

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

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

(подпись)

« » _____ 2020 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

НА ТЕМУ:

**КРИОБИПСИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

**CRYOBIOPSY IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF RESPIRATORY
DISEASES**

Выполнила студентка:

Максонова Валерия Сергеевна

14.С03-м группы

Научный руководитель:

д.м.н., доц., Арчакова Людмила Ивановна

Санкт-Петербург
2020 г

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение	7
Глава 1. Обзор литературы	10
1.1. Диссеминированные заболевания легких	10
1.2. Чрезбронхиальная биопсия легкого	16
1.2.1. Методика проведения и противопоказания	16
1.2.2. Диагностическая эффективность	17
1.2.3. Осложнения	19
1.3. Хирургическая биопсия легкого	20
1.3.1. Методика проведения и противопоказания	20
1.3.2. Диагностическая эффективность	21
1.3.3. Осложнения	22
1.4. Криобиопсия	24
1.4.1. Физическая основа криобиопсии	24
1.4.2. История метода.....	25
1.4.3. Показания	26
1.4.4. Методика.....	28
1.4.5. Осложнения	32
1.4.6. Диагностическая значимость.....	37
Глава 2. Материалы и методы	39
2.1. Методы функциональной диагностики.....	41
2.2. Инструментальная диагностика	41
2.3. Бактериологическое исследование мокроты, промывных вод бронхов	42
2.4. Исследование криобиоптатов	43
2.5. Иммунологическое исследование «Диаскинтест»	44
2.6. Статистический анализ результатов.....	44
Глава 3. Результаты и обсуждение	45
3.1. Общая характеристика исследуемой группы пациентов	45

3.1.1. Распределение пациентов по направлению диагноза	45
3.1.2. Данные лучевой диагностики	46
3.1.3. Данные функциональной диагностики	46
3.1.4. Данные бронхоскопии.....	47
3.2. Результаты проведенной криобиопсии	47
3.2.1. Характеристика объема манипуляции	47
3.2.2. Характеристика и структура осложнений.....	49
3.2.3. Данные исследования биоптатов.....	52
3.2.4. Диагностическая эффективность.....	53
3.3. Результаты лабораторных и инструментальных исследований в группах по нозологическим формам.....	54
Заключение	58
Выводы	60
Список литературы	61
Приложение	69

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВАТС – видеоассистированная торакоскопия

ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы

ВТС – видеоторакоскопия

ГК – грудная клетка

ГКС – глюкокортикостероидные средства

ДЗЛ – диссеминированные заболевания легких

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких

ИЛБ – интерстициальная легочная болезнь

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

КУМ – кислотоустойчивые микобактерии

ЛБ – левый бронх

МБТ – микобактерии туберкулезного комплекса (*Mycobacterium tuberculosis* complex)

МВС – мочевыделительная система

МНО – международное нормализованное отношение

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

н/э – неясной этиологии

ОГК – органы грудной клетки

ОД – органы дыхания

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду (л)

ПБ – правый бронх

ПТВ – протромбиновое время

ПЦР-РТ – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СД – сахарный диабет

СКТ – спиральная компьютерная томография

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ССС – сердечно-сосудистая система

ТББЛ – трансбронхиальная биопсия легких

ТБКЛ – трансбронхиальная криобиопсия легких

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФБС – фибробронхоскопия

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХБЛ – хирургическая биопсия легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦНС – центральная нервная система

ЧББЛ – чрезбронхиальная биопсия легких

ЭХО-КГ – эхокардиография

Ac – accuracy (точность)

E.coli – Escherichia coli

DLCO – diffusing capacity for carbon monoxide (диффузионная способность легких по оксиду углерода (II))

FVC – forced vital capacity (форсированная жизненная емкость легких)

HRCT – high resolution computed tomography (компьютерная томография высокого разрешения)

M.tuberculosis – Mycobacterium tuberculosis

PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови

PVN – negative predictive value (прогностическая ценность отрицательного результата)

PVP – positive predictive value (прогностическая ценность положительного результата)

Rg – рентген

Se – sensitivity (чувствительность)

Sp – specificity (специфичность)

SpO₂ - насыщение артериальной крови кислородом, измеренное методом пульсоксиметрии.

Введение

Дифференциальная диагностика заболеваний органов дыхания является одной из важных и сложных задач. Особое место занимает диагностика диссеминированных заболеваний легких (ДЗЛ) [1].

Диагностика ДЗЛ ввиду различной клинической и рентгенологической картины крайне затруднительна [1, 2, 3, 4, 5]. Для дифференциальной диагностики и постановки диагноза необходима морфологическая верификация, что подразумевает проведения биопсии легкого.

В настоящее время можно выделить два основных способа получения биопсии легкого для диагностики ДЗЛ: трансбронхиальная биопсия легкого с использованием щипцов (ТББЛ) и хирургическая биопсия легкого (ХБЛ). ТББЛ с использованием традиционных щипцов считается малоинвазивным методом и позволяет получать небольшие образцы ткани, порядка 1-3 мм в наибольшем измерении, но значительный объем артефакта раздавливания снижает диагностическую эффективность данного метода. ХБЛ позволяет получить биоптаты большого размера [1, 5]. Однако ее проведение сопряжено с использованием видеоассистированных торакоскопических технологий, что ограничивает ее применение для ряда пациентов в силу многочисленных противопоказаний [1, 5, 6].

Большинство ДЗЛ имеют неоднородную морфологическую картину в легком как макроскопическую, так и микроскопическую. Для получения достоверных результатов необходимы биоптаты больших размеров [1]. Гистологическое исследование материала, полученного при ТББЛ с применением щипцов, помогает верифицировать диагноз лишь в 20-30% случаев ДЗЛ и иногда искажает общую картину процесса [1, 7]. Напротив, ХБЛ позволяет поставить гистологический диагноз в 90% случаев [8].

Одним из новых методов малоинвазивной диагностики заболеваний органов дыхания является трансбронхиальная криобиопсия. Данная технология не является рутинным исследованием, однако именно такой вид

биопсии позволяет сохранить архитектуру легочной ткани, необходимую для правильной трактовки результатов гистологического исследования. В результате, наличие верифицированного диагноза у пациента позволяет назначить необходимое лечение [1].

Зачастую проведение ТББЛ с использованием щипцов и/или биопсии легкого при видеоторакоскопических операциях является достаточным для постановки диагноза и не требует редких технологий, как криобиопсия. Однако в ряде случаев верификация диагноза невозможна даже после повторных рутинных исследований, что делает вопрос о необходимости применения криобиопсии в том или ином случае неопределенным.

Таким образом, видно, что криобиопсия в дифференциальной диагностике заболеваний органов дыхания недостаточно изучена.

В данной работе приводится исследование, проходившее на базе 1-ого терапевтического и 2-го хирургического отделений ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с августа 2019 г. по февраль 2020 г.

Работа состоит из следующих разделов и глав:

- *Обзор литературы из 4 глав;*
- *Материалы и методы;*
- *Результаты и обсуждения;*
- *Заключение;*
- *Выводы;*
- *Список литературы;*
- *Приложение.*

Цель и задачи:

Цель работы: определить место криобиопсии в дифференциальной диагностике заболеваний органов дыхания

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Определить спектр нозологических форм заболеваний органов дыхания, верифицированных с помощью криобиопсии.
2. Оценить чувствительность, специфичность и прогностическую ценность криобиопсии.
3. Установить частоту осложнений при проведении криобиопсии.
4. Определить алгоритм диагностики диссеминированных заболеваний легких с применением криобиопсии.

Глава 1. Обзор литературы

Трансбронхиальная криобиопсия легких (ТБКЛ) является относительно новым методом диагностики заболеваний органов дыхания. На данный момент не разработана единая методика применения данного метода для диагностики конкретных заболеваний. По данным большинства исследований необходимость применения ТБКЛ возникает при диссеминированном характере поражения ткани легкого [1, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

1.1. Диссеминированные заболевания легких

Диссеминированные заболевания легких — это гетерогенная группа нозологических форм, характеризующихся наличием общего специфического рентгенологического синдрома двусторонней легочной диссеминации [2]. На настоящий момент заболевания данной группы занимают особое место в клинической пульмонологии [2, 3].

По данным различных источников на долю ДЗЛ приходится от 3 до 20% заболеваний легких, при этом на 100 тыс. населения около 80 случаев приходится на мужчин и примерно 70 случаев – на женщин [2].

Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких до сих пор является трудной задачей. Ошибки в постановке диагноза пациентам данной группы достигают 80% [2]. По данным некоторых авторов частота диагностических ошибок при постановке первоначального диагноза до выполнения биопсии при саркоидозе составляет около 18 %, а при диссеминированном туберкулезе легких, экзогенном аллергическом альвеолите, неопластических процессах и других заболеваниях легких достигает 50% процентов [3]. Это может быть объяснено рядом причин. Во-первых, диагностика затруднена из-за отсутствия патогномичных признаков как клинических, рентгенологических, функциональных, лабораторных, так и морфологических при большинстве диссеминированных заболеваний легких. Неспецифичность клинических проявлений замедляет процесс постановки диагноза [2]. Во-вторых, проведение компьютерной

томографии высокого разрешения не всегда доступно, а информативность классического рентгенологического исследования недостаточна для дифференциальной диагностики заболеваний данной группы [3]. В-третьих, немаловажной причиной поздней диагностики является несвоевременное направление пациента к узкому специалисту, что влечет за собой неправильную интерпретацию данных исследований [2]. Дифференциальная диагностика осложняется тем, что диссеминированный процесс в легких может быть проявлением не только заболевания органов дыхания, но и других системных заболеваний [3].

Главная задача участкового врача своевременно направить пациента при подозрении на ДЗЛ в специализированное учреждение для уточнения диагноза [2].

По мнению некоторых авторов, предположить наличие у пациента ДЗЛ при обследовании позволяет хотя бы один из нижеперечисленных признаков: [2]

- 1) одышка преимущественно инспираторного или смешанного характера прогрессирующего типа
- 2) распространенные двусторонние интерстициальные и/или очаговые изменения в легких при рентгенографическом обследовании/КТ
- 3) нарушения функции внешнего дыхания по рестриктивному типу

Данные лабораторных исследований при ИЗЛ рассматриваются как вспомогательные, так как они не играют ключевую роль в постановке диагноза, однако могут исключить ряд других заболеваний на этапе дифференциальной диагностики или помочь установить степень активности патологического процесса. [2]

В последние годы отмечается увеличение доли больных с диссеминированными процессами в легких. Это может объясняться как улучшением диагностики, так и истинным ростом заболеваемости [15]. По мнению некоторых авторов, увеличение случаев заболеваемости может быть

связано с увеличением триггеров физико-химического воздействия, как атмосферных, так и бытовых.

На данный момент выделяют несколько классификаций диссеминированных заболеваний легких. В классификации международного радиологического общества Fleischner заболевания данной группы объединены с неоплазиями диссеминированного типа [15].

Классификация диффузных интерстициальных заболеваний лёгких (Fleischner) [8]:

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

II. 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.

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

IV. Идиопатические интерстициальные пневмонии: идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) (прим. – сейчас идиопатический легочный фиброз (ИЛФ)); неспецифическая интерстициальная пневмония (НИП); десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП); лимфацитарная интерстициальная пневмония (ЛИП); респираторный бронхиолит с интерстициальным поражением лёгких; организующая пневмония (ОП); лучевой пневмонит (ЛП); пневмониты при нейрофиброматозах.

V. Саркоидоз

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

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

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

IX. Сосудистые нарушения: артериолит; венозная окклюзия; жировая эмболия; тромбозолия и идиопатическая легочная гипертензия.

В России чаще используется классификация ДЗЛ по Ильковичу М.М, согласно которой заболевания разделяют в зависимости от морфологии поражения легких: диссеминации опухолевой природы, ИЗЛ и болезни накопления [4]. (рис.1)



Рисунок 1. Классификация диссеминированных заболеваний легких по Ильковичу

Также принято делить диссеминированные заболевания легких по этиологическому признаку [2, 3]. К первой группе относятся заболевания

известной этиологии, которые в свою очередь подразделяются на инфекционные (диссеминированный туберкулез легких, легочные микозы, паразитарные диссеминированные заболевания легких, респираторный дистресс-синдром, диссеминированные заболевания легких при ВИЧ-инфицировании) и неинфекционные (пневмокониозы, экзогенные аллергические альвеолиты, лекарственные, радиационные, посттрансплантационные). Ко второй группе относятся заболевания неустановленной этиологии (идиопатический фиброзирующий альвеолит, саркоидоз, гистиоцитоз Х, альвеолярный протеиноз, идиопатический легочный гемосидероз, некротизирующие васкулиты: гранулематоз Вегенера, синдром Churg–Strauss, синдром Гудпасчера). К третьей группе относят вторичные заболевания легких при системных заболеваниях [2, 4].

Учитывая многообразие нозологических форм, постановка правильного диагноза возможна только при выполнении комплексного обследования, анализа полученных результатов и проведении дифференциального диагноза [2, 3].

Сбор анамнеза помогает установить наличие специфических факторов, которые предшествовали первым проявлениям заболевания. Заподозрить экзогенный аллергический или токсический альвеолит позволяет информация о контакте с аллергическими или токсическими агентами, об особенностях профессионального анамнеза, о приеме лекарственных препаратов [2]. Случай спонтанного пневмоторакса может свидетельствовать о наличии у пациента гистиоцитоза Х легких или лимфангиомиоматоза легких [2]. При подозрении на острую форму саркоидоза учитывается наличие характерного симпатокмплекса, включающего узловатую эритему, артралгии, синдром интоксикации и лимфаденопатию средостения – синдром Лефгрена [2].

Трактовка результатов рентгенологического исследования затруднена схожестью различных ДЗЛ на некоторых этапах патологического процесса. Компьютерная томография имеет неоспоримое преимущество перед рентгенограммой при уточнении локализации и характера изменений в

легочной ткани, а также при их выявлении на стадии, когда на рентгенограмме они еще не визуализируются [2].

Для уточнения состояния сосудистого русла в легких применяется метод перфузионной сцинтиграфии. У пациентов с гистиоцитозом Х легких поражение костей выявляется по участкам повышенного накопления радиоизотопного препарата [2, 3].

Комплексное исследование функции внешнего дыхания, включающее спирографию, механику дыхания, бодиплетизмографию, оценку диффузионной способности и газового состава крови помогает оценить эффективность лечения и течение заболевания [2, 4]. Однако стереотипность функциональных нарушений, возникающих в ответ на различные провоцирующие агенты, затрудняет проведение дифференциальной диагностики [2].

Проведение ЭХО – КГ для определения гемодинамики малого круга кровообращения и состояния миокарда необходимо для контроля эффективности лечения и оценки течения заболевания [2, 4].

Дополнительные исследования и консультации специалистов (фтизиатр, кардиолог, дерматолог, гинеколог, эндокринолог и др.) назначаются по показаниям при необходимости исключить или подтвердить принадлежность внелегочных проявлений к основному заболеванию, а также при наличии у пациента сопутствующей патологии [2].

Проведение ФБС позволяет оценить бронхиальное дерево на наличие патологических изменений, например, при туберкулезе, а также получить бронхиальные смывы и провести биопсию интересующего участка легкого [3, 22]. Морфологическое исследование биопсийного материала проводится для постановки диагноза при неудовлетворительных результатах других исследований или для подтверждения уже существующего диагноза. Ввиду схожести морфологической картины разных нозологических форм, особенно на поздних стадиях формирования пневмофиброза, специфичность данного метода исследования в таких случаях низкая [2, 3].

1.2. Чрезбронхиальная биопсия легкого

Чрезбронхиальная биопсия легкого (ЧББЛ) является основным малоинвазивным способом получения материала для морфологического исследования. Данный метод диагностики широко распространен благодаря относительной безопасности процедуры и возможности сбора патологического материала, не прибегая к хирургической биопсии легкого [16, 17]. Для ряда пациентов ЧББЛ является методом выбора при наличии противопоказаний для инвазивных вмешательств. Однако, как и при любой другой манипуляции, не исключен риск осложнений [16].

1.2.1. Методика проведения и противопоказания

Перед выполнением ЧББЛ проводят тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование пациента и компьютерную томографию органов грудной клетки [16]. Противопоказаниями к проведению ЧББЛ являются острая ишемия миокарда, легочная гипертензия тяжелой степени, неконтролируемый кашель, рефрактерная гипоксемия, некорректированная коагулопатия, неконтролируемый бронхоспазм, отсутствие условий для реанимации пациентов [16].

Зона биопсии определяется с учетом данных рентгенологического исследования. КТ органов грудной клетки позволяет определить бронхолегочный сегмент для проведения манипуляции пациентам с инфильтративными изменениями и подозрением на рак легких [16, 17].

Выполнение ЧББЛ рекомендовано с использованием рентгенологического контроля особенно для взятия биоптатов вблизи поверхности плевры для снижения риска пневмоторакса. Бронхоскоп подводится в определенный сегментарный бронх и вклинивается в него. Ассистент продвигает щипцы через порт биопсии в рабочий канал. Под флюороскопическим контролем щипцы для биопсии продвигают в паренхиму до легкого сопротивления. Щипцы затем вытягиваются в проксимальном направлении примерно на 1,5–2 см, и пациента просят сделать глубокий вдох

и задержать дыхание. Благодаря этому периферические дыхательные пути расширяются и бронхи щипцов можно открыть. На выдохе под контролем рентгеноскопии щипцы продвигают в зону биопсии, не доходя до плевры. Ощущение «отрыва» происходит в момент срезания участка ткани [16].

При биопсии очагового поражения щипцы продвигают до границы образования. Затем проверяют положение щипцов относительно образования по изображению на экране флюороскопии: щипцы не должны перемещаться относительно образования. При правильном положении биопсийных щипцов их отводят на 0,5 – 1 см, открывают и бронхи вдавливаются в массу образования. Контакт щипцов и образования подтверждается рентгеноскопией [16].

Полученные образцы осторожно помещают в физиологический раствор. После окончания процедуры все биоптата переносят в контейнер с 10% формалином и отправляют на морфологические исследования [10].

На данный момент не существуют стандарта количества биоптатов, получаемых при ЧББЛ. Оптимальным считается 4 – 6 образцов. При периферическом образовании предусматривается увеличение количества биоптатов до 10 образцов [16, 17].

1.2.2. Диагностическая эффективность

ЧББЛ при диагностике периферического рака легкого является методом выбора в комбинации с исследованием промывных вод бронхов и проведением трансбронхиальной аспирационной биопсии лимфоузлов средостения [18]. На диагностический выход в данном случае влияет количество биопсийного материала. По данным одного исследования диагностический выход составлял 21% при получении 1 – 3 образцов и 78% при получении 6 – 10 образцов. Чувствительность ЧББЛ в отношении опухолей различного диаметра неодинакова. Объединенные данные из десяти исследований показывают диагностическую чувствительность 34% для поражений менее 2 см и 63% для поражений диаметром более 2 см [19].

ЧББЛ с исследованием бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) показана пациентам с туберкулезом легких без бактериовыделения [20]. У части пациентов под клинической картиной туберкулеза скрывается рак легкого или другое инфекционное заболевание. В связи с этим выполнение ЧББЛ является необходимым всем пациентам с туберкулезом, не подтвержденным бактериологически [20]. Для диагностики нетуберкулезного микобактериоза ЧББЛ является одним из способов подтверждения диагноза путем исследования промывных вод бронхов и биоптатов [21].

ЧББЛ является методом диагностики для пациентов с подозрением на саркоидоз. По результатам одного исследования диагностический выход манипуляции составил 58,9% у пациентов с саркоидозом [9]. При дополнительном проведении эндобронхиального ультразвукового исследования с трансbronхиальной пункционной биопсией (EBUS-TBNA) диагностическая эффективность возрастает до 90% [9].

Еще одним показанием для проведения ЧББЛ является затяжная пневмония при отсутствии ответа на антимикробную терапию. Образцы ЧБЛ могут демонстрировать микобактериальную или грибковую инфекцию и могут обеспечивать диагностику других заболеваний, имитирующих пневмонию, таких как бронхоалоальвеолярный рак (аденокарцинома *in situ*), криптогенная организационная пневмония и гиперчувствительный пневмонит [16].

Лимфангиолейомиоматоз является показанием для ЧББЛ при невозможности выполнения хирургической биопсии легкого. Гистологическое исследование дополняется иммуногистохимическим для определения моноклональных антител НМВ – 45 и рецепторов эстрогена, подтверждающих диагноз [22].

1.2.3. Осложнения

Чрезбронхиальная биопсия является относительно безопасной процедурой. Самыми распространенными осложнениями являются кровотечения и пневмоторакс. Частота кровотечений составляет от 10 до 26% в разных сериях исследований. Серьезное кровотечение при проведении ЧББЛ возникает лишь у 1–2% пациентов [23].

Пневмоторакс развивается у 1–6% пациентов после ЧББЛ. Частота данного осложнения увеличивается при возникновении кашля во время процедуры, у пациентов с буллезной эмфиземой и у пациентов, получающих вентиляцию с положительным давлением. Проведение чрезбронхиальной биопсии под рентгенологическим контролем снижает риск пневмоторакса [16, 23].

1.3. Хирургическая биопсия легкого

Хирургическая биопсия легкого (ХБЛ), согласно международным классификациям, показана при диффузных заболеваниях легких, когда неинвазивные и малоинвазивные методы диагностики не позволяют поставить диагноз [10, 24]. Тем не менее, ХБЛ ассоциируется со значительным риском осложнений и смертностью, даже с учетом последних достижений в области хирургии и респираторной поддержки [24].

1.3.1. Методика проведения и противопоказания

Диагностическая биопсия легкого при диффузном интерстициальном заболевании легких может быть выполнена с использованием метода ограниченной торакотомии или торакоскопии [25]. Несколько исследований показали, что видеоторакоскопические биопсии сопровождаются менее выраженным послеоперационным болевым синдромом, а также являются более точными в отношении патологического материала. Высокая стоимость оборудования для проведения торакоскопических манипуляций компенсируется снижением затрат, связанных с пребыванием пациентов в стационаре [20]. В настоящее время в хирургической практике предпочтительным является проведение видеоторакоскопических манипуляций (VATS).

VATS - биопсия легкого выполняется с использованием стандартизированной хирургической техники. Торакоскопия проводится под общим наркозом с использованием воздуховода с двойным просветом, при этом пациенты находятся в положении лежа на боку. Два – три порта располагаются на усмотрение хирурга. Для получения ткани легкого используется эндоскопическое сшивающее устройство под видеоторакоскопическим контролем. Забор биопсийного материала производится из нескольких анатомических участков. По окончании манипуляции устанавливают систему дренажей. Пациента переводят в

отделение для анестезиологического восстановления для стандартного послеоперационного наблюдения [11].

Противопоказаниями к хирургической биопсии легкого является гипоксемия в состоянии покоя ($SpO_2 < 90\%$), $DLCO < 40\%$, выраженное снижение ЖЕЛ, (общая емкость легких $< 50\%$), некорректируемый риск кровотечения (тромбоциты $< 100 \times 10^9 / л$, международное нормализованное отношение (МНО) $> 1,5$), легочная гипертензия (расчетное систолическое давление в правом желудочке > 40 мм. рт.ст. и / или дисфункции правого желудочка по данным ЭХО-КГ), прогрессирующие сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца с нестабильной стенокардией, ожирение ($ИМТ > 40$ кг / м²)), наличие острого инфекционного заболевания, неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия, плохо контролируемая сердечная недостаточность, миокардит, тяжелый аортальный стеноз, острая тромбоэмболия легочной артерии [11].

1.3.2. Диагностическая эффективность

ХБЛ применяется для диагностики всех вышеупомянутых нозологических форм при неэффективности предыдущих исследований. Особое место отведено диагностике интерстициального легочного фиброза (ИЛФ) [26].

В 2002 году Американское торакальное общество и Европейское респираторное общество выпустили совместное заявление о классификации и диагностике идиопатической интерстициальной пневмонии. По их мнению, гистологические паттерны обеспечивают первичную основу для различных категорий идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП) и лежат в основе классификации. В связи с этим, всем пациентам с подозрением на ИИП без клинических проявлений и специфических изменений по данным МСКТ рекомендуется проведение ХБЛ при отсутствии противопоказаний. [26]. Применение стандартной видеоассистированной торакоскопической биопсии должно рассматриваться у пациентов с интерстициальными заболеваниями

легких неясной этиологии с подострым течением, наличием изменений в легких по типу «матового стекла» по данным КТ, а также при наличии симптоматики, не соответствующей клиническим проявлениям идиопатического фиброза легких [27].

1.3.3. Осложнения

Поскольку у большинства пациентов с заболеваниями легких нарушаются показатели функции внешнего дыхания, оценка риска хирургического вмешательства на грудной клетке является важным вопросом при рассмотрении хирургической биопсии легкого у данной группы больных [26].

Частота осложнений при хирургической биопсии легкого составляет 16-20% [10, 28]. Смертность по данным разных источников составляет от 2% до 4,5% [26, 28]. Среди осложнений ХБЛ выделяют длительную утечку воздуха с частотой встречаемости порядка 4,4% [26]. Это осложнение продолжительностью более 5 дней ассоциировано с повышенным риском развития эмпиемы, а также ателектаза, пневмонии застойного типа. Длительная утечка воздуха может потребовать перевода пациента на искусственную вентиляцию легких [10]. Также к осложнениям ХБЛ относят кровотечение, пневмоторакс, инфекционные осложнения, дыхательную недостаточность [10, 27]. Необходимость повторной госпитализации и проведения послеоперационной искусственной вентиляции легких составляет 10,7% и 5,9% соответственно [26].

К редким осложнениям стоит отнести острое обострение обычного интерстициального пневмонита. Риск послеоперационных осложнений, по-видимому, является наибольшим у пациентов с гипоксемией и легочной гипертензией. Это необходимо учитывать при определении соотношения риск-польза биопсии у отдельных пациентов [26].

Среди факторов риска развития осложнений, кроме наличия легочной гипертензии, предоперационной кислородотерапии и вышеописанных

нарушений функции дыхания, следует выделить наличие сопутствующих заболеваний, в частности тяжелой сердечно-сосудистой патологии, увеличивающей вероятность развития осложнений у пациента [26].

1.4. Криобиопсия

1.4.1. Физическая основа криобиопсии

В основе криобиопсии лежит эффект Джоуля-Томсона – изменение температуры газа при адиабатическом дросселировании. Газ переходит из области высокого давления в область низкого давления, вследствие чего происходит изменение его внутренней энергии, а значит, его температуры. Если газ при этом охлаждается, то такой эффект называют положительным. Чем больше давление, под которым подается газ, тем ниже температура газа на выходе [29].

В криозонде в качестве криогена – охлаждающего агента – используется оксид азота, жидкий азот или диоксид углерода [1, 30]. Газ находится в сжатом состоянии и высвобождается с высокой скоростью в наконечнике зонда [1]. Таким образом, газ быстро расширяется и охлаждается до -89°C при использовании закиси азота, до -79°C в случае диоксида углерода или до -196°C при использовании жидкого азота [1, 30]. Поток газа приводит к замораживанию ткани на расстоянии до 2 см [30]. Использованный газ выходит в атмосферу из катетера через эфферентный канал [1]. Благодаря доступности и отсутствию эффекта образования инея чаще используют оксид азота [30]. Вес и диаметр криобиопсий положительно коррелируют с более длительным временем активации и большими диаметрами криозонда [31]. С 2,4-миллиметровым криозондом вес образцов был значительно выше, чем у биопсий с использованием щипцов для всех периодов активации (1 – 3 секунды), а с 1,9-миллиметровым криозондом – после периодов замораживания 2 и 3 секунды. Что касается зависимости размера биоптата от времени замораживания, то значительное увеличение массы наблюдалось с 3-ей секунды при использовании 1,9-миллиметрового и со 2-ой секунды при использовании 2,4-миллиметрового криозонда. Кроме того, даже при использовании кратчайшего периода заморозки (1 секунда) вес и диаметр криобиопсий были на 60% и 30% для 2,4-миллиметрового и 1,9-миллиметрового соответственно выше, чем у биопсий с использованием

щипцов [31]. По данным некоторых авторов, для крупных зондов (2,4 мм) достаточным временем замораживания считается 3 – 6 секунды, в то время как более длительное время замораживания до 7 – 8 секунд считалось достаточным для более мелких зондов [12]. Стоит отметить, что вес биопсии зависит от ткани. Легкие имеют низкое содержание соединительной ткани, например, по сравнению со слизистой оболочкой желудка, что делает ткань легкого более криочувствительной [31].

1.4.2. История метода

Криозонд изначально разрабатывался для нейрохирургических вмешательств: быстрая заморозка конкретной области давала возможность хирургам предвидеть потенциальные неврологические нарушения до наступления необратимого повреждения ткани мозга [1]. В России А.Д.Сперанским в 1935г. проводились эксперименты по изучению функционирования клеток центральной нервной системы после воздействия низкой температуры у пациентов с эпилепсией [32].

С 1960-х годов криозонды начали применять для криодеструкции аномальных образований крупных дыхательных путей посредством многократных циклов «заморозки-разморозки», приводящих к некрозу тканей участка воздействия [1]. В 1975 г. *D. R. Sanderson и соавт.* опубликовали одно из первых клинических наблюдений применения низких температур при эндоскопическом лечении центрального рака легкого [32]. Однако разрушенные ткани полностью удалялись из просвета бронхов только при последующей бронхоскопии [1], [31]. С появлением в 2000-х годах надежного гибкого криозонда было положено начало для развития криoadгезии, или криореканализации, суть которой заключалась в механическом удалении эндобронхиальной ткани, прилипшей к кончику зонда после криодеструкции. На основе этой концепции была разработана трансbronхиальная криобиопсия [1].

На данный момент современное оборудование для криохирургии может быть использовано для проведения криобиопсии, криодеструкции новообразований и криореканализации суженного просвета трахеи и крупных бронхов при стенозе, вызванном эндобронхиальным ростом опухоли [32].

1.4.3. Показания

Основным показанием для ТБКЛ является *диссеминированные заболевания легких* неясного генеза после оценки клинической картины и результатов лабораторной и инструментальной диагностики, включая МСКТ [33, 34, 35]. Данная манипуляция является методом выбора как малоинвазивная, предшествующая хирургической биопсии легкого или заменяющая ее при наличии противопоказаний, а также как альтернатива при неэффективности рутинной ТББЛ [33]. При подозрении на *интерстициальную легочную болезнь* данные гистологического исследования учитываются мультидисциплинарной командой при обсуждении диагноза [36].

При подозрении на *туберкулез* при отрицательных результатах лабораторных исследований необходима гистологическая верификация [37]. Данный метод может быть использован для получения биопсийного материала. Использование анализа GeneXpert MTB / RIF с образцами трансbronхиальной криобиопсии легкого может повысить диагностический выход исследования [38].

Согласно клиническим рекомендациям, ТБКЛ показана для диагностики *саркоидоза* при длительном течении заболевания, при наличии в анамнезе курсов кортикостероидной терапии и при выраженном перибронхиальном фиброзе, при котором рутинная ТББЛ будет малоинформативна [39].

ТБКЛ показана для гистологической верификации *профессионального экзогенного аллергического альвеолита* в сложных диагностических случаях, а также как альтернатива хирургической биопсии при хроническом течении данного заболевания [40].

Этиологическая диагностика *периферических образований легких* посредством ТБКЛ выполняется при неинформативности предшествующей стандартной ТББЛ, так как в большинстве случаев диагностический выход обоих исследований не отличается друг от друга, что может быть связано с однородностью периферических образований. Также использование ТБКЛ предпочтительнее при необходимости проведения молекулярно-генетических исследований [33]. Также показанием к проведению ТБКЛ в ряде случаев является *центральный рак легкого с эндобронхиальным ростом* [32].

Еще одним показанием для использования ТБКЛ является *мониторинг состояния пациентов после трансплантации легкого*. Ввиду склонности данной группы пациентов к синдрому облитерирующего бронхиолита, развивающегося на фоне острого отторжения трансплантата, наблюдение и ранее выявление признаков этого нарушения необходимы для снижения смертности среди пациентов. Ранее использовались стандартные щипцы для ТББЛ, но текущие исследования показали, что ТБКЛ является безопасной альтернативой для мониторинга этой группы пациентов и позволяет получать качественные и более информативные образцы тканей [33, 41]. Существует серия исследований, в которых оценивалось использование криобиопсии для наблюдения за пациентами с инфильтратами на фоне ослабленного иммунитета [1, 42, 43].

Также трансbronхиальная криобиопсия может быть методом выбора при отказе пациента от проведения хирургической биопсии легкого [10].

На данный момент не существует единого руководства по подготовке пациента к проведению криобиопсии. Однако в большинстве исследований наблюдается определенная закономерность в выборе критериев исключения пациентов. Так, наличие у пациента $ОФВ1 < 0,8$ л или $< 50\%$ от прогнозируемого, $FVC < 50\%$ от прогнозируемого, а $DLCO < 35\%$ или $< 50\%$ от прогнозируемого исключает его из некоторых серий исследований [1, 10, 44, 45]. В ряде исследований были исключены пациенты с систолическим

давлением в легочной артерии выше 40 мм.рт.ст. по данным трансторакальной эхокардиографии [1, 46, 47]. Значительная гипоксемия, определяемая как $PaO_2 < 55 - 60$ мм. рт. ст. также считалась противопоказанием в некоторых исследованиях [10, 44, 45, 46]. Особого внимания заслуживает наличие у пациента коагулопатии, тромбоцитопении, антикоагулянтной и антиагрегантной терапии [1].

1.4.4. Методика

Современные криозонды состоят из длинных гибких изолированных катетеров, которые продвигают через рабочий канал бронхоскопа [1]. Гибкие криозонды, используемые для криобиопсии, могут иметь разные диаметры: 1,9 мм и 2,4 мм [31]. Использование криозонда при бронхоскопии для получения образцов легочной ткани имеет несколько особенностей. Криозонд вводится в рабочий канал бронхоскопа и продвигается в выбранную область под рентгеноскопическим контролем с помощью гибкого бронхоскопа [1, 31, 36]. Оптимальным является перпендикулярное положение криозонда к грудной стенке на расстоянии 10–20 мм [1, 31, 45]. После того, как зонд занимает необходимое положение, он охлаждается в течение 3–6 с, в результате чего окружающая паренхима быстро замерзает и прилипает к кончику криозонда [1], [31]. Бронхоскоп и криозонд с биоптатом удаляются из дыхательных путей единым блоком (en-block), так как размер полученного материала значительно больше диаметра рабочего канала, а значит, замороженный конец криозонда может повредить рабочий канал во время вытягивания биопсии. Наконечник криозонда с биоптатом погружают в физиологический раствор для быстрого оттаивания и отделения биоптата от криозонда. Затем криозонд удаляется из рабочего канала и бронхоскоп вводится в дыхательные пути повторно [1]. Полученный образец легочной ткани размораживают в физиологическом растворе и фиксируют в формалине. Количество взятых биопсий обычно составляет от 3 до 6 образцов [31]. Информативные биоптаты, как правило, имеют 7-10 мм в наибольшем

размере. По сравнению с традиционной биопсией с использованием щипцов, объем полученной ткани значительно больше и отсутствует артефакт раздавливания [1].

Чтобы свести к минимуму последствия кровоизлияния, некоторые исследования выполняются с использованием баллона Фогарти, помещенным в долевой бронх около сегмента биопсии. Баллон Фогарти раздувают после взятия биопсийного материала, а затем сразу же спускают в случае отсутствия осложнений. В случае возникновения кровотечения баллон спускают после прекращения кровотечения, затем продолжают процедуру биопсии [45]. Рентгенограмма грудной клетки или ультразвуковое обследование выполняется после процедуры на следующие сутки при подозрении на пневмоторакс (болевой синдром, потребность в кислороде) [31].

Кашель или движения пациента могут привести к смещению криозонда во время проведения ТБКЛ, что может привести либо к слишком проксимальной (повышенный риск кровотечения), либо к слишком дистальной (повышенный риск пневмоторакса) биопсии. Поэтому рекомендуется общая анестезия или глубокая седация пациента. Однако самопроизвольное дыхание, по-видимому, не мешает процедуре [10, 48].

С момента разработки первоначальной методики и до настоящего время метод криобиопсии изменяется и сейчас выполняется в разных центрах с различиями в ключевых моментах процедуры. Превалирующая часть изменений направлена на уменьшение частоты осложнений, особенно кровотечений. Для безопасной и технически успешной трансбронхиальной криобиопсии необходимы: адекватная оксигенация и вентиляция при значительном объеме поражения легких, проведение биопсии репрезентативных участков легкого по данным лучевой диагностики и получение биоптатов достаточных размеров для проведения высококачественной гистопатологической оценки, оптимальное расположение криозонда по отношению к плевре для минимизации риска

пневмоторакса и кровотечения, готовность к ликвидации кровотечения и пневмоторакса [1].

Расстояние между активированным криозондом и плеврой имеет большое значение как для эффективности, так и для безопасности манипуляции. Расстояние от зонда до плевры может быть установлено несколькими способами. В большинстве случаев процедура проводится под рентгеноскопическим контролем. Предпочтительным является введение зонда в боковые дыхательные пути, так продвигающийся криозонд находится перпендикулярно к плевре [1]. Рентгеноконтрастный наконечник криозонда, длиной около 1 см, можно использовать для оценки расстояния перед активацией зонда. Также положение криозонда можно оценивать по длине извлеченного катетера, слегка зажимая катетер – криозонд, когда он выходит из рабочего канала, пока наконечник находится в контакте с плеврой. Следует отметить, что тактильная обратная связь от гибких криозондов значительно ослаблена по сравнению с традиционными щипцами ЧББЛ, что иногда может затруднять определение момента достижения плевры, особенно для 2,4-миллиметрового зонда [1].

Некоторые исследователи рекомендуют проводить биопсию непосредственно субплевральной паренхимы, активируя криозонд в пределах 1 см от линии плевры, особенно при высокой вероятности идиопатического легочного фиброза [1, 36]. Биопсия, производимая на удалении от плевры, повышает вероятность отбора бронхиол и, следовательно, является более ценной при диагностике заболеваний мелких дыхательных путей [1]. Одна небольшая серия исследований продемонстрировала хорошие результаты при диагностике бронхиолита с помощью 1,9 – миллиметрового зонда, активированного примерно в 2 см от плевры. Большая доля бронхиол в полученных образцах была обнаружена при проведении криобиопсии на расстоянии 1 – 2 см криозонда от плевры [1].

Проксимальное расположение зоны биопсии повышает риск развития острого кровотечения. Частота кровотечения при различном расстоянии между зондом и плеврой не определена ввиду отсутствия стандартизированной системы классификации кровотечений после криобиопсии [49]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить оптимальное расстояние между зондом и плеврой в отношении баланса диагностической эффективности и риска осложнений, а также разрешения вопроса о варьировании расстояния в зависимости от предполагаемого заболевания [1].

В настоящее время во всех сериях исследований бронхолегочный сегмент для биопсии определяется до проведения диагностической процедуры на основании данных компьютерной томографии высокого разрешения (HRCT) [31, 45]. Некоторые авторы отдают предпочтение участкам, измененным по типу «матового стекла», и отмечают необходимость избегать биопсии участков «сотового легкого» [49]. Количество биоптатов, получаемых от одного пациента, варьируется от 1 до 6 в различных сериях исследований, наиболее распространенным является взятие 3 биоптатов, хотя в последние годы наблюдается тенденция к увеличению числа биоптатов [1, 45].

Существует значительное различие между сериями исследований в количестве искомых биопсий и в том, проводятся ли они в одном сегменте, в нескольких сегментах одной доли или в нескольких долях одного легкого. Нижние доли чаще всего подвергаются биопсии, при этом результаты текущих исследований равномерно распределены между биопсией в пределах одного или нескольких сегментов [1]. В исследовании *Ravaglia и соавт.* проводилось сравнение результатов криобиопсии, полученной из одного сегмента нижней доли или из двух различных сегментов нижней доли легкого пациентов с диагнозом ДЗЛ [50]. Диагностический выход после первой биопсии составил 69%. Вторая биопсия в том же сегменте увеличила диагностическую ценность до 78%, что не соответствовало статистической

значимости. Тем не менее, вторая биопсия из второго сегмента значительно увеличила эффективность биопсии до 96%. Исследование показало, что взятие 2 образцов вместо одного может увеличить диагностический выход криобиопсии при ДЗЛ, когда образцы взяты из разных сегментов [1, 50]. По данным других авторов также рекомендуется проведение трансбронхиальной криобиопсии минимум из двух разных локализаций (разные сегменты одной доли или разные доли легкого) [36, 49].

1.4.5. Осложнения

Осложнения, непосредственно связанные с криобиопсией, включают кровотечение, пневмоторакс, эмфизему средостения и подкожной клетчатки, послеоперационные инфекционные процессы и обострение хронических заболеваний. Косвенные осложнения включают осложнения, связанные с бронхоскопией, анестезией и искусственной вентиляцией легких. В целом, частота осложнений при проведении криобиопсии значительно ниже, чем у традиционной ТББЛ [5, 33]. Также, по данным исследования *Ravaglia и соавт.*, криобиопсия имеет более низкий уровень осложнений и смертности по сравнению с ХБЛ [10].

Кровотечение является основным осложнением интервенционных бронхоскопических методов исследования, а также основным осложнением криобиопсии. Данное осложнение имеет высокую клиническую значимость, так как при большой скорости и/или большом объеме кровопотери могут развиваться угрожающие жизни состояния [5, 17]. Тяжесть кровотечения трудно оценить, поскольку на нее влияют два фактора: объем кровопотери и интенсивность кровотечения. На измеряемый объем также могут влиять дополнительные жидкости, вводимые через бронхоскоп, а также скорость извлечения внутрибронхиальной жидкости. Поэтому существующие на данный момент классификации тяжести кровотечения основаны на субъективных оценках [17].

В исследовании *Hetzel и соавт.* для оценки кровотечения применялись три метода [17]. Во-первых, использовали клинические и терапевтические характеристики эндобронхиального кровотечения в качестве критерия для полуколичественной шкалы тяжести кровотечения. Когда кровотечение контролировалось только аспирацией, оно расценивалось как «легкое кровотечение». Если пациенту требовался длительный мониторинг или интенсивная терапия после проведения диагностической процедуры из-за кровотечения, то оно расценивалось как «сильное кровотечение» [17]. Такой метод оценки кровотечения, основанный на клинической характеристике последствий проведенной процедуры, также отражает клиническую значимость данного осложнения. Во-вторых, сравнивали частоту кровотечения при криобиопсии, как новом методе, и при ЧББЛ, как традиционном методе. Такое сравнение предполагает, что оценка кровотечения после криобиопсии будет легче и точнее, поскольку частота данного осложнения при ЧББЛ хороша известна среди бронхоскопистов. Также сравнительная оценка сводит к минимуму индивидуальную субъективную дисперсию в оценке двух методов, хотя использование любой шкалы, основанной на клинических и бронхоскопических последствиях, остается субъективным и, таким образом, варьируется между индивидуумами. Однако, поскольку каждый бронхоскопист применяет свою собственную субъективную оценочную шкалу к обоим методам биопсии, сравнение является действительным [17]. В-третьих, сравнивали тяжесть кровотечения при использовании обеих методик проведения биопсии у одного и того же пациента, чтобы минимизировать влияние индивидуальных характеристик пациента, таких как основное заболевание легких, состояние коагуляции или гемодинамический статус перед процедурой. Это проспективное рандомизированное многоцентровое исследование показало, что в группе с криобиопсией у 84% пациентов наблюдалось легкое кровотечение, контролируемое аспирацией, по сравнению с 96% случаев в группе с ЧББЛ с использованием щипцов. Для 16% пациентов после

криобиопсии потребовались дополнительные мероприятия для контроля и остановки кровотечения [17].

Существует большое разнообразие методов, используемых для контроля кровотечения при проведении ТБКЛ. Это разнообразие указывает на то, что в настоящее время нет единого мнения относительно лучшего метода контроля кровотечений, и эта область требует дальнейшего изучения. Сравнивая основные методы, эндобронхиальное введение препарата и эндобронхиальную тампонаду, становится ясно, что только тампонада приводит к немедленной защите областей без биопсии легких [17].

Поскольку и гибкий бронхоскоп, и криозонд должны быть удалены единым блоком, существует значительное слепое время, в течение которого контроль эндобронхиальной системы невозможен. В случае сильного кровотечения доступ к дыхательным путям может быть затруднен или почти невозможен без интубации, когда бронхоскоп удален из дыхательных путей после взятия биоптата [45, 46]. Поэтому настоятельно рекомендуется интубация с помощью жесткого бронхоскопа или гибкой эндотрахеальной трубки. Профилактическое размещение баллона Фогарти или бронхиального блокатора в бронхе предотвращает попадание крови в центральные дыхательные пути в случае значительного кровотечения и, таким образом, сводит к минимуму риски, связанные с этим слепым периодом [1, 45].

Количество взятых биоптатов могло повлиять на результаты: чем больше биоптатов, тем выше вероятность более сильного кровотечения. Среднее количество биоптатов было выше для ЧББЛ (3,6 биопсии на пациента) по сравнению с криобиопсией (3,2 биопсии на пациента). Следовательно, наблюдаемая разница в тяжести кровотечения не может быть объяснена разницей в количестве биопсий двух разных методик. Последовательность методов биопсии не влияла на кровотечение [17].

Тяжесть кровотечения также может зависеть от места каждой биопсии. На кровотечение также мог повлиять любой дисбаланс в количестве биопсий из разных долей легких. Однако на данный момент не наблюдается никакой разницы в тяжести кровотечений при получении криобиоптатов из нижней и верхней долей легкого при использовании каждой из техник [17].

Интересно, что рост пациента коррелировал с более высоким риском кровотечения: чем ниже пациент, тем выше риск кровотечения. Кроме того, в группе криобиопсии пациенты женского пола показали значительно более высокий риск кровотечения, чем пациенты мужского пола. Эти различия трудно объяснить, так как на эти результаты могли повлиять несколько факторов [17]. Тем не менее, рост коррелирует с размером легких. Следовательно, относительный размер инструмента для биопсии по отношению к размеру бронхов увеличивается у пациентов с низким ростом. В результате позиционирование криозонда в небольших бронхиолах периферии легких, где кровеносные сосуды меньше, достигается только у пациентов с большим размером легких, а значит, с высоким ростом. Кроме того, размеры результирующих биоптатов больше по отношению к легочным структурам у пациентов низкого роста. Оба фактора могут увеличить риск повреждения крупных сосудов и, следовательно, увеличить риск кровотечения. Эта гипотеза подтверждается тем фактом, что относительное увеличение риска кровотечений при использовании большого криозонда по сравнению с маленьким криозондом выше у пациентов низкого роста по сравнению с пациентами высокого роста (большой криозонд – увеличение риска кровотечения в 2,63 раза; маленький криозонд – в 1,47 раза) [17].

Пол и возраст также влияют на размер легких. У женщин и пожилых пациентов легкие меньшего размера. Поскольку пациенты женского пола и пожилые пациенты показали более высокий риск кровотечения в группе криобиопсии, эта корреляция поддерживает причинно-следственную связь между размером легких и риском кровотечения [17].

Обычное использование флюороскопии в ранее опубликованных исследованиях могло снизить риск пневмоторакса и кровоизлияний, связанных с получением криобиопсии. Рентгеновский контроль использовался для прицельной биопсии из конкретного узелка или для биопсии легкого в 1-2 см от плевры. В исследовании *DiBardino* высокий уровень осложнений предположительно связан с использованием флюороскопии для определения местоположения криозонда лишь в 40% всех проведенных манипуляций [51].

Частота пневмоторакса, пневмомедиастинума и подкожной эмфиземы при криобиопсии составляет около 10% [10]. После каждой биопсии шея и грудная клетка должны быть исследованы на предмет подкожного крепитта и сравнительной перкуссии и аускультации обоих легких. Если присутствует крепитация или ослабление дыхания на стороне биопсии, процедуру следует немедленно прекратить и провести рентгенологическое исследование для оценки пневмоторакса. Пневмоторакс, пневмомедиастинум и подкожная эмфизема легкой степени тяжести без значительной одышки обычно проходят самопроизвольно при назначении кислородной терапии и не требуют специального лечения. Торакоцентез или закрытый плевральный дренаж показан пациентам с коллапсом легкого более 30% [33].

Вероятно, осложнения после криобиопсии возникают независимо от значения параметров функции внешнего дыхания. В связи с этим, криобиопсия показана для диагностики пациентов, не подходящих для проведения ХБЛ [52, 53].

Время госпитализации по поводу проведения криобиопсии обычно меньше, чем продолжительность пребывания после ХБЛ, при этом ТБКЛ также может проводиться в амбулаторных условиях [10, 46].

1.4.6. Диагностическая значимость

Большинство исследований, касающихся диагностического выхода криобиопсии и частоты осложнений при ее проведении, ретроспективны [1]. По данным одного рандомизированного контрольного исследования *Pajares et al* диагностический выход криобиопсии составил 74% по сравнению с 34,1% при ЧББЛ с использованием щипцов [13]. Наиболее распространенным гистологическим диагнозом в этом исследовании была неспецифическая интерстициальная пневмония, а образцы, полученные в ходе криобиопсии, характеризовались меньшим количеством артефактов и большим количеством альвеолярной ткани. Также была отмечена результативность проведения иммуногистохимического исследования для криобиоптатов с целью обнаружения как цитоплазматических, так и ядерных антигенов [13].

ЧББЛ является основным методом для получения гистологического материала при диагностике паренхиматозных заболеваний легких [47]. Необходимость морфологической верификации при подозрении на рак легких очевидна. Однако, с учетом гетерогенности опухоли, малый размер биопсии при использовании щипцов не дает должного представления об опухоли. Кроме того, важность крупных биоптатов объясняется необходимостью проведения дополнительных исследований, в том числе иммуногистохимических и молекулярно-генетических, что значительно улучшает диагностическую ценность бронхоскопической биопсии легкого [6].

Небольшой размер биоптатов является основным фактором, ограничивающим применение ЧББЛ в клинической практике. Поэтому оценка пригодности образцов для последующего гистологического исследования всегда была предметом споров. Для биопсии легкого на данный момент не существует определенных критериев оценки материала, а также большую роль играет клинический контекст. В биоптате должны присутствовать две отдельные гистологические структуры - бронхиолы и альвеолы [6]. Кроме того, существует несколько артефактов, типичных для биопсии с

использованием щипцов, таких как ателектаз, внутриальвеолярное кровоизлияние и так называемые пузырьковые артефакты [21]. Высокая частота искусственного ателектаза может скрывать диагностические особенности, а также может быть неверно истолковано как интерстициальный фиброз. Несколько исследований оценили адекватность трансбронхиальной биопсии на основе альвеолярного содержимого и размера образца. В многомерном анализе число альвеолярных пространств, необходимых для адекватной биопсии, было определено как 20 [6].

Перспективным подходом к получению более репрезентативных образцов при биопсии бронхов является внедрение современных кризондов. На значение биопсии в диагностических аспектах влияет не только сам размер, но и абсолютное, а также относительное содержание альвеолярных структур, бронхиальной стенки и опухолевых или реактивных изменений образцов ткани [6], [8], [47], [54]. Также биоптаты должны содержать непрерывные участки ткани, поскольку топографическая информация имеет важное значение в гистопатологии, особенно в диагнозах, преимущественно обусловленных информацией о паттернах. Данное требование трудно выполнимо для ЧББЛ в связи с большим процентом артефактов [6].

Исследование *Griff и соавт.* показывает важное различие между ЧББЛ и ТБКЛ. Образцы, полученные с помощью криобиопсии, крупнее, с тенденцией к увеличению доли альвеолярной ткани в биоптате. В группе криобиопсии альвеолярная ткань была обнаружена в 73% биоптатов против 56% из группы ЧББЛ. Кроме того, артефакты альвеолярной ткани не наблюдались в группе криобиопсии, но присутствовали в каждом образце ЧББЛ [6]. По результатам анализа ряда исследований, легочная ткань, полученная при криобиопсии в 98% случаев не содержала артефактов раздавливания, благодаря чему диагностический выход ТБКЛ был значительно выше (86,3%), чем при ЧББЛ с щипцами (56,5%) [14].

Глава 2. Материалы и методы

Данное исследование проводилось на базе 2-го хирургического и 1-ого терапевтического отделения ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» г. Санкт-Петербург. Для проведения работы были ретроспективно изучены все (n=15) медицинские карты пациентов, которым в период с августа по декабрь 2019 года выполнялась трансбронхиальная криобиопсия легких (ТБКЛ) под рентгенологическим контролем. Показания для проведения криобиопсии определялись врачебным консилиумом на основании анамнеза пациента, клинических проявлений, результатов предшествующих лабораторных и инструментальных исследований, в том числе исследования мокроты и промывных вод бронхов на *M.tuberculosis* и МСКТ, а также при неэффективности ранее проведенной рутинной чрезбронхиальной биопсии легких (ЧБЛ). Для постановки окончательного диагноза пациентам 1-ого терапевтического отделения исследование проводилось с 2 по 169 день пребывания с момента госпитализации, с медианой 45 дней. Остальные пациенты были госпитализированы на 2-ое хирургическое отделение сроками от 11 до 22 дней, с медианой 15 дней.

Критериями включения в исследование являлись:

1. выполненная бронхоскопия с криобиопсией легкого (ТБКЛ),
2. диагнозы при поступлении: *туберкулез, не подтвержденный бактериологически или гистологически; диссеминированный процесс в легких неясного генеза. интерстициальная легочная болезнь неуточненная; диссеминированный процесс в легких неясного генеза, внутригрудная лимфаденопатией неясного генеза.*

Обследование всех пациентов включало лабораторные и инструментальные методы исследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, проба с аллергеном рекомбинантным туберкулезным (диаскинтест), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) грудной клетки, фибробронхоскопия (ФБС), определение ДНК *M.tuberculosis* в мокроте методом полимеразной

цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РТ), посев мокроты и промывных вод бронхов на питательные среды для обнаружения микобактерий туберкулезного комплекса (МВТС), гистологическое исследование и ПЦР-РТ материала, полученного при криобиопсии легкого, а также функциональные дыхательные пробы (спирометрия с определением показателей форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объёмом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), индексом Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ).

6 пациентам дополнительно было выполнено исследование крови на количество ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) для постановки диагноза.

Референтный метод:

Диагноз *туберкулез* устанавливался на основании результатов исследования патологического материала методом посева, микроскопии, ПЦР и гистологического исследования (гранулематозное воспаление с участками казеозного некроза), а также диаскинтеста. Диагноз считался верифицированным при идентификации МБТ или ДНК МБТ любым из вышеперечисленных методов или при наличии гистологического подтверждения. [54]

Диагноз *саркоидоз* устанавливался мультидисциплинарной командой, включающей врача-пульмонолога, врача-фтизиатра и лечащего врача, на основании анамнестических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований, в том числе по наличию в гистологическом материале гранулематозного воспаления без участков казеозного некроза, и при отсутствии данных за туберкулезное поражение [35].

В исследуемой группе количество пациентов составило: мужчин – 4 (26,6%), женщин – 11 (73,4%).

Возраст пациентов составил от 23 до 70 лет, общая медиана – 54 года (мужчины – 51 год, женщины – 55 лет).

Более подробная характеристика половой и возрастной структуры пациентов представлена в Таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов по полу и возрасту

Возраст	Женщины		Мужчины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 30	1	6,7	1	6,7	2	13,3
От 31 до 40	1	6,7	0	0,0	1	6,7
От 41 до 50	3	20,0	1	6,7	4	26,7
От 51 до 60	3	20,0	1	6,7	4	26,7
Более 60	3	20,0	1	6,7	4	26,7
Всего	11	73,3	4	26,7	15	100

2.1. Методы функциональной диагностики

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

2.2. Инструментальная диагностика

Рентгенологическое исследование выполнялось с помощью цифрового рентгенодиагностического комплекса Evolution HV производства STERHANIX (Франция). Компьютерная томография выполнялась на томографе Toshiba Aquilion 32 (Toshiba Medical Systems Corporation, Japan). Благодаря мультисрезовому КТ-сканеру, реализуется возможность одновременного получения 32 срезов толщиной 1,0 мм за время полного оборота. Исследование проводилось в положении больного лежа на спине.

Эндоскопические методы исследования органов дыхания проводились согласно общепринятым методикам.

Фибробронхоскопия проводилась перед проведением криобиопсии под местной анестезией или под общей анестезией бронхоскопами Olympus / BF-TE-2 (OL V), Pentax EB-1970 UK (P 34), Pentax EB-1970 ТК (P 32), Pentax EB-1570 К (P 62), Pentax EB-1975 К (P 24).

Трансбронхиальная криобиопсия легкого (ТБКЛ) выполнялась после бронхоскопии с введением криозонда в рабочий канал бронхоскопа. Навигация и проведение криозонда до места биопсии осуществлялась под рентгенологическим контролем. Для всех пациентов криобиопсия выполнялась тонким криозондом (1,9 мм). Участок биопсии предварительно определялся совместно с врачом – рентгенологом: зона наиболее выраженных изменений по данным компьютерной томографии. Во время проведения криобиопсии отбирали 3 – 4 образца легочной ткани. Материал, полученный при ТБКЛ, направлялся на гистологическое, бактериологическое и молекулярно-генетическое (ПЦР – РТ) исследования. При возникновении легочного кровотечения для его остановки применялся холодный раствор NaCl 0,9%, этамзилат, проводилась временная окклюзия бронхоскопом.

Через сутки после проведения криобиопсии пациентам выполнялась контрольная рентгенография органов грудной клетки для диагностики пневмоторакса.

2.3. Бактериологическое исследование мокроты, 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. Для культивирования МБТ использовали 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 (ПЦР – РТ) амплификацией нуклеотидной последовательности IS6110 – маркера *Mycobacterium tuberculosis complex* на анализаторе iCycleriQ5, Bio – Rad (США).

2.4. Исследование криобиоптатов

Морфологическое исследование. Биоптаты, полученные при трансбронхиальной криобиопсии, отправлялись на гистологическое исследование для проведения морфологической верификации диагноза. Диагноз туберкулез ставился при наличии гранулематозного воспаления с участками казеозного некроза. Диагноз саркоидоз ставился по решению мультидисциплинарной команды на основании анамнестических данных клинических проявлений, данных лабораторных и инструментальных исследований, в том числе при наличии гранулематозного воспаления без участков некроза.

Молекулярно-генетическое идентификация *M.tuberculosis*. При проведении ТКБЛ всем пациентам дополнительно производился отбор биоптата для последующего исследования методом ПЦР – РТ и посева на питательные среды вышеописанным способом.

2.5. Иммунологическое исследование «Диаскинтест»

Использовали аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении (белок CFP – 10 – ESAT – 6 0,2 мкг). Данный белок является рекомбинантным, который продуцируется генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* (*E.coli*). Содержит два антигена (CFP – 10 – ESAT – 6), присутствующие в вирулентных штаммах микобактерий туберкулеза и отсутствующие в вакцинном штамме БЦЖ.

Внутрикожное введение диаскинтеста засчет гиперчувствительности замедленного типа вызывает у лиц с туберкулезной инфекцией специфическую кожную реакцию. У лиц, вакцинированных БЦЖ и неинфицированных микобактериями туберкулеза, реакция на данный препарат отсутствует. Положительным ответом считали наличие инфильтрата (папулы) любого размера.

2.6. Статистический анализ результатов

Данные заносятся в электронную таблицу с помощью Google Forms, пакета программ Microsoft Office Access 2016, SPSS Statistics 10.0. Дальнейшая обработка и графическая интерпретация результатов исследования выполняется с помощью приложения Microsoft Office Excel 2016.

Дискретные показатели описывались абсолютным значением и долей от целого числа n (%). Проверка исследуемой переменной на нормальность распределения 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 исследуемой группы пациентов

3.1.1. Распределение пациентов по направлению диагноза

Все пациенты при обращении имели неверифицированный диагноз. У 9 пациентов (60%) диагноз звучал как «Интерстициальная легочная болезнь неуточненная. Диссеминированный процесс в легких неясного генеза». У 6 пациентов (40%) был поставлен диагноз «Туберкулез, не подтвержденный бактериологически или гистологически» (рис.2).



Рисунок 2. Распределение больных по нозологиям при поступлении

У большинства пациентов в составе сопутствующей патологии присутствует заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (73%) и сердечно-сосудистой системы (ССС) (67%). Также среди сопутствующих заболеваний у данной группы пациентов присутствуют заболевания щитовидной железы, мочевыделительной и репродуктивной системы, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), онкологические заболевания в анамнезе и ряд других. Подробная характеристика сопутствующих заболеваний пациентов представлена в Таблице 2.

Структура сопутствующей патологии

Система органов	Встречаемость заболеваний среди пациентов, абс	Встречаемость заболеваний среди пациентов, %
Заболевания ЖКТ	11	73
Заболевания ССС	10	67
Другое	6	40
Заболевания МВС	4	27
ХОБЛ	4	27
Заболевания щитовидной железы	3	20
Заболевания репродуктивной системы	3	20
СД	3	20
Онкологические заболевания	2	13
Заболевания ЦНС	2	13

3.1.2. Данные лучевой диагностики

МСКТ была проведена всем пациентам перед выполнением ТБКЛ.

Наиболее распространенным типом поражения легочной ткани являлся диссеминированный процесс с внутригрудной лимфаденопатией (ВГЛАП) у 9 пациентов (60%). Также встречались поражения по типу «матового стекла» - у 3 пациентов (20%), инфильтративные изменения – у 3 пациентов (20%), деструкция легочной ткани – у 2 пациентов (13%).

3.1.3. Данные функциональной диагностики

Всем пациентам (n=15) перед проведением криобиопсии была выполнена спирометрия. Оценивались ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ для определения типа вентиляционных нарушений. Полученные данные выражались в процентном отношении от референсных значений.

У 11 пациентов (73,3%) вышеуказанные показатели были в пределах нормы. У 1 пациента (6,6%) было выявлено снижение одного показателя (ОФВ1) и охарактеризовано как легкое нарушение проходимости дыхательных путей. У 1 (6,6%) пациента наблюдалось незначительное снижение показателя ОФВ1/ФЖЕЛ. У 2 пациентов (13,3%) были выявлены вентиляционные нарушения смешанного типа, при этом показатель ОФВ1=44,9% у одного из них позволяет определить тяжелую степень обструкции дыхательных путей. Необходимо отметить, что наличие вентиляционных нарушений у пациентов определяли только на основании показателей спирометрии.

Проба с бронхолитиком проводилась у 20 % (n=3) пациентов, во всех случаях результат был отрицательным.

После выполнения спирометрии 2 пациентам дополнительно проведено исследование диффузионной способности легких. У 1 пациента выявлено умеренное снижение легочного газообмена относительно альвеолярного объема в покое при нормальных значениях спирометрии.

3.1.4. Данные бронхоскопии

Диагноз «эндобронхит» был установлен в 93,3% случаев (n=14), «атрофия слизистой» - 46,6% (n=7). Также было отмечено наличие «бугорков неясного генеза в дистальной 1/3 трахеи и всех крупных бронхах с обеих сторон» (6,6%), «саркоидные бугорки?» (13,3%), «посттуберкулезные рубцы ЛБ1+2 с гиперпигментацией».

3.2. Результаты криобиопсии

3.2.1. Характеристика объема манипуляции

Время выполнения манипуляции составило от 15 до 20 минут, среднее значение – 16 минут, мода и медиана – 15 минут.

Зона биопсии у 10 пациентов (66,7%) ограничивалась одним участком. У 5 пациентов (33,3%) забор биоптатов производился из нескольких участков.

Большинство криобиоптатов было взято из заднего сегмента верхней доли правого легкого (ПБ 2). Подробная характеристика зон биопсии представлена в таблице 4 и на рис. 3.

Таблица 4

Зоны биопсии по сегментам легких

Сегмент	Количество биопсий, абс	Количество биопсий, %
ПБ 1	3	12,5
ПБ 2	7	29,2
ПБ 3	2	8,3
ПБ 4	2	8,3
ПБ 5	1	4,2
ПБ 6	1	4,2
ЛБ 1+2	2	8,3
ЛБ 3	1	4,2
ЛБ 4	1	4,2
ЛБ 6	2	8,3
ЛБ 9	1	4,2
ЛБ 10	1	4,2
Всего	24	100



Рисунок 3. Зоны проведения криобиопсии

Время заморозки фрагмента легочной ткани составило 6 – 9 секунд, среднее значение, мода и медиана времени заморозки – 7 секунд.

Количество биоптатов составило от 3 до 4 образцов легочной ткани, один из которых подлежал молекулярно-генетическому исследованию для каждого пациента вне зависимости от анамнестических данных.

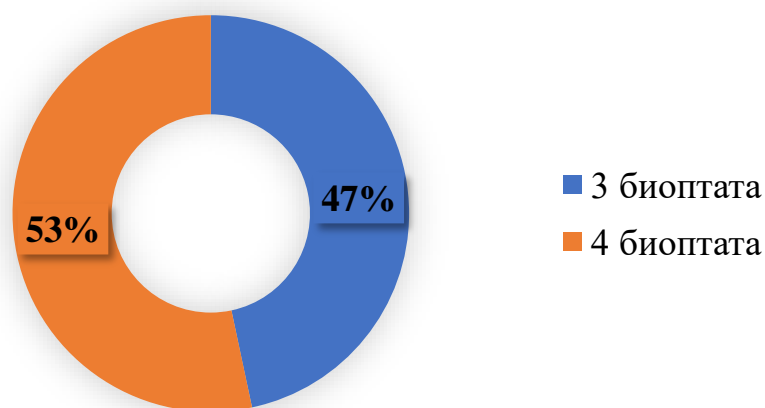


Рисунок 4. Распределение пациентов по количеству биоптатов

3.2.2. Характеристика и структура осложнений

Трансбронхиальная криобиопсия легкого у 13 пациентов (86,8%) прошла без осложнений. У 1 пациента (6,6%) процедура осложнилась легочным кровотечением. У 1 пациента (6,6%) на контрольной рентгенограмме на следующие сутки после проведения биопсии обнаружен апикальный пневмоторакс.

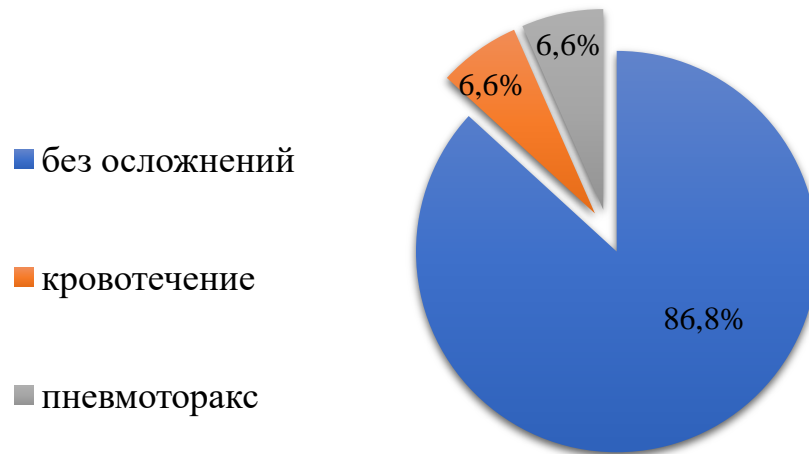


Рисунок 5. Структура осложнений при проведении криобиопсии

Кровопотеря среди всех пациентов составила от 5 до 500 мл, мода и медиана – 20 мл, среднее взвешенное значение – 58 мл. Проведение ТБКЛ у 1 пациента осложнилась легочным кровоотечением II степени (500 мл). Кровопотеря остальных пациентов была менее 50 мл (рис.6)

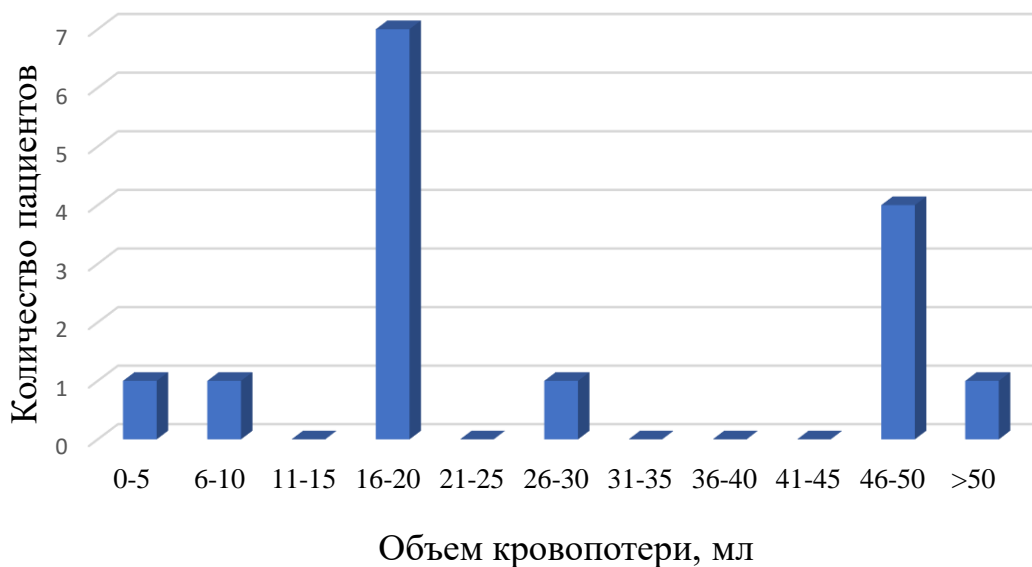


Рисунок 6. Структура объема кровопотери

Необходимо отметить, что увеличение время заморозки не коррелировало с объемом кровопотери. (Таблица 6)

Таблица 6

Кровопотеря при различном времени активации криозонда

Время заморозки, с	Среднее значение кровопотери, мл
6	50
7	56
9	50

Показатель объема кровопотери выше в группе, где заморозка проводилась 7 секунд, за счет пациента с легочным кровотечением и не является статистически значимым ($p > 0,05$).

Интересно, что, если разделить пациентов на две группы по росту до 170 и выше 170 см, прослеживается зависимость между объемом кровопотери и ростом пациента. (рис. 7) По данным некоторых авторов объем кровопотери выше при росте пациента ниже 170 см в силу изменения пропорций криозонда относительно сосудов (описано в п. 1.4.5. обзора литературы) [3].

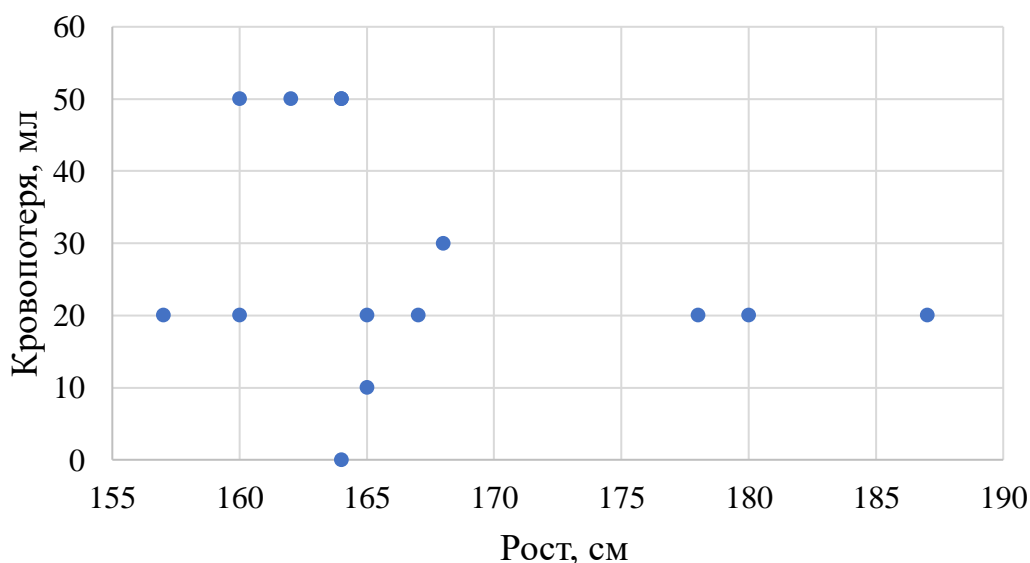


Рисунок 7. Распределение пациентов по росту и объему кровопотери

3.2.3. Данные исследования биоптатов

По результатам гистологического исследования биопсия оказалась эффективной у 11 пациентов (73,3%), из них у 4 пациентов морфологически верифицирован туберкулез, у 5 пациентов – саркоидоз, у 1 пациента – ХОБЛ (истончение межальвеолярных перегородок, периваскулярный фиброз, очаговая слабо выраженная лимфоидная инфильтрация, очаговая гипертрофия гладкомышечных элементов стенки бронха), у 1 пациента – полисегментарная организуемая пневмония (на основании клинической и гистологической картины).

У оставшихся 4 пациентов криобиопсия была неэффективна. В биопсийном материале присутствовали фрагменты ткани легкого с фиброзом различной степени выраженности, фрагменты ткани легкого с кровоизлиянием, фрагменты гиалинового хряща, фрагменты легочной ткани с наличием межальвеолярных перегородок.

Также оценка эффективности криобиопсии проводилась относительно количества биопсийного материала: для пациентов с 3 биоптатами (n=7) и 4 биоптатами (n=8). Эффективность криобиопсии в группе с 4 биоптатами составила 75%, в группе с 3 биоптатами – 71,4%. Разница между двумя группами незначительна и не является статистически значимой ($p>0,05$) (рис.8).

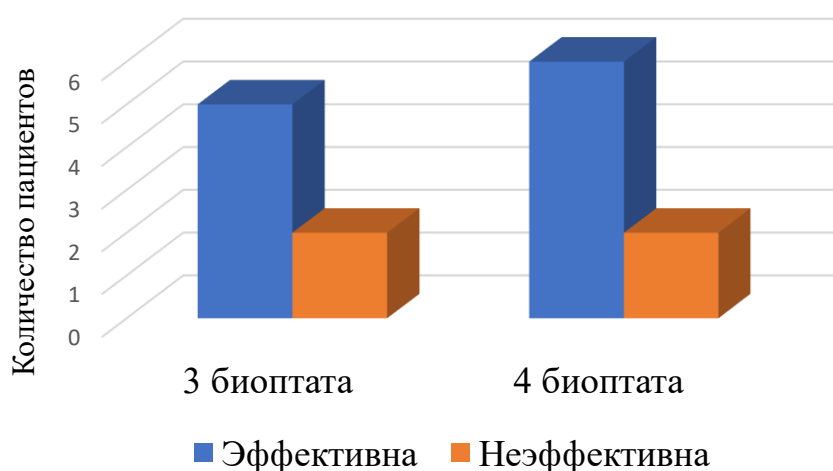


Рисунок 8. Эффективность криобиопсии при различном количестве биопсийного материала

ПЦР – РТ исследование биоптатов на наличие МБТ оказалось положительным у 2 пациентов (13,3%).

3.2.4. Диагностическая эффективность

Оценку диагностической эффективности ТБКЛ проводили путем расчета основных ее критериев: диагностической чувствительности (Se), диагностической специфичности (Sp), диагностической точности (Ac), диагностической прогностической ценности положительного (PVP) и отрицательного результатов (PVN).

Данные комплексного обследования пациентов позволили верифицировать следующие диагнозы: туберкулез, саркоидоз, полисегментарная организуемая пневмония, ХОБЛ.

Для постановки диагноза «Туберкулез» было необходимо наличие признаков гранулематозного воспаления с участками казеозного некроза, а также положительного результата люминисцентной микроскопии, посева на твердые и жидкие питательные среды, ПЦР – РТ исследования мокроты, промывных вод бронхов и биоптата.

Диагноз «Саркоидоз» устанавливался мультидисциплинарной командой, включающей врача-пульмонолога, врача-фтизиатра и лечащего врача, на основании анамнестических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований, в том числе по наличию в гистологическом материале гранулематозного воспаления без участков казеозного некроза, и при отсутствии данных за туберкулезное поражение.

По окончательному диагнозу пациенты были разделены на две группы: туберкулез (n=6; 40%) и саркоидоз (n=6; 40%).

Показатели эффективности для пациентов с диагнозами «ХОБЛ», «Полисегментарная организуемая пневмония» не рассчитывались ввиду неинформативности данного метода при оценке неспецифической морфологической картины.

Чувствительность ТБКЛ является наибольшей при диагностике саркоидоза (83,3%). Этот же показатель меньше в отношении диагностики туберкулеза (66,6%).

Для данной группы пациентов ТБКЛ является высокоспецифичным способом диагностики среди малоинвазивных методов как для туберкулеза (100%), так и для саркоидоза (100%). Безусловно, данные показатели необходимо повторно рассчитать для большей группы пациентов. Однако полученные значения говорят о диагностическом потенциале данной методики в дифференциальной диагностике заболеваний органов дыхания. Подробное описание результатов представлено в Таблице 7.

Таблица 7

Показатели диагностической эффективности при ТБКЛ

	n	Se	Sp	Ac	PVP	PNP
Туберкулез легких	6 (40%)	66,6%	100,0%	86,7%	100,0%	81,8%
Саркоидоз легких	6 (40%)	83,3%	100,0%	93,3%	100,0%	90,0%

3.3. Результаты лабораторных и инструментальных исследований в группах по нозологическим формам

Все пациенты сдавали клинический анализ крови, биохимический анализ крови и коагулограмму. Средние значения показателей лабораторных исследований распределены нормально, статистическая значимость различий отсутствует ($p > 0,05$). Более подробная характеристика результатов представлена в Таблице 8.

Таблица 8

Средние значения лабораторных показателей у пациентов при различных заболеваниях

	Туберкулез	Саркоидоз	Полисегментарная пневмония
Эритроциты	4,5	4,8	3,8
Гемоглобин	134,7	136,2	93
Гематокрит	0,4	0,4	0,3
Тромбоциты	260,2	227,5	254
Лейкоциты	5,1	4,9	5,5
СОЭ	14,2	14,7	40
Палочкоядерные нейтрофилы	2	3,2	5
Сегментоядерные нейтрофилы	55,5	55,5	55
Эозинофилы	3,2	0,3	6
Лимфоциты	30,5	33,8	28
Моноциты	6,2	4,8	7
Нейтрофилы, абс	3	2,9	3,3
АЛТ	22,8	32	20
К	4,6	4,4	4,5
Na	139,2	142,6	141,3
Билирубин	14,7	16,3	9,5
Общий белок	74	75,2	59
Креатинин	57,2	69,5	55
Глюкоза	8,9	4,9	4,1
АЧТВ	26,3	29,5	28,7
ПВ	11,2	11,8	11,5
МНО	1	1,1	1
Фибриноген	3,9	4,2	4,2

У 11 (73,3%) пациентов был проведен иммунологический тест «Диаскинтест», у 2 (13,3%) пациентов – Т-spot. Положительный результат дали 3 диаскинтеста (27,3%), из них только у 2 пациентов был установлен диагноз «туберкулез». 1 ложноположительный результат принадлежал пациенту, которому позднее благодаря ТБКЛ верифицировали саркоидозное поражение. 1 положительный Т-spot тест был у пациента с туберкулезом, не подтвержденным гистологически или бактериологически.

Для постановки диагноза в рамках комплексного обследования некоторым пациентам (n=6; 40%) дополнительно проводилось определение уровня АПФ в крови. Увеличение данного показателя (больше 70 единиц/л) наблюдалось у 5 (83,3%) пациентов, из них у 4 (66,6%) впоследствии будет поставлен диагноз саркоидоз. У одного пациента с высоким уровнем АПФ (порядка 179 единиц/л) будет подтвержден диагноз туберкулеза.

У 4 пациентов диагноз «Туберкулез» был также подтвержден выделением *M.tuberculosis*: у 2 пациентов (13,3%) – методом ПЦР – РТ, у других 2 пациентов (13,3%) – бактериологическим методом.

Таким образом, после проведения комплексного обследования диагноз был верифицирован у 80% пациентов (n=12), из которых в 60% случаев был установлен новый диагноз, а в остальных 20% - был подтвержден ранее поставленный диагноз. (рис. 9)

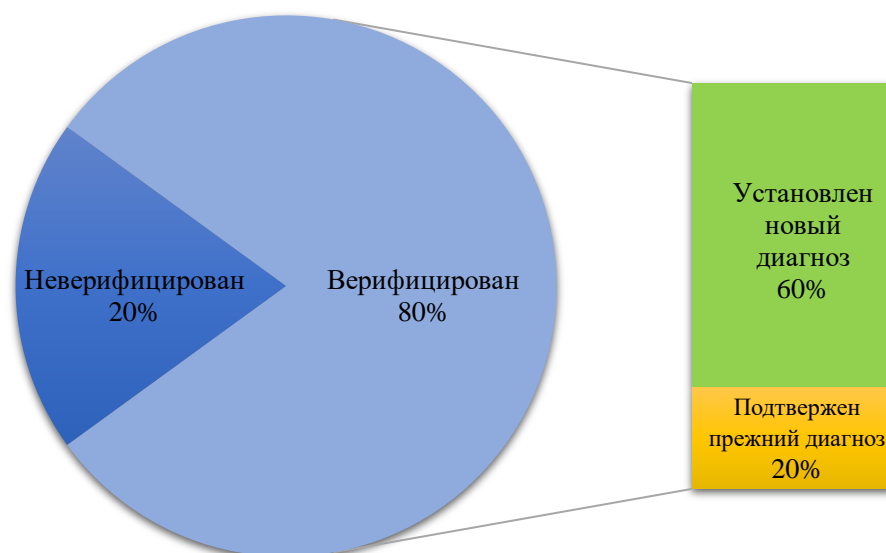


Рисунок 9. Распределение пациентов по наличию верифицированного диагноза

Среди пациентов с установленным новым диагнозом 6 пациентов с диагнозом «Саркоидоз» – 66,6%, 1 пациент – с диагнозом «Туберкулез» – 11,1%, 1 пациент – с диагнозом «Полисегментарная организующая пневмония» – 11,1%, 1 пациент – с диагнозом «ХОБЛ».

Распределение всех пациентов при выписке по установленному диагнозу после проведения ТБКЛ на рис. 10.

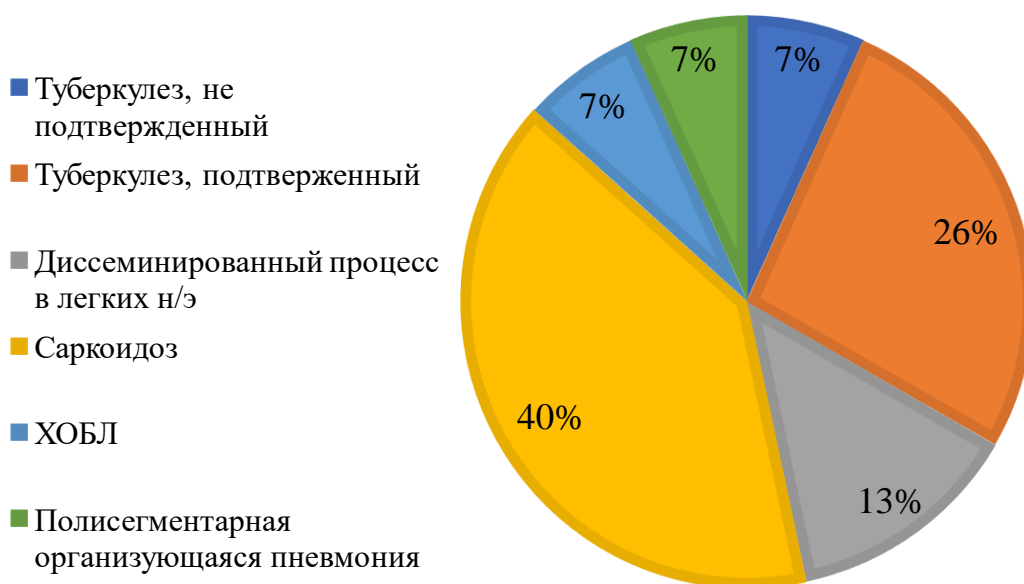


Рисунок 10. Распределение пациентов по нозологиям при выписке

Заключение

В исследование были включены и ретроспективно изучены все карты историй болезней пациентов (n=15), кому проводилась трансбронхиальная криобиопсия легких (ТБКЛ). Решение по применению данного метода исследования принималось мультидисциплинарной командой, включающей врача – фтизиатра, врача – пульмонолога, врача – рентгенолога, врача – эндоскописта и лечащего врача. ТБКЛ рассматривалась как метод диагностики для пациентов с диссеминированным поражением легких неясной этиологии с лимфаденопатией средостения или без нее, с туберкулезом, не подтвержденным бактериологически или гистологически, нуждающихся в морфологической верификации диагноза.

После проведения гистологического исследования биоптатов, полученных при ТБКЛ, диагноз был верифицирован у 80% пациентов, из которых в 60% случаев был установлен новый диагноз, а в остальных 20% - был подтвержден ранее поставленный диагноз. Среди верифицированных диагнозов был саркоидоз (40%), туберкулез (26,8%) полисегментарная организуемая пневмония (6,6%), ХОБЛ (6,6%).

Диагностическая эффективность ТБКЛ для диагностики заболеваний данной группы пациентов следующая: чувствительность – 66,6% и 83,3%, специфичность – 100,0% и 100,0% для туберкулезного и саркоидозного поражения легких соответственно. Полученные результаты характеризуют ТБКЛ как высокоинформативный и чувствительный малоинвазивным метод диагностики и требуют дальнейших исследований с большей группой пациентов.

В 13,2% случаев во время проведения ТБКЛ возникли осложнения, среди которых 6,6% - легочное кровотечение и 6,6% - пневмоторакс. Полученные результаты, а именно структура осложнений и их частота возникновения, не противоречат данным исследований разных авторов.

Результаты данного исследования позволяют определить алгоритм диагностики диссеминированных заболеваний легких с применением криобиопсии. (рис.11)

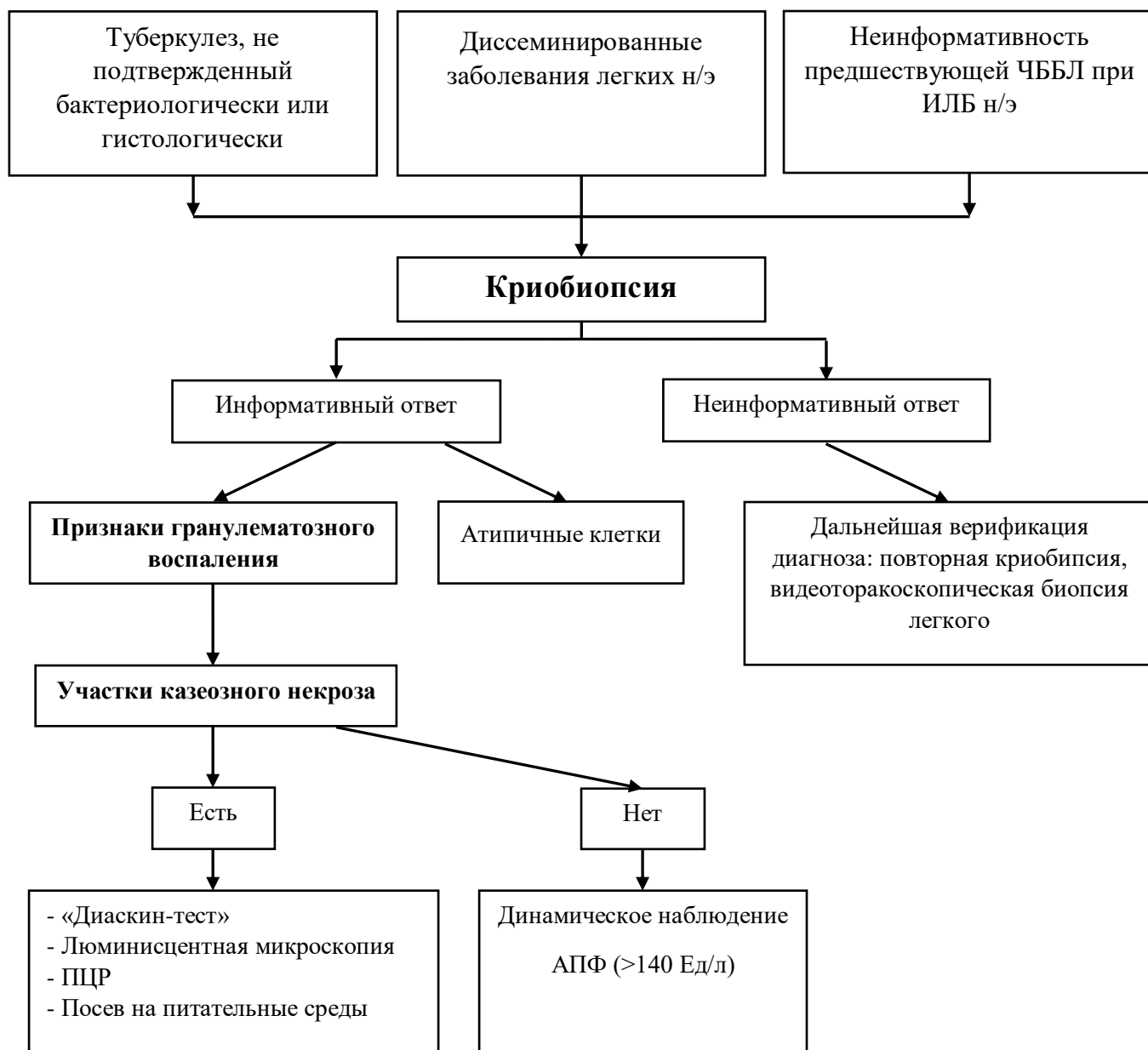


Рисунок 11. Алгоритм применения криобиопсии

Выводы

1. У 80 % пациентов после комплексного обследования, включающего криобиопсию, был верифицирован диагноз: у 40% – саркоидоз, у 26,8% – туберкулез, у 6,6% – полисегментарная организуемая пневмония, у 6,6% – ХОБЛ.

2. Диагностическая эффективность ТБКЛ для диагностики туберкулезного поражения легких (n=6): чувствительность 66,6%, специфичность – 100,0%, точность – 86,7%, прогностическая ценность положительного результата – 100,0%, прогностическая ценность отрицательного результата – 81,8%.

Диагностическая эффективность ТБКЛ для диагностики саркоидозного поражения легких (n=6): чувствительность 83,3%, специфичность – 100,0%, точность – 93,3%, прогностическая ценность положительного результата – 100,0%, прогностическая ценность отрицательного результата – 90,0%.

Таким образом, ТБКЛ является высокоинформативным, высокоспецифичным и достаточно чувствительным малоинвазивным методом, что позволяет рекомендовать ее в качестве первой линии верификации заболеваний органов дыхания неясной этиологии.

3. Доля осложнений при проведении ТБКЛ составила 13,2% (n=2), из которых 6,6% – легочное кровотечение, 6,6% – пневмоторакс.

ТБКЛ имеет сравнительно низкую частоту осложнений, что показывает возможность широкого применения этого метода.

4. Алгоритм диагностики диссеминированных заболеваний легких необходимо дополнить использованием криобиопсии в случаях наличия диагноза «Туберкулез, не подтвержденный бактериологически или гистологически», «Интерстициальная легочная болезнь неясного генеза. Диссеминированный процесс в легких неясного генеза», а также при неинформативности предшествующей ЧББЛ.

Список литературы

1. Robert J. Lentz, A. Christine Argento, Thomas V. Colby, Otis B. Rickman, Fabien Maldonado. Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease: a state-of-the-art review of procedural techniques, current evidence, and future challenges // *Journal of Thoracic Disease*. – 2017. – Т. 9. – №7. – С. 2186 – 2203.
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. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний неопухоловой природы // *Русский медицинский журнал*. – 2001. – Т. 9. – № 21. – С. 919 – 922.
4. Илькович М. Диссеминированные заболевания легких / М. Илькович – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 480 с.
5. R. Linhas, R. Marcôa, A. Oliveira, J. Almeida, S. Neves, S. Campaignha. Transbronchial lung cryobiopsy: Associated complications // *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*. – 2017. – Т. 23. – № 6. – С. 331 – 337.
6. Sergej Griff, Wim Ammenwerth, Nicolas Schönfeld, Torsten T. Bauer, Thomas Mairinger, Torsten-Gerriet Blum, Jens Kollmeier, Wolfram Grüning Morphometrical analysis of transbronchial cryobiopsies // *Diagnostic Pathology*. – 2011. – № 6. – С. 53.
7. Sheth J. S., Belperio J. A., Fishbein M. C., Kazerooni E. A., Lagstein A, Murray S, Myers J. L., Simon R. H., Sisson T. H., Sundaram B., White E. S., Xia M., Zisman D., Flaherty K. R. Utility of Transbronchial vs Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Suspected Fibrotic Interstitial Lung Disease. // *Chest*. – 2017. – Т. 151. – № 2. – С. 389 – 399.
8. Hutchinson J. P., Fogarty A. W., McKeever T. M., Hubbard R. B. In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United

States. 2000 to 2011. // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2016. – T. 193. - № 10. – C. 1161 – 1167.

9. Sehgal I. S., Bal A., Dhooria S., Gupta N., Ram B., Aggarwal A.N., Behera D., Agarwal R. Predictors of Successful Yield of Transbronchial Lung Biopsy in Patients With Sarcoidosis. // Journal of bronchology & interventional pulmonology. – 2018. – T. 25. – № 1. – C. 31 – 36.

10. Ravaglia C., Bonifazi M., Wells A. U., Tomassetti S., Gurioli C., Piciucchi S., Dubini A., Tantalocco P., Sanna S., Negri E., Tramacere I., Ventura V. A., Cavazza A., Rossi A., Chilosi M., La Vecchia C., Gasparani S., Poletti V. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature // Respiration. – 2016. – T. 91. – № 3. – C. 215 – 227.

11. Troy L. K., Grainge C., Corte T., Williamson J. P., Vallely M. P., Cooper W., Mahar A. M., Lai S., Mulyadi E., Torzillo P. J., Salamonsen M., Don G., Myers J., Raghu G., Lau E.M.T.; COLDICE Investigator Team. Cryobiopsy versus open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease (COLDICE): protocol of a multicentre study. // BMJ open respiratory research. – 2019. – T. 6. – № 1. – C. 443.

12. Poletti V., Hetzel J. Transbronchial cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease: need for procedural standardization // Respiration. – 2015. – T. 90. – № 4. – C. 275 – 278.

13. Pajares V., Puzo C., Castillo D., Lerma E., Montero M.A., Ramos-Barbón D., Amor-Carro O., Gil de Bernabé A., Franquet T., Plaza V., Hetzel J., Sanchis J., Torrego A. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial // Respirology. – 2014. – T. 19. – № 6. – C. 900 – 906.

14. Dhooria S., Sehgal I.S., Aggarwal A.N., Behera D., Agarwal R. Diagnostic Yield and Safety of Cryoprobe Transbronchial Lung Biopsy in Diffuse

Parenchymal Lung Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis // Respiratory care. – 2016. – Т. 61. – № 5. – С. 700 – 712.

15. Theresa McLoud, Phillip M. Boiselle. Interstitial lung disease // Thoracic Radiology Mosby / Elsevier. – 2010. – № 7. – С. 181.

16. Jain P., Hadique S., Mehta A. C. Transbronchial lung biopsy // Interventional bronchoscopy. Humana Press, Totowa, New Jersey. – 2013. – Т. 10. – С. 15 – 44.

17. Juergen Hetzel, Ralf Eberhardt, Christoph Petermann, Wolfgang Gesierich, Kaid Darwiche, Lars Hagmeyer, Rainer Mucic, Michael Kreuter, Richard Lewis, Ahmed Ehab, Michael Boeckeler, and Maik Haentschel. Bleeding risk of transbronchial cryobiopsy compared to transbronchial forceps biopsy in interstitial lung disease – a prospective, randomized, multicentre cross-over trial // Respiratory Research. – 2019. – Т. 20. – С. 140

18. 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_rakom_legkogo_2013_http_oncology-association_ru.pdf (дата обращения: 20.04.20)

19. Rivera M. P., Mehta A. C. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // Chest. – 2007. – Т. 132. – №. 3. – С. 131 – 148.

20. 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.

21. 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. – Т. 175. – №. 4. – С. 367 – 416.

22. Torre O., Harari S. The diagnosis of cystic lung diseases: A role for bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy? // *Respiratory medicine*. – 2010. – Т. 104. – № 1. – С. 81 – 85.
23. 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.
24. Lee Y.C., Wu C.T., Hsu H.H., Huang P.M., Chang Y.L. Surgical lung biopsy for diffuse pulmonary disease: experience of 196 patients. // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2005. – Т. 129. – №5. – С. 984 – 990.
25. Miller J. D., Urschel J. D., Cox G., Olak J, Young J. E., Kay J. M., McDonald E. A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease // *The Annals of thoracic surgery*. – 2000. – Т. 70. – № 5. – С. 1647 – 1650.
26. Kreider M.E., Hansen – Flaschen J., Ahmad N.N., Rossman M.D., Kaiser L.R., Kucharczuk J.C., Shrager J.B. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. // *The Annals of thoracic surgery*. – 2007. – Т. 83. – № 3. – С. 1140 – 1144.
27. Riley D.J., Costanzo E.J. Surgical biopsy: its appropriateness in diagnosing interstitial lung disease. // *Current opinion in pulmonary medicine*. – 2006. – Т. 12. – № 5. – С. 331 – 336.
28. Sigurdsson M.I., Isaksson H.J., Gudmundsson G., Gudbjartsson T. Diagnostic surgical lung biopsies for suspected interstitial lung diseases: a retrospective study. // *The Annals of thoracic surgery*. – 2009. – Т. 88. – № 1. – С. 227 – 232.
29. Шумилин Н. Криогеника и жизнь // *Криобиология*. – 2016. – С. 30 – 32.
30. Самсонова М.В., Черняев А.Л. Трансбронхиальная криобиопсия легкого // *Практическая пульмонология*. – 2018. – № 1. – С. 69 – 72.

31. Venerino Poletti, Gian Luca Casoni, Carlo Gurioli, Jay H. Ryu, Sara Tomassetti
Lung cryobiopsies: A paradigm shift in diagnostic bronchoscopy? // *Respirology*. –
2014. – Т. 19. – № 5. – С. 645 – 654.
32. Соколов В.В, Соколов Д.В., Телегина Л.В., Николаев А.Л., Кирюхин А.П.,
Кудрявцева Ю.Л. Новые технологии в криохирургии при эндоскопическом
лечении опухолей дыхательных путей // *Исследования и практика в медицине*.
– 2017. – Т. 4. – № 2. – С. 29 – 36.
33. Shuliang Guo, Qiang Li, Jinyue Jiang, Fengming Luo, Yishi Li, Faguang
Jin, Xinzhu Liu, Hongwu Wang, Ping Chen, Chong Bai, Haiyun Dai, Haidong
Huang, Xianwei Ye, Xianghua Yi, Jie Zhang, Changhui Wang, Mingyao
Ke, Jiayuan Sun, Jing Feng, Hongmei Zhou, Youru Wu, Zhen Wang, Yun Ma, Jing
Li, Liping Lv, Baosong Xie, Wolfgang Hohenforst-Schmidt, Weimin
Ding, Xiaoping Wang, Junyong Yang, Qingshan Cai, Peng Sun, Zhuang
Luo, Mohan Giri. Chinese expert consensus on the standardized procedure and
technique of transbronchial cryobiopsy// *Journal of thoracic disease*. – 2019. – Т. 11.
– № 12. – С. 4909 – 4917.
34. Johansson K. A., Marcoux V. S., Ronksley P. E., Ryerson C. J. Diagnostic Yield
and Complications of Transbronchial Lung Cryobiopsy for Interstitial Lung Disease.
A Systematic Review and Metaanalysis. // *Annals of the American Thoracic Society*.
– 2016. – Т. 13. - № 10. – С. 1828 – 1838.
35. Iftikhar I.H., Alghothani L., Sardi A., Berkowitz D., Musani A.I.
Transbronchial Lung Cryobiopsy and Video-assisted Thoracoscopic
Lung Biopsy in the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Disease. A Meta-
analysis of Diagnostic Test Accuracy // *Annals of the American Thoracic Society*. –
2017. – Т. 14. – № 7. – С. 1197 – 1211.
36. Бровко М.Ю., Акулкина Л.А., Шоломова В.И., Лебедева М.В.
Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ): современный подход к

классификации и диагностике. // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27. – № 2. – С. 43 – 49.

37. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых [Электронный ресурс]. URL: <http://oblub.ru/assets/files/2019/05.2019/klinicheskie-rekomendacii-tod-u-vzroslyh-2018.pdf> (дата обращения: 13.03.2020)

38. Olivia Sánchez-Cabral, Cira Santillán-Díaz, Ángel Paul Flores-Bello, Mildred Ivannia Herrera-Ortega, José Luis Sandoval-Gutiérrez, Patricio Santillán-Doherty, Dina Martínez-Mendoza. GeneXpert® MTB/RIF assay with transbronchial lung cryobiopsy for Mycobacterium tuberculosis diagnosis. // Annals of Translational Medicine. – 2020. – Т. 8. – № 6. – С. 351.

39. Клинические рекомендации по диагностике и лечению саркоидоза. [Электронный ресурс]. URL: http://spulmo.ru/download/2020_klin_rek_sarkoidoz_final.pdf (дата обращения: 5.04.20)

40. Клинические рекомендации по диагностике и лечению профессионального экзогенного аллергического альвеолита. [Электронный ресурс]. URL: <http://irioh.ru/doc/prof-commission/FedClinRekPEAA.pdf> (дата обращения 6.04.20)

41. Yarmus L., Akulian J., Gilber C. H., Illei P., Shah P., Merlo C., Orens J., Feller-Kopman D. Cryoprobe transbronchial lung biopsy in patients after lung transplantation: a pilot safety chest study // Chest. – 2013. – Т. 143. – № 3. – С. 621 – 626.

42. Fruchter O., Fridel L., Rosengarten D., Rahman N.A., Kramer M.R. Transbronchial cryobiopsy in immunocompromised patients with pulmonary infiltrates: a pilot study // Lung. – 2013. – Т. 191. – № 6. – С. 619 – 624.

43. Fruchter O., Fridel L., Rosengarten D., Raviv Y., Rosanov V., Kramer M.R. Transbronchial cryo-biopsy in lung transplantation patients: first report // *Respirology*. – 2013. – T. 18. – № 4. – C. 669 – 673.
44. Pajares V., Puzo C., Castillo D., Lerma E., Montero M.A., Ramos-Barbón D., et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial // *Respirology*. – 2014. – T. 19. - № 6. – C. 900 – 906.
45. Gian Luca Casoni, Sara Tomassetti, Alberto Cavazza, Thomas V. Colby, Alessandra Dubini, Jay H. Ryu, Elisa Carretta, Paola Tantalocco, Sara Piciucchi, Claudia Ravaglia, Christian Gurioli, Micaela Romagnoli, Carlo Gurioli, Marco Chilosi, and Venerino Poletti. Transbronchial Lung Cryobiopsy in the Diagnosis of Fibrotic Interstitial Lung Diseases. // *Public Library of Science One*. – 2014. – T. 9. - № 2. – C. e86716.
46. Kropski J.A., Pritchett J.M., Mason W.R., Sivarajan L., Gleaves L.A., Johnson J.E., Lancaster L.H., Lawson W.E., Blackwell T.S., Steele M.P., Loyd J.E., Rickman O.B. Bronchoscopic cryobiopsy for the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease // *Public Library of Science One*. – 2013. – T. 8. – № 11. – C. e78674.
47. Babiak A., Hetzel J., Krishna G., Fritz P., Moeller P., Balli T., Hetzel M. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. // *Respiration*. – 2009. – T. 78. – № 2. – C. 203 – 208.
48. Hetzel J., Maldonado F., Ravaglia C., Wells A.U., Colby T.V., Tomassetti S., Ryu J.H., Fruchter O., Piciucchi S., Dubini A., Cavazza A., Chilosi M., Sverzellati N.I, Valeyre D., Leduc D., Walsh S.L.F., Gasparini S., Hetzel M., Hagemeyer L., Haentschel M., Eberhardt R., Darwiche K., Yarmus L.B., Torrego A., Krishna G., Shah P.L., Annema J.T., Herth F.J.F., Poletti V. Transbronchial Cryobiopsies for the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Expert Statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a Call for Standardization of the Procedure // *Respiration*. – 2018. – T. 95. – № 3. – C. 188 – 200.

49. Hernández-González F., Lucena C.M., Ramírez J., et al. Cryobiopsy in the Diagnosis of Diffuse Interstitial Lung Disease: Yield and Cost-Effectiveness Analysis // *Archivos de bronconeumologia*. – 2015. – T. 51. – № 6. – C. 261 – 267.
50. Ravaglia C., Wells A.U., Tomassetti S., Dubini A., Cavazza A., Piciocchi S., Sverzellati N., Gurioli C., Gurioli C., Costabel U., Tantalocco P., Ryu J.H., Chilosi M., Poletti V. Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Comparison between Biopsy from 1 Segment and Biopsy from 2 Segments - Diagnostic Yield and Complications. // *Respiration*. – 2017. – T. 93. – № 4. – C. 285 – 292.
51. DiBardino D.M., Haas A.R., Lanfranco A.R., Litzky L.A., Sterman D., Bessich J.L. High Complication Rate after Introduction of Transbronchial Cryobiopsy into Clinical Practice at an Academic Medical Center // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2017. – T. 14. – № 6. – C. 851 – 857.
52. Park J.H., Kim D.K., Kim D.S., Koh Y., Lee S.D., Kim W.S., Kim W.D., Park S.I.: Mortality and risk factors for surgical lung biopsy in patients with idiopathic interstitial pneumonia // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. – 2007. – T. 31. – № 6. – C. 1115 – 1119.
53. Nguyen W., Meyer K.C. Surgical lung biopsy for the diagnosis of interstitial lung disease: a review of the literature and recommendations for optimizing safety and efficacy // *Sarcoidosis. Vasculitis and diffuse lung diseases: official journal of WASOG*. – 2013. – T. 30. – № 1. – C. 3 – 16.
54. Hunninghake G.W., Zimmerman M.B., Schwartz D.A., King T.E. Jr, Lynch J., Hegele R., Waldron J., Colby T., Müller N., Lynch D., Galvin J., Gross B., Hogg J., Toews G., Helmers R., Cooper J.A. Jr, Baughman R., Strange C., Millard M. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2001. – T. 164. – № 2. – C. 193 – 196.

Приложение

Приложение 1. Публикация тезисов по теме исследования

Максонова В.С., Арчакова Л.И. Криобиопсия в дифференциальной диагностике заболеваний органов дыхания // Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием «Боткинские чтения». – Санкт-Петербург. – 2020. – С. 174.