

На правах рукописи

Беляев Глеб Сергеевич

**Трансбронхиальная криобиопсия
в диагностике диссеминированных заболеваний легких**

3.1.9. Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Яблонский Петр Казимирович**

Официальные оппоненты:

Смирнов Александр Александрович, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной хирургии № 2, доцент кафедры

Дробязгин Евгений Александрович, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной и детской хирургии, профессор кафедры

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Защита состоится «15» октября 2024 г. на заседании диссертационного совета 21.1.065.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский проспект, дом 2-4. тел. (812) 775-75-55.

С диссертацией можно ознакомиться на официальном сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации www.spbniif.ru и в научной библиотеке (191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4, тел. (812) 775-75-55).

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Виноградова Татьяна Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Диссеминированные заболевания легких (ДЗЛ) – это группа заболеваний, объединённых рентгенологическим синдромом диссеминации в легких (Илькович М.М., 2016). Схожесть клинической и рентгенологической картины диссеминированных заболеваний легких (ДЗЛ) приводит к необходимости их инвазивной верификации. Хирургическая биопсия легкого (ХБЛ) рассматривается в качестве «золотого стандарта» забора материала (Korevaar D.A., 2022), а ее диагностическая эффективность среди всех имеющихся на сегодняшний день методов достигает 95%.

Внутрибольничная смертность при хирургической биопсии оценивается примерно в 2% (Hutchinson J.P., 2016). Риск особенно высок у пациентов с предполагаемым идиопатическим легочным фиброзом, у лиц пожилого возраста, со значительным нарушением функции легких или с обострением диссеминированного процесса в легких. Кроме того, продолжительность госпитализации и связанные с этим расходы могут быть значительными, в том числе из-за развития послеоперационных осложнений (Rodrigues I., 2022). Трансбронхиальная щипцевая биопсия легких (ТББЛ) информативна в 40-60% случаев, процедура не имеет тяжелых осложнений (Маменко И.С., 2018). В последние годы в качестве менее инвазивной альтернативы хирургической биопсии выступает трансбронхиальная криобиопсия легких (ТБКЛ) (Poletti V., 2014). ТБКЛ позволяет получить биологический материал большего размера без артефактов раздавливания, обладающих большей информативностью по сравнению со стандартной щипцевой биопсией, и имеет меньшее количество осложнений в сравнении с хирургической биопсией. Несмотря на то, что консенсусные заявления и руководства по стандартизации криобиопсии опубликованы (Dhooria S., 2019; Guo S., 2019; Hetzel J., 2019; Maldonado F., 2020), до настоящего времени крупных исследований по применению ТБКЛ

у пациентов с диссеминированными заболеваниями легких, включающих диагностику туберкулеза и микобактериозов, не публиковалось.

Степень разработанности темы исследования. В существующих публикациях изучались диссеминированные заболевания легких, не включающие в себя микобактериозы и туберкулез. В отечественной литературе публикации по теме исследования являются единичными. По этой причине необходимо исследование эффективности и безопасности трансбронхиальной криобиопсии у пациентов с диссеминированными заболеваниями легких неизвестной этиологии.

Цель исследования: повышение эффективности инвазивной эндоскопической диагностики диссеминированных заболеваний легких путем изучения и применения метода трансбронхиальной криобиопсии.

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность и безопасность метода трансбронхиальной криобиопсии у пациентов с диссеминированными заболеваниями легких.
2. Провести сравнительный анализ эффективности метода трансбронхиальной криобиопсии в сравнении с трансбронхиальной щипцевой биопсией легких, а также комбинацию этих методов.
3. Оценить роль трансбронхиальной криобиопсии в диагностике микобактериальных заболеваний легких проявляющихся симптомом легочной диссеминации.

Научная новизна исследования

Научно обоснована и подтверждена эффективность и безопасность трансбронхиальной криобиопсии в диагностике диссеминированных заболеваний легких. Впервые изучена возможность использования диагностического материала, полученного методом трансбронхиальной криобиопсии для бактериологической верификации микобактериальных заболеваний легких.

Теоретическая и практическая значимость работы. Впервые показано, что эффективность трансбронхиальной криобиопсии, у пациентов

с диссеминированными заболеваниями легких, выше в сравнении с трансбронхиальной щипцевой биопсией, при сопоставимом количестве осложнений.

При этом, комбинация методик трансбронхиальной щипцевой и трансбронхиальной криобиопсии легкого не приводит к повышению диагностической эффективности последней. Впервые на экспериментальном и клиническом материале доказана возможность получения жизнеспособных колоний микобактерий туберкулеза при посеве на жидких питательных средах диагностического материала, полученного путем криобиопсии.

Методология и методы исследования. Для определения актуальности, цели и задач исследования был выполнен анализ отечественной и зарубежной научной литературы. Объектом исследования явились 155 пациентов ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России с диссеминированными заболеваниями легких неизвестной этиологии. Для получения необходимой информации применялись клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования. Предметом исследования были непосредственные результаты применения диагностического инвазивного метода трансбронхиальной криобиопсии у пациентов с диссеминированными заболеваниями легких. На первом этапе описана методика и особенности выполнения трансбронхиальной криобиопсии у исследуемых пациентов. После чего выполнен анализ и сопоставление результатов трансбронхиальной криобиопсии, проводившейся одномоментно с трансбронхиальной щипцевой биопсией, с оценкой профиля безопасности трансбронхиальной криобиопсии. При проведении исследования соблюдались требования Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005, использовались современные методы обработки информации и статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Трансбронхиальная криобиопсия легких является эффективным и безопасным методом эндоскопической диагностики диссеминированных заболеваний легких. Диагностическая эффективность трансбронхиальной

криобиопсии превышает 80%, осложнения ограничиваются пневмотораксом и легочным кровотечением, которые являются купируемыми состояниями во время операции и раннем послеоперационном периоде, и не приводят к продленной искусственной вентиляции легких и другим нежелательным последствиям.

2. Эффективность метода трансбронхиальной криобиопсии статистически достоверно выше трансбронхиальной щипцевой биопсии, при таком же количестве осложнений. Комбинация методик трансбронхиальной щипцевой и трансбронхиальной криобиопсии легкого не приводит к повышению диагностической эффективности. Трансбронхиальная криобиопсия позволяет верифицировать заболевания из группы интерстициальных пневмоний и орфанные заболевания не доступные для верификации методом трансбронхиальной щипцевой биопсии.

3. Трансбронхиальная криобиопсия может быть использована как способ получения биологического материала для этиологической диагностики микобактериальных заболеваний легких бактериологическим и молекулярно-генетическим методами.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, а также использованием современных методов обработки информации и статистического анализа. Основные положения диссертации обсуждены на 13-й научно-практической конференции Актуальные вопросы эндоскопии (Санкт-Петербург, 2022); 14-й научно-практической конференции Актуальные вопросы эндоскопии (Санкт-Петербург, 2023); 12-м международном конгрессе Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных изданиях из Перечня ВАК Министерства науки и образования Российской Федерации.

Личный вклад автора. Определена цель научной работы, поставлены задачи, разработан дизайн исследования, произведен поиск, а также анализ отечественной и зарубежной литературы. Самостоятельно осуществлены все эндоскопические инвазивные вмешательства у вошедших в исследование 155 пациентов. Все результаты исследования получены, статистически обработаны и проанализированы автором самостоятельно.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 94 страницах, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования и списка литературы. Работа иллюстрирована 11 таблицами, 12 рисунками. Список литературы включает 128 источников, среди которых 24 работы отечественных авторов и 104 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы исследования, определены его цель и задачи, изложены научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы, описаны методология и методы исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе (обзор литературы) представлен анализ современной научной литературы по теме исследования. Рассмотрены вопросы определения и распространенности диссеминированных заболеваний легких, характеристика наиболее распространенных диссеминированных заболеваний легких в России, методы их инвазивной диагностики, история развития и современной применение.

Во второй главе (материалы и методы исследования) описаны материал и методы исследования, характеристика исследуемых групп. В проспективное одноцентровое сплошное исследование включено 155 пациентов с диссеминированными заболеваниями легких неизвестной этиологии, госпитализированных с апреля 2022 года по декабрь 2023 года

в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Пациенты разделены на две группы:

- 95 пациентам основной группы выполнена трансбронхиальная щипцевая биопсия легких и трансбронхиальная криобиопсия легких одновременно;
- 60 пациентам группы сравнения выполнена только трансбронхиальная щипцевая биопсия.

Во всех случаях биологический материал направляли на гистологическое, бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование. При сочетании диссеминированного процесса в легких и лимфаденопатии средостения выполнялась трансбронхиальная тонкоигольная аспирационная биопсия лимфоузлов средостения под ультразвуковым контролем. В случаях, когда после мультидисциплинарного обсуждения ни один из методов инвазивной верификации не позволял установить диагноз, выполнялась видеоторакоскопическая хирургическая биопсия легкого и лимфоузлов средостения.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие диссеминированного заболевания легких неизвестной этиологии, требующего инвазивной верификации; документированный двукратный отрицательный результат люминесцентной микроскопии мокроты на кислотоустойчивые микроорганизмы до проведения инвазивной верификации, возраст 18 лет и более.

Критерии исключения: отказ пациента от проведения инвазивной верификации диагноза, выявление абсолютных медицинских противопоказаний для инвазивной диагностики, отсутствие верификации диагноза методами инвазивной диагностики.

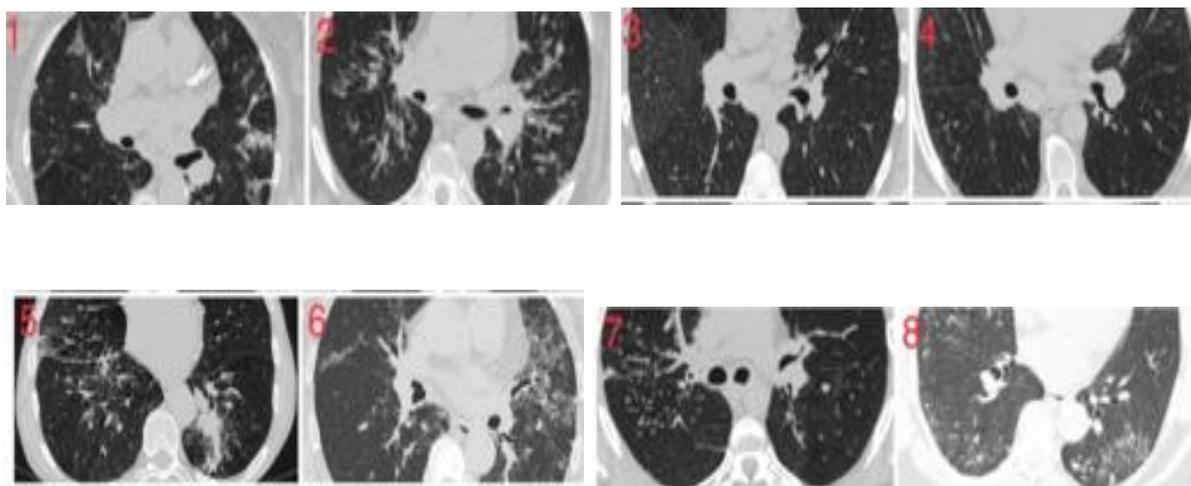
Обработка медики проведена на препаратах легких, удаленных у пациентов в ходе хирургического лечения фиброзно-кавернозного туберкулеза легких. Выполнено 48 сеансов криоадгезии на 3 препаратах легкого: криозондом 1,9 мм 24 сеанса и криозондом 2,4 мм 24 сеанса.

Характеристика пациентов по группам представлена в таблице 1, группы сопоставимы по полу и возрасту.

Таблица 1 – Характеристика пациентов по группам

n=155	Пол (%)		Медиана возраста	ЖЕЛ %		ОФВ1 %	Курильщики %
	м	ж					
Основная группа (n=95)	42/95 (44%)	53/95 (56%)	59	85	89	81	49/95 (51,6%)
Группа сравнения (n=60)	31/60 (52%)	29/60 (48%)	62	48,7	51,3	84	28/60 (46%)
Значение р	0,760		0,780	0,801		0,810	

Из 155 вошедших в исследование пациентов, у 81 (52%) диссеминация в легких сочеталась с лимфаденопатией средостения. Примеры диссеминированных изменений, верифицированных одним из инвазивных методов, представлены на рисунке 1.



1 – неспецифическая интерстициальная пневмония; 2 – саркоидоз легких; 3 – пневмокониоз;
4 – фиброзирующий альвеолит; 5 – бронхоэктатическая болезнь, бронхиолит;
6 – экзогенный аллергический альвеолит; 7 – микобактериоз легких; 8 – туберкулез легких.

Рисунок 1 – МСКТ-картина диссеминированных заболеваний легких

Характеристика основной группы пациентов. Распределение изменений в легких рентгенологически расценивалось как случайное у 48 пациентов (50,5%), центролобулярное у 19 (20%), перилимфатическое у 28 (29,5%). Рентгенологические данные пациентов основной группы представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Рентгенологическая характеристика пациентов основной группы

Распространение очагов диссеминации			Локализация диссеминации (%)			Наличие ЛАПС (%)	
случайное	центролобулярное	перилимфатическое	ограниченная односторонняя	ограниченная двусторонняя	тотальная двусторонняя	да	нет
41/95 (43%)	19/95 (20%)	35/95 (37%)	8/95 (8,4%)	19/95 (20%)	68/95 (72,6%)	48/95 (50,5%)	47/95 (49,5%)

Техника выполнения трансбронхиальной щипцевой и трансбронхиальной криобиопсии легкого. Перед началом манипуляции определялась зона наибольших изменений по данным мультиспиральной компьютерной томографии грудной клетки. Исследование выполнялось под наркозом с искусственной вентиляцией легких. Видеоbronхоскоп (PentaxEB-1975K) с наружным диаметром 6,1 мм, диаметром инструментального канала 2,8 мм вводился в трахеобронхиальное дерево до сегментарных бронхов через интубационную трубку № 8,5 или тубус ригидного бронхоскопа Фриделя с наружным диаметром 12 мм.

Первым этапом выполнялась ТББЛ. По инструментальному каналу эндоскопа в целевой бронх заводились эндоскопические щипцы. Под контролем рентгеноскопии, осуществлявшейся посредством С-дуги, щипцы проводились

в предварительно определенный сегмент и, отступая 1 см от плевры, выполнялась биопсия. Количество биоптатов варьировало от 5 до 6, один биоптат помещался в физиологический раствор, остальные – в 10% формалин.

Вторым этапом выполнялась ТБКЛ. По инструментальному каналу эндоскопа в сегментарные бронхи вводился криозонд диаметром 1,9 мм или 2,4 мм, длиной 90 см, подключенный к аппарату криохирургии ERBECRYO 2 (производство ERBE, Германия). Под контролем рентгеноскопии криозонд устанавливался в сегменты, из которых была выполнена ТББЛ, отступая 1 см от плевры. Затем через криозонд выполнялась подача углекислого газа (заморозка), вследствие чего происходила криоадгезия участка легкого. Для криоадгезии использовался зонд 2,4 мм в 31 случае из 95 (32,6%), зонд 1,9 мм в 65 случаев из 95 (67,4%). Время заморозки составляло 4 секунды в случае использования зонда 1,9 мм и 3 секунды – в случае зонда 2,4 мм. Эндоскоп вместе с криозондом и биоптатом извлекался единым блоком. После извлечения материал помещался в контейнер с физиологическим раствором, производилась контрольная бронхоскопия с целью контроля кровотечения. После завершения всех этапов биопсии, осуществлялась контрольная рентгеноскопия для исключения пневмоторакса. Полученные щипцевые и криобиоптаты направлялись на гистологическое, бактериологическое и молекулярно-генетическое исследования.

Оценка эффективности. Эффективность методов ТБКЛ и ТББЛ оценивалась по количеству верифицированных случаев каждым из методов. Диагноз «туберкулез» считался верифицированным на основании выявления ДНК МБТ, или выделения МБТ методом посева. Микобактериоз считался верифицированным на основании выделения НТМБ методом посева. Остальные диагнозы считались верифицированными на основании выявления характерных гистологических паттернов, отрицательного ДНК МБТ и посева, и решения мультидисциплинарного обсуждения.

Оценка профиля безопасности. Безопасность исследований оценивалась по количеству полученных осложнений каждым из методов. Градировались

осложнения в соответствии с классификацией ТМ&М, классификация представлена на таблице 3.

Таблица 3 – Классификация ТМ&М

Градация		Определение
Малые осложнения	I	Осложнения, не требующие фармакологического или другого вмешательства
	II	Осложнения, потребовавшие медикаментозного лечения или иного незначительного вмешательства
Большие осложнения	IIIa	Осложнения, требующие хирургического, радиологического, эндоскопического вмешательства или мультитерапии – вмешательство не требует общей анестезии
	IIIb	Осложнения, требующие хирургического, радиологического, эндоскопического вмешательства или мультитерапии – вмешательство требует общей анестезии
	IVa	Жизнеугрожающие осложнения, требующие лечения в условиях реанимационного отделения – дисфункция (недостаточность) одного органа
	IVb	Жизнеугрожающие осложнения, требующие лечения в условиях реанимационного отделения – полиорганная недостаточность
	V	Любые осложнения, приводящие к смерти пациента

Статистический анализ данных производился с помощью компьютерной программы электронных таблиц Microsoft® Excel для Mac (корпорации Microsoft, Версия 16.83 (24031120)), пакета программ SPSS Statistics (IBM, версия 23). Для сравнения совокупностей по количественным

признакам использовался U-тест Манна–Уитни, по качественным признакам — критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Для оценки достоверности различий количественных признаков использовался метод сравнения относительных частот и t-критерий Стьюдента. Различия в средних значениях считались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Сравнение малых выборок осуществляли с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни-Уилкоксона.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

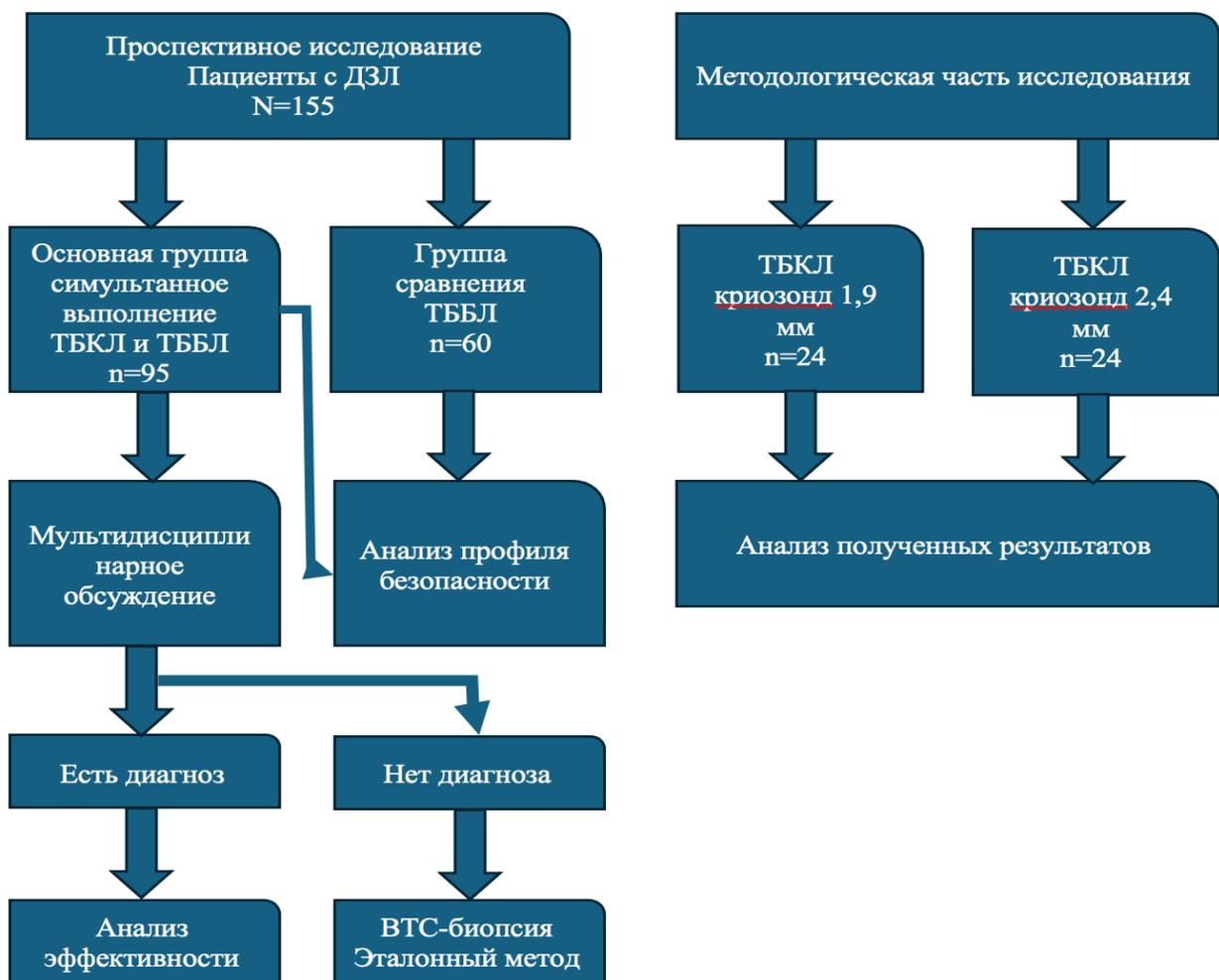


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Третья глава диссертационного исследования содержит результаты диагностики диссеминированных заболеваний легких методом трансбронхиальной криобиопсии.

Результаты методологической части исследования. Время заморозки каждым из зондов составляло от 3 до 10 секунд, объем полученных криобиоптатов измерялся по формуле эллипсоида:

$$0,479 \times A \times B \times C, \quad (1)$$

где А, В, С – три взаимно перпендикулярные области.

Объемы криобиоптатов в зависимости от времени заморозки представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Объем криобиоптатов в зависимости от времени заморозки

Ex vivo (n=48)	Размер криозонда															
	Зонд 1,9 мм								Зонд 2,4 мм							
Время, сек.	3	4	5	6	7	8	9	10	3	4	5	6	7	8	9	10
Средний объем, см ³	0,18	0,386	0,541	0,573	0,625	0,978	1,09	1,04	0,346	0,508	0,590	0,758	0,96	0,93	0,92	1,34

Биоптаты получаемые при заморозке на 4 секунды зондом 1,9 мм и на 3 секунды зондом 2,4 мм являются сходными по объему. При замораживании на 5 и более секунд зондом 1,9 мм, в процессе извлечения комплекса эндоскоп-криозонд-криобиоптат появляется стабильное смещение легкого вследствие намораживания большого объема ткани к криозонду. Такой же эффект появляется при заморозке на 4 секунды и более зондом 2,4 мм. Таким образом оптимальным временем заморозки (на основании объема криобиоптата и отсутствия смещения легкого при извлечении пробы) для тонкого зонда является 4 секунды, для более широкого 3 секунды.

Эффективность. Диагноз у пациентов с диссеминированными заболеваниями легких методом ТБКЛ верифицирован у 82 из 95 пациентов (86,3%), методом ТББЛ – у 49 из 95 пациентов (51,6%). При статистическом

анализе диагностическая значимость ТБКЛ оказалась статистически достоверно выше ТББЛ ($p < 0,05$).

На основании исследования биологического материала, полученного методом ТБКЛ выявлено 11 нозологических форм диссеминированных заболеваний легких, среди которых криптогенная организуемая пневмония и васкулит являются орфанными. Метод трансбронхиальной криобиопсии легкого также позволил статистически достоверно чаще верифицировать саркоидоз легких и неспецифическую интерстициальную пневмонию. Методом ТББЛ верифицировано на 36% меньше нозологических форм диссеминированных заболеваний легких. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Распределение по верифицированным диагнозам в зависимости от метода инвазивной диагностики

Диагноз	ТБКЛ	ТББЛ	Значение p
Саркоидоз	50 (52,6%)	39 (41,05%)	$p < 0,05$
Туберкулез	6 (6,3%)	3 (3,15%)	$p > 0,05$
Микобактериоз	6 (6,3%)	3 (3,15%)	$p > 0,05$
Рак	4 (4,2%)	2 (2,1%)	$p > 0,05$
НИП	7 (7,36%)	1 (1,05%)	$p < 0,05$
ГП	3 (3,15%)	–	–
КОП	1 (1,05%)	–	–
Васкулит	1 (1,05%)	–	–
Бронхиолит	2 (2,1%)	1 (1,05%)	$p > 0,05$
Пневмокониоз	2 (2,1%)	–	–
Всего верифицировано	82 (86,3%)	49 (51,6%)	$p < 0,05$
Примечание – НИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; ГП – гиперсенситивный пневмонит; КОП – криптогенная организуемая пневмония.			

Анализ профиля безопасности. Статистически значимой разницы по количеству осложнений в зависимости от метода инвазивной диагностики не выявлено. Легочные кровотечения, потребовавшие продленной ИВЛ, переливания крови или других дополнительных методов лечения отсутствовали в обеих группах. Все легочные кровотечения купированы во время проведения эндоскопических операций и отнесены в классификации к малым осложнениям. Осложнения класса Ша (осложнения, требующие хирургического, радиологического, эндоскопического вмешательства или мультитерапии, не требующие общей анестезии) в группе ТБКЛ+ТББЛ составили 3,1%, в группе ТББЛ – составили 3,3%. Все осложнения Ша – представляют собой пневмоторакс, потребовавший дренирования плевральной полости. Осложнений Шв и выше не было в обеих группах. Все осложнения и их градация в соответствии с классификацией ТМ&М представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Осложнения ТБКЛ в основной группе и ТББЛ в группе сравнения

Осложнение		ТБКЛ	ТББЛ	Градация ТМ&М	р
Пневмоторакс	всего	7 (7,3%)	4 (6,6%)	–	р=0,99
	дренирован	4/7 (57%)	2 (50%)	Ша	р=0,99
	без дренирования	3 (43%)	2 (50%)	II	
Легочное кровотечение		4 (4,3%)	2 (3,3%)	I	р=0,99

Таким образом, трансбронхиальная криобиопсия является эффективным и безопасным методом эндоскопической диагностики диссеминированных заболеваний легких. Ее диагностическая значимость составляет 86,3%, что достоверно выше, чем при щипцевой биопсии. Осложнения ограничиваются пневмотораксом и легочным кровотечением, которые не имеют жизнеугрожающих последствий и не требуют продленной искусственной вентиляции легких.

При использовании комбинации методов ТБКЛ и ТББЛ в основной группе исследования на основании двух инвазивных методов, выполненных одновременно, диагноз удалось верифицировать у 84 из 95 пациентов (88,4%), только на основании ТБКЛ – у 82 из 95 (86,3%). Статистически достоверных различий между результатами не выявлено ($p=0,99$).

Изучена связь рентгенологических паттернов распространения диссеминации на прогноз эффективности диагностики заболевания. Не выявлено достоверной связи между вариантом распространения очагов (случайное, центрлобулярное и перелимфатическое) и верификацией диагноза методом ТБКЛ (таблица 7).

Таблица 7 – Уровень верификации ТБКЛ, в зависимости от распространения очагов диссеминации

n=95	Случайное распространение, n=41	Центролобулярное распространение, n=19	Перелимфатическое распространение, n=35
Верификация	34/41, 83%	16/19, 84,2%	30/35, 85,7%
Значение p	$p>0,05$		

Выявлена достоверная связь между тотальной двусторонней диссеминацией и уровнем верификации (таблица 8).

Таблица 8 – Уровень верификации ТБКЛ в зависимости от локализации диссеминации

n=95	Ограниченная односторонняя n=8	Ограниченная двусторонняя n=19	Тотальная двусторонняя n=68
Верификация	6/8(75%)	14/19 (74%)	62/68 (91%)
Значение p	$p>0,05$		$p<0,05$

Комбинация методик трансбронхиальной щипцевой и трансбронхиальной криобиопсии легкого не приводит к повышению диагностической эффективности. Изученные рентгенологические паттерны распространения диссеминации статистически достоверно не оказывают влияние на прогноз успешности применяемого метода инвазивной диагностики.

Диагностика туберкулеза и микобактериоза методом ТБКЛ.

В экспериментальной части исследования, полученные криобиоптаты от всех препаратов легкого (n=3) направлялись на посев на жидкую питательную среду, определение ДНК-микобактерий туберкулезного комплекса методом полимеразной цепной реакции и гистологический анализ. В одном случае, из трех, микобактерии туберкулеза не были выделены из криобиоптатов методом посева на жидкую питательную среду.

Всего в основной группе диагноз туберкулез и микобактериоз на основании анализа криобиоптатов установлен у 12 из 95 пациентов (12,6%), из которых в 6 случаях методом посева на жидкие питательные среды установлен микобактериоз, в 6 – туберкулез (методом выделения ДНК-туберкулезного комплекса – в 4 случаях, методом посева на жидкую питательную среду в 2 случаях).

Трансбронхиальная криобиопсия может быть использована как способ получения биологического материала для этиологической диагностики микобактериальных заболеваний легких методом посева криобиоптата на жидкие питательные среды и выделения ДНК-микобактерий туберкулеза методом полимеразной цепной реакции

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссеминированные заболевания легких составляют немногим меньше четверти от всей легочной патологии, многообразны, имеют схожую картину и включают в себя такие заболевания, как туберкулёз и идиопатический легочный фиброз, что приводит к необходимости инвазивной верификации.

Недостатками существующих методов диагностики ДЗЛ являются: для хирургической биопсии легких – высокий уровень осложнений; для бронхоальвеолярного лаважа – низкая эффективность при практически полном отсутствии осложнений; для трансбронхиальной щипцевой биопсии – низкий уровень верификации в диагностике интерстициальных заболеваниях легких. Недостатки используемых методов привели к необходимости разработки и внедрения нового метода диагностики – трансбронхиальной криобиопсии легких, который нашел свое место в ряду инвазивной диагностики ДЗЛ.

По данным литературы, трансбронхиальная криобиопсия эффективна в диагностике любых неинфекционных форм ДЗЛ и является относительно безопасным методом. ТБКЛ рекомендована как метод выбора для диагностики ИЛФ и ИЗЛ, «вытесняя» с этих позиций хирургическую биопсию легких. Тем не менее, рядом авторов, описаны осложнения – легочные кровотечения, менее 1% из которых относят к массивным, и пневмоторакс, частота которого достигает 10%. Также отмечается, что количество осложнений снижается при применении методики в экспертных центрах, где занимаются диагностикой ДЗЛ на постоянной основе.

В проведенном исследовании продемонстрирована высокая информативность ТБКЛ в диагностике различных ДЗЛ, показана возможность использования трансбронхиальной криобиопсии легких для диагностики туберкулеза и микобактериоза, продемонстрирован низкий уровень осложнений, не отличающийся от ТББЛ.

Меньшее количество осложнений в сравнении с литературными данными при трансбронхиальной криобиопсии в нашем исследовании, вероятнее всего, достигнуто благодаря использованию рентген-контроля во время манипуляции. Следует обратить внимание на время криоадгезии, не превышающее 3 сек. для зонда 2,4 мм и 4 сек для зонда 1,9 мм: стандартизованных данных по времени заморозки в настоящее время не опубликовано, имеются только четкие рекомендации не использовать более, чем 6 секунд заморозки для любого из криозондов – что соответствует нашей работе.

Информативность ТБКЛ составила 86%, что коррелирует с данными литературы, где этот показатель соответствует 80-90%. В исследовании показано, что комбинация методик ТББЛ и ТБКЛ не является эффективным способом повысить общий уровень верификации ДЗЛ ввиду намного более высокой диагностической значимости трансбронхиальной криобиопсии.

Трансбронхиальная криобиопсия является малоинвазивный, эффективным и безопасным методом диагностики любых форм диссеминированных заболеваний легких.

ВЫВОДЫ

1. Трансбронхиальная криобиопсия является относительно безопасным методом эндоскопической диагностики диссеминированных заболеваний легких (с частотой малых осложнений 11,6%), которая сопоставима с традиционно применяемой трансбронхиальной щипцевой биопсией ($p=0,99$).

2. Информативность трансбронхиальной криобиопсии в диагностике диссеминированных заболеваний легких достоверно выше, чем у трансбронхиальной щипцевой биопсии: 86,3% против 51,6% ($p<0,05$).

3. Трансбронхиальная криобиопсия является эффективным методом получения биологического материала для этиологической диагностики туберкулеза и микобактериоза. Выполнение трансбронхиальной щипцевой биопсии одновременно с трансбронхиальной криобиопсией легких у пациентов с диссеминированными заболеваниями легких достоверно не повышало информативность инвазивной диагностики ($p=0,99$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с диссеминированными заболеваниями легких рекомендуется использовать трансбронхиальную криобиопсию, как метод выбора для инвазивной верификации диагноза, обладающий большей информативностью, чем ТББЛ.

2. Разработанные технические принципы метода трансбронхиальной криобиопсии позволяют минимизировать осложнения, с сохранением высокого уровня информативности. При использовании криозонда 1,9 мм рекомендуемое оптимальное время заморозки составляет 4 секунды, при использовании криозонда 2,4 мм – 3 секунды.

3. Использование рентгеноскопической навигации при выполнении трансбронхиальной криобиопсии позволяет снизить вероятность возникновения осложнений (пневмоторакса, легочного кровотечения).

4. Для повышения информативности метода ТБКЛ целесообразно наряду с гистологическим исследованием проводить, бактериологическое и молекулярно-генетическое исследования криобиоптата.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное диссертационное исследование показало возможность улучшения эффективности малоинвазивной верификации диссеминированных заболеваний легких путем применения метода трансбронхиальной криобиопсии. Полученные данные открывают перспективы к дальнейшему изучению данного метода на бóльшей когорте пациентов. В диссертационной работе впервые была изучена роль ТБКЛ в диагностике туберкулеза и микобактериоза. Полученные результаты могут послужить основой для дальнейших исследований по созданию алгоритма инвазивной диагностики диссеминированных заболеваний легких.

Приближение диагностической эффективности трансбронхиальной криобиопсии легких к хирургической биопсии с одной стороны, и гораздо меньшую инвазивность этого метода с другой, открывает новые перспективы для изучения и скринингового исследования «ранних» форм диссеминированных заболеваний легких с бессимптомным течением и проявляющихся только случайно выявляемыми интерстициальными изменениями на компьютерной томографии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях из Перечня рецензируемых научных изданий ВАК Министерства науки и образования РФ

1. **Беляев, Г.С.** Эффективность и безопасность трансбронхиальной криобиопсии в диагностике диссеминированных заболеваний легких у пациентов после безуспешной трансбронхиальной щипцевой биопсией легких / **Г.С. Беляев, И.В. Васильев, И.С. Маменко, С.М. Гасанмагомедов, И.А. Табанакова, Н.Р. Асекова, Т.А. Новицкая, В.С. Максонова, Н.А. Самородов, Л.И. Арчакова, П.К. Яблонский** // Медицинский альянс. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 66-72.

2. **Васильев, И.В.** Современные эндобронхиальные технологии в диагностике округлых образований легких / **И.В. Васильев, Г.С. Беляев, А.Б. Весельский, П.В. Гаврилов, Е.Г. Соколович, П.К. Яблонский** // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2022. – Т. 25, № 2. – Р. 142-147.

3. **Маменко, И.С.** Криобиопсия в морфологической верификации центрального рака легких с некрозом / **И.С. Маменко, И.В. Васильев, Г.С. Беляев, М.М. Мортада, А.О. Нефедов, Т.А. Новицкая, П.К. Яблонский** // Сибирский онкологический журнал. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 103-111.

Работы опубликованные в других изданиях

4. **Беляев, Г.С.** Эффективность трансбронхиальной криобиопсии легкого в сравнении с трансбронхиальной щипцевой биопсией в диагностике диссеминированных заболеваний легких / **Г.С. Беляев, И.В. Васильев, И.С. Маменко, И.А. Табанакова, Т.А. Новицкая, П.К. Яблонский** // Медицинский Альянс. – 2022. – Т. 10, № 2. – С. 40-49.

5. **Беляев, Г.С.** Возможности симуляционного обучения бронхоскопии на фантоме / **Г.С. Беляев, И.С. Серезвин, И.В. Васильев, П.К. Яблонский** // Виртуальные технологии в медицине. – 2023. – Т. 36, № 2. – С. 103-108.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ДЗЛ – диссеминированные заболевания легких
ТБКЛ – трансбронхиальная криобиопсия легких
ТББЛ – трансбронхиальная щипцевая биопсия легких
ХБЛ – хирургическая биопсия легких