et al.] // *Respiration.* – 2023. – Vol. 102(11). – P. 944-947.
232. Udelson, B.V. Perioperative morbidity and 3-year survival in non-intubated thoracoscopic surgery: a propensity matched analysis / B.V. Udelson, A. Jang, A. Muniappan [et al.] // *J Thorac Dis.* – 2024. – Vol. 16(2). – P. 1180-1190.
233. Velu, P.P. Isolated mediastinal lymphadenopathy - performance of EBUS-TBNA in clinical practice / P.P. Velu, P.A. Reid, W.A. Wallace [et al.] // *J R Coll Physicians Edinb.* – 2017. – Vol. 47(1). – P. 52-56.
234. Verdial, F.C. Safety and Costs of Endobronchial Ultrasound-Guided Nodal Aspiration and Mediastinoscopy / F.C. Verdial, K.S. Berfield, D.E. Wood [et al.] // *Chest.* – 2020. – Vol. 157(3). – P. 686-693.
235. Vilman, P. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) / P. Vilman, P.F. Clementsen, S. Colella [et al.] // *Endoscopy.* – 2015. – Vol. 47(6). – P. 545-59.

236. Vilmann, P. The complete "medical" mediastinoscopy (EUS-FNA + EBUS-TBNA) / P. Vilmann, R. Puri // *Minerva Med.* – 2007. – Vol. 98(4). – P. 331-8.
237. Vollmer, I. Contrast-Enhanced Lung Ultrasound: A New Horizon / I. Vollmer, B. Domènec-Ximenes, M. Sánchez // *Arch Bronconeumol (Engl Ed.)*. – 2021. – Vol. 57(6). – P. 385-386.
238. von Bartheld, M.B. Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial / M.B. von Bartheld, O.M. Dekkers, A. Szlubowski [et al.] // *JAMA*. – 2013. – Vol. 309(23). – P. 2457-64.
239. Wahidi, M.M. Technical Aspects of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: CHEST Guideline and Expert Panel Report / M.M. Wahidi, F. Herth, K. Yasufuku [et al.] // *Chest*. – 2016. – Vol. 149(3). – P. 816-35.
240. Wälscher, J. Comparison of a 22G Crown-Cut Needle with a Conventional 22G Needle with EBUS Guidance in Diagnosis of Sarcoidosis / J. Wälscher, E. Büscher, F. Bonella [et al.] // *Lung*. – 2022. – Vol. 200(5). – P. 633-641.
241. Wälscher, J. Transbronchial Cryobiopsies for Diagnosing Interstitial Lung Disease: Real-Life Experience from a Tertiary Referral Center for Interstitial Lung Disease / J. Wälscher, B. Groß, R. Eberhardt [et al.] // *Respiration*. – 2019. – Vol. (4). – P. 348-354.
242. Wang, K.P. Rigid transbronchial needle aspiration biopsy for histological specimens / K.P. Wang, E.J. Britt, E.F. Haponik [et al.] // *Ann Otol Rhinol Laryngol*. – 1985. – Vol. 94(4 Pt 1). – P. 382-5.
243. Wang K.P. Flexible transbronchial needle aspiration for staging of bronchogenic carcinoma / K.P. Wang, R. Brower, E.F. Haponik // *Chest*. – 1983. – Vol. 84(5). – P. 571-6.
244. Wang, K.P. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma / K.P. Wang, P.B. Terry // *Am Rev Respir Dis*. – 1983. – Vol. 127(3). – P. 344-7.
245. Wang, L. Sonographic Features of Endobronchial Ultrasound in Differentiation of Benign Lymph Nodes / L. Wang, W. Wu, J. Teng [et al.] // *Ultrasound Med Biol*. – 2016. – Vol. 42(12). – P. 2785-2793.
246. Wang, S. The Role of Contrast-Enhanced Ultrasound in Selection Indication and Improving Diagnosis for Transthoracic Biopsy in Peripheral Pulmonary and Mediastinal Lesions / S. Wang, W. Yang, H. Zhang [et al.] // *Biomed Res Int*. – 2015. – doi: 10.1155/2015/231782.
247. Wi, S. Clinical utility of EBUS-TBNA of hilar, interlobar, and lobar lymph nodes in patients with primary lung cancer / S. Wi, B.G. Kim, S.H. Shin [et al.] // *Thorac Cancer*. – 2022. – Vol. 13(17). – P. 2507-2514.

248. Wu, J. Diagnostic value of endobronchial ultrasound elastography for differentiating benign and malignant hilar and mediastinal lymph nodes: a systematic review and meta-analysis / J. Wu, Y. Sun, Y Wang [et al.] // Med Ultrason. – 2022. – Vol. 24(1). – P. 85-94.
249. Xu, W. EUS elastography for the differentiation of benign and malignant lymph nodes: a meta-analysis / W. Xu, J. Shi, X. Zeng [et al.] // Gastrointest Endosc. – 2011. – Vol. 74(5). – P. 1001-9.
250. Yanev, N. Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration for the Diagnosis of Paratracheal and Peribronchial Central Parenchymal Lesions / N. Yanev, E. Mekov, D. Kostadinov // Folia Med (Plovdiv). – 2020. – Vol. 62(4). – P. 690-694.
251. Yarmus, L.B. Comparison of 21-gauge and 22-gauge aspiration needle in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: results of the American College of Chest Physicians Quality Improvement Registry, Education, and Evaluation Registry / L.B. Yarmus, J. Akulian, N. Lechtzin [et al.] // Chest. – 2013. – Vol. 143(4). – P. 1036-1043.
252. Yasufuku, K. Endobronchial ultrasound using a new convex probe: a preliminary study on surgically resected specimens / K. Yasufuku, P.N. Chhajed, Y. Sekine [et al.] // Oncol Rep. – 2004. – Vol. 11(2). – P. 293-6.
253. Yasufuku, K. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes / K. Yasufuku, M. Chiyo, Y. Sekine [et al.] // Chest. – 2004. – Vol. 126(1). – P. 122-8.
254. Yasufuku, K. Endobronchial ultrasonography: current status and future directions / K. Yasufuku, T. Nakajima, M. Chiyo [et al.] // J Thorac Oncol. – 2007. – Vol. 2(10). – P. 970-9.
255. Yuan, H. Value of low-dose and optimized-length computed tomography (CT) scan in CT-guided percutaneous transthoracic needle biopsy of pulmonary nodules / H. Yuan, D. Li, Y. Zhang [et al.] // J Interv Med. – 2021. – Vol. 4(3). – P. 143-148.
256. Zhang, J. Transbronchial mediastinal cryobiopsy in the diagnosis of mediastinal lesions: a randomised trial / J. Zhang, J.R. Guo, Z.S. Huang [et al.] // Eur Respir J. – 2021. – Vol. 58(6). – 2100055. – doi: 10.1183/13993003.00055-2021.
257. Zhu, J. Diagnosis of peripheral pulmonary lesions using endobronchial ultrasonography with a guide sheath and computed tomography guided transthoracic needle aspiration / J. Zhu, Y. Gu // Clin Respir J. – 2019. – Vol. 13(12). – P. 765-772.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

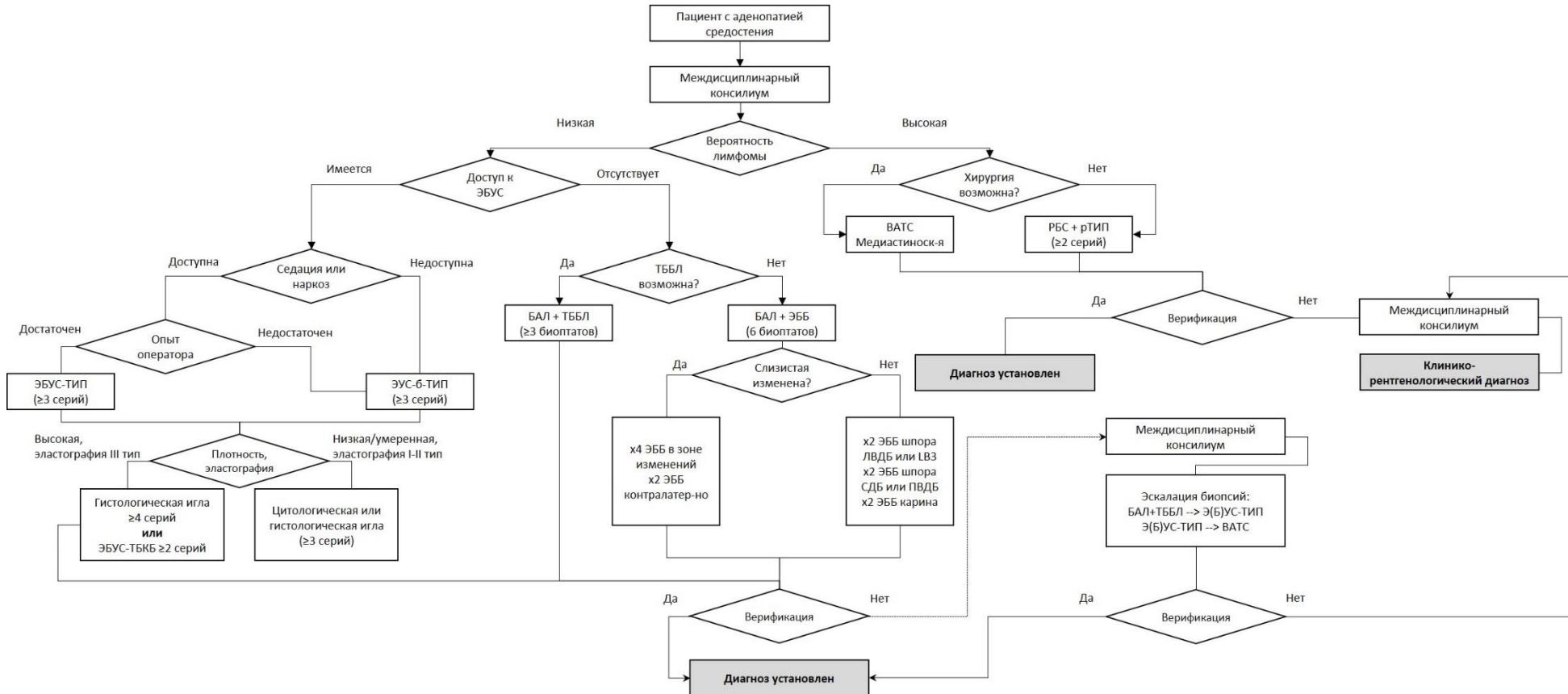


Рисунок А.1 – Алгоритм применения эндобронхиальной ультрасонографии в комплексной малоинвазивной диагностике генеза изолированной adenопатии средостения

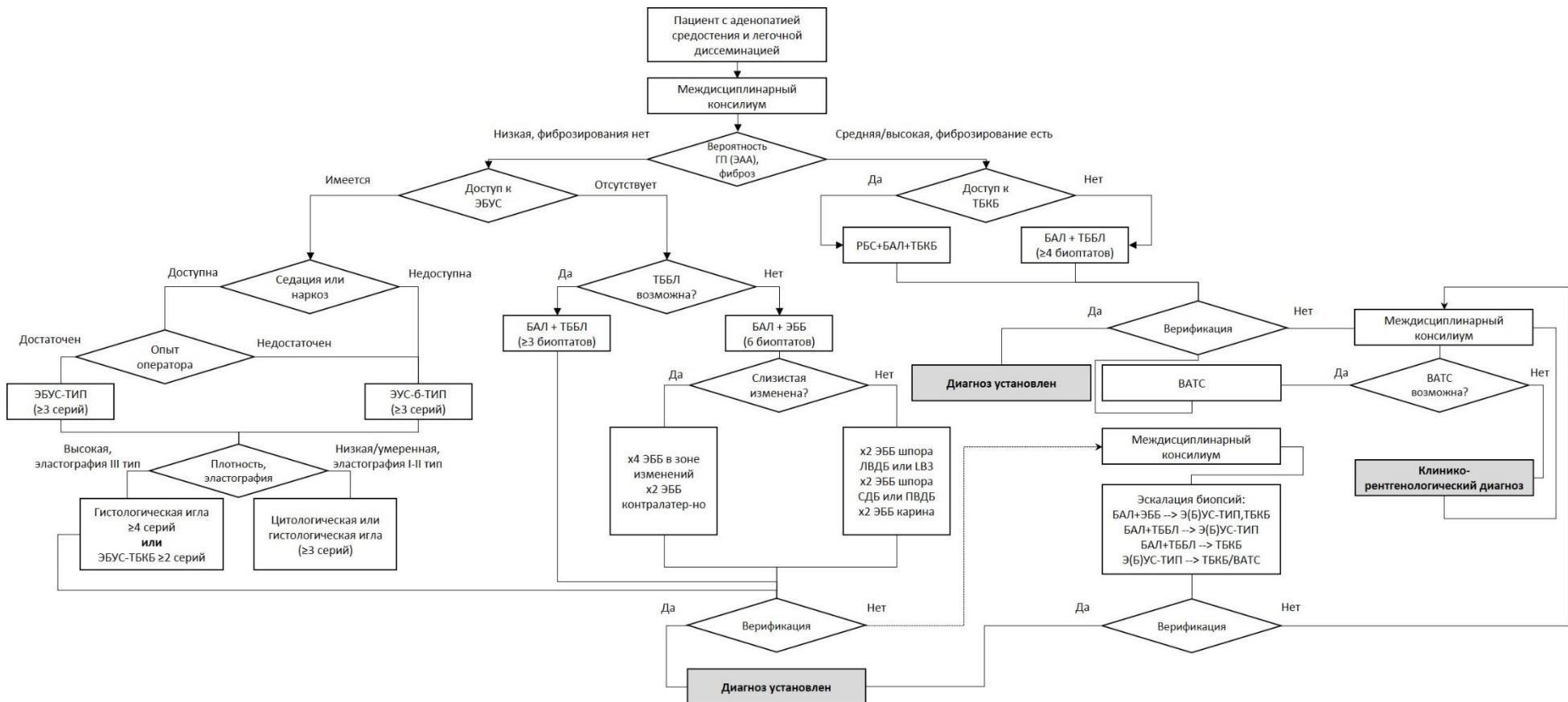


Рисунок А.2 – Алгоритм применения эндобронхиальной ультрасонографии в комплексной малоинвазивной диагностике adenопатии средостения в сочетании с легочной диссеминацией

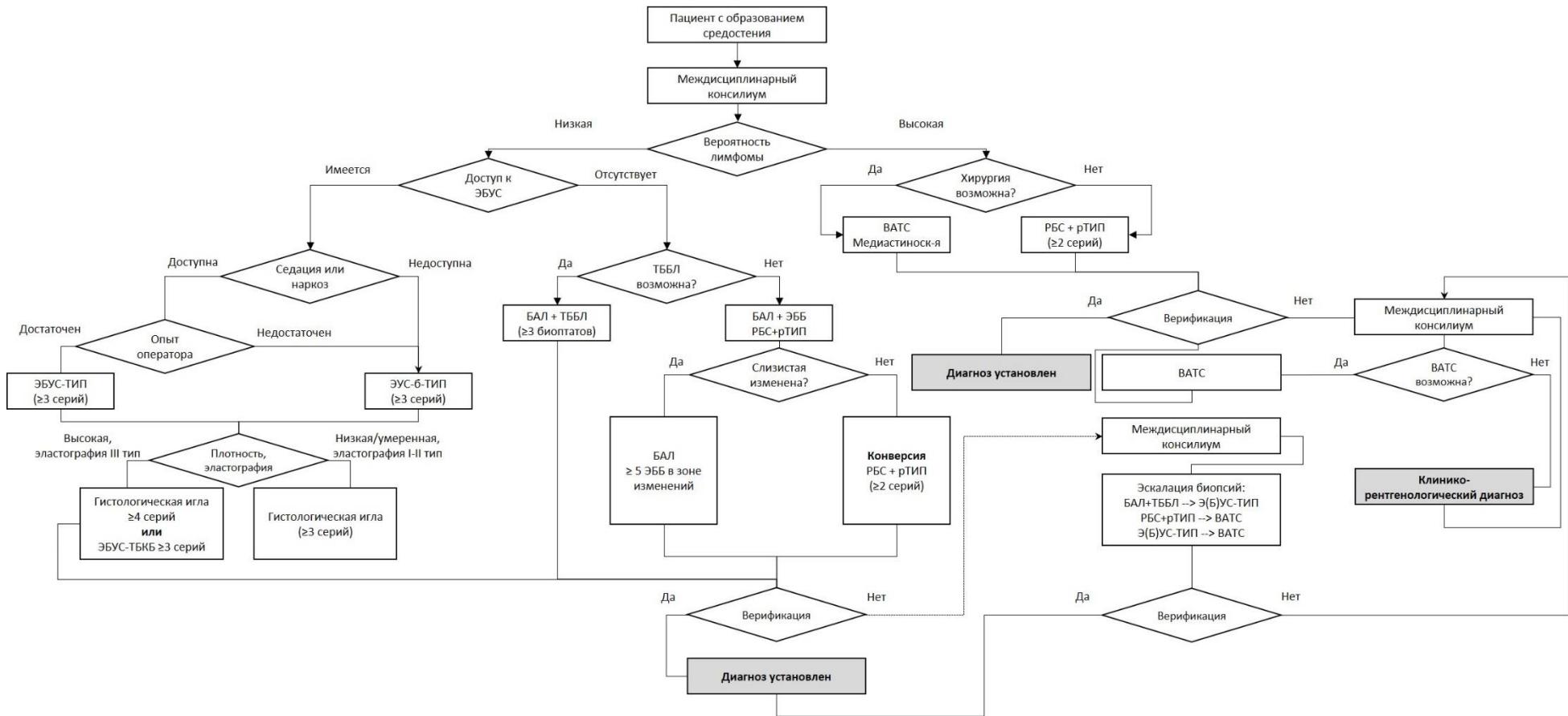


Рисунок А.3 – Алгоритм применения эндобронхиальной ультрасонографии в комплексной малоинвазивной диагностике генеза образований средостения

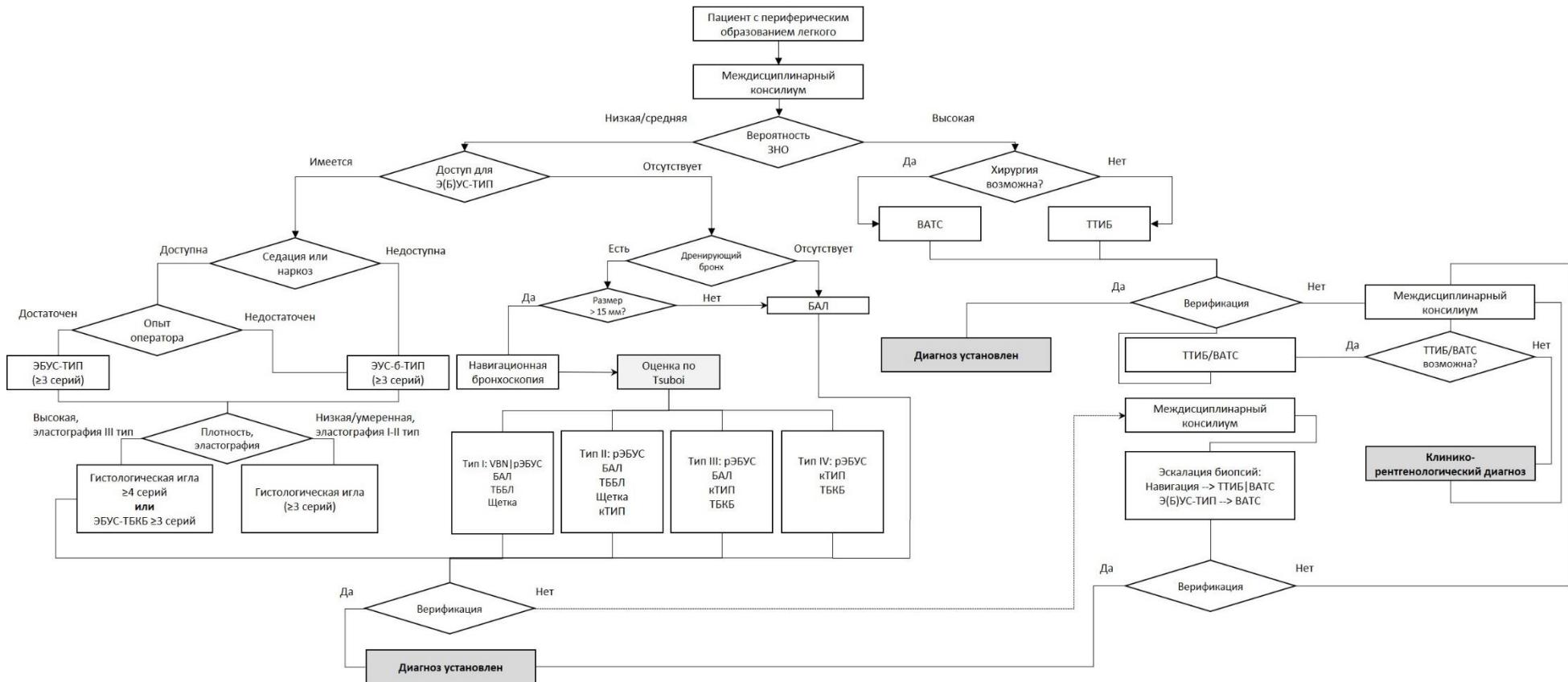


Рисунок А.4 – Алгоритм применения эндобронхиальной ультрасонографии в комплексной малоинвазивной диагностике генеза периферических образований легких