

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
Направление «Медицина»
Кафедра госпитальной терапии

Допускается к защите
Заведующий кафедрой
д.м.н., проф. Обрезан А.Г.,

(подпись)

« » _____ 2019 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

НА ТЕМУ:

**ЗНАЧЕНИЕ МАЛОИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В
ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

**IMPORTANCE OF MINIMALLY INVASIVE METHODS IN THE DIAGNOSIS OF
RESPIRATORY DISEASES.**

Выполнила студентка:
Горобец Евгения Алексеевна
607 группы
Научный руководитель:
д.м.н., Арчакова Людмила Ивановна

Санкт-Петербург
2019 г

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	7
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. ОДИНОЧНЫЙ ОЧАГ В ЛЕГКИХ	10
1.2. ДИССЕМНИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ	15
1.3. ЧРЕЗБРОНХИАЛЬНАЯ БИОПСИЯ ЛЕГКОГО	21
1.3.1. ОСОБЕННОСТИ ПОДГОТОВКИ ПАЦИЕНТОВ К МАНИПУЛЯЦИИ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.	21
1.3.2. ТЕХНИКА ПОЛУЧЕНИЯ БИОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА.....	23
1.3.3. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ	26
1.3.4. ОСЛОЖНЕНИЯ	30
1.4. ТРАНСБРОНХИАЛЬНАЯ АСПИРАЦИОННАЯ БИОПСИЯ ЛИМФОУЗЛОВ СРЕДОСТЕНИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ ЭНДОСОНОГРАФИИ	32
1.4.1. ТЕХНИКА ВЫПОЛНЕНИЯ.....	32
1.4.2. ОСЛОЖНЕНИЯ	34
1.4.3. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	40
2.1 ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.2 МЕТОДЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ	43
2.3 БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МОКРОТЫ И ПРОМЫВНЫХ ВОД БРОНХОВ	43
2.4 ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ «ДИАСКИНТЕСТ».....	44
2.5 ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	44

2.6 СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	47
3.1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ	47
3.1.1 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗУЧАЕМОЙ ГРУППЫ	47
3.1.2 ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ.....	50
3.1.3. ЛУЧЕВАЯ КАРТИНА ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ.	50
3.1.4 ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБ У ПАЦИЕНТОВ ИЗУЧАЕМЫХ ГРУПП	53
3.2. РЕЗУЛЬТАТЫ МАЛОИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ...	54
3.2.1 ЧБЛ.....	54
3.2.2 EBUS-TBNA	57
3.2.3 СОЧЕТАНИЕ ЧББЛ И EBUS-TBNA	59
3.3. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ В ГРУППАХ	60
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	66
ВЫВОДЫ	69
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	70

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АПФ - ангиотензинпревращающий фермент

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

ВАТС - видеоассистированная торакоскопия

ВГЛУ - внутригрудные лимфатические узлы

ВТС - видеоторакоскопия

ГК - грудная клетка

ГКС - глюкокортикостероидные средства

ДЗЛ - деструктивные заболевания легких

ЖЕЛ - жизненная емкость легких

ИГХ - иммуногистохимия

ИЗЛ - интерстициальное заболевание легких

ИЛБ - интерстициальная легочная болезнь

КТ - компьютерная томография

КУМ - кислотоустойчивые микобактерии

ЛАПС - лимфаденопатия средостения

МНО - международное нормализованное соотношение

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

н/э – неизвестной этиологии

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОД – органы дыхания

ООЛ - одиночный очаг в легких

ОФВ1 - объем форсированного выдоха за 1 сек (л)

ПВ - протромбиновое время

ПЦР - РТ - полимеразная цепная реакция в реальном времени

ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография

СКТ - Спиральная компьютерная томография

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФБС - фибробронхоскопия

ФБС - фибробронхоскопия

ФДГ - флуордезоксиглюкоза

ФЖЕЛ - форсированная жизненная ёмкость лёгких

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких

ЧБЛ - чрезбронхиальная биопсия легких

ЭхоКГ - эхокардиография

Ac - accuracy (точность)

АССР - American Association for Thoracic Surgery (Американская коллегия торакальных врачей)

EBUS - endobronchial ultrasound (эндобронхиальное ультразвуковое исследование)

EBUS-TBNA - Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspirate (трансбронхиальная аспирационная биопсия лимфоузлов средостения под контролем эндосонографии)

EUS-FNA - Introduction to Endoscopic Ultrasound Fine Needle Aspiration (чрезпищеводная аспирационная биопсия лимфоузлов средостения под контролем эндосонографии)

FN - false negative (ложноотрицательные результаты ответа)

FP - false positive (ложноположительные результаты ответа)

IASLC - The International Association for the Study of Lung Cancer (Международная ассоциация по изучению рака легкого)

M. tuberculosis - Mycobacterium tuberculosis

MTBC - Mycobacterium tuberculosis complex (микобактерии туберкулёзного комплекса)

PVN (ПЦОР) - negative predictive value (прогностическая ценность отрицательного результата)

PVP (ПЦПР) - positive predictive value (прогностическая ценность положительного результата)

Rg - рентген

Se - sensitivity (чувствительность)

Sp - specificity (специфичность)

TBNA - transbronchial needle aspirate (трансбронхиальная тонкоигольная аспирационная биопсия)

TN - true negative (истинно отрицательный результат ответа)

TP - true positive (истинно положительный результат ответа)

ВВЕДЕНИЕ

Дифференциальная диагностика туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний органов дыхания остается сложной задачей. Частота ошибок в диагностике высока как у жителей городов (38-50%), так и в сельской местности (55-64%), при этом на долю инфильтративных процессов приходится 58% случаев, поражений внутригрудных лимфатических узлов — 56%, диссеминаций — 48-79% [1]. При этом окончательный клинический диагноз может формулироваться многие годы, особенно при диссеминированных заболеваниях легких [2].

В этих случаях трудности дифференциальной диагностики объясняются:

- сходством клинико-рентгенологической картины различных в этиологическом отношении заболеваний легких, с одной стороны, и полиморфизмом клинико-рентгенологической картины одного и того же заболевания у разных больных — с другой;
- учащением сочетанных заболеваний легких;
- частым выявлением туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста со свойственными им возрастными изменениями легочной ткани (эмфизема, пневмосклероз);
- появлением ряда новых и учащением ранее редких заболеваний; [1]

Зачастую диагностика заболеваний легких затруднена - рентгенологических, молекулярно-биологических, бактериологических данных недостаточно для установления диагноза и требуется морфологическая верификация [1], которая ранее выполнялась только с помощью видеоторакоскопии и видеомедиастиноскопии.

Данные инвазивные исследования могут иметь ряд осложнений – кровотечение, хилоторакс, повреждение возвратного нерва, пневмоторакс и др. Частота осложнения для медиастиноскопии составляет около 3% [3], а для видеоторакоскопии – до 5%. [4]. Поэтому сейчас в диагностическую практику активно внедряются малоинвазивные методы диагностики, такие как

чрезбронхиальной биопсии легких (ЧБЛ) [5] и трансбронхиальная биопсия лимфоузлов средостения под контролем эндосонографии (EBUS-TBNA) [6].

Отмечено, что при различных заболеваниях информативность методик отличается и в то же время, до сих пор остаются неразрешенными вопросы очередности применения того или иного способа верификации, в зависимости от рентгенологической картины поражения органов грудной полости.

Таким образом, видно, что значение малоинвазивных методов диагностики в верификации диагноза у пациентов недостаточно изучено.

В данной работе приводится исследование, проходившее на базе дифференциально-диагностического отделения ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с октября 2018 г. по март 2019 г.

Работа состоит из следующих разделов и глав:

Литературный обзор из 4 глав;

Материалы и методы;

Результаты и обсуждения;

Заключение;

Выводы;

Список литературы.

Цель работы: определить место малоинвазивных методов исследования в диагностике заболеваний органов дыхания.

Для достижения данной цели требуется выполнить следующие задачи:

1. Оценить чувствительность, специфичность чрезбронхиальной биопсии легких и прогностическую ценность трансбронхиальной аспирационной биопсии лимфоузлов под контролем эндосонографии.

2. Уточнить алгоритм применения используемых диагностических методов.

В рамках данного исследования был проведен анализ 75 историй болезней пациентов, поступивших в дифференциально-диагностическое отделение ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с января по декабрь 2018 г, которым выполнялась ЧБЛ и/или EBUS-TBNA.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Дифференциальная диагностика туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний органов дыхания на начальном этапе диагностического поиска основывается в первую очередь на оценке клинико-рентгенологической картины, а также на данных дополнительных обследования [7,1].

По КТ - семиотике можно выделить два основных рентгенологических синдрома поражения легочной ткани - одиночный очаг в легких и диссеминированные заболевания легких.

1.1. ОДИНОЧНЫЙ ОЧАГ В ЛЕГКИХ

Одиночный легочный узел (одиночный очаг в легких (ООЛ)) - локальный участок уплотнения легочной ткани округлой или близкой к ней формы диаметром до 3 см [8].

Данное международное определение отличается от традиционного отечественного представления об ООЛ, источником которого является фтизиатрическая практика (в классификации туберкулеза легких размеры очагов не превышают 1 см, а поражения большего размера определяются как инфильтраты, туберкуломы и другие виды изменений) [8].

ООЛ диагностируется в 0,2-1,0% от всех рентгеновских исследований грудной клетки. При этом необходимо учитывать, что на обзорных рентгенограммах или флюорограммах низкая выявляемость одиночных очагов размером менее 1 см. Более того крупные очаги также могут быть пропущены из-за интерпозиции анатомических структур (сердечная тень, корни легких, ребра и др.) или наличия «отвлекающих факторов», например, аномалии развития или патологии сердца. Более 90% всех ООЛ, определяемых на рентгенографии, могут быть обнаружены на предыдущих снимках годичной или двухгодичной давности [9].

Определение максимального размера одиночного очага, равного 3 см, продиктовано принятой схеме стадирования НМРЛ, в которой очаги такой величины относят к стадии T1 опухолевого роста [10].

Дифференциальный диагноз ООЛ основывается на размере очага, так как считается, что чем больше размер, тем выше вероятность злокачественности. Размер узла до 3 см принято интерпретировать как доброкачественную гранулему, а узел размером более 3 см относят к злокачественному образованию, пока не будет доказано обратное [8, 10]

Классификация ООЛ по этиологии (наиболее часто встречающиеся):

- **Злокачественные опухоли:** бронхогенные карциномы; одиночные легочные метастазы; лимфома; карциноидные опухоли; бронхиальные карциноидные опухоли; периферийные карциноидные; опухоли легких.
- **Доброкачественные опухоли:** легочная гамартома; легочная хондрома.
- **Инфекционная этиология:** гранулема; абсцесс легкого; ревматоидный узелок; воспалительный легочный псевдотумор - плазмноклеточная гранулема; небольшой очаг пневмонии - округлая пневмония.
- **Врожденная патология:** артериовенозной мальформации; киста легкого; бронхиальная атрезия.
- **Другие причины:** легочный инфаркт; внутрилегочный лимфоузел; легочная гематома; легочный амилоидоз [8].

Правильная характеристика ООЛ остается важной клинической проблемой в торакальной радиологии и в респираторной медицине в целом. Известно, что до 70% резецированных очагов представляют собой злокачественное новообразование. Однако среди ООЛ, выявляемых при рентгеновском исследовании, частота злокачественных новообразований меньше 50% [10].

Основными методами диагностики ООЛ являются инструментальные методы диагностики с последующей морфологической верификацией. Рутинные методы исследования, как правило, не обладают нужной

специфичностью [8].

Основной задачей лучевого исследования является неинвазивная дифференциальная диагностика злокачественного и доброкачественного процесса, а также выделение среди последних отдельных форм туберкулеза легких. Иногда это возможно сделать на основании характерных симптомов, выявляемых при рентгенографии или рутинной КТ. Тем не менее специфичность большинства этих признаков низка, поэтому для правильной оценки ООЛ необходимо привлечение дополнительных методических приемов и альтернативных технологий. К ним можно отнести оценку скорости роста очага в легком, анализ вероятностных факторов злокачественности, динамика накопления контрастного вещества при КТ и 18-фтордезоксиглюкозы при ПЭТ исследованиях [11], а также морфологическая оценка изменений по результатам трансторакальной игольной аспирационной биопсии или видеоторакоскопии (ВТС) [9].

Все большее значение в диагностике ООЛ приобретает КТ, которая может использоваться как в случаях подозрения на наличие ООЛ по данным рентгенографии, так и другим причинам, например, исключение пневмонии, ТЭЛА, оценка больных с ХОБЛ и эмфиземой и т.п. [11, 9]

Однако результаты скрининга рака легкого с помощью низкодозной КТ показывают, что основными причинами пропуска патологии являются небольшие размеры очагов (чувствительность в выявлении очагов ≤ 5 мм равна 72%, при размере очага >1 см чувствительность выше 95%), низкая плотность очагов по типу матового стекла (чувствительность 65%) и их локализация в центральных зонах легкого (чувствительность 61%). Пропуск патологии при первичном скрининговом КТ исследовании может достигать 50% [11].

Повышение точности КТ в выявлении мелких очагов в легочной ткани способствует ряд специальных методик. К ним относят специальные программы для компьютерной диагностики очагов (computer-aided diagnosis, CAD), использование программ 3-D реформаций, таких как проекции максимальных интенсивностей (maximum intensity projections, MIP) и объемный

рендеринг (volume rendering technique, VRT) [11].

Сравнение размеров ООЛ на выполненных предшествующих снимках имеет огромное значение в дифференциальной диагностике. Отсутствие увеличения очага в течение двух и более лет является одним из надежных признаков доброкачественности [11].

Оценка кровоснабжения ООЛ при динамической КТ показала свою эффективность в многочисленных исследованиях. Известно, что плотность очага в легочной ткани при нативном исследовании колеблется в широких пределах и не имеет какого-либо диагностического значения (кроме включений жира и кальция). Смысл динамической КТ заключается в том, что при внутривенном введении контрастного вещества в виде болюса объемом до 100 мл, патологические образования, имеющие собственную сосудистую сеть, активно его накапливают, при этом плотность их повышается. Типичным примером таких очагов являются злокачественные опухоли. Очаги, лишенные собственных сосудов, или заполненные бессосудистым содержимым (гной, казеоз, экссудат и т.п.) не изменяют свою плотность. Такие очаги могут быть представлены туберкулемами, кистами, абсцессами и другими патологическими процессами. Наибольшее значение динамическая КТ имеет в регионах с высокой заболеваемостью туберкулезом, поскольку позволяет с высокой точностью отличить злокачественные опухоли от туберкулеза [11].

В последние годы все большее распространение получают исследования возможностей метаболических характеристик очага с помощью ^{18}F -ФДГ ПЭТ. Известно, что злокачественные опухоли отличаются более высокой метаболической активностью, что характеризуется быстрым и значительным накоплением ^{18}F -ФДГ в очаге и длительным ее сохранением. Хотя ПЭТ имеет высокую чувствительность - 95%, однако специфичность только 81%. Оценка размера узла при помощи ПЭТ обычно ложноотрицательная. Ложноположительные результаты наблюдаются при активных воспалительных процессах, гранулематозной болезни, в том числе при активном туберкулезе легких. Отрицательный результат ПЭТ исследования абсолютно исключает

злокачественную природу легочного очага [12, 9].

В настоящее время только для очагов, имеющих анатомические или метаболические признаки злокачественности, необходима морфологическая верификация до начала какого-либо лечения [8, 10].

Существует несколько методов забора материала из легочного очага, в том числе трансторакальная игловая аспирация и биопсия, трансбронхиальная биопсия, ВТС резекция очага с последующей биопсией, открытая биопсия при миниторакотомии [4, 3].

Тонкоигольная аспирационная биопсия легочных очагов, проводимая с помощью КТ и КТ флюороскопического наведения, имеет чувствительность и специфичность более 80% в отношении злокачественных новообразований. Тем не менее чувствительность в отношении очагов менее 7 мм в диаметре составляет лишь 50% [6].

Трансбронхиальная биопсия может выполняться при локализации очага в прикорневых отделах, особенно в случаях, так называемой, централизации злокачественной опухоли. При этом эндобронхиальный компонент может быть выявлен при бронхологическом исследовании. Другим вариантом верификации является браш-биопсия, при которой материал забирается с внутренней поверхности бронха, расположенного рядом с очагом или внутри него [9, 5].

1.2. ДИССЕМНИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Диссеминированные заболевания легких — это гетерогенная группа болезней (более 200 нозологий), объединяемых на основании характерного рентгенологического синдрома легочной диссеминации, проявляющегося распространенными изменениями в обоих легких узелкового, сетчатого или смешанного характера [2, 13].

Дифференциальная диагностика остается сложной задачей, так как рентгенологическая картина легочной диссеминации может быть проявлением как собственно болезней легких, так и легочным синдромом системных заболеваний (саркоидоза, диффузных заболеваний соединительной ткани, васкулитов и др.) [14].

В последние годы отмечается увеличение доли больных с диссеминированными процессами в легких. Это может объясняться как улучшением диагностики, так и истинным ростом заболеваемости [13].

Так по данным разных авторов диссеминированные заболевания легких составляют от 3 до 20% всех заболеваний легких. Согласно результатам исследования этих же авторов распространенность на 100 тыс. населения составляет 80,9 среди мужчин и 67,2 — среди женщин [13].

Некоторые авторы указывают следующие причины увеличения случаев заболеваемости [2]:

- загрязненность атмосферы промышленными поллютантами, как триггер физико-химического воздействия

- явление полипрагмазии, как триггер химиотоксического воздействия

Известно, что предположение о диссеминированном заболевании легких на любом этапе обследования должно обосновываться наличием у больного хотя бы одного из следующих признаков [2, 14]:

- прогрессирующая одышка преимущественно инспираторного или смешанного характера (75% всего больных);

- распространенные двусторонние очаговые или/и интерстициальные изменения в легких на рентгенограммах и/или КТ;

— рестриктивные нарушения функции внешнего дыхания.

Существует несколько подходов к классификации диссеминированных заболеваний легких. В Российской Федерации широко используется классификация, предложенная Ильковичем М.М., основанная на морфологической основе поражения легких, согласно которой выделяются три группы деструктивных заболеваний легких: диссеминации опухолевой природы, ИЗЛ и болезни накопления [13].

Так международное радиологическое общество Fleischner также выделяет группу диффузных интерстициальных заболеваний легких, но в отличие от классификации Ильковича М. М., объединяет данную группу с диссеминациями опухолевой природы [15].

Классификация диффузных интерстициальных заболеваний лёгких (общество Fleischner):

А. Инфекции: вирусные и микоплазменные пневмонии; милиарный туберкулёз; грибковые пневмонии; паразитарные пневмонии.

Б. Заболевания соединительной ткани и нарушения иммунной системы: системный склероз; красная волчанка (*Lupus erythematosus*); ревматоидные заболевания; дерматомиозит; анкилозирующий спондилит; реактивные пневмопатии на определённые лекарственные препараты (пр. амиодарон); хроническая эозинофильная пневмония; гранулематоз Вегенера; синдром Гудпасчера.

В. Пневмокониозы: аллергический альвеолит (*allergic alveolitis*); силикоз; пневмокониоз шахтеров/антракоз (*coal-worker pneumoconiosis*); асбестоз; бериллиоз.

Г. Идиопатические интерстициальные пневмонии: идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА); неспецифическая интерстициальная пневмония (НИП); десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП);

лимфацитарная интерстициальная пневмония (ЛИП); респираторный бронхолит с интерстициальным поражением лёгких; организующая пневмония (ОП); лучевой пневмонит (ЛП); пневмониты при нейрофиброматозах.

Д. Саркоидоз

Е. Другие специфические заболевания: гистиоцитоз Х; лимфангиолейомиоматоз; болезнь Гошера; легочной альвеолярный микролитиаз; альвеолярный протеиноз; амиолидоз.

Ж. Неоплазии: метастазы, лимфангический карциноматоз; бронхоальвеолярная карцинома; лейкозы; лимфома.

З. Сердечно-сосудистая патология: отёк лёгких; гемосидероз; застойная пневмопатия.

И. Сосудистые нарушения: артериолит; венозная окклюзия; жировая эмболия; тромбоэмболия и идиопатическая легочная гипертензия.

Однако, также популярна классификация диссеминированных заболеваний по этиологическому признаку: заболевания с известной этиологией, неустановленной природы и вторичные (при системных заболеваниях) [14].

Наиболее распространенные диссеминированные заболевания известной этиологии:

1. **Инфекционные** (диссеминированный туберкулез легких, легочные микозы, паразитарные диссеминированные заболевания легких, респираторный дистресс–синдром, диссеминированные заболевания легких при ВИЧ–инфицировании).

2. **Неинфекционные** (пневмокониозы, экзогенные аллергические альвеолиты, лекарственные, радиационные, посттрансплантационные).

Наиболее распространенные ДЗЛ неустановленной природы (идиопатический фиброзирующий альвеолит, саркоидоз, гистиоцитоз Х,

альвеолярный протеиноз, идиопатический легочный гемосидероз, некротизирующие васкулиты: гранулематоз Вегенера, синдром Churg–Strauss, синдром Гудпасчера).

Установить правильный диагноз можно только на основании анализа результатов комплексного обследования, включающего клинические, лабораторные, лучевые, инструментальные и гистологические методы [13, 14].

При сборе анамнеза уделяют внимание на факторы, предшествующие началу болезни и ее первые проявления. Контакт с аллергическими или токсическими агентами на работе или в быту, в том числе и прием лекарственных препаратов, обладающих аллергическими и/или токсическими свойствами, может стать причиной развития экзогенного альвеолита (аллергической, токсической, токсико-аллергической природы) [2, 13].

Спонтанный пневмоторакс в анамнезе может быть одним из первых проявлений некоторых нозологических форм диссеминированных заболеваний легких (гистиоцитоз Х легких, лимфангиолейомиоматоз легких) [13].

Для диагностики иногда имеют решающее значение клинические проявления со стороны других органов и систем, вовлеченных в патологический процесс. Например, узловатая эритема, артралгии, синдром интоксикации и лимфаденопатия средостения являются достаточно характерным симптомокомплексом острой формы саркоидоза (синдром Лефгрена). У большинства больных диффузными болезнями соединительной ткани (ДБСТ) на первый план выступают внелегочные симптомы. Специфические изменения кожи могут развиваться при саркоидозе, гистиоцитозе Х, ДБСТ [13].

Лабораторные методы исследования носят вспомогательную роль и диагностического значения не имеют, но позволяют уточнить степень активности патологического процесса, а в ряде случаев исключить другие заболевания [14].

Рентгенологическая диагностика затруднена тем, что рентгенологическая картина различных диссеминированных заболеваний легких на определенных

этапах патологического процесса могут совпадать. Компьютерная томография необходима для уточнения локализации и характера изменения в легочной ткани и в других органах. Одно из преимуществ КТ - возможность получить картину макроскопической структуры легких, а также выявление изменения в ткани легких на стадии, когда они еще не видны на рентгенограммах. Метод перфузионной сцинтиграфии применяется для уточнения состояния сосудистого русла в легких. Выявление участков повышенного накопления радиофармпрепарата в костях у пациентов с гистиоцитозом Х легких может свидетельствовать о специфическом поражении костей [13, 14].

Комплексное исследование функции внешнего дыхания (спирография, механика дыхания, плетизмография, диффузионная способность, газовый состав крови) играет важную роль в диагностике и оценке течения болезни и эффективности лечения. При этом необходимо понимать, что нозологическая интерпретация функциональных нарушений представляет значительные трудности, так как стереотипность реакции легочной ткани в ответ на различные патогенные агенты определяет и стереотипность функциональных нарушений [13, 14].

ЭхоКГ позволяет определить состояние миокарда и гемодинамики малого круга кровообращения, что для диагностики и оценки течения болезни и эффективности лечения [14].

УЗИ брюшной полости, малого таза, щитовидной железы и других органов применяется по показаниям. Консультации специалистов (фтизиатр, дерматолог, эндокринолог, гинеколог, кардиолог и др.) необходимы для исключения или подтверждения внелегочных проявлений болезни, а также для уточнения состояния других органов и систем, сопутствующей патологии [13, 14].

ФБС позволяет исключить патологические изменения бронхиального дерева при таких заболеваниях как туберкулез, новообразования бронхов и другие. Также ФБС необходима для получения бронхиальных смывов и жидкости бронхоальвеолярного лаважа [14, 16].

Если диагноз неясен, следует вовремя прибегать к его гистологической верификации. Гистологические методы исследования биопсийного материала (световая микроскопия, электронная микроскопия, иммуногистотипирование) позволяют в большинстве случаев (95–98%) уточнить диагноз. Однако и здесь есть особенности - многие нозологические формы имеют схожие морфологические признаки, а на поздних стадиях патологического процесса (распространенный пневмофиброз, «сотное легкое») морфологическая специфичность полностью нивелируется [13,14]

1.3. ЧРЕЗБРОНХИАЛЬНАЯ БИОПСИЯ ЛЕГКОГО

Чрезбронхиальная биопсия легкого, также известная как «бронхоскопическая биопсия легкого» или «трансбронхиальная биопсия легкого», является одной из наиболее важных процедур для сбора патологического материала, выполняемых во время гибкой бронхоскопии. В настоящее время диагностика при помощи ЧБЛ может устранить необходимость в открытой биопсии легкого. К тому же, являясь малоинвазивной процедурой, в большинстве случаев ЧБЛ может проводиться в амбулаторных условиях. Несмотря на то что процедура в целом безопасна, во время манипуляции могут возникнуть серьезные, а иногда и опасные для жизни осложнения [5, 17].

По прошествии многих лет ЧБЛ показала свою эффективность у пациентов с подозрением на рак легкого [18], грибковые и микобактериальные инфекции легких, при необъяснимых инфильтратах у пациентов с ослабленным иммунитетом, а также у пациентов с подозрением на саркоидоз легких, лимфангиитический карциноматоз и, в отдельных случаях, при гистиоцитозе из клеток Лангерганса, лимфангиолейомиоматозе и криптогенной организующейся пневмонии. Но данный метод не эффективен для гистологической диагностики идиопатического легочного фиброза или для выявления различий гистологических подтипов идиопатической интерстициальной пневмонии [5].

Кровохарканье и пневмоторакс - два основных осложнения ЧБЛ, встречающиеся менее чем в 2% случаев [19].

1.3.1. ОСОБЕННОСТИ ПОДГОТОВКИ ПАЦИЕНТОВ К МАНИПУЛЯЦИИ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

До выполнения ЧБЛ необходимо провести подробный сбор анамнеза, физикальное обследование и рентгенограмму грудной клетки (рентгенография грудной клетки и КТ грудной клетки) [5].

Цель, риски и ограничения ЧБЛ должны быть тщательно обсуждены с пациентом перед процедурой. Пациенты должны понимать, что не во всех

случаях основной диагноз может быть подтвержден этой манипуляцией. Перед выполнением процедуры, как правило, не требуются рутинные клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, анализ газов артериальной крови, функциональные дыхательные пробы и электрокардиограмма [19, 5].

Решение о проведении дополнительных обследований должно основываться на индивидуальной клинической оценке каждого случая. Например, оценка коагулограммы показана у пациентов с геморрагическим диатезом, а также у тех, кто получает антикоагулянтную терапию, и у пациентов с высоким риском кровотечений из-за заболеваний печени или почечной недостаточности [5].

Пациентам с низким количеством тромбоцитов должны выполнить переливание тромбоцитарной массы непосредственно перед процедурой, чтобы увеличить количество тромбоцитов до количества не менее $50000 / \text{мм}^3$. Также отмечены случаи кровотечений при количестве тромбоцитов более $1000000 / \text{мм}^3$. Для коррекции свертывающей системы крови также может потребоваться прием витамина К или переливание свежезамороженной плазмы. Важно знать, что нет необходимости останавливать прием аспирина [20]. Но у пациентов, получающих клопидогрел [21], отмечается очень высокая частота кровотечений после ЧБЛ, поэтому рекомендовано остановка приема препарата не менее чем на 5-7 дней до и после манипуляции [5].

Из-за более высокого риска кровотечений у пациентов с уреимией, следует измерять креатинин в сыворотке при подозрении на почечную недостаточность. Более того, согласно опросу, около половины бронхоскопистов считают уремию противопоказанием к трансбронхиальной биопсии [22]*. В частности, считается, что уровень мочевины $> 30 \text{ мг / дл}$ и уровень креатинина $> 3,0 \text{ мг / дл}$ (или оба вместе) повышают риск кровотечения после ЧБЛ из-за ассоциированной дисфункции тромбоцитов. Например, в исследовании Cunningham, опубликованном в 1977 году, значительные кровотечения встречались у 45% больных с уреимией и ослабленным иммунитетом [23]. Однако зарегистрированы результаты небольшого ретроспективного

исследования Mehta, в котором только у 1 из 25 пациентов (4%) с терминальной стадией почечной недостаточности было значительное и у 1 (4%) было небольшое кровотечение после чрезбронхиальной биопсии [24]. Также не было обнаружено связи между риском кровотечения и повышенным уровнем креатинина в сыворотке крови у 45 пациентов с ослабленным иммунитетом, которым была выполнена чрезбронхиальная биопсия для оценки инфильтрата в легком [35]. Риск кровотечения у пациентов с уреемией может быть уменьшен путем внутривенной инфузии дезамино-8-Д-аргинина (0,3 мг / кг) в течение 30 минут за 1 час до манипуляции. Этот же препарат можно применять в форме назального спрея в дозе 3 мг / кг примерно за 30 мин до процедуры [5].

Подавляющее большинство бронхоскопистов считают легочную гипертензию абсолютным или относительным противопоказанием к ЧБЛ [22]*. Тем не менее на данный момент мало доказательств высокого риска кровотечения у этих пациентов. Например, в ретроспективном исследовании Diaz-Guzman у 24 пациентов с разными степенями легочной гипертензии в сравнении с 32 пациентами без легочной гипертензии не было значительного увеличения кровотечения. Поскольку в этом исследовании было лишь несколько пациентов с тяжелой легочной гипертензией, авторы пришли к выводу, что ЧБЛ безопасен у пациентов с легкой и умеренной легочной гипертензией [25].

Таким образом, можно резюмировать следующие противопоказания: рефрактерная гипоксемия, некорректированная коагулопатия, неконтролируемая аритмия сердца, острая ишемия миокарда, тяжелая легочная гипертензия, неконтролируемый бронхоспазм, неспособность контролировать кашель, отсутствие адекватных условий для реанимации пациентов, ненормальное количество тромбоцитов (<50 тысяч или > 1 миллион в $мм^3$) [5].

1.3.2. ТЕХНИКА ПОЛУЧЕНИЯ БИОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА

Выбор места биопсии зависит от рентгенологических и флюороскопических результатов [5].

До чрезбронхиальной биопсии легкого необходимо выполнить рентгенографию грудной клетки. КТ грудной клетки также показана у пациентов с инфильтративными изменениями в легких и у пациентов с подозрением на рак легких. В этих случаях КТ показывает расположение инфильтрата в легком и его связь с бронхолегочным сегментом, что необходимо для выполнения ЧБЛ. Замечен более высокий диагностический выход из манипуляции, когда место биопсии выбирается на основе КТ грудной клетки [5].

Как только место биопсии выбрано, дистальный конец бронхоскопа вклинивается в определенный сегментарный бронх. Последующая процедура выполняется под флюороскопическим контролем или без него. Рекомендуется выполнять ЧБЛ под флюороскопическим контролем. Хотя некоторые исследователи выполняли ЧБЛ без флюороскопического руководства. Однако использование флюороскопии во время манипуляции явно улучшает диагностический выход для одиночного образования и инфильтрата легкого. Диагностическая информативность для диффузных инфильтратов одинакова с или без флюороскопического руководства. Тем не менее даже при диффузном заболевании легких, флюороскопия помогает бронхоскописту выбрать различные области для биопсии и позволяет получить биопсию с периферии легкого вблизи поверхности плевры. Кроме того, флюороскопия снижает риск пневмоторакса во время ЧБЛ [5].

Ассистенту предлагается ввести и продвинуть щипцы через порт биопсии в рабочий канал. Чтобы получить образец из диффузного инфильтрата легкого под флюороскопическим контролем, щипцы для биопсии продвигаются в паренхиму легкого в направлении плевры до тех пор, пока не будет достигнуто сопротивление. Щипцы затем вытягиваются в проксимальном направлении примерно на 1,5–2 см, и пациента просят сделать глубокий вдох и задержать дыхание. Этот манёвр расширяет периферические дыхательные пути, позволяя браншам щипцов широко раскрываться. Пока пациент задерживает дыхание, ассистенту предлагается открыть щипцы для биопсии. Затем пациента просят

выдохнуть, и во время выдоха под флюороскопическим контролем щипцы плавно продвигают в зону биопсии, следя за тем, чтобы наконечник щипца не пересекал края плевры [5].

Пока пациент дышит, встречается сопротивление продвигающимся щипцам для биопсии. На этом этапе ассистенту предлагается закрыть бранши и щипцы осторожно убираются. Обычно «отрыв» ощущается, когда легочная ткань срезана. Это ощущение, однако, не гарантирует, что был найден хороший образец для биопсии. Следует внимательно следить за фактическим движением инфильтрата легкого на экране флюороскопа, когда щипцы для биопсии отведены назад [5].

Чтобы получить биопсию из очагового поражения, такого как рак легкого, щипцы продвигают до границы образования. В это время ощущается сопротивление, тогда рычаг «С» блока флюороскопии поворачивается, чтобы увидеть движение щипцов для биопсии и массу легкого относительно друг друга на экране флюороскопии. Если при этом маневре видно, что щипцы отодвигаются от образования, щипцы необходимо переместить. Щипцы находятся в хорошем положении для биопсии, если образование легкого и щипцы движутся вместе при вращении флюороскопа. После подтверждения близости биопсийных щипцов и образования легкого щипцы для биопсии отводят назад на 0,5–1 см, и помощнику предлагается открыть бранши щипцов. Бранши открытых щипцов для биопсии полностью вдавливаются в массу, и контакт между щипцами и образованием проверяется на рентгеноскопическом экране. Образцы биопсии легкого собираются путем открытия браншей и осторожного встряхивания из щипцов в стерильный физиологический раствор. После того, как все образцы биопсии получены, их можно переносить в контейнер с 10% формалином для дальнейшего патологического исследования [5].

Нет однозначной информации об оптимальном количестве биоптатов при чрезбронхиальных биопсии. В целом, четыре-шесть образцов биопсии являются адекватными у большинства пациентов с диффузным заболеванием

легких. В среднем 53% диагнозов устанавливаются с первым образцом, а 33% диагнозов - со вторым образцом. У пациентов с саркоидозом II и III стадии от 4 до 6 образцов биопсии обеспечивают оптимальный диагностический результат. Тем не менее для I стадии саркоидоза может потребоваться до десяти образцов биопсии для максимальной диагностической эффективности. При локализованном периферическом образовании и легочной инфекции должно быть получено минимум 6 и, если возможно, до 10 образцов биопсии. Диагностическая информативность из локализованных поражений увеличивается с 23% с 1–3 образцами до 73% с 6–10 образцами [5].

1.3.3. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Диагностическая эффективность для рака легкого.

Гибкая бронхоскопия является наиболее широко используемым методом для диагностики периферического рака легкого [10]. Обычно это комбинация процедур отбора проб, таких как промывание бронхов [16], щетка, ЧБЛ и трансбронхиальная аспирационная биопсия лимфоузлов средостения, которые выполняются у этих пациентов, чтобы максимально увеличить диагностический выход [5].

Согласно исследованиям ЧБЛ является наиболее полезным методом отбора проб для диагностики периферического рака легкого [10]. Средняя диагностическая информативность составляет 57% с диапазоном 17–77% у пациентов с периферическим раком легкого. При выполнении ЧБЛ в сочетании с исследованием бронхоальвеолярного лаважа обеспечивается исключительная диагностика у 19% пациентов [17]. Бронхоскопия с ЧБЛ имеет высокую диагностическую ценность у пациентов с лимфогенным карциноматозом. Имеются ограниченные данные о полезности данного метода при метастатических опухолях легких [26].

Доказано, что диагностический выход при раке легкого увеличивается с увеличением количества образцов биопсии. Так в одном исследовании диагностический выход составлял 21% при получении 1–3 образцов и 78% при

получении 6–10 образцов. В другом исследовании диагностический выход увеличился с 45% для первого образца до 70% для нескольких образцов. Основываясь на этих исследованиях, можно утверждать, что у таких пациентов для оптимального диагностического выхода необходимо 6–10 образцов [5].

Размер опухоли является единственным фактором, влияющим на чувствительность ЧБЛ. Объединенные данные из десяти исследований показывают диагностическую чувствительность 34% для поражений менее 2 см и 63% для поражений диаметром более 2 см [27]. В связи с очень низкой чувствительностью для поражений диаметром менее 2 см, расположенных в наружной трети легкого, некоторые авторы предлагают альтернативный подход, такой как СТ-FNA (аспирация тонкой иглой под контролем КТ), для верификации диагноза [5].

Отношения опухоль-бронх также влияют на диагностическую ценность ЧБЛ при периферическом раке легкого. Tsuboi и его коллеги исследовали хирургически резецированные образцы у 47 пациентов и определили четыре типа взаимоотношений опухоль-бронх:

- Тип I, при котором бронх открыт до опухоли,
- Тип II, при котором бронх проходит в массе опухоли,
- Тип III, в котором бронх сдавлен, сужен и смещен опухолевой массой, но слизистая бронхов не повреждена,
- Тип IV, в котором проксимальный бронх сужен подслизистым и перибронхиальным распространением опухоли, фиброзом или увеличенной лимфой узлы.

Авторы также отметили, что более 60% опухолей диаметром менее 3 см имели связь только с одним бронхом, тогда как 60% опухолей диаметром более 3 см имели связь с тремя или более бронхами [5].

Для определения типа взаимоотношения опухоль-бронх необходимо выполнить КТ. Наличие бронха, ведущего непосредственно к периферическому образованию легкого или находящегося внутри него, влияет на диагностическую эффективность: чувствительность ЧБЛ без рядом

расположенного бронха составляет 0–44%, а с ним 60–82% [5].

Диагностическая эффективность для инфекционных заболеваний легких.

Затяжная пневмония.

Гибкая бронхоскопия часто проводится для определения этиологии затяжной пневмонии. В этих случаях ЧБЛ может предоставить полезную информацию. Например, в одном исследовании с помощью ЧБЛ был поставлен диагноз у 57% пациентов с внебольничной пневмонией, которые не реагировали на антимикробную терапию. Образцы ЧБЛ могут демонстрировать микобактериальную или грибковую инфекцию и могут обеспечивать диагностику других заболеваний, имитирующих пневмонию, таких как бронхиолоальвеолярный рак (аденокарцинома *in situ*), криптогенная организационная пневмония и гиперчувствительный пневмонит. При наличии полостного образования биопсии со стенки полости увеличивает шансы выявления этиологического компонента [5].

Туберкулез легких.

Гибкая бронхоскопия часто выполняется пациентам с отсутствием бактериовыделения при туберкулезе легких [28]. Для максимального увеличения диагностического результата в большинстве случаев проводится комбинация бронхоальвеолярного лаважа и ЧБЛ [29].

ЧБЛ обеспечивает быструю диагностику в 17–60% случаев с подтвержденным активным туберкулезом [30] и является исключительным источником диагностического образца у 10–20% этих пациентов. Также данный метод обеспечивает быструю диагностику милиарного туберкулеза [30].

Кроме того, у значительной части пациентов ЧБЛ обнаруживает другие заболевания, такие как рак легкого и грибковую инфекцию, которые могут имитировать туберкулез. Поэтому целесообразно выполнять ЧБЛ всякий раз, когда гибкая бронхоскопия проводится у пациентов с подозрением на туберкулез с отрицательным результатом в мокроте [29].

Нетуберкулезный микобактериоз.

Диагноз нетуберкулезной микобактериальной инфекции трудно

установить. В соответствии с текущими рекомендациями Американского торакального общества и Общества инфекционных заболеваний, при наличии соответствующей клинической картины для диагностики нетуберкулезного микобактериоза требуется один из следующих микробиологических критериев:

(1) положительный результат культивирования по меньшей мере из двух отдельных образцов мокроты или

(2) положительные результаты культивирования по меньшей мере из одного промывания бронхов, или

(3) трансбронхиальная биопсия, показывающая гранулематозное воспаление, окрашиваемые кислотоустойчивые бациллы и положительные культуры нетуберкулезных микобактерий [31].

Эффективность для диссеминированных заболеваний легких

Саркоидоз.

Бронхоскопия с ЧБЛ очень полезна для пациентов с подозрением на саркоидоз. В сообщениях Trisolini с помощью ЧБЛ был поставлен диагноз у 90–95% пациентов с саркоидозом. При этом отмечено, что диагностическая эффективность при саркоидозе зависит от рентгенологической стадии и варьируется от 50 до 65% на стадии I, от 63 до 82% для стадии II и от 80 до 85% для стадии III. При этом для достижения оптимального диагностического результата необходимо десять образцов биопсии при I стадии и от четырех до шести - при стадии II и III [32]

При саркоидозе часто поражается слизистая бронхов, а эндобронхиальная биопсия увеличивает диагностическую эффективность на целых 20% сверх диагностического выхода ЧБЛ [32]. Добавление TBNA или EBUS-TBNA к ЧБЛ также увеличивает диагностическую эффективность бронхоскопии при саркоидозе [32, 33].

Лимфангиолейомиоматоз.

Для точной диагностики лимфангиолейомиоматоза обычно проводится хирургическая биопсия легких. Однако в некоторых случаях чрезбронхиальной биопсия может быть достаточной для диагностики, но необходима

осторожность, потому что клетки лимфангиолейомиоматоза в паренхиме легких могут быть неверно истолкованы как фиброз. Но иммуногистохимические исследования показывают положительное окрашивание клеток на моноклональные антитела HMВ-45, а также окрашивание на рецепторы эстрогена, что полностью подтверждает диагноз лимфангиолейомиоматоза [16].

Криптогенная организуемая пневмония.

Патологическими признаками криптогенной организуемой пневмонии являются пролиферация грануляционной ткани в терминальных и дыхательных бронхиолах и альвеолярных протоках наряду с расширением организации в альвеолах и хронические воспалительные изменения в окружающем интерстициальном пространстве [34].

Считается, что большой образец легочной ткани, полученный с помощью торакоскопической или хирургической биопсии легкого, необходим для подтверждения диагноза и исключения других состояний, имитирующих криптогенную организуемую пневмонию. В некоторых случаях ЧБЛ считается адекватным для диагностики. Так, Полетти и его коллеги выполнили ЧБЛ у 32 пациентов с подозрением на данное заболевание. Чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность составили 64%, 86%, 94% и 40% соответственно [5].

Хотя идеальный подход остается открытым для обсуждения, некоторые ведущие эксперты в этой области рекомендуют выполнить ЧБЛ, прежде чем подвергать пациентов более инвазивному подходу. Тем не менее хирургическая биопсия легкого должна быть выполнена, если диагноз остается неопределенным после ЧБЛ и когда существует неадекватный ответ на пероральные кортикостероиды [34].

1.3.4. ОСЛОЖНЕНИЯ

ЧБЛ, как правило, безопасна, хотя иногда встречаются тяжелые и связанные с процедурой осложнения. Согласно недавнему общенациональному

опросу, проведенному в Японии, частота осложнений после биопсии щипцами для периферического рака легких составила 1,79% [19]. Для сравнения, обзор Puc и его команды показал частоту осложнений из 173 процедур университетской больницы - 6,8%. Два наиболее распространенных осложнения - это кровотечение и пневмоторакс [5].

Сообщаемая частота кровотечений после трансбронхиальной биопсии варьировалась от 0 до 26% в разных сериях. Серьезное кровотечение возникает лишь у 1–2% пациентов, подвергающихся трансбронхиальной биопсии. Риск кровотечения значительно выше у людей с ослабленным иммунитетом и у пациентов с почечной недостаточностью [23]. Сообщения о смертельных случаях из-за неконтролируемого кровотечения после манипуляции чрезвычайно редки, но вполне вероятно, что они занижены. В упомянутом выше японском опросе у 0,85% из 57,199 пациентов отмечалось значительное кровотечение после ЧБЛ, но смертельных исходов не регистрировалось [19].

Пневмоторакс регистрируется у 1–6% пациентов после чрезбронхиальной биопсии. Риск возникновения пневмоторакса значительно увеличивает неспособность контролировать кашель во время манипуляции. Пациенты, получающие вентиляцию с положительным давлением, также более склонны к развитию пневмоторакса после трансбронхиальной биопсии. Риск также может быть выше при наличии буллезной эмфиземы и у пациентов с пневмоцистной пневмонией [5].

Надлежащее флуороскопическое руководство во время трансбронхиальной биопсии снижает риск пневмоторакса, поскольку обнаруживает пневмоторакс сразу после биопсии, но в некоторых случаях медленно развивающийся отсроченный пневмоторакс может проявиться через несколько часов после завершения процедуры [5].

1.4. ТРАНСБРОНХИАЛЬНАЯ АСПИРАЦИОННАЯ БИОПСИЯ ЛИМФОУЗЛОВ СРЕДОСТЕНИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ ЭНДОСОНОГРАФИИ

За последние 20 лет технология эндобронхиального ультразвукового исследования (EBUS) стала основным диагностическим методом для лечения и оценки заболеваний легких, особенно при поражении средостения. Исторически для оценки заболеваний средостения золотым стандартом была медиастиноскопия. Однако это инвазивная процедура с небольшой, но измеримой частотой осложнений [35]. Кроме того, медиастиноскопия не может охватить все области средостения и наиболее подходит для доступа к лимфатическим узлам паратрахеальной группы (2, 2 и 4) и субкаринальной области (7) [36]. Поэтому с момента первого описания EBUS в начале 1990-х годов его использование и популярность увеличились в геометрической прогрессии во всем мире [6].

EBUS - это развивающаяся технология, которая успешно используется для визуализации структур, прилегающих к главным бронхам и невидимых во время бронхоскопии. Было показано, что трансbronхиальная аспирационная биопсия лимфоузлов средостения под контролем EBUS (EBUS-TBNA), является хорошо переносимой, минимально инвазивной, экономически эффективной и точной процедурой отбора проб средостенных и внутригрудных лимфатических узлов [6].

Основные показания данного методы включают диагностику и стадирование рака легкого, диагностику метастазов из внелегочного злокачественного новообразования, саркоидоза, туберкулезного средостенного лимфаденита и других средостенных лимфаденопатий [6].

1.4.1. ТЕХНИКА ВЫПОЛНЕНИЯ

EBUS используется для визуализации и доступа к структурам средостения. При доступе к лимфатическим узлам в средостении принято описывать эти узлы в зависимости от принадлежности к группе лимфатических узлов, в которой они расположены, что определено картой лимфатических узлов IASLC [10, 37].

Внешний диаметр прицела Olympus EBUS составляет 6,2 мм, а наконечник прицела EBUS составляет 6,9 мм, по сравнению с типичным стандартным диаметром 5–6 мм стандартных бронхоскопов. Он имеет инструментальный канал 2,0 мм для введения иглы TBNA 22 или 21 калибра для этой процедуры, что позволяет одновременно отображать два изображения: ультразвуковое изображение и изображение дыхательных путей. Ультразвуковое изображение находится под углом 90 градусов к стержню наконечника EBUS и охватывает 50-градусный срез этой области. Зонд имеет частоту 7,5 МГц, что позволяет получать изображения с глубиной проникновения до 9 см. Используя свойства ультразвуковой визуализации, прицелы нового поколения имеют возможность доплеровской визуализации, которое позволяет дифференцировать сосудистые структуры от не сосудистых структур [6].

Доплеровская визуализация осуществляется в двух режимах: спектральный доплер и цветное доплеровское картирование. Спектральный доплер позволяет обнаружить кровоток в лимфатическом узле, но не определяет его направленность. Цветное доплеровское картирование, наоборот, позволяет определять направленность тока крови [6].

Канал иглы сконструирован таким образом, что игла проходит под углом 20 градусов к ее оси. Угол наклона канала необходим для обеспечения ультразвуковой визуализации биопсийной иглы в реальном времени при ее продвижении через дыхательные пути и в лимфатический узел. Игла также имеет внутренний стилет, который предотвращает ее контаминацию бронхиальными клетками во время введения в лимфатический узел [6].

Продвижение иглы в лимфатический узел определяется в литературе как «экскурсия»; «проход» иглы - это серия экскурсий, начиная с продвижения в узел и заканчивая извлечением иглы из узла. Находясь внутри узла, внутренний стилет следует постукивать или слегка отводить и продвигать несколько раз, чтобы удалить любой «мусор», который мог скопиться во время введения через стенку бронха. Не существует единого мнения относительно того, сколько

экскурсий иглы должно происходить во время каждого прохода, насколько энергично нужно совершать экскурсии иглой, где делать экскурсии иглы (кортикальная, медуллярная или обе части лимфатического узла) [6].

Каждый проход иглы должен обеспечивать достаточное количество материала, чтобы сделать несколько мазков и для помещения в консервирующий раствор для приготовления цитоблоков. В зависимости от предпочтений цитопатолога, слайды могут быть высушены на воздухе и/или зафиксированы в спирте (90% этанол). Мазки могут быть помещены в 95% этанол и/или высушены на воздухе для быстрого окрашивания с использованием красителя [6, 38].

Независимо от техники, идеальным результатом прохождения иглы должно быть приобретение лимфоидной ткани и / или атипичных клеток [38].

1.4.2. ОСЛОЖНЕНИЯ

EBUS-TBNA хорошо переносится и так же безопасна, как и обычная TBNA . Процедура менее инвазивна и более безопасна, чем медиастиноскопия. Тем не менее было несколько сообщений о пневмомедиастинуме, пневмотораксе, гемомедиастинуме, медиастините и бактериемии после EBUS-TBNA [39].

1.4.3. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Для стадирования рака легкого

EBUS-TBNA показал себя как мощный инструмент для оценки узловых метастазов в области ворот и средостении у пациентов с НМРЛ [38]. Систематические стратегии отбора групп медиастинальных лимфатических узлов были предложены и утверждены для медиастиноскопии у пациентов с НМРЛ. Для EBUS-TBNA такой проверенной стратегии отбора групп не существует [36], хотя, по-видимому, было бы интуитивно экстраполировать стратегии медиастиноскопии на процедуру EBUS-TBNA, если она выполняется при аналогичных показаниях [6].

EBUS как метод стадирования изначально сравнивался с

рентгенографическим, ПЭТ и КТ. В средостении ПЭТ более чувствителен, чем обычная КТ для оценки лимфатических узлов, хотя отрицательная прогностическая ценность ПЭТ для метастазирования средостения определяется авидностью для ФДГ и локализацией опухоли [40].

Многочисленные исследования сравнивали EBUS-TBNA с предоперационной рентгенографической стадией у пациентов с нормальным средостением или увеличенными лимфатическими узлами, которые выглядят патологически на основании рентгенологических критериев для КТ и ПЭТ-КТ-сканов. В этих исследованиях было показано, что EBUS-TBNA превосходит по точности рентгенологическую стадию [41].

Hwangbo показал, что EBUS-TBNA превосходит рентгенологическое стадирование для узлов между 5 и 20 мм, особенно для аденокарциномы, которая, как известно, имеет более высокую частоту метастазирования в средостении и более низкую активность при ПЭТ [41]. Кроме того, комбинированные EBUS-TBNA + EUS-FNA превосходили либо EBUS-TBNA, либо EUS-FNA по отдельности для субсантиметровых узлов на КТ [38].

В сравнении с TBNA

В большом сравнительном проспективном исследовании Herth выход EBUS-TBNA превосходил обычную TBNA (84% против 58%) у 200 пациентов с подозрением на НМРЛ. Не было статистически значимой разницы в диагностической информативности из 7 группы лимфоузлов, хотя авторы указали на тенденцию в пользу EBUS-TBNA по сравнению с обычной TBNA (86% против 74%) [42].

Второе сравнительное проспективное исследование Wallace включало 138 пациентов с известным или подозреваемым раком легкого по данным КТ. EBUS-TBNA и EUS-FNA сравнивали с обычной TBNA. EBUS и EUS выявили одинаковую чувствительность (69%) и ПЦОР (88%). Однако обычная TBNA имела более низкие значения как в отношении чувствительности (36%), так и ПЦОР (78%). Это исследование предполагает, что EBUS-TBNA обладает более высокой чувствительностью, чем обычная TBNA, для выявления

метастатического поражения средостения [18].

В сравнении с медиастиноскопией

Несколько исследований установили значимость EBUS-TBNA в верификации рака легкого. Высокий успех EBUS-TBNA в стадировании онкологического процесса положил начало дискуссии о способности EBUS-TBNA вытеснять медиастиноскопию как процедуру выбора [43]. Многочисленные исследования показали высокую чувствительность и отрицательную ценность прогностического значения, которые сопоставимы с диагностической эффективностью медиастиноскопии [30].

EBUS-TBNA как начальная процедура для верификации лимфаденопатии средостения, как было показано, снижает потребность в последующей медиастиноскопии [44]. Руководящие принципы ACCP, опубликованные в 2007 году для стадирования рака легкого в средостении, предполагают, что EBUS-TBNA является одним из методов первой линии. Если образцы EBUS-TBNA не показывают метастазирования, рекомендуется провести подтверждающую медиастиноскопию, поскольку EBUS-TBNA не имеет 100% отрицательной прогностической ценности [45].

Например, в одном исследовании, проведенном в клинике Майо, 29 пациентов с подозрением или подтвержденным раком легкого и подозрением на N2, у которых был отрицательный результат EBUS-TBNA, прошли медиастиноскопию. Метастазы были обнаружены у 8 из 29 (28%) пациентов. На основании этих результатов авторы пришли к выводу, что медиастиноскопию следует проводить у пациентов с раком легких с подозрением на поражение N2, но с отрицательной EBUS-TBNA. Напротив, другие исследования показали, что подтверждающая медиастиноскопия может быть необязательной во всех этих случаях [30, 44].

Очевидно, что эффективность EBUS-TBNA, особенно отрицательная прогностическая ценность, является определяющим фактором для того, чтобы после отрицательной EBUS-TBNA не проводилась подтверждающая медиастиноскопия. На ПЦОР EBUS-TBNA влияют несколько факторов, в том

числе умение оператора, умение цитолога, вероятность возникновения злокачественной опухоли перед процедурой и частота возникновения доброкачественных заболеваний в популяции (то есть гистоплазмоз). Таким образом, до тех пор, пока не будут получены дополнительные данные, рекомендована подтверждающая медиастиноскопия при отрицательном показателе EBUS-TBNA в соответствующих клинических условиях [45].

Диагностическая эффективность для лимфомы.

Диагноз лимфомы основан на мультимодальном подходе, изложенном ВОЗ в 2008 году. Этот подход объединяет клинические, морфологические, иммунофенотипические и генотипические данные для постановки диагноза. В то время как исторически классификация лимфомы основывалась главным образом на цитоморфологическом анализе, недавние успехи в иммунофенотипировании (специфический цитометрический анализ потока) и генотипном анализе привели к меньшей зависимости цитоморфологии для диагностики и классификации [6].

Хотя анализ морфологических особенностей обычно требуют большего количества ткани, было установлено, что количество ткани, полученной при аспирационной биопсии, может быть адекватным для фенотипического и генотипического анализа [46].

Соответственно, несколько исследований показали, что EBUS-TBNA является эффективным вариантом для диагностики лимфомы. Общая чувствительность выявления лимфомы составляет около 76%, однако чувствительность определения его подтипа ниже из-за того, что некоторые подтипы лимфомы, такие как, лимфома из клеток маргинальной зоны, некоторые фолликулярные лимфомы и лимфома Ходжкина, трудно диагностируются с использованием образцов небольшого объема [47].

В случае лимфомы Ходжкина характерно наличие клеток Рида – Штернберга, присутствующих в небольшом количестве и не имеющих клеточных маркеров, которые можно идентифицировать с помощью проточной цитометрии. Тем не менее в настоящее время разрабатываются новые анализы,

которые могут сделать лимфому Ходжкина более легко выявляемой с помощью проточной цитометрии [6].

Диагностическая эффективность для саркоидоза

Диагноз саркоидоз сложен для верификации, так как характерная патология заболевания - эпителиоидные не некротизирующие гранулемы - является неспецифическим признаком, который можно наблюдать при многих других заболеваниях [48].

Диагноз саркоидоз устанавливается на клинических симптомах и рентгенографических данных, подтвержденных патологическими данными биопсии ткани [48]. Бронхоскопия и чрезбронхиальная биопсия имеют высокую диагностическую ценность для легочного саркоидоз [5]. Также несколько исследований показали возможность получения образца из увеличенных средостенных лимфатических узлов с помощью обычной TBNA для установления диагноза саркоидоз. Лимфоцитоз и соотношение $CD4 / CD8 > 3,5$ в жидкости БАЛ могут служить подтверждением, но не считаются диагностическими критериями для постановки диагноза саркоидоза [6].

EBUS-TBNA был применен для получения ткани лимфатического узла для диагностики саркоидоза с зарегистрированной эффективностью до 93%. В некоторых исследованиях EBUS-TBNA, по-видимому, превосходил обычную TBNA, а также трансбронхиальную биопсию. Основываясь на этих исследованиях, целесообразно использовать EBUS-TBNA в качестве первоначального диагностического исследования для диагностики саркоидоза I и II стадии, особенно когда трансбронхиальная биопсия не может быть выполнена [49].

Диагностическая эффективность для туберкулеза

Несколько исследований показали, что EBUS-TBNA может быть эффективен в диагностике туберкулеза без бактериовыделения [50, 51]. Кроме того, было показано, что EBUS-TBNA обладает высокой чувствительностью для диагностики изолированного средостенного туберкулезного лимфаденита,

который может встречаться до 9% всех случаев [52].

Так командой ученых представлены результаты проспективного исследования EBUS-TBNA в дифференциальной диагностике туберкулезного лимфаденита у больных с лимфаденопатией средостения. Верифицировать диагноз по данным комплексного исследования образцов удалось в 44 случаях (61%). Чувствительность морфологического метода диагностики туберкулеза составила 30%, молекулярных методов диагностики - 60%, Общая чувствительность составила 70%, специфичность - 98%, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов, точность - 87,5%; 94,6% и 93,7% соответственно [51].

Таким образом, комплексное исследование трансбронхиальных аспириатов, полученных при EBUS-TBNA, позволяет с высокой точностью исключить туберкулезную причину лимфаденопатии средостения [50, 51].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе 2го легочно-хирургического отделения ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» г. Санкт-Петербург. Для проведения работы было отобрано и ретроспективно изучено 75 медицинских карт пациентов, которым в период с января по декабрь 2018 г выполнялась чрезбронхиальная биопсия легких и/или трансбронхиальной аспирационной биопсии лимфоузлов под контролем эндосонографии. Для постановки окончательного диагноза пациенты были госпитализированы на 2е хирургическое отделение сроками от 1 до 35 дней, с медианой 14 дней.

Критериями включения в исследование являлись: выполненные малоинвазивные методы диагностики — ЧБЛ и/или EBUS-TBNA, а также диагноз при поступлении – *диссеминированное заболевание легких неясной этиологии, интерстициальное заболевание легких неясной этиологии; очаговое образования легких неясной этиологии, внутригрудная лимфаденопатия неясной этиологии.*

Все пациенты по выполненным малоинвазивным методам диагностики были разделены на 3 группы: 1 — выполнялось только ЧБЛ (29 человек), 2 - только EBUS-TBNA (26 человек), 3 — оба метода (20 человек).

При сборе анамнеза уделяли внимание: диагнозу при выявлении, длительности заболевания, жалобам при поступлении, наличию предшествующей медикаментозной терапии.

Всем пациентам проводились лабораторные и инструментальные методы обследования: анализ крови на ВИЧ, коагулограмма, клинический и биохимический анализ крови, проба с аллергеном рекомбинантным туберкулезным (диаскинтест), СКТ грудной клетки, ФБС, определение ДНК *M. Tuberculosis* в мокроте методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РТ), посев биологических материалов на питательные среды для обнаружения микобактерий туберкулезного комплекса (МВТС), а также функциональные дыхательные пробы (спирометрия с определением показателей жизненной ёмкости легких (ЖЕЛ), объёмом форсированного

выдоха за 1 сек (л) (ОФВ1), индексом Тиффно, а при необходимости определением диффузионной способности легких).

18 пациентам для верификации диагноза были сделаны дополнительные обследования: 12 больным выполнялось исследование крови на количество ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), 6 - иммуногистохимическое (ИГХ) исследование биопсийного материала.

Референтный метод:

Опухолевое поражение органов грудной полости устанавливалось по данным гистологического исследования (обнаружение атипичных клеток) и ИГХ патологического материала [10];

Туберкулезное поражение органов грудной полости - по данным гистологического исследования (гранулематозное воспаление с участками казеозного некроза), ПЦР, посева, микроскопии (обнаружение микобактерий туберкулезного комплекса) патологического материала, диаскинтеста [7];

Саркоидозное поражение органов грудной полости - по решению мультидисциплинарной команды на основании данных гистологического исследования (гранулематозное воспаление без очага казеозного некроза) и результатов клинико-лабораторных исследований, при отсутствии данных за туберкулезное поражение [48].

В исследуемой группе больных было: мужчин - 40 (53,3%) и 35 (46,7 %) - женщин.

Возраст пациентов варьировал от 19 до 79 лет, общая медиана возраста составила 54 года (мужчины – 52,5 лет, женщины – 54 года).

Подробное описание распределения больных по полу и возрасту представлено в Таблица 1. Среди госпитализированных большую часть составила группа от 61 до 70 лет (n=17, 22,6%). Наименьшей была группа от 18 до 20 лет (n=1, 1,3%).

Таблица 1

Характеристика больных по полу и возрасту

Возрастной интервал	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
От 18 до 20 лет	0	0	1	1,3	1	1,3
От 21 до 30 лет	9	12,0	5	6,7	14	18,7
От 31 до 40 лет	7	9,3	5	6,7	12	16,0
От 41 до 50 лет	3	4,0	5	6,7	8	10,7
От 51 до 60 лет	8	10,7	8	10,7	16	21,4
От 61 до 70	10	13,3	7	9,3	17	22,6
Более 70	3	4,0	4	5,3	7	9,3
Всего	40	53,3	35	46,7	75	100

2.1 ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лучевое исследование (СКТ) выполнено всем ($n = 75$) пациентам с помощью цифрового рентгенодиагностического комплекса Evolution HV производства STERHANIX (Франция). Компьютерная томография выполнялась на томографе Toshiba Aquilion 32, который имеет мультисрезовый КТ-сканер с возможностью одновременного получения 32 срезов толщиной 1,0 мм за время полного оборота 0,5с. производства Toshiba (Япония). Исследование проводилось в положении больного лежа на спине.

Эндоскопические методы исследования органов дыхания проводились по общепринятым методикам.

Диагностическая фибробронхоскопия выполнена под местной анестезией всем пациентам ($n = 75$) бронхоскопами Olympus 1T-10 и 1T-40.

Чрезбронхиальная биопсия легкого выполнена 49 (65,3%) больным фибробронхоскопами Pentax EB-1970 ТК (P 32) под рентгеноскопическим контролем. Использовали биопсийные щипцы FB 15C или FB 20B. Предварительно совместно с врачом-рентгенологом определяли участок биопсии - зону наиболее выраженных изменений. Во время биопсии брали 3-11 кусочков легочной ткани. Материал, полученный при ЧБЛ, направлялся на

цитологическое, гистологическое и бактериологическое исследования.

Трансбронхиальная игольная аспирация по контролем эндосонографии выполнена 46 (61,3%) больным ультразвуковым бронхоскопом Pentax EB-1970UK. Предварительно совместно с врачом-рентгенологом определяли участки биопсии – группы увеличенных лимфоузлов. Количество вколов из каждой группы было от 1 до 10. Материал, полученный при помощи EBUS-TBNA, направлялся на морфологическое (изготовление мазков-отпечатков, исследование цитоблока), микроскопию КУМ, молекулярно-биологическое (ПЦР) исследования, бактериологическое, а в некоторых случаях и на иммуногистохимическое (ИГХ) исследование.

Хирургический метод биопсии был проведен 38 (50,7%) пациентам – диагностическая видеоторакоскопия легких.

2.2 МЕТОДЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Комплексное исследование функции внешнего дыхания (КИФВД), включающее в себя спирометрию, бодиплетизмографию, исследование диффузионной способности легких. Исследование проводилось на комплексной установке экспертной диагностики функции внешнего дыхания «MasterScreen Body Diffusion» (VIASYS Healthcare, Германия) согласно критериям выполнения легочных тестов ATS/ERS.

2.3 БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МОКРОТЫ И ПРОМЫВНЫХ ВОД БРОНХОВ

Люминесцентная микроскопия с использованием флюорохромных красителей 0,1% аурамина О и 0,01% родамина С. Методика приготовления мазка из осадка и приготовление красителей соответствовали инструкции № 10 Приказа № 109 от 21.03.2003. Положительным считали результат, при котором обнаруживали не менее 3 кислотоустойчивых бактерий в 300 полях зрения.

Посев биологического материала на плотные и жидкую питательные среды. Использовали для культивирования МБТ плотные яичные питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финн-П. Для работы с автоматизированной системой ВАСТЕС MGIT 960 использовали сертифицированные наборы

реагентов.

Идентификация микроорганизма. Принадлежность выделенной культуры к *M. tuberculosis* подтверждали микроскопией с окрашиванием по Цилю-Нильсену и последующим исследованием методом ПЦР в режиме реального времени (РТ-ПЦР) амплификацией нуклеотидной последовательности IS6110 – маркера *Mycobacterium tuberculosis-complex* на анализаторе iCycleriQ5, Bio-Rad (США).

2.4 ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ «ДИАСКИНТЕСТ»

Использовали аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении (белок CFP-10-ESAT-6 0,2мкг), который представляет собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli*. Содержит два антигена (CFP-10-ESAT-6), присутствующие в вирулентных штаммах микобактерий туберкулеза и отсутствующие в вакцинном штамме БЦЖ.

При внутрикожном введении диаскинтест вызывает у лиц с туберкулезной инфекцией специфическую кожную реакцию, являющуюся проявлением гиперчувствительности замедленного типа. У лиц, вакцинированных БЦЖ и неинфицированных микобактериями туберкулеза, реакция на препарат отсутствует. Положительным ответом считали наличие инфильтрата (папулы) любого размера.

2.5 ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Гистологическая обработка материала проводилась по общепринятым методикам. Использовали серийные срезы толщиной 3–5 м. Для морфологического анализа препараты окрашивали гематоксилином и эозином.

При иммунофенотипировании клеток первичной опухоли были использованы следующие моноклональные и поликлональные антитела: РСК (PanCytokeratin 5/6/8/18 (clone 5D3fndLP34) – панцитокератин, ЕМА (clone GP 1.4) – эпителиальномембранный антиген, нейроэндокринные маркеры (НЭМ): CromA (LK2H10) – хромагранин А, Synap (Polyclonal) – синаптофизин, NSE 2 (Polyclonal) – нейрон-специфическая энолаза, CD56/NCAM (clone 1213C3), Ki-

67(clone MB67) (фирма-производитель «Diagnostic ByoSystems»), ER (clone 1D5) – антитела к рецепторам эстрогена, PgR (clone PgR 636) – антитела к рецепторам прогестерона (фирма-производитель «Dako»).

Демаскировка антигенных детерминант на депарафинированных, обезвоженных срезах проходила под давлением в растворе Epitop Retrieval Solution (0,01 М цитратный буфер, pH 6,0) в течение 3 минут с момента закипания. Затем срезы охлаждали 30 минут и промывали в фосфатно-солевом буфере (pH = 7,4). Срезы с первичными моно- и поликлональными антителами инкубировали 40–60 минут. Иммуное окрашивание проводилось непрямым иммунопероксидазным методом. Для визуализации антигенреактивных клеток использовали тест-системы Super Sensitive Polymer – HRP Detection System (фирма-производитель «VoiGenex») и NovoLink Polymer Detection System (фирма-производитель «Novocastra»). Срезы обрабатывали хромогенным субстратом (3,3-диаминбензидин) с последующим докрасиванием гематоксилином в течение 3 минут. Антигенпозитивные клетки идентифицировали по их коричневому ядерному, мембранному и/ или цитоплазматическому окрашиванию на светооптическом уровне.

При иммунофенотипировании опухолевых клеток результаты реакций оценивали полуколичественным методом, с учетом уровня диссоциации в количестве окрашенных клеток и интенсивности окрашивания по каждому маркеру отдельно от 1 до 3 баллов. Определение уровня пролиферативной активности опухолевых клеток проводили на основе индекса Ki-67 (низкая – до 2, средняя – до 20 и высокая – более 20) как частоты окрашенных ядер при анализе 2000 опухолевых клеток в областях наибольшей пролиферативной активности.

2.6 СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данные заносятся в электронную таблицу с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Access 2010, SPSS Statistics 10.0. Дальнейшая статистическая обработка и графическое сопровождение выполняется с

помощью языка программирования R версии 3.3.1 в интегрированной среде разработки R Studio версии 0.99.902, а также с помощью приложения Microsoft Office Excel 2010.

Дискретные показатели описывались абсолютным значением и долей от целого n (%). Проверка распределения исследуемой переменной на нормальность проводилась по критерию Шапиро-Уилка.

С целью определения значимости P различий сопоставимых величин применялись методы таблиц сопряжения - сравнительный анализ проводился с помощью Хи-квадрат теста или точного теста Фишера; разница сравниваемых показателей считалась достоверной при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

3.1.1 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗУЧАЕМОЙ ГРУППЫ

Бессимптомное течение болезни отмечено в 17 (13,9%) случаях у 75 больных. Остальные пациенты предъявляли различные жалобы (Таблица 2, рис. 1): наиболее частой была жалоба на непродуктивный кашель (27,9%), слабость (10,7%), гипертермию (8,2%), боль в грудной клетке (8,2%). Состояние больных не требовало неотложной терапии и оперативного вмешательства.

Таблица 2

Жалобы пациентов при поступлении

Признак	Нет симптомов	Кашель		Слабость	Одышка	Гипертермия	Боль		Ночная потливость	Потеря веса	Снижение аппетита	Другое	Итого
		Непродуктивный	Продуктивный				В груд. клетке	В пояснице					
N, абс	17	34	11	13	12	10	10	2	5	3	1	4	122
n%	13,9	27,9	9	10,7	9,8	8,2	8,2	1,6	4,1	2,5	0,8	3,3	100

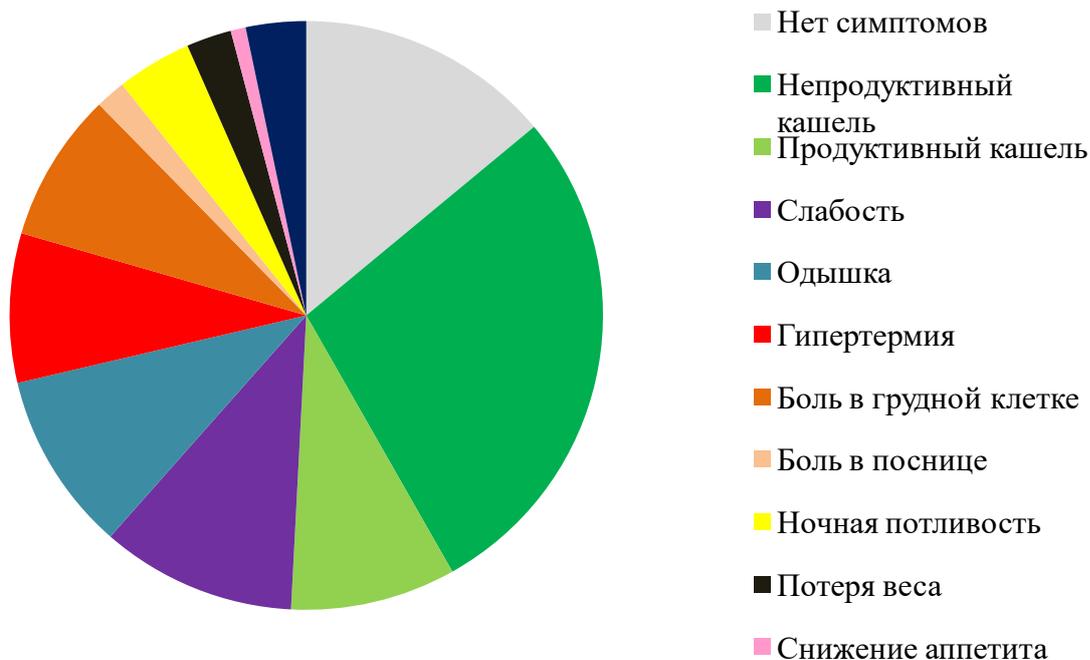


Рисунок 1 – Жалобы пациентов при поступлении

Длительность вышеперечисленных симптомов была от 10 дней до 4 лет, с медианой 3 месяца (рис. 2).

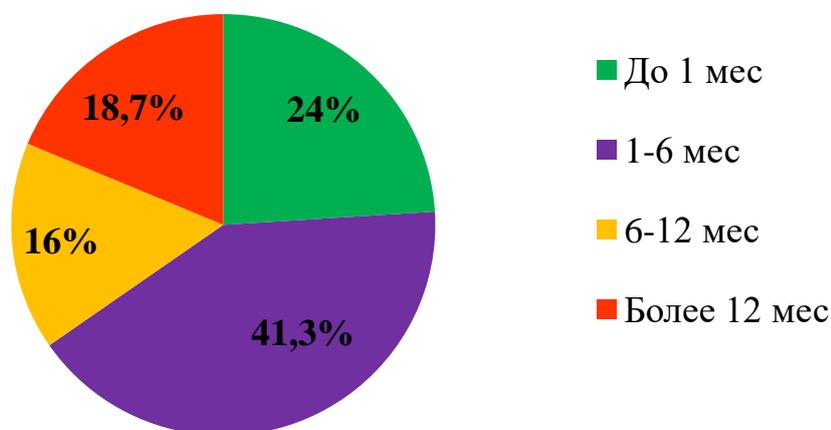


Рисунок 2 - Диагностическая пауза в исследуемой группе пациентов

Подробная характеристика различных заболеваний по симптоматике представлена в Таблица 3.

Таблица 3

Характеристика жалоб пациентов при различных заболеваниях

		Саркоидоз	Туберкулез	Новообразованные легких	ДЗЛ	ЛАПС, ВИЧ
Нет симптомов		4 3,3%	2 1,6%	8 6,6%	3 2,5%	0
Кашель	Непродуктивный	10 8,2%	5 4,1	15 12,3%	4 3,3%	0
	Продуктивный	3 2,5%	2 1,6%	3 2,5%	2 1,6%	1 0,8%
Слабость		3 2,5%	3 3,8%	4 3,3%	3 2,5%	0
Одышка		3 2,5%	2 1,6%	4 3,3%	3 2,5%	0
Гипертермия		2 1,6%	2 1,6%	3 2,5%	3 2,5%	0
Боль	В груд. клетке	3 2,5%	0	5 4,1%	2 1,6%	0
	В пояснице	0	0	2 1,6%	0	0
Ночная потливость		1 0,8%	2 1,6%	0	1 0,8%	1 0,8%
Потеря веса		1 0,8%	1 0,8%	0	1 0,8%	0
Снижение аппетита		0	0	0	1 0,8%	0
Другое		1 0,8%	0	1 0,8%	2 1,6%	0

Среди исследуемой группы пациентов, 32 (42,6%) получали различную по длительности и фармакологической группе предшествующую медикаментозную терапию. Из них 12 пациентов (37,5%) принимали только антибактериальную терапию от 6 до 14 дней, еще 6 (18,8%) назначили комбинированную терапию (антибиотики, НПВС или ГКС, муколитики) также продолжительностью до 14 дней, 8 (25%) пациентам проводилась противотуберкулезная терапия от 2 до 12 месяцев, 3 пациента (9%) принимают постоянную антиретровирусную терапию, еще 3 (9%) было назначено двухнедельное лечение ГКС и НПВС.

3.1.2 ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Для всех пациентов был обязательным анализ крови на ВИЧ, в результате в 69 (92%) случаях он был отрицательным, а 6 (8%) - положительным. Среди группы пациентов с положительным результатом анализа было диагностировано 2 случая болезни, вызванной ВИЧ, проявляющейся лимфаденопатией; 2 случая туберкулеза ВГЛУ, в т.ч. с диссеминацией в легочную ткань; 1 случай саркоидоза органов дыхания; 1 периферический инфильтрат легкого.

6 больным, с верифицированным раком легкого, для определения дальнейшей тактики лечения – выбора химиотерапии, была выполнена иммуногистохимия (ИГХ). Однако в 1 случае, ИГХ позволила, при наличии противоречивого гистологического исследования, снять диагноз «нейроэндокринной опухоли легкого».

3.1.3. ЛУЧЕВАЯ КАРТИНА ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ.

МСКТ была проведена всем больным, участвующим в исследовании.

Характер поражения легких у данной группы пациентов представлен несколькими вариантами. Очаговая диссеминация была диагностирована в 36 случаях (42,9%), при этом размеры очагов были представлены от милиарных (менее 1 мм) до крупных (более 5 мм), а распространенность от ограниченной (в пределах 2 долей) до диффузной (поражение обоих легких). Одиночный очаг (размерами до 3 см) описывали в 20 случаях (23,8%), а злокачественное образование (одиночный очаг размерами более 3 см, пока не будет доказано обратное) – в 10 случаях (11,9%). Подробное описание распределения больных по характеру патологических изменений в легких представлено в Таблица 4.

По данным МСКТ ГК патологических элементы были представлены размерами от 2 до 103 мм, с медианой – 15 мм.

Таблица 4

Распределения больных по КТ-семиотике легких (по рекомендациям общества

Fleischner)

Одиночный очаг	Злокачественное образование	Очаговая диссеминация				Симптом матового стекла	Полостные изменения	Легочная консолидация	
		Миллиарные	Мелкие	Средние	Крупные			Долевая	Диффузная
20 23,8%	10 11,9%	12 14,4%	11 13,1%	11 13,1%	2 2,3%	3 3,6%	7 8,3%	5 5,9%	3 3,6%
		Ограниченная		Распространенная	Диффузная				
		5 13,9%		15 41,7%	16 44,4%				

По данным МСКТ двустороннее поражение легких было у 30 пациентов (40%), при этом в 15 случаях (20%) процесс носил диссеминированный характер. Локализация патологических изменений только в правом легком была у 32 пациентов (42,7%), а в левом – у 10 пациентов (13,3%). У 3 пациентов (4%) не были выявлены изменения в легких.

В обоих легких чаще всего происходило поражение 1 и 2 сегментов – 37 (30,8%) и 36 (30%) случаев соответственно, немного реже 6 и 4,8,10 – 17 (14,2%) и по 10 (8,3%) случаев соответственно, и совсем редко 7 сегмент – 2 (1,7%) случая, другие сегменты в совокупности были поражены в 18 случаях (15%).

Увеличение внутригрудных лимфатических узлов наблюдалось у 42 пациентов (56%), – и отсутствовало у 33 пациентов (44%). При этом генерализованное увеличение всех групп внутригрудных лимфоузлов отмечено у 16 пациентов (21,3%). Изолированное увеличение ВГЛУ наблюдалось у 14 (18,7%) больных: нижней правой/левой (в зависимости от локализации изменений в легких) паратрахеальной группы лимфоузлов (4R/L) – у 2

пациентов (2,7%), бифуркационной группы лимфоузлов (7) – у 13 (17,3%). Одновременное увеличение нескольких групп лимфоузлов диагностировали у 10 пациентов: у 2 (2,7%) пациентов было увеличение верхней паратрахеальной группы лимфоузлов (2R/L) и бифуркационной группы лимфоузлов (7); у 8 (10,7%) больных - было увеличение нижней паратрахеальной группы лимфоузлов (4R/L) и бифуркационной группы лимфоузлов (7). Подробное описание распределения больных по характеру увеличения ВГЛУ представлено в Таблица 5, рис. 3.

Таблица 5

Распределения больных по характеру увеличения ВГЛУ

	Изолированное увеличение ВГЛУ (>10мм)			Групповое увеличение ВГЛУ (>10мм)			Генерализованное увеличение ВГЛУ (>10мм)
	2R/L	4R/L	7	2R/L+7	4R/L+7	2R/L+4R/L	
п, абс	0	2	13	2	8	1	16
п, %	0	2,7	17,3	2,7	10,7	1,3	21,3

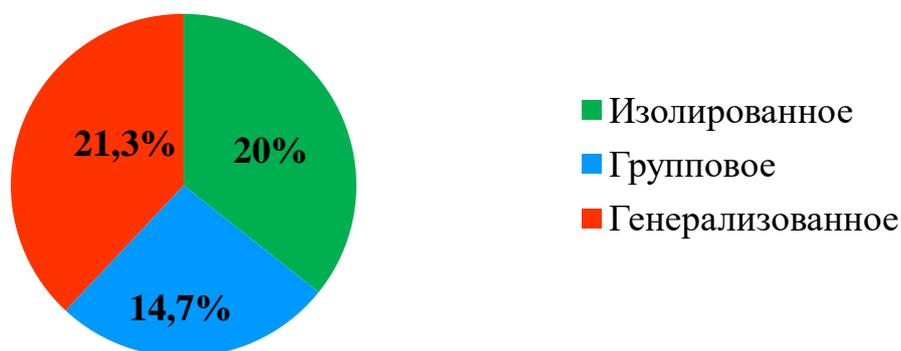


Рисунок 3 - Характеристика увеличения ВГЛУ

По данным МСКТ у больных, поступивших с диагнозом «Туберкулез?» и «Саркоидоз?» в 100% случаев диагностировали лимфаденопатию средостения, а при диагнозе «Новообразования органов дыхания» - в 36,4% случаев (Таблица 6).

Таблица 6

Характеристика ВГЛУ в зависимости от диагноза при поступлении

ВГЛУ	Диагноз при поступлении
------	-------------------------

	ИЛБ н/э?	Новообразованные органы дыхания?	ЛАПС?	Инфильтративные изменения?	Туберкулез?	Саркоидоз?	Полостное образование?
Увеличенные (>10мм)	23 67,6%	12 36,4%	2 100%	1 50%	2 100%	1 100%	1 100%
Неувеличенные (≤10мм)	11 32,4%	21 63,6%	0	1 50%	0	0	0

3.1.4 ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБ У ПАЦИЕНТОВ ИЗУЧАЕМЫХ ГРУПП

Всем пациентам (n=75) перед госпитализацией была выполнена спирометрия. Для определения типа вентиляционных нарушений оценивались – ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ. Все значения фиксировались в процентном отношении от должного табличного значения.

У 46 пациента (61,3%) эти показатели были в пределах нормы, у 6 пациентов (8%) наблюдались изменения только одного показателя (ФЖЕЛ или ОФВ1), без влияния на их процентное соотношение. У 23 пациентов (30,7%) были выявлены вентиляционные нарушения по типу обструкции - 26,7 % (n=20) и по типу смешанного нарушения – 4% (n=3). Важно отметить, что у 11 (14,7%) пациентов обструктивные нарушения диагностировали только на основании ОФВ1/ФЖЕЛ, который позволяет оценить вентиляционные нарушения у людей с исходно большим объемом легких. Подробное описание показателей спирометрии и степени обструктивных нарушений представлено в Таблице 7 и 8.

Таблица 7

Характеристика показателей спирометрии

	Норма	Одиночные изменения показателей		Вентиляционные нарушения			
				Рестрикция	Обструкция	Смешанные	
ФЖЕЛ (%)	≥ 80	<80	≥ 80	<80	≥ 80	≥ 80	<80
ОФВ1(%)	≥ 80	≥ 80	<80	<80	<80	≥ 80	<80
ОФВ1/ФЖЕЛ (%)	≥70	≥70	≥70	≥70	<70	<70	<70

n, (%)	46 (61,3)	3 (4)	3 (4)	0	9 (12)	11 (14,7)	3 (4)
--------	--------------	----------	-------	---	-----------	--------------	-------

Таблица 8

Распределение по классификации тяжести обструктивных нарушений легочной вентиляции

ОФВ1, % должн.		n, (%)
Легкие	>70	6 (50)
Умеренные	60-69	3 (25)
Среднетяжелые	50-59	0
Тяжелые	35-49	3 (25)
Крайне тяжелые	<35	0

После выполнения спирометрии некоторым пациентам (n=4, 5,3%) было назначено дополнительное исследование на определение диффузионной способности легких. Нормальное значение (больше 80%) было у 2 (50%) пациентов, у 2 (50%) отмечалось снижение диффузионной способности легких.

3.2. РЕЗУЛЬТАТЫ МАЛОИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

Оценку диагностической эффективности ЧБЛ, EBUS-TBNA и их сочетания проводили с расчетом основных ее критериев: диагностической чувствительности, диагностической специфичности, диагностической точности, диагностической прогностической ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного результатов (ПЦОР).

После проведенного комплексного обследования у пациентов были верифицированы следующие диагнозы: рак легкого, саркоидоз, туберкулез, деструктивные заболевания легких (ДЗЛ).

При дальнейшем анализе диагностической эффективности малоинвазивных методов были исключено 4 пациента с туберкулезом легких, подтвержденным ПЦР мокроты.

3.2.1 ЧБЛ

ЧБЛ была выполнена 45 пациентам (60%) из общего числа больных, 20 из

них в дальнейшем также был выполнен EBUS-TBNA. Для 27 больных (60%) были получены информативные результаты ЧБЛ. Неинформативными данными считалось обнаружение неспецифического воспаления в легочной ткани или стенке бронха, признаков фиброза, склероза, а также обнаружение неизменной легочной ткани.

Необходимо отметить, что увеличение количества биопсийного материала (с 5 до 10) приводила к увеличению информативности результатов (с 33% при исследовании 2 биоптатов до 100% - при 8-10).

Диагностическими точками для постановки диагноза являлись: наличие признаков гранулематозного воспаления без некрозов (для саркоидозного поражения органов дыхания), признаков гранулематозного воспаления с участками казеозного некроза, а также положительный результат ПЦР, микроскопии, посева на питательные среды (для туберкулезного поражения), наличие опухолевых клеток и/или положительный результат ИГХ (для опухолевого поражения).

Окончательные диагнозы всех пациентов были разделены на четыре основные группы: опухолевое поражение легких (n=21, 46,7%), саркоидоз (n=9, 20%), туберкулез (n=4, 8,9%), ДЗЛ (n=11, 24,4%).

Информативность ЧБЛ для группы ДЗЛ не оценивалась, т.к. ДЗЛ характеризуется неспецифической морфологической картиной воспаления, которая считается неинформативной при выполнении ЧБЛ.

Чувствительность ЧБЛ различается для разных заболеваний: наибольшая при диагностике саркоидоза (77,8%) и опухолевого поражения легких (71,4%).

Недостаточно высокая чувствительность ЧБЛ при диагностике новообразований может объясняться: недостаточным количеством биоптатов и удаленностью опухоли от бронха. Низкая чувствительность ЧБЛ при туберкулезе может объясняться схожестью морфологической картины с саркоидозом и зависит от локализации эпителиоидно-клеточного вала и места взятия биоптата.

В анализируемой выборке ЧБЛ показал себя высокоспецифичным

методом малоинвазивной диагностики (более 90%). Наиболее высокая точность ЧБЛ при диагностике туберкулеза (93%) и саркоидоза (92,9%). ПЦПР наибольшая для диагностики саркоидоза (77,8%). ПЦОР в анализируемой выборке более 90% и максимальна для группы заболеваний «Опухолевое поражение легких» - 100%. Подробное описание показателей информативности ЧБЛ представлено в Таблица 9.

Таблица 9

Показатели диагностической эффективности в группе ЧБЛ

	n	Se	Sp	Ac	PVP	PVN	p
Опухолевое поражение легких	21(46,7%)	71,4%	100%	84,6%	71,4%	100,0%	>0,05
Саркоидоз легких	9 (20%)	77,8%	97,0%	92,9%	77,8%	97,0%	
Туберкулез легких	4 (8,9%)	75,0%	94,9%	93,0%	75,0%	94,9%	

Для более детальной оценки показателей эффективности, пациенты были разделены на группы с лимфаденопатией средостения и без нее.

При сравнении полученных результатов, необходимо отметить, что в обеих подгруппах было одинаковое количество пациентов с опухолевым поражением легких и что у всех пациентов с саркоидозом было диагностировано ЛАПС по данным МСКТ, а у пациентов с туберкулезом, наоборот, не диагностировали лимфаденопатию средостения. Большая чувствительность метода была для опухолевого поражения легких без ЛАПС – 81,8%, а для саркоидоза и туберкулеза чувствительность была примерно одинаковой – 77,8% и 75%, соответственно. Абсолютно специфичным ЧБЛ показала себя для опухолевого поражения легких как с ЛАПС, так и без неё (100%). Подробное описание результатов представлено в Таблица 10 и 11

Таблица 10

Показатели информативности ЧБЛ у пациентов с ЛАПС по данным МСКТ

	n	Se	Sp	Ac	PVP	PVN	p
Опухолевое поражение легких	10 (22,2%)	60,0%	100%	77,8%	60,0%	100%	>0,05
Саркоидоз легких	9 (20%)	77,8%	90,9%	85,0%	77,8%	90,9%	

Показатели информативности ЧБЛ у пациентов без ЛАПС

	n	Se	Sp	Ac	PVP	PVN	p
Опухолевое поражение легких	11 (24,4%)	81,8%	100%	90,0%	81,8%	100%	>0,05
Туберкулез легких	4 (8,9%)	75,0%	88,2%	85,7%	75,0%	88,2%	

3.2.2 EBUS-TBNA

Трансбронхиальная тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндосонографии была выполнена 46 пациентам (61,3%). Информативные результаты получены у 44 больных (95,7%). Информативными данными считалось наличие лимфоцитов, лимфонодулей в мазке и/или цитоблоке.

Диагностическими точками для постановки диагноза являлись: наличие признаков гранулематозного воспаления без некрозов (для саркоидозного поражения лимфатических узлов); признаков гранулематозного воспаления с участками казеозного некроза, положительный результат ПЦР и/или посева на МБТ (для туберкулезного поражения лимфатических узлов); наличие опухолевых клеток (для опухолевого поражения внутригрудных лимфатических узлов).

На основании EBUS-TBNA опухолевое поражение лимфатических узлов было диагностировано у 11 пациентов (23,9%), у 18 пациентов (39,1%) – саркоидозное поражение л/у, у 2 (4,3%) – туберкулезное поражение л/у. В 13 случаях (28,3%) не было выявлено патологического изменения в л/у, у 2 (4,3%) больных были выявлены изменения, которые не позволили определить характер патологического процесса.

Метод трансбронхиальной тонкоигольной аспирационной биопсии показал себя наиболее чувствительным для диагностики опухолевого поражения ВГЛУ (100%).

Специфичность высока для всех трех типов поражения лимфоузлов средостения - более 95%. Точность данного метода диагностики в данной

выборке более 90%, максимальна для диагностики опухолевого поражения ВГЛУ (100%). ПЦПР абсолютна при опухолевом поражении ВГЛУ – 100%, меньше при туберкулезе – 50%. ПЦОР более 95% для всех трех видов поражения лимфоузлов. Подробное описание показателей информативности EBUS-TBNA представлено в Таблица 12.

Таблица 12

Показатели информативности EBUS-TBNA

	n	Se	Sp	Ac	PVP	PVN	p
Опухолевое поражение ВГЛУ	11 (23,9%)	100%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	<0,05
Саркоидоз ВГЛУ	18 (39,1%)	77,8%	100,0%	90,5%	77,8%	100,0%	
Туберкулез ВГЛУ	2 (4,3%)	50,0%	95,5%	93,5%	50,0%	95,5%	

Для более детальной оценки показателей эффективности, пациенты были разделены на группы с лимфаденопатией средостения и без нее.

Анализируя полученные данные, стоит отметить, что EBUS-TBNA без лимфаденопатии был выполнен только пациентам с опухолевым поражением ВГЛУ для стадирования процесса, при этом чувствительность и специфичность метода составила 100%. Подробное описание результатов представлено в Таблица 13 и 14.

Таблица 13

Показатели информативности EBUS-TBNA у пациентов с ЛАПС по данным МСКТ

	n	Se	Sp	Ac	PVP	PVN	p
Опухолевое поражение ВГЛУ	6 (13,0%)	100%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	<0,05
Саркоидоз ВГЛУ	18 (39,1%)	77,8%	100,0%	87,5%	77,8%	100,0%	
Туберкулез ВГЛУ	2 (4,3%)	50,0%	93,9%	91,4%	50,0%	93,9%	

Показатели информативности EBUS-TBNA у пациентов без ЛАПС

	n	Se	Sp	Ac	PVP	PVN
Опухолевое поражение ВГЛУ	5 (10,9%)	100%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

3.2.3 СОЧЕТАНИЕ ЧБЛ И EBUS-TBNA

Последовательное выполнение чрезбронхиальной биопсии легкого и трансбронхиальной тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем эндосонографии было выполнено 20 пациентам (28,2%). Из них у 12 (60%) больных был установлено опухолевое поражение легких (у 4 (33,3%) из них были обнаружены метастазы в лимфатических узлах), у 6 (30%) – саркоидозное поражение органов дыхания, а в 2 (10%) случаях имели место деструктивные заболевания легких.

Одновременно использование двух малоинвазивных методов диагностики показало себя самым информативным для опухолевого поражения органов дыхания – 100% по всем показателям. Менее информативным оказались методы для диагностики саркоидоза органов дыхания – чувствительность 83,3%, специфичность – 100%, точность – 95%, ПЦПР – 83,3%, ПЦОР – 100%. Подробное описание показателей информативности при последовательном выполнении ЧБЛ и EBUS-TBNA представлено в Таблица 15.

Таблица 15

Показатели информативности при последовательном выполнении ЧБЛ и EBUS-TBNA

	n	Se	Sp	Ac	PVP	PVN	p
Опухолевое поражение органов дыхания	12 (60%)	100%	100%	100%	100%	100%	<0,05
Саркоидоз органов дыхания	6 (30%)	83,3%	100%	95%	83,3%	100%	

Для более детальной оценки показателей эффективности, пациенты были разделены на группы с лимфаденопатией средостения и без нее. Последовательное выполнение методов было выполнено только 2 пациентам без лимфаденопатии средостения с опухолевым поражением органов дыхания для стадирования процесса. Подробное описание результатов представлено в Таблица 16 и 17

Таблица 16

Показатели информативности при последовательном выполнении ЧБЛ и EBUS-TBNA у больных с ЛАПС по данным МСКТ

	n	Se	Sp	Ac	PVP	PVN	p
Опухолевое поражение органов дыхания	10 (50%)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	<0,05
Саркоидоз органов дыхания	6 (30%)	83,3%	100,0%	93,8%	83,3%	100,0%	

Таблица 17

Показатели информативности при последовательном выполнении ЧБЛ и EBUS-TBNA у больных без ЛАПС

	n	Se	Sp	Ac	PVP	PVN
Опухолевое поражение органов дыхания	2 (10%)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

3.3. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ В ГРУППАХ

Важно отметить, что 9 (75%) случаев снижения ОФВ1 и 7 (64%) случаев снижения индекса ОФВ1/ФЖЕЛ приходятся на онкологическое поражение легких. А остальные 3 случая (25%) снижения ОФВ1 – на саркоидозное поражение легких. Все случаи смешанных вентиляционных нарушений легких

приходится на пациентов с онкологическим поражением легких.

Все пациенты при поступлении сдавали клинический минимум: коагулограмму, клинический и биохимический анализы крови. Средние значения большинства лабораторных показателей нормально распределены, статистически значимости различий нет ($p > 0,05$). Подробное описание результатов представлено в Таблица 18.

Таблица 18

Средние значения лабораторных показателей у пациентов при различных нозологиях

Показатель	Рак легкого	Туберкулез	Саркоидоз	ДЗЛ
Лейкоциты	6,8	6,0	6,0	6,1
Эритроциты	4,3	4,4	4,7	4,4
Гемоглобин	130,9	133,8	137,5	128,9
Тромбоциты	281,3	271	259	290,5
Палочкоядерные	2,4	2	2	2
Сегментоядерные	57	51	55	57
Эозинофилы	4	3	3,9	2
Лимфоциты	35	41	36,3	35
Моноциты	3	3	3,7	4
СОЭ	18,1	15,4	12,7	20,4
Общий белок	69,1	74,3	73,6	71,8
Глюкоза	5,2	5,4	5,1	5,6
Креатинин	67,3	64,3	70,6	62,9
АЛТ	23,4	21,9	23	16,8
Билирубин	15,8	17,7	16,5	13,7
Калий	7,1	4,5	4,5	4,2
Натрий	140,3	139,6	140	139,1
Общий холестерин	5,3	4,7	5,2	5,2
МНО	1,06	1,07	1,05	1,1
АЧТВ	29,2	26,8	28,9	30,6
Фибриноген	5,8	3,9	4,4	4,9
ПВ	11,9	12	11,5	12,7

При поступлении всем больным была проведен диаскинтест – у 64 (85,3%) результат был отрицательным, а у 11 (14,7%) – положительным с размерами от 2 до 20 мм. Из них только у 4 (36,4%) пациентов был установлено туберкулезное поражение легких и/или ВГЛУ. Примечательно, что размеры папул у этих пациентов были от 15мм. Соответственно результаты были ложноположительными у 7 (63,6%) пациентов, причем в дальнейшем у них были поставлены такие диагнозы, как: саркоидоз, пневмония, лимфаденопатия, ассоциированная с ВИЧ, немелкоклеточный рак. У 5 (6,7%) больных результаты были ложноотрицательные.

Некоторым пациентам (n=12, 16%) при получении гистологической картины гранулематозного воспаления, для дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза, было рекомендовано сдать анализ крови на уровень АПФ. В 9 (75%) случаях показатель был выше нормы - больше 70 единиц в литре, из них у 8 (88,9%) пациентов в дальнейшем был подтвержден диагноз саркоидоза. В 3 (25%) случаях, несмотря на низкий уровень АПФ (ниже 70 единиц в литре), после комплексного обследования был поставлен диагноз саркоидоза.

Так же всем пациентам было выполнено ПЦР-РТ мокроты на микобактерии туберкулезного комплекса, и только в 4 (5,3%) случаях он был истинноположительным, т.е. в дальнейшем был поставлен диагноз туберкулеза, но в 6 (8 %) случаях результат был ложноотрицательным.

Пациентам, которым выполнялась EBUS-TBNA, также было выполнено ПЦР исследование биоптата на МБТ, в 1 (2,2%) случае результат был истинноположительным. Также ПЦР исследование биоптата выполнялось при ЧБЛ: в 6 (12,2%) случаях результат был положительным, из них 4 (66,7%) случая истинноположительных и 2 (33,3%) ложноположительных. При этом положительная микроскопия была лишь в 1 случае.

В обязательном порядке весь диагностический материал (мокрота, смывы с бронхов, биоптаты) отправляли на посев МБТ: у 10 (13,3%) пациентов отмечался рост колоний микобактерий.

При поступлении в стационар направительные диагнозы больных были представлены следующими группами: наибольшими были группы «ИЛБ н/э?» - 27 (36%) случаев и «Новообразование легкого?» - 19 (25,3%) случаев, наименьшей - «Полостное образование в легком» - 1 (1,3%) случай. Подробное описание распределения пациентов по направительному диагнозу представлено в Таблица 19, рис. 4.

Таблица 19

Распределения больных по направительному диагнозу

	ИЛБ н/э?	ИЛБ н/э? ЛАПС?	ЛАПС?	Периферическое образование легкого?	Новообразование легкого?	Саркоидоз ОД?	Туберкулез ОД?	Инфильтративные изменения легких?	Полостное образование легкого?
н, абс	27	8	2	13	19	1	2	2	1
н, %	36	10,7	2,7	17,3	25,3	1,3	2,7	2,7	1,3

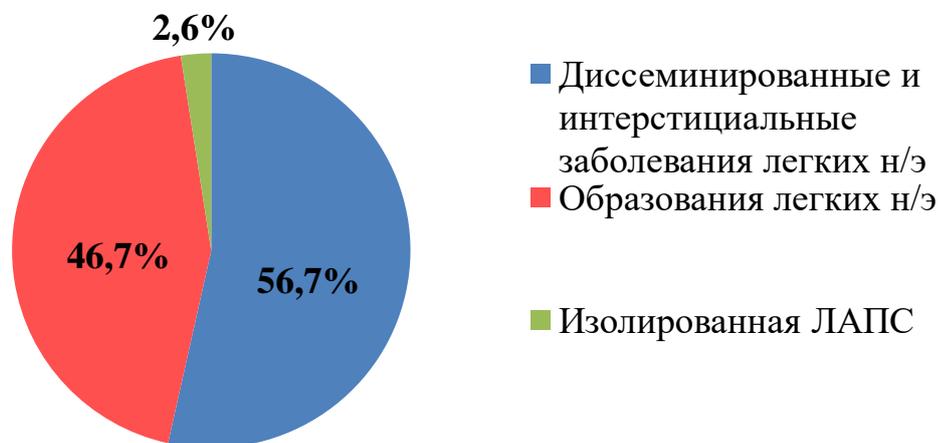


Рисунок 4 - Распределение больных по направительному диагнозу

После комплексного обследования, диагноз был верифицирован у всех пациентов. У 33 (44%) больных подтвердился диагноз при поступлении.

Всех пациентов с верифицированным диагнозом можно разделить на 5 групп (Таблица 20, рис. 5):

- 1) саркоидоз органов дыхания и/или внутригрудных лимфатических узлов (n=20, 26,7%);
- 2) туберкулез органов дыхания и/или внутригрудных лимфатических узлов (n=10, 13,3%);
- 3) центральный и периферический рак легких, в т.ч. метастатическое поражение (n=29, 38,7%);
- 4) деструктивные заболевания легких, в т.ч. в фазе экссудации и фиброзирования (n=14, 18,7%);
- 5) болезнь, ассоциированная с ВИЧ, проявляющаяся в виде лимфаденопатии (n=2, 2,6%);

Таблица 20

Распределение больных по нозологиям

Саркоидоз ОД	Туберкулез ОД	Рак легких	ДЗЛ	ЛАПС, ассоциированный с ВИЧ
20 (26,7%)	10 (13,3%)	29 (38,7%)	14 (18,7%)	2 (2,6%)

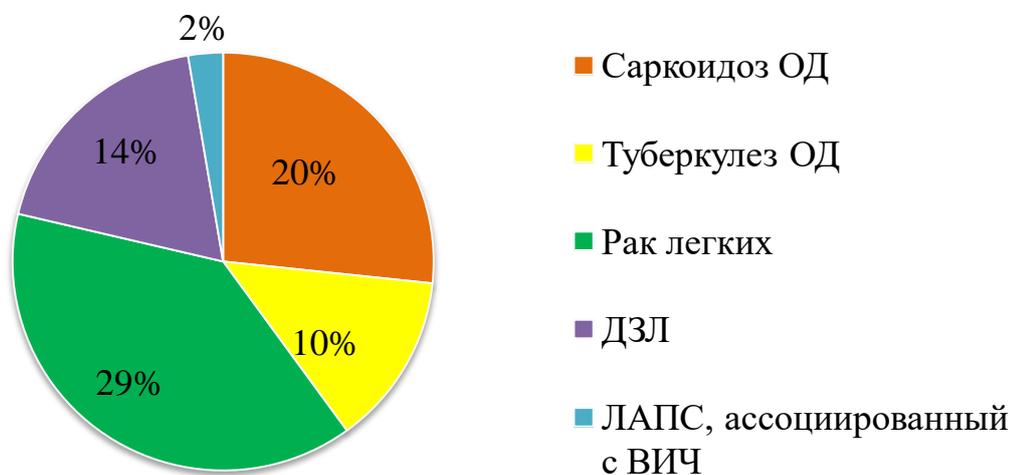


Рисунок 5 - Распределение больных по нозологиям

В первой группе пациентов, с верифицированным саркоидозом, было установлено 5 случаев саркоидоза ВГЛУ (1 стадия), 10 случаев саркоидоза легких и ВГЛУ (2 стадия), 1 случай саркоидоза легких (3 стадия) и 1 случай саркоидоза легких и ВГЛУ, комбинированный с поражением кожи.

У второй группы пациентов с верифицированным диагнозом, у 5

пациентов туберкулез органов дыхания был в инфильтративной форме, у 3 – в диссеминированной форме, у 1 диагностировали очаговую форму и у 1 пациента были поражены только ВГЛУ. При этом только у 2 пациентов присутствовало бактериовыделение МБТ, подтвержденное посевами мокроты. У всех пациентов с туберкулезом диагноз был подтвержден ПЦР на ДНК МБТ мокроты и/или биоптата, полученного при ЧБЛ и/или EBUS-TBNA.

В третьей группе пациентов, опухолевое поражение легких было представлено 7 случаями центрального рака с прорастанием в паренхиму легкого, и 20 случаями периферического рака. Из них 7 были дифференцированы, как немелкоклеточный рак (в т.ч. 2 плоскоклеточных и 1 аденокарцинома) и 1 случай мелкоклеточного рака, а также по 1 случаю нейроэндокринной опухоли и склерозирующей пневмоцитомы. У 1 пациента было диагностировано метастатическое поражение легких раком прямой кишки. При этом в 7 случаях было установлено метастатическое поражение ВГЛУ.

Деструктивные заболевания легких были представлены следующими случаями: 7 случаев криптогенной пневмонии, 2 случая хронического абсцесса легкого, 1 случай бронхоэктатической болезни, 2 случая посттуберкулезного пневмофиброза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ретроспективное исследование было включено 75 карт историй болезней пациентов, с рентгенологической картиной поражения легких (округлое образование или диссеминация) с поражением лимфоузлов средостения или без него неясной этиологии, нуждающихся в дальнейшей морфологической верификации диагноза. Для этого были применены такие малоинвазивные методы как чрезбронхиальная биопсия легкого (ЧБЛ), трансбронхиальной биопсии лимфоузлов средостения под контролем эндосонографии (EBUS-TBNA) и их сочетания, а пациенты разделены, соответственно используемым методам, на группы. В дальнейшем, у них был диагностирован рак легкого, саркоидоз и туберкулез.

При оценке диагностической эффективности методов (ЧБЛ, EBUS-TBNA и их сочетания), чувствительность для рака легкого составила 71,4%, 100%, 100%, соответственно, ($p > 0,05$); для саркоидоза – 77,8%, 77,8%, 83,3%, соответственно, ($p > 0,05$); для туберкулеза - 75% и 50%, соответственно ($p > 0,05$). Полученные результаты не противоречат данным исследований разных авторов.

По эффективности малоинвазивных методов диагностики у пациентов с рентгенологической картиной поражения органов грудной полости с лимфаденопатией средостения или без нее не было выявлено достоверной статистической разницы как отдельно каждого метода (ЧБЛ, EBUS-TBNA), так и их сочетания.

Более детальный анализ показал, что ни одному больному с наличием увеличенных внутригрудных лимфатических узлов рак или туберкулез не был установлен при использовании ЧБЛ, более информативным оказалось применение EBUS-TBNA, или EBUS-TBNA в сочетании с ЧБЛ.

Саркоидоз легких пациентам без внутригрудной лимфаденопатии и наличием изменений в легочной ткани при помощи изучаемых малоинвазивных методов не удалось установить.

Надо отметить, что в целом по данным нашего исследования применения

EBUS-TBNA в сочетании с ЧБЛ не увеличивает информативность в сравнении с использованием только EBUS-TBNA для верификации рака или саркоидоза.

Тем не менее, это исследование показывает, что EBUS-TBNA может являться приоритетным методом для верификации поражения легких, при наличии сочетанной лимфоаденопатии средостения, требуя проведения ЧБЛ только при неинформативном результате. Также при подозрении на рак легкого, даже без лимфоаденопатии средостения, целесообразно выполнение, в первую очередь, EBUS-TBNA – как метод одновременной верификации и стадирования процесса.

Для диагностики туберкулеза ВГЛУ и легких, будет достаточно применение какого-либо одного метода, в зависимости от преимущественного поражения.

Вместе с тем, применение ЧБЛ наиболее оправдано при поражении легких без сочетанной лимфоаденопатии средостения, при условии отсутствия данных за онкологический процесс.

На основании нашего исследования были дополнены алгоритмы применения данных малоинвазивных методов диагностики, с учетом диагностической эффективности каждого метода и их особенностей для верификации заболеваний (рис. 6).

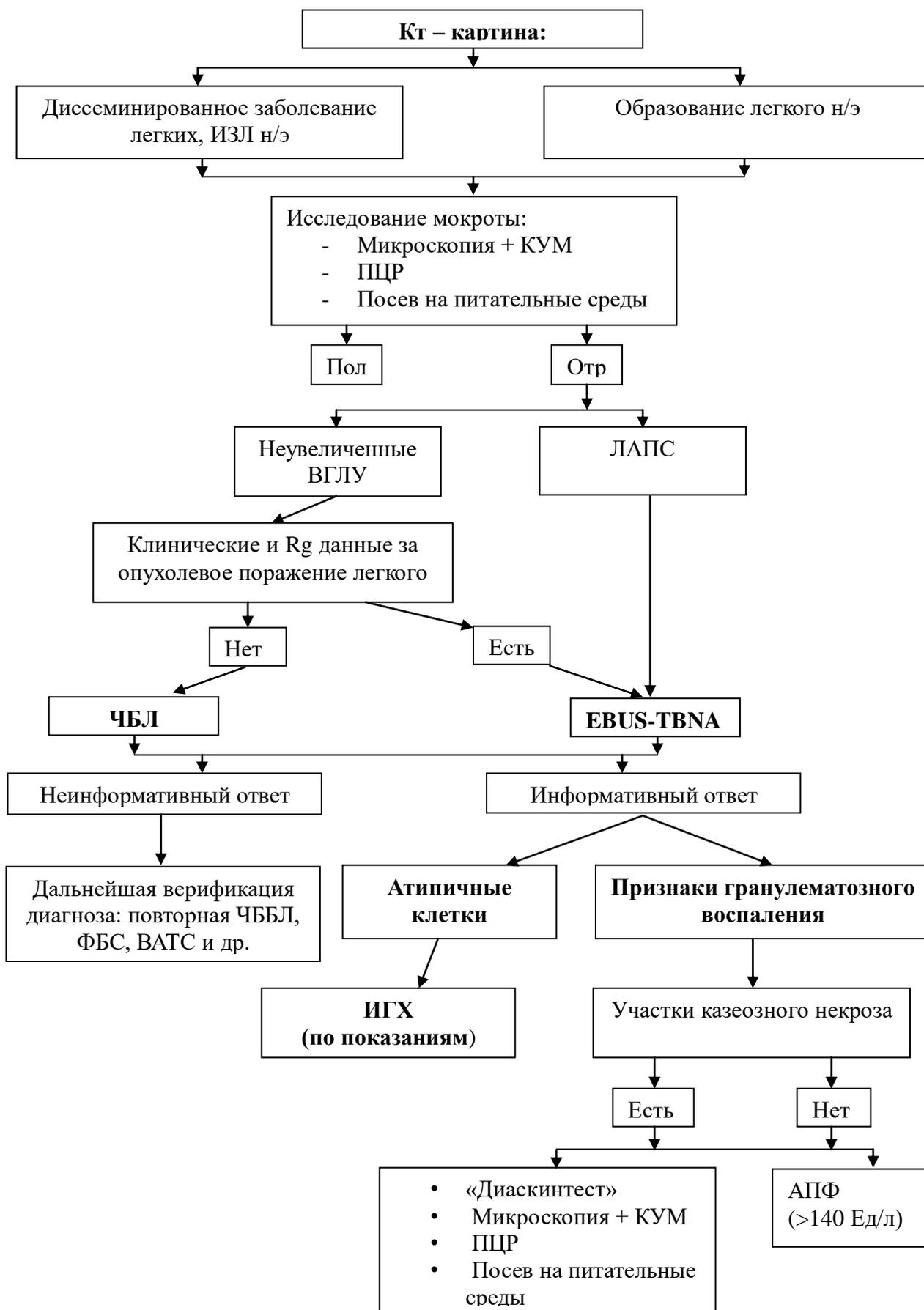


Рисунок 6 - Алгоритм применения ЧБЛ, EBUS-TBNA

ВЫВОДЫ

1. Достоверно более информативным методом для верификации онкологического процесса у пациентов с ЛАПС стало исследование при помощи EBUS-TBNA, чем для установления диагноза туберкулез, однако высокие цифры прогностической ценности отрицательного ответа позволяют исключать туберкулез при отсутствии признаков по данным EBUS-TBNA.
2. Применение EBUS-TBNA, или EBUS-TBNA в сочетании с ЧБЛ для верификации онкологического процесса в т.ч. и у больных без рентгенологического увеличения внутригрудных лимфоузлов оказалась наиболее информативной.
3. По данным исследования применения EBUS-TBNA в сочетании с ЧБЛ больных с ЛАПС не увеличивает информативность метода в сравнении с использованием только EBUS-TBNA для верификации онкологического процесса.
4. Саркоидоз органов дыхания пациентам без внутригрудной лимфаденопатии и наличием изменений в легочной ткани при помощи изучаемых малоинвазивных методов не удалось установить ни одному больному.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1) Общие принципы и особенности дифференциальной диагностики туберкулеза и других заболеваний органов дыхания [Электронный ресурс]. URL: <https://docplayer.ru/31036539-Obshchie-principy-i-osobennosti-differencialnoy-diagnostiki-tuberkuleza-i-drugih-zabolevaniy-organov-dyhaniya.html> (дата обращения: 3.03.19)
- 2) Илькович М. М., Новикова Л. Н., Илькович Ю. М. Диссеминированные заболевания легких в практике семейного врача //Российский семейный врач. – 2012. – Т. 16. – №. 2.
- 3) Rosenzweig K, Chen C, Yom S, Krug L. Tumors of the Lung, Pleura, and Mediastinum //Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology. – 2010 – С. 737-771
- 4) Richard W. Light MD et al. Pneumothorax, Chylothorax, Hemothorax, and Fibrothorax //Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine (Sixth Edition). - 2016 – Т. 2. – С. 1439-1460.
- 5) Jain P., Hadique S., Mehta A. C. Transbronchial lung biopsy //Interventional bronchoscopy. – Humana Press, Totowa, NJ, 2013. – С. 15-44.
- 6) Sethi S., Cicensia J. EBUS-TBNA Bronchoscopy //Interventional Bronchoscopy. – Humana Press, Totowa, NJ, 2013. – С. 85-106.
- 7) Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых [Электронный ресурс]. URL: http://nasph.ru/klin_rec/Clinich_rec_2014.docx (дата обращения: 5.05.2019)
- 8) Тюрин И. Е. Дифференциальная диагностика одиночных очагов в легких //Поликлиника. – 2014. – №. 3-1. – С. 28-32.
- 9) Тюрин И. Е. Одиночные очаги в легких: возможности лучевой диагностики //Практическая пульмонология. – 2008. – №. 2. - С. 44-55
- 10) Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком легкого [Электронный ресурс]. URL: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2014-11/34115-federalnye_klinicheskie_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_bolnyh_rak

om_legkogo_2013_http_oncology-association_ru.pdf (дата обращения:
23.03.19)

- 11) Силантьева Н. К. и др. Одиночные очаги и образования легких: эффективность динамической КТ при дифференциальной диагностике //Сибирский онкологический журнал. – 2017. – Т. 16. – №. 5.
- 12) Swensen S. J. et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience //Radiology. – 2005. – Т. 235. – №. 1. – С. 259-265.
- 13) Илькович М. Диссеминированные заболевания легких / М. Илькович – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.– 480с.
- 14) Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний неопухолевой природы/ Е.И Шмелев // Пробл. туб. — 2002. №12. -С. 58-61.
- 15) Theresa McCloud, Phillip M. Boiselle Interstitial lung disease //Thoracic Radiology Mosby/Elsevier. – 2010. - № 7 – С. 181
- 16) Torre O., Harari S. The diagnosis of cystic lung diseases: A role for bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy? //Respiratory medicine. – 2010. – Т. 104. – С. S81-S85.
- 17) Mazzone P. et al. Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer //Clinics in chest medicine. – 2002. – Т. 23. – №. 1. – С. 137-58.
- 18) Wallace M. B. et al. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer //Jama. – 2008. – Т. 299. – №. 5. – С. 540-546.
- 19) Asano F. et al. Deaths and complications associated with respiratory endoscopy: a survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy in 2010 //Respirology. – 2012. – Т. 17. – №. 3. – С. 478-485.
- 20) Herth F., Becker H. D., Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial //Chest. – 2004. – Т. 125. – №. 1. – С. 322-325.
- 21) Ernst A. et al. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans //Chest. – 2006. – Т. 129. – №. 3. – С. 734-737.

- 22) Wahidi M. M. et al. Contraindications and safety of transbronchial lung biopsy via flexible bronchoscopy //Respiration. – 2005. – Т. 72. – №. 3. – С. 285-295.
- 23) Cunningham J. H. et al. Trepine air drill, bronchial brush, and fiberoptic transbronchial lung biopsies in immunosuppressed patients //American Review of Respiratory Disease. – 1977. – Т. 115. – №. 2. – С. 213-220.
- 24) Mehta N. L. et al. Should renal insufficiency be a relative contraindication to bronchoscopic biopsy? //Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology. – 2005. – Т. 12. – №. 2. – С. 81-83.
- 25) Diaz-Guzman E. et al. Safety of diagnostic bronchoscopy in patients with pulmonary hypertension //Respiration. – 2009. – Т. 77. – №. 3. – С. 292-297.
- 26) Gaeta M. et al. Carcinomatous solitary pulmonary nodules: evaluation of the tumor-bronchi relationship with thin-section CT //Radiology. – 1993. – Т. 187. – №. 2. – С. 535-539.
- 27) Rivera M. P., Mehta A. C. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines //Chest. – 2007. – Т. 132. – №. 3. – С. 131S-148S.
- 28) Tamura A. et al. The value of fiberoptic bronchoscopy in culture-positive pulmonary tuberculosis patients whose pre-bronchoscopic sputum specimens were negative both for smear and PCR analyses //Internal medicine. – 2010. – Т. 49. – №. 2. – С. 95-102.
- 29) Самородов Н. А. и др. Место чрезбронхиальной биопсии легких в верификации диагноза у больных туберкулезом с отрицательными результатами бактериологического и гистологического исследования (мкб-10, а16. 0) в эпоху лекарственно устойчивого туберкулеза //Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №. 2. – С. 30-30.
- 30) Yasufuku K. et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer //The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2011. – Т. 142. – №. 6. – С. 1393-1400.
- 31) Griffith D. E. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and

- prevention of nontuberculous mycobacterial diseases //American journal of respiratory and critical care medicine. – 2007. – T. 175. – №. 4. – C. 367-416.
- 32) Trisolini R. et al. Transbronchial needle aspiration improves the diagnostic yield of bronchoscopy in sarcoidosis //Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG. – 2004. – T. 21. – №. 2. – C. 147-151.
- 33) Navani N. et al. Combination of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with standard bronchoscopic techniques for the diagnosis of stage I and stage II pulmonary sarcoidosis //Respirology. – 2011. – T. 16. – №. 3. – C. 467-472.
- 34) Cordier J. F. Cryptogenic organising pneumonia //European Respiratory Journal. – 2006. – T. 28. – №. 2. – C. 422-446.
- 35) Cho J. H. et al. A comparative analysis of video-assisted mediastinoscopy and conventional mediastinoscopy //The Annals of thoracic surgery. – 2011. – T. 92. – №. 3. – C. 1007-1011.
- 36) Dettnerbeck F. et al. Classification of the thoroughness of mediastinal staging of lung cancer //Chest. – 2010. – T. 137. – №. 2. – C. 436-442.
- 37) Khoo K. L., Ho K. Y. Endoscopic mediastinal staging of lung cancer //Respiratory medicine. – 2011. – T. 105. – №. 4. – C. 515-518.
- 38) Szlubowski A. et al. A combined approach of endobronchial and endoscopic ultrasound-guided needle aspiration in the radiologically normal mediastinum in non-small-cell lung cancer staging—a prospective trial //European journal of cardio-thoracic surgery. – 2010. – T. 37. – №. 5. – C. 1175-1179.
- 39) Huang C. T. et al. A rare constellation of empyema, lung abscess, and mediastinal abscess as a complication of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration //European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2011. – T. 40. – №. 1. – C. 264-265.
- 40) Currie G. P., Kennedy A. M., Denison A. R. Tools used in the diagnosis and staging of lung cancer: what's old and what's new? //QJM: An International Journal of Medicine. – 2009. – T. 102. – №. 7. – C. 443-448.
- 41) Hwangbo B. et al. Application of endobronchial ultrasound-guided

- transbronchial needle aspiration following integrated PET/CT in mediastinal staging of potentially operable non-small cell lung cancer //Chest. – 2009. – Т. 135. – №. 5. – С. 1280-1287.
- 42) Herth F. J. F., Becker H. D., Ernst A. Aspirin does not increase bleeding complications after transbronchial biopsy //Chest. – 2002. – Т. 122. – №. 4. – С. 1461-1464.
- 43) Shrager J. B. Mediastinoscopy: still the gold standard //The Annals of thoracic surgery. – 2010. – Т. 89. – №. 6. – С. S2084-S2089.
- 44) Lee B. E. et al. Utility of endobronchial ultrasound-guided mediastinal lymph node biopsy in patients with non-small cell lung cancer //The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2012. – Т. 143. – №. 3. – С. 585-590.
- 45) Defranchi S. A. et al. Mediastinoscopy in patients with lung cancer and negative endobronchial ultrasound guided needle aspiration //The Annals of thoracic surgery. – 2010. – Т. 90. – №. 6. – С. 1753-1757.
- 46) Young N. A. Grading follicular lymphoma on fine-needle aspiration specimens—A practical approach //Cancer Cytopathology: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. – 2006. – Т. 108. – №. 1. – С. 1-9.
- 47) Marshall C. B. et al. The utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration biopsy in the diagnosis of mediastinal lymphoproliferative disorders //Cancer cytopathology. – 2011. – Т. 119. – №. 2. – С. 118-126.
- 48) Диагностика и лечение саркоидоза (Федеральные согласительные клинические рекомендации) [Электронный ресурс] URL: http://www.pulmonology.ru/download/Sarcoidos2014_ok.docx (дата обращения: 4.05.19)
- 49) Nakajima T. et al. The role of EBUS-TBNA for the diagnosis of sarcoidosis—comparisons with other bronchoscopic diagnostic modalities //Respiratory medicine. – 2009. – Т. 103. – №. 12. – С. 1796-1800.
- 50) Васильев И. В. Диагностическая эффективность метода EBUS TBNA для

верификации изолированной лимфаденопатии средостения // Эндоскоп. хирургия. - 2013. - № 2. - С. 199-200.

51) Кудряшов Г. Г. и др. Использование трансбронхиальной аспирации лимфатических узлов средостения под контролем ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике туберкулезного лимфаденита у больных с лимфаденопатией средостения // Медицинский альянс. – 2017. – №. 2.

52) Lin S. M. et al. Endobronchial ultrasound increases the diagnostic yields of polymerase chain reaction and smear for pulmonary tuberculosis //The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2010. – Т. 139. – №. 6. – С. 1554-1560.