

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИИ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**БЕЛЯЕВ**

**Глеб Сергеевич**

**ТРАНСБРОНХИАЛЬНАЯ КРИОБИПСИЯ  
В ДИАГНОСТИКЕ ДИССЕМНИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ**

3.1.9. Хирургия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

**Яблонский Петр Казимирович**

доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2024

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.1 Определение, эпидемиология, классификация диссеминированных заболеваний легких .....	11
1.2 Краткая характеристика наиболее распространенных диссеминированных заболевания легких .....	18
1.2.1 Саркоидоз легких .....	19
1.2.2 Туберкулез легких.....	22
1.2.3 Микобактериоз легких .....	25
1.2.4 Неспецифическая интерстициальная пневмония .....	28
1.2.5 Резюме.....	30
1.3 Методы диагностики диссеминированных заболеваний легких .....	30
1.3.1 Хирургическая биопсия легких .....	31
1.3.2 Бронхоальвеолярный лаваж.....	35
1.3.3 Трансбронхиальная щипцевая биопсия легких .....	38
1.3.4 Трансбронхальная криобиопсия легких .....	42
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	50
2.1 Материал исследования .....	50
2.2 Методы исследования .....	55
2.2.1 Методика выполнения трансбронхиальной щипцевой биопсии легкого .....	56
2.2.2 Методика выполнения трансбронхиальной щипцевой биопсии легкого и трансбронхиальной криобиопсии легкого одномоментно .....	56
2.2.3 Методика видеоторакоскопической биопсии.....	60

2.2.4 Методика выполнения трансбронхиальной криобиопсии на препарате легкого .....	60
2.2.5 Оценка эффективности трансбронхиальной криобиопсии легкого.....	62
2.2.6 Оценка профиля безопасности трансбронхиальной криобиопсии легкого и трансбронхиальной щипцевой биопсии легкого .....	62
2.2.7 Статистическая обработка материала.....	63
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	65
3.1 Результаты методологической части исследования.....	65
3.2 Эффективность метода трансбронхиальной криобиопсии легкого ...	66
3.2.1 Эффективность комбинации методов трансбронхиальной криобиопсии легкого и трансбронхиальной щипцевой биопсии легкого .....	68
3.3 Анализ профиля безопасности трансбронхиальной криобиопсии легкого и трансбронхиальной щипцевой биопсии легкого.....	69
3.4 Диагностика туберкулеза и микобактериоза легких методом трансбронхиальной криобиопсии легкого .....	71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	74
ВЫВОДЫ .....	76
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	77
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ....	78
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	79
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	80

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Диссеминированные заболевания легких (ДЗЛ) – группа заболеваний, характеризующаяся распространенными изменениями в легочной паренхиме и/или интерстиции легких [6]. Данные изменения в легких проявляются рентгенологическим симптомом диссеминации [5]. ДЗЛ выявляются у пациентов любого пола и возраста и имеют множество различных этиологических причин: аутоиммунные заболевания, инфекции, и воздействие токсических веществ [3].

По данным разных авторов ДЗЛ составляют до 20% всех заболеваний легких. Распространенность ДЗЛ на 100 тыс. населения может составлять 80,9 среди мужчин и 67,2 – среди женщин. Приблизительно у четверти пациентов синдром легочной диссеминации сочетается с лимфаденопатией средостения [7].

Симптомы ДЗЛ могут включать одышку, кашель, усталость и потерю веса или они могут отсутствовать. Тяжесть заболевания может широко варьироваться, и варианты лечения зависят от этиологии ДЗЛ [5].

Схожесть клинической и рентгенологической картины ДЗЛ приводит к необходимости их инвазивной верификации, и, в то же время, высокая распространенность туберкулеза в России, необходимость уменьшения распространения этого инфекционного заболевания, так же делает необходимым применение инвазивной верификации в диагностике диссеминированных процессов в легких [20, 23].

Хирургическая биопсия легкого (ХБЛ) рассматривается в качестве «золотого стандарта» морфологической верификации ДЗЛ [60]. Диагностическая эффективность хирургической биопсии, среди всех имеющихся на сегодняшний день методов морфологической верификации, достигает 95% [52].

Внутрибольничная смертность хирургической биопсии оценивается примерно в 2% [69]. Многие пациенты не подходят для прохождения этой

инвазивной процедуры ввиду высокой вероятности осложнений. Риск особенно высок у пациентов с предполагаемым диагнозом идиопатический легочный фиброз, у лиц пожилого возраста, пациентов 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 [24, 55, 120].

Альтернативой ХБЛ являются малоинвазивные эндоскопические методики: бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), трансбронхиальная щипцевая биопсия легкого (ТББЛ), трансбронхиальная криобиопсия легкого (ТБКЛ).

Бронхоальвеолярный лаваж связан с очень низкой частотой осложнений, но его диагностическая ценность в основном ограничена внутриальвеолярными нарушениями (инфекционные поражения, альвеолярный протеиноз, эозинофильная пневмония, организующаяся пневмония) [84].

Трансбронхиальная щипцевая биопсия легкого (ТББЛ) – малоинвазивная методика биопсии легких, появившаяся в середине двадцатого века [31] и зарекомендовавшая себя как более эффективный, в сравнении с БАЛ метод, и, с другой стороны, более безопасный в сравнении с хирургической биопсией [77]. Однако, при значительно меньшем количестве осложнений, в сравнении с ХБЛ, ТББЛ имеет меньшую диагностическую эффективность, которая различается по данным источников, однако чаще всего не превышает 70% [91] и в основном результативна при заболеваниях, затрагивающих центролобулярные зоны и имеющие «легко идентифицируемые» морфологические изменения (например карциноматозный лимфангит, саркоидоз, организующаяся пневмония) [105].

Осложнения ТББЛ возникают редко, но диагностическая ценность ограничена небольшим объемом получаемого биологического материала, неточностью забора материала и артефактами раздавливания щипцами. В частности, ТББЛ имеет низкую чувствительность для диагностики сложных гистопатологических паттернов, таких как обычная интерстициальная пневмония [48].

В последние годы в качестве менее инвазивной альтернативы хирургической биопсии выступает трансбронхиальная криобиопсия легких (ТБКЛ) [110]. ТБКЛ позволяет получить биологический материал большего размера без артефактов раздавливания, 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 [38, 40, 109, 111], до настоящего времени клинических рекомендаций, крупных рандомизированных исследований по применению метода ТБКЛ у пациентов с ДЗЛ в Российской Федерации нет.

### **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**

Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное применение общенаучных (эмпирических, теоретических и общелогических) методов познания. Для определения актуальности, цели и задач исследования был выполнен анализ отечественной и зарубежной научной литературы. Объектом сплошного проспективного исследования явились 155 пациентов с диссеминированными заболеваниями легких неизвестной этиологии, госпитализированные в СПб НИИ Фтизиопульмонологии

Министерства здравоохранения Российской Федерации. Дизайн исследования соответствует поставленной цели и задачам. Предметом исследования являлось применение метода трансбронхиальной криобиопсии у пациентов с диссеминированными заболеваниями легких. Для анализа информации применялись клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования.

Исследование осуществлялось с соблюдением всех требований Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005, были применены актуальные методы анализа информации и статистического анализа. Исследование одобрено решением независимого этического комитета при ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России.

### **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 диссертационного исследования основывается на достаточном количестве наблюдений (155 пациентов с диссеминированными заболеваниями легких неизвестной этиологии), а также на применении современных способов обработки информации и статистического анализа.

Результаты исследования внедрены в работу клиники ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России.

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 журналах из Перечня рецензируемых научных изданий 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 155 пациентов вошедших в исследование. 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 125 источников, среди которых 23 работы отечественных авторов и 102 зарубежных.

## Глава 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Определение, эпидемиология, классификация диссеминированных заболеваний легких

Паренхима легкого включает легочный альвеолярный эпителий и эндотелий капилляров, а пространства между этими структурами – интерстиций, который включает периваскулярные и перилимфатические ткани [75]. Любое поражение интерстиция или альвеол проявляющееся рентгенологически в форме диссеминации является диссеминированным заболеванием легких [3, 6].

На сегодняшний день в иностранной литературе наиболее распространен термин интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) (Interstitial lung disease), чаще всего подразумевающий различные неинфекционные нозологии: гранулематозы (саркоидоз, гистиоцитоз Х), заболевания из группы интерстициальных пневмоний (обычная интерстициальная пневмония, десквамативная интерстициальная пневмония и другие) [71]. Несколько реже встречается термин диффузные паренхиматозные заболевания легких (diffuse parenchymal lung disease), включающий в себя все заболевания легких проявляющиеся диссеминацией рентгенологически. Этот термин наиболее близок к термину «диссеминированные заболевания легких». Однако, некоторые авторы не делают различий между терминами «Interstitial lung disease» и «diffuse parenchymal lung disease», а также акцентируют внимание на их тождественности [63]. В отечественной литературе ИЗЛ может встречаться как группа заболеваний входящих в более широкую группу ДЗЛ [6, 16] или эти понятия могут быть приравнены [8].

В настоящей работе будет использоваться термин «диссеминированные заболевания легких», как широкий спектр заболеваний проявляющихся

рентгенологическим симптомом легочной диссеминации и «интерстициальные заболевания легких», как группа неинфекционных нозологий входящих в обширную группу ДЗЛ.

**Диссеминированные заболевания легких** – гетерогенная группа заболеваний, объединённая на основании рентгенологического симптома легочной диссеминации [13].

В структуре легочных заболеваний ДЗЛ занимают около 15-20% [6] ДЗЛ охватывают широкий спектр патологий, симптомов и исходов. Несмотря на общепризнанную сложность диагностики и лечения этих состояний, нет единого мнения и единых клинических подходов. Существует серьезная нехватка данных по лечению и ведению пациентов с ДЗЛ, что создает сложности для врачей не респираторного профиля. Специалисты занимающиеся лечением заболеваний легких торакальные хирурги, эндоскописты, пульмонологи, являются единственной группой, обладающей соответствующей подготовкой и навыками для решения сложных вопросов диагностики и лечения этих состояний [86]. Тем не менее, существуют широкие различия в подходах к лечению ДЗЛ и среди врачей-пульмонологов [44]. Таким образом актуальность проблемы сохраняется несмотря на многократно возросшие, за последние полвека, возможности лучевой и инвазивной диагностики.

**Эпидемиологические данные** о ДЗЛ немногочисленны ввиду разнообразия нозологических форм и связанных в связи с этим трудностями сбора и подсчета информации. Годовая заболеваемость ДЗЛ может составлять 31,5 на 100 000 мужчин и 26,1 на 100 000 женщин. Одной из наиболее злокачественных форм интерстициального заболевания легких, является идиопатический легочный фиброз, заболеваемость которым заметно увеличивается с возрастом, составляя 160 на 100 000 в возрасте 75 лет и старше [57]. За последние два десятилетия смертность, связанная с ИФА возросла в три раза [48, 49, 68].

**Классификация** интерстициальных заболеваний легких Европейского респираторного общества и Американского торакального общества (ERS/ATS 2002, пересмотр 2013 года) имеет наибольшее распространение в научной

литературе на сегодняшний день. Несмотря на распространенность данной классификации, единого подхода к ее применению в отечественной литературе нет [6].

### **Классификация интерстициальных заболеваний легких ERS/ATS (2013) [29]:**

#### **I. Заболевания известной этиологии**

1. Ассоциированные с лекарственными средствами.
2. Заболевания соединительной ткани / поражение легких при ревматоидном артрите.

#### **II. Идиопатические интерстициальные пневмонии**

##### **1. Хронические фиброзирующие идиопатические интерстициальные пневмонии**

- идиопатический легочный фиброз (ИЛФ);
- неспецифическая интерстициальная пневмония.

##### **2. Ассоциированные с курением**

- респираторный бронхиолит-интерстициальное заболевание легких;
- десквамативная интерстициальная пневмония.

##### **3. Острые/подострые пневмонии**

- острая интерстициальная пневмония;
- криптогенная организуемая пневмония.

##### **4. Редкие идиопатические интерстициальные пневмонии**

- лимфоидная интерстициальная пневмония;
- плевропаренхимальный фиброэластоз.

#### **III. Гранулематозные интерстициальные заболевания**

- саркоидоз;
- гиперчувствительный пневмонит;
- бериллиоз

#### **IV. Другие формы**

- легочный альвеолярный протеиноз;
- эозинофильная пневмония;

- лимфангиолейомиоматоз;
- легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса.

Существуют отечественные классификации, которые, так же не имеют единого монолитного применения в научной литературе. К наиболее распространенной отечественной классификации ДЗЛ относится основанная на морфологическом принципе классификация М.М. Ильковича, делящая диссеминированные заболевания на 3 группы: диссеминации опухолевой природы, интерстициальные заболевания легких и болезни накопления. Данная классификация представлена ниже:

1. Диссеминации опухолевой природы:

- бронхоальвеолярный рак (БАР);
- метастатическое поражение легких;
- эпителиоидная гемангиоэндотелиома легких;
- лимфангиолейомиоматоз легких.

2. Интерстициальные заболевания легких:

- фиброзирующие альвеолиты:
  - идиопатический фиброзирующий альвеолит;
  - экзогенные аллергические альвеолиты;
  - экзогенные токсические альвеолиты;
  - синдром фиброзирующего альвеолита при других заболеваниях (хроническом гепатите, билиарном циррозе и др.);
- гранулематозы легких:
  - саркоидоз органов дыхания;
  - диссеминированный туберкулез легких;
  - гистиоцитоз Х легких;
  - пневмомикозы;
  - пневмокониозы;
- системные васкулиты с поражением легких:
  - гранулематоз Вегенера;
  - синдром Чарджа–Стросс;

- микроскопический полиангиит;
- синдром Гудпасчера;
- идиопатический гемосидероз легких и др.;

### 3. Болезни накопления:

- альвеолярный протеиноз;
- амилоидоз бронхолегочный;
- альвеолярный микролитиаз;
- остеопластическая пневмония.

Любая нозологическая форма из группы диссеминированных заболеваний легких требует мультидисциплинарного подхода в дифференциальной диагностике, рекомендуемое во многих многоцентровых исследованиях и клинических рекомендациях [38, 40, 46, 109, 111]. Несмотря на рекомендуемое использование, мультидисциплинарный подход имеет некоторые существенные ограничения: это неточный процесс, его трудно стандартизировать, он по своей сути субъективен, и не существует четкого метода оценки точности этих мультидисциплинарных диагнозов [103]. Однако, инвазивная диагностика, включая многолетний «золотой стандарт» – хирургическую биопсию, требует мультидисциплинарного подхода после своего выполнения [95].

Скрининговые исследования, проведенные с помощью компьютерной томографии у членов семей пациентов с ИЛФ [58], у здоровых пожилых пациентов [80] и, в больших выборках, выполненных по поводу скрининга сердечно-сосудистых заболеваний и рака легких, предоставляют доказательства раннего выявления субклинических интерстициальных изменений в легких (бессимптомных диссеминаций) и позволяют говорить о концептуально новой основе для возможной стратегии скрининга диссеминированных заболеваний легких [47, 81, 85].

Эти достижения стали возможными благодаря интеграции широкомасштабного использования компьютерной томографии высокого разрешения в крупные исследования [73], а также благодаря достижениям молекулярной медицины, особенно в отношении генетики [43, 93].

Было показано, что генотип MUC5B, связанный с легкой формой ИЛФ, связан с последовательным прогрессированием ИЗЛ, что обеспечивает убедительную косвенную поддержку точки зрения о том, что скрининг интерстициальных изменений в легких может, в конечном итоге, стать средством раннего выявления ИЛФ. Дальнейшие молекулярные исследования позволят выяснить молекулярный профиль идиопатического легочного фиброза и, в конечном итоге, это может привести в будущем к идентификации различных подтипов фиброза легких, для которых выявление и лечение ранних субклинических форм может стать реальностью [92].

Доказано, что наличие интерстициальных изменений в легких ведет к более высоким рискам смертности от любых причин и более высоким уровнем смертности от дыхательной недостаточности и легочного фиброза [101]. Эти результаты подтверждают мнение о том, что интерстициальные изменения в некоторых случаях могут представлять собой доклиническую форму легочного фиброза, открывая тем самым новый интригующий сценарий, в котором ранняя диагностика интерстициальных заболеваний и более раннее лечение, потенциально могут улучшить долгосрочные клинические результаты этого прогрессирующего и, в конечном итоге, смертельного заболевания [33].

Интерстициальные изменения определяются как любые изменения, затрагивающие >5% любой зоны легкого, включая ретикулярные изменения или патологические изменения по типу «матового стекла», диффузную центролобулярную узелковость, неэмфизематозные кисты, сотовые или тракционные бронхоэктазы [33]. Предыдущие исследования показали, что распространенность интерстициальных изменений составляет 2-10% среди пациентов, участвующих в клинических исследованиях [41, 72] и 7% населения в целом [85]. Многие формы ИЗЛ имеют сходные изменения функции внешнего дыхания с ИЛФ (рестриктивные дефекты, снижение толерантности к физической нагрузке, газообмен) [70] и генетические аномалии [85]. Учитывая наличие корреляции между интерстициальными изменениями (по сути с ранними формами диссеминированных заболеваний легких) и идиопатическим легочным

фиброзом PUTMAN и соавторы [33] предположили, что интерстициальные изменения в легких могут представлять собой доклиническую форму ИЛФ и что наличие интерстициальных изменений может быть связано с повышенным уровнем смертности. Исследование было направлено на изучение смертности от всех причин ИЗЛ в течение периода от 3 до 9 лет.

В исследование было включено большое количество пациентов (n=11691) из четырех публикаций: 2 633 из Framingham Heart Study (FHS; 2008-2011), направленного на выявление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди населения в целом [47]; 5 320 из исследования «Возраст, ген/окружающая среда» (AGES) – Рейкьявикское исследование (2002-2006 гг.), продольная когорта новорожденных из обсервационного исследования в Рейкьявике [26]; 2 068 из исследования COPDGene (2007-2010 гг.), исследования, направленного на выявление факторов риска хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (все курильщики, с ХОБЛ и без нее) [81]; и 1 670 из исследования «Оценка ХОБЛ в продольном направлении для определения прогнозируемых суррогатных конечных точек» (ECLIPSE) (2005-2006 гг.; 500 человек были курильщиками и некурящими из контрольной группы) [26]. Распространенность участников с интерстициальными изменениями в легких в четырех исследованиях составила 7% (n=177) в FHS, 7% (n=378) в исследовании AGES-Рейкьявик, 8% (n=156) в исследовании COPDGene и 9% (n=157) в исследовании ECLIPSE. Во всех группах интерстициальные изменения чаще всего выявлялись у пациентов старшей возрастной группы. Для всех когорт, за исключением исследования COPDGene, абсолютные показатели смертности были значительно выше на 6-23% среди пациентов с интерстициальными изменениями в легких, по сравнению с пациентами без таковых.

В многомерных моделях пропорциональных рисков Кокса, скорректированных с учетом возраста, пола, расы, индекса массы тела, индекса курения, текущего статуса курения и стадии хронической обструктивной болезни легких, наличие интерстициальных изменений в легких были связаны с более высоким риском смерти в FHS (отношение рисков (ОР) 2,7, 95% ДИ 1,1-6,5;

$p=0,03$ ), исследовании AGES–Рейкьявик (ОР 1,3, 95% ДИ 1,2-1,4;  $p<0,001$ ), COPDGene исследование (ОР 1,8, 95% ДИ 1,1-2,8;  $p=0,01$ ) и исследование ECLIPSE (ОР 1,4, 95% ДИ 1,1-2,0;  $p=0,02$ ). Связь между интерстициальными изменениями и смертностью оставалась статистически значимой после дополнительных поправок на процент выявленных эмфизематозных изменений в легких, сообщений о злокачественных новообразованиях и показателей ишемической болезни сердца (ИБС), за исключением исследования FHS и COPDGene, в котором поправка на ИБС не привела к какой-либо связи [56].

Таким образом даже диссеминации без симптомов, без каких-либо определенных клиничко-рентгенологических паттернов могут быть потенциально жизнеугрожающим состоянием [121]. Тем не менее в структуре ДЗЛ в Российской Федерации, на сегодняшний день, мы видим преобладание гранулематозных и инфекционных заболеваний [3, 20].

## **1.2 Краткая характеристика наиболее распространенных диссеминированных заболеваний легких**

Данные о частоте выявления той или иной нозологической формы диссеминированного заболеваний легких различаются от региона исследования и от специфики клиники [3, 54].

На территории Российской Федерации в структуре диссеминированных заболеваний легких преобладает саркоидоз, частота выявления которого составляет от 40 до 60%. От 8 до 30% случаев окончательным диагнозом у пациентов с диссеминацией в легких оказывается туберкулез. От 5 до 15% выявляются диссеминированные процессы, связанные с нетуберкулезным микобактериозом и столько же составляют заболевания из группы интерстициальных заболеваний легких, среди многообразия которых, наиболее часто выявляемой нозологией является неспецифическая интерстициальная

пневмония. Остальные диссеминированные заболевания представлены болезнями накопления, интерстициальными заболеваниями, онкологическими процессами в легких, приблизительно в равной степени [1, 5, 9, 20]. Схема наиболее часто встречающихся нозологических форм ДЗЛ на территории Российской Федерации представлена на рисунке 1.

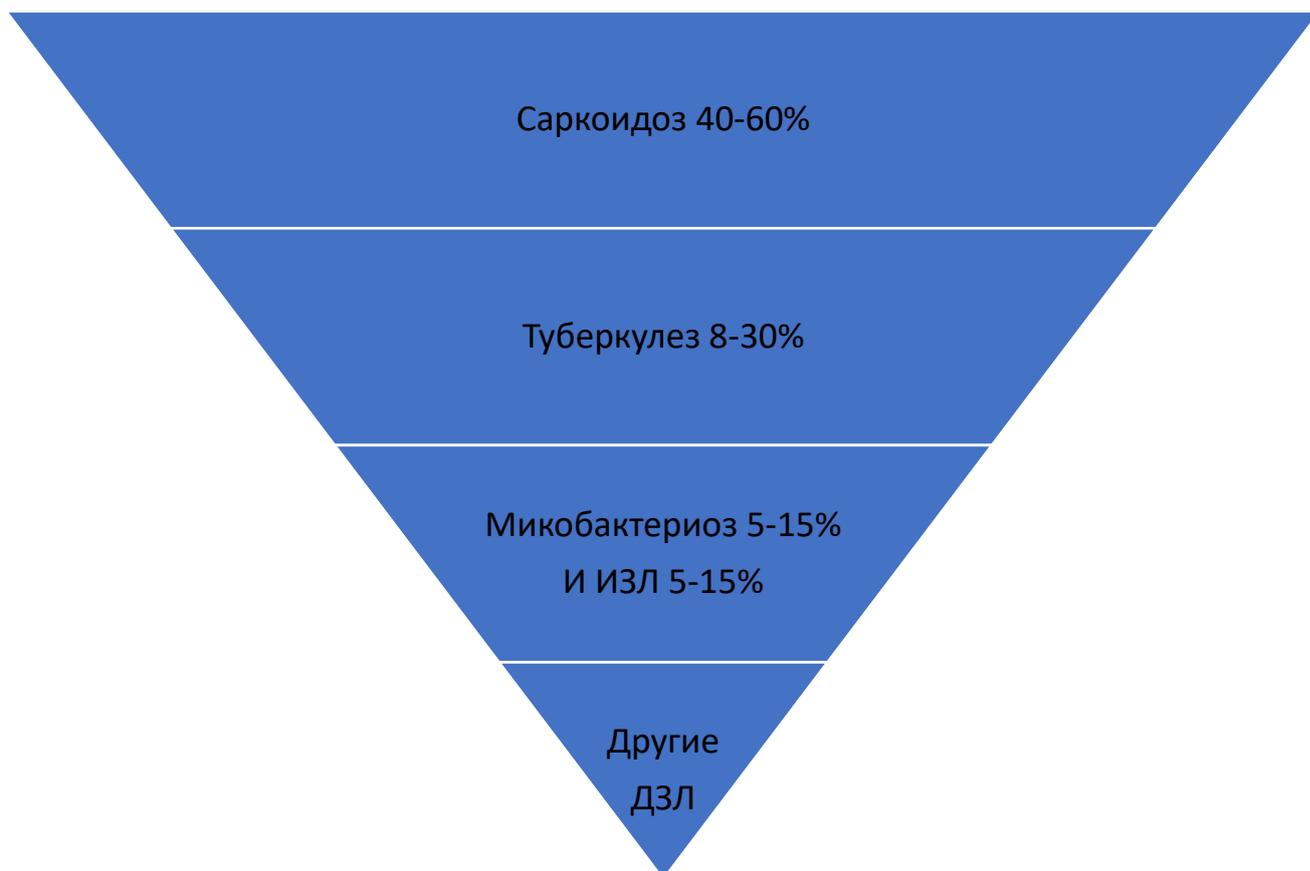


Рисунок 1 – Распределение нозологических форм ДЗЛ в Российской Федерации

### *1.2.1 Саркоидоз легких*

**Саркоидоз** – это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранулём, мультисистемным поражением различных органов [16]. Саркоидоз легких

является наиболее распространенным заболеванием среди всей группы ДЗЛ [31]. Впервые саркоидоз описан Vesnier и соавторами в 1889 году [32].

**Эпидемиология.** Саркоидоз может возникнуть независимо от этнической принадлежности и возраста. Однако среди афроамериканцев и скандинавов заболевание встречается чаще, чем у остальной части населения европеоидной расы. Саркоидоз обычно начинается у взрослых в возрасте до 50 лет. Около 70% случаев возникают в возрасте от 25 до 40 лет на момент обращения, при этом второй пик заболеваемости приходится на женщин старше 50 лет [67]. Заболеваемость составляет от 2,3 до 11 на 100 000 человек в год. По оценкам, распространенность варьируется от 2,17 до 160 на 100 000 человек [31].

Эта высокая вариабельность может быть объяснена различными диагностическими инструментами, использованными в более старых исследованиях для определения саркоидоза, а также этнической принадлежностью каждой группы. В пятилетнем исследовании, проведенном организацией здравоохранения в Соединенных Штатах (США), годовая заболеваемость с поправкой на возраст составила 10,9 на 100 000 среди американцев европеоидной расы и 35,5 на 100 000 среди афроамериканцев. Пожизненный риск саркоидоза оценивался в 0,85% для американцев европеоидной расы и 2,4% для афроамериканцев [74, 78, 96, 97].

**Классификация** саркоидоза основана на рентгенологической картине заболевания и делится на стадии от 0 до IV [16]:

0 стадия – нет рентгенологических изменений;

I стадия – увеличение внутригрудных лимфоузлов, паренхима легких не изменена;

II стадия – увеличение внутригрудных лимфоузлов, патологические изменения паренхимы легких;

III стадия – нет увеличенных внутригрудных лимфоузлов, патологические изменения паренхимы легких;

IV стадия – выраженный фиброз легких, являющийся доминирующим рентгенологическим синдромом.

**Клиническая картина и прогноз заболевания.** Саркоидоз может иметь два различных течения: ограниченное по времени (при котором у 2/3 пациентов болезнь протекает в виде саморемиссии, в течение 12-36 месяцев) и хроническое течение (при котором от 10 до 30% пациентов требуется длительное лечение) [32, 42]. Не всем пациентам с саркоидозом требуется системное лечение, которое часто применяется при угрожающем жизни поражении органов (выраженный легочный фиброз, легочная гипертензия, саркоидоз центральной нервной системы), сердечный саркоидоз, портальная гипертензия и т.д.) [42].

Жалобы могут быть различными и их вариабельность зависит от локализации гранулем и варианта течения и развития заболевания – острого или хронического. Наиболее выраженную клиническую картину имеют синдром Лефгрена (фебрильная лихорадка, узловатая эритема, артрит с преобладающим поражением голеностопных суставов, двусторонняя прикорневая лимфаденопатия) и синдромом Хеерфордта–Вальденстрема (гипертрофия околоушных слюнных желез, передний увеит и паралич лицевого нерва) [16, 32].

Этническая принадлежность (особенно афроамериканцы и афрокарибцы), возраст старше 40 лет на момент обращения, наличие волчанки, хронический увеита, локализация саркоидоза в придаточных пазух носа и костей, поражение ЦНС, поражение сердца, тяжелая гиперкальциемия, нефрокальциноз и рентгенологические стадии III и IV являются факторами тяжелого течения и плохого прогноза заболевания [96]. Пациенты с саркоидозом имеют более короткую продолжительность жизни, чем население в целом [98]. В западных странах большинство смертей от саркоидоза происходит из-за прогрессирующего легочного фиброза, приводящего к дыхательной недостаточности, легочной гипертензии или тому и другому [69] и реже – саркоидоза сердца и ЦНС или портальной гипертензии [52]. В Японии основной причиной смертности пациентов с саркоидозом является поражение сердца, которое является причиной 77% смертей людей с саркоидозом [59].

Помимо смертности, связанной с лечением, менее распространенные причины смерти включают лимфому и кровохарканье, вызванное мицетомой [97].

### *1.2.2 Туберкулез легких*

**Туберкулез** – инфекционное заболевание вызываемое микобактерией туберкулёза, характеризующееся формированием эпителиоидно-клеточных гранулем с казеозом в органах-мишенях. Случаи поражения легких и называются туберкулезом легких.

**Эпидемиология.** Туберкулез легких является одной из самых значимых проблем здравоохранения в России и в мире. Приблизительно 30% населения планеты инфицировано микобактериями туберкулеза (МБТ). Ежегодно во всех странах регистрируется около 10 млн новых случаев выявления туберкулеза, а около 1,7 млн человек умирают от этого заболевания. В динамике увеличивается доля пациентов с туберкулезом в сочетании с ВИЧ (вирусом иммунодефицита человека) – инфекцией или туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, т.е. лекарственной резистентностью к противотуберкулезным препаратам. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), количество больных туберкулезом, связанным с вирусом иммунодефицита человека, составляет до 1,03 млн человек, а туберкулеза с одним из вариантов лекарственной устойчивости до 500 000 человек, и почти половина из этой группы пациентов умирает от основного заболевания – туберкулеза [23].

По результатам длительного наблюдения, число случаев конверсии бактериовыделения у больных с впервые выявленным туберкулезом в Российской Федерации не превышает 70%. Эффективность лечения пациентов с деструктивными формами туберкулеза легких еще ниже и редко превышает 60%. Химиотерапия с применением препаратов второго ряда служит появлению и распространению туберкулеза легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, доля которых в России достигает 40% [14].

**Классификация.** Туберкулез легких может быть классифицирован по варианту инфицирования на первичный, с формированием первичного

туберкулезного комплекса и вторичный, в который входят различные рентгенологические формы туберкулеза и который, при наличии диссеминации и отсутствия бактериовыделения, требует инвазивной верификации [17]. На практике та или иная клиничко-рентгенологическая форма редко встречается изолированно, что приводит к трудностям дифференциальной диагностики [12]. Кроме того, диссеминированный туберкулез в структуре клиничко-рентгенологических форм, достигает 15-25%, что еще раз приводит врачей-клиницистов к необходимости применения инвазивных видов диагностики [2, 17].

Классификация туберкулеза легких:

1. Первичный туберкулезный комплекс.
2. Острый милиарный туберкулез.
3. Диссеминированный туберкулез.
4. Очаговый туберкулез.
5. Инфильтративный туберкулез.
6. Кавернозный туберкулез.
7. Фиброзно-кавернозный туберкулез.
8. Туберкулема.
9. Казеозная пневмония.
10. Цирротический туберкулез.
11. Туберкулезный плеврит.
12. Туберкулез бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей.
13. Туберкулез органов дыхания, комбинированный с пылевыми профессиональными заболеваниями легких.

### **Клиническая картина и прогноз заболевания**

Клинические признаки и симптомы легочного туберкулеза у инфицированного взрослого человека часто неспецифичны, полное отсутствие симптомов наблюдается примерно в 5% активных случаев у взрослых [17]. Системные проявления включают субфебрилитет, анорексию, утомляемость, ночную потливость и потерю веса, которые могут сохраняться от недель до месяцев [78]. Узловатая эритема может возникать при остром начале туберкулеза

и обычно проявляется во время развития специфического иммунитета [50]. Наиболее распространенными гематологическими проявлениями, связанными с туберкулезом, являются повышенное количество лейкоцитов в периферической крови и анемия, каждое из которых встречается примерно у 10% пациентов. Гипонатриемия, вызванная выработкой антидиуретического гормоноподобного вещества в пораженной легочной ткани, может возникнуть у 11% пациентов [14, 23].

Кашель является наиболее частым симптомом, связанным с очагом легочной инфекции [22, 50]. На ранних стадиях заболевания оно может быть непродуктивным, но в последующем обычно выделяется слизистая или слизисто-гнойная мокрота. Также может возникнуть кровохарканье. Воспаление, прилегающее к плевральной поверхности, может вызвать плевритную боль в груди; одышка необычна, если не наблюдается обширного поражения легких. Редко у пациентов с милиарной болезнью могут наблюдаться симптомы дыхательной недостаточности [18].

Конкретные клинические проявления туберкулеза зависят от возраста и иммунного статуса инфицированного человека [14].

Врожденный туберкулез – редкое заболевание, связанное с высоким уровнем смертности, отчасти потому, что правильный диагноз часто упускают из виду. Клиническая картина аналогична таковой при бактериальном сепсисе и других врожденных инфекциях; наиболее распространенными признаками являются лихорадка, задержка прибавки в весе, лимфаденопатия, гепатомегалия и спленомегалия [21].

До 60% детей с туберкулезом легких не имеют симптомов и обнаруживаются исключительно при контактном обследовании. Из-за более узкого диаметра дыхательных путей у детей младшего возраста чаще возникают респираторные симптомы, которые включают кашель и стридорозное дыхание или хрипы в пораженной области [21, 23].

Диагностика туберкулеза у людей возрастной группы (65 лет и старше) часто занимает большее количество времени. По сравнению с молодыми людьми,

у пожилых людей реже наблюдаются классические симптомы кашля, кровохаркания, лихорадки и ночной потливости. Загадочная картина – лихорадка неизвестного происхождения, часто сопровождающаяся панцитопенией или лейкомоидной реакцией, особенно распространена из-за большей частоты гематогенной диссеминации в этой возрастной группе [2].

Клинические особенности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных зависят от тяжести иммуносупрессии. У лиц с относительно сохранной функцией клеточного иммунитета наблюдаются симптомы, сходные с таковыми у лиц, не инфицированных ВИЧ, а туберкулез обычно остается локализованным в легких. У лиц с поздней стадией ВИЧ-инфекции (число CD4 Т-лимфоцитов,  $<200/\text{мм}^3$ ) легочный туберкулез часто сопровождается внелегочным поражением, которое чаще всего принимает форму лимфаденита или милиарной болезни. В зависимости от локализации поражения могут преобладать системные или локализованные симптомы [19].

Прогноз заболевания зависит от тяжести патологического процесса, то есть от его распространенности, резистентности микобактерии к лекарственным препаратам, сопутствующих заболеваний у пациента. В 2019 году показатель инвалидизации по причине заболеваемости туберкулезом составил 22,5 на 100 000 населения, показатель расчётной смертности 5,3 на 100 000 населения [19].

### ***1.2.3 Микобактериоз легких***

**Микобактериоз легких** – инфекционное заболевание легких, вызванное нетуберкулезными микобактериями.

**Эпидемиология.** Выделение нетуберкулезных микобактерий (НТМ) и вызванные ими заболевания легких продолжают увеличиваться в большинстве регионов мира, главным образом, благодаря *Mycobacterium avium*.

Одноцентровые исследования также подтверждают растущие тенденции, а также сохраняющееся бремя недиагностированной микобактериальной инфекции среди лиц с подозрением на туберкулез, в странах с умеренной и высокой распространенностью туберкулеза. Совокупное воздействие воды и почвы представляет повышенный риск для восприимчивых хозяев, а следы металлов в воде являются недавно признанным факторам риска [30].

Распространенность заболеваний связанных с микобактериями в США составляет 1,8, в Англии – 2,9, в Дании – 1,5, в Японии – 5,7, на Тайване – 10,2 случая на 100 тысяч населения. С 1982 по 1997 г. в Испании выделено более 7000 кислотоустойчивых нетуберкулезных бактерий, 11% из них составляли микобактерии [10, 11]. В Российской Федерации достоверных статистических данных по распространенности микобактериозов, на сегодняшний день, не существует. Эпидемиологический мониторинг микобактериальных заболеваний в России проблематичен ввиду недостаточной распространенности этиологической микробиологической диагностики простыми чувствительными методами [11]. Тем не менее, во множестве публикаций отмечают заметный рост числа микобактериальных заболеваний, как у ВИЧ-инфицированных пациентов, так и у ВИЧ-отрицательных людей в России [10, 11]. В Санкт-Петербурге и Ленинградской области за период с 2012 по 2018 г. было выделено более 500 штаммов нетуберкулезных микобактерий [10].

### **Классификация**

Классификация микобактериозов, предложенная Раньоном (1954), основывается на культуральных различиях бактерий. По этой классификации выделяют четыре группы микобактерий [10].

1. Группа I – фотохромогенные микобактерии (*M. asiaticum*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. simiae*).

2. Группа II – скотохромогенные микобактерии (*M. gordonaе* и *M. scrofulaceum*).

3. Группа III – нефотохромогенные микобактерии (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. xenopi*, *M. terrae*, *M. gastri*, *M. hattеу*, *M. bruiiense*).

4. Группа IV – быстрорастущие микобактерии (*M. fortuitum*, *M. phlei*, *M. smegmatis*).

Классификация по Раньону является приемлемой для проведения идентификации распространенных видов микобактерий. Выявление новых микобактерий и промежуточных форм приводит к трудностям в их регистрации. Существует классификация, основанная на чувствительности микобактерий к проводимой терапии. В данной классификации выделены две группы:

1. Микобактерии отнесенные к первой группе относительно хорошо подвержены терапии (излечение происходит в 80-95% случаев): *M. Kansasii*, *M. xenopi*, *M. szulgai*, *M. marinum*, *M. ulcerans*.

2. Микобактерии отнесенные ко второй группе, являются трудно излечимыми (выздоровление регистрируется в 35-65% случаев): *M. scrofulaceum*, *M. simiae*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. malmoense*

### **Клиническая картина и прогноз заболевания**

Типично микобактериозы выявляются у людей с длительно текущими хроническими заболеваниями нижних дыхательных путей (бронхоэктазии, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)) Отсутствие четкой клинической картины, отсутствие однозначно патогномоничных критериев микобактериального поражения легких приводят к ошибкам в диагностике обострения текущего заболевания бронхов и легких [62, 125].

Изменения в легких, выявленные лучевыми методами исследования, в том числе с применением мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения, приводят к ошибочной гипердиагностике различных форм туберкулеза легких [30].

Смертность от микобактериоза легких может составлять до 7%, без применения хирургического лечения. Трудности подсчета летальности данного заболевания связана с недостаточным системным подходом к диагностике и лечению. Тем не менее, с внедрением хирургии в лечение микобактериозов, при полостных формах, легких вероятнее снижает смертность у пациентов [79, 112].

### ***1.2.4 Неспецифическая интерстициальная пневмония***

Неспецифическая интерстициальная пневмония (НИП) – это форма интерстициального заболевания легких, характеризующаяся однородным воспалением и/или фиброзом в межальвеолярных перегородках, который отличается по клиническим и гистопатологическим признакам от других интерстициальных пневмоний, таких как обычная интерстициальная пневмония и десквамативная интерстициальная пневмония.

В отличие от обычной интерстициальной пневмонии, НИП, не имеет характерных рентгенологических паттернов, поэтому требует инвазивной диагностики, из-за чего чаще попадает в поле зрения торакальных хирургов и эндоскопистов.

#### **Эпидемиология**

НИП чаще диагностируется у женщин и пациентов младшего возраста (обычно в возрасте от 40 до 50 лет), чем идиопатический легочный фиброз, который чаще встречается у мужчин старше 60 лет.

Заболеваемость НИП варьируется, но предполагается, что она составляет приблизительно 10-15% всех интерстициальных пневмоний.

НИП может иметь идиопатическую природу, но также может быть ассоциирована с различными системными заболеваниями, такими как системная склеродермия (склеродермия), ревматоидный артрит, дерматомиозит и другие аутоиммунные заболевания. НИП может также развиваться в контексте лекарственно-индуцированных интерстициальных заболеваний легких и в результате воздействия токсичных веществ. Этнические различия в заболеваемости НИП недостаточно изучены, но считаются менее выраженными по сравнению с ИЛФ.

## **Классификация**

Неспецифическая интерстициальная пневмония входит в группу ИЗЛ и относится к подгруппе хронических фиброзирующих идиопатических интерстициальных пневмоний, согласно классификации ERS/ATS (2013) [29].

## **Клиническая картина и прогноз заболевания**

Неспецифическая интерстициальная пневмония представляет собой гистопатологический диагноз, ассоциированный с различными клиническими, радиологическими и функциональными характеристиками, однако показывающий более благоприятный прогноз по сравнению с другими формами, такими как обычная интерстициальная пневмония и ИЛФ.

Симптомами являются одышка, хронический непродуктивный кашель, реже боль в грудной клетке, лихорадка и потеря веса иногда могут присутствовать как проявления системного патологического процесса. Часто первые симптомы проявляются при физической нагрузке.

По результатам физикального обследования определяется снижение диффузионной способности легких, рестриктивные изменения по спирометрии – снижение форсированной жизненной емкости легких.

Прогноз более благоприятный по сравнению с UIP/IPF. Пятилетняя выживаемость для NSIP составляет 70-90%, в то время как для UIP/IPF – около 20-30%.

Факторы прогноза при неспецифической интерстициальной пневмонии (NSIP) включают гистологический подтип заболевания, раннее начало противовоспалительной терапии, наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний и их контроль, а также степень ухудшения легочной функции на момент диагностики и во время наблюдения. Инфильтративный (воспалительный) подтип NSIP имеет лучший прогноз по сравнению с фиброзирующим подтипом. Пациенты, начавшие лечение на ранней стадии, особенно с применением кортикостероидов, демонстрируют более благоприятные исходы. Также важными являются индивидуальный ответ на терапию и поддерживающее лечение, включая оксигенотерапию и легочную реабилитацию

### ***1.2.5 Резюме***

Наиболее распространенными заболеваниями из группы ДЗЛ на территории России являются гранулематозы, туберкулез легких, микобактериоз легких и заболевания из группы интерстициальных пневмоний. Диагностика инфекционных заболеваний основана на выявлении возбудителя – инфекционного агента, что требует, при проведении инвазивных исследований, анализ получаемого биологического материала не только гистологическим методом, но и бактериологическим и молекулярно-генетическим методами [13, 20].

Частота встречаемости диссеминированных изменений в легких, а так же, настороженность по отношению к распространенности туберкулеза легких, требует применения инвазивных методов диагностики, с одной стороны для исключения инфекционных заболеваний, с другой, для скринингового исследования, направленного на выявление тяжелых нозологических форм диссеминированных заболеваний легких, таких как идиопатический лёгочной фиброз [114].

### **1.3 Методы диагностики диссеминированных заболеваний легких**

К основным современным методам диагностики диссеминированных заболеваний легких относятся:

- хирургическая биопсия;
- бронхо-альвеолярный лаваж;
- трансбронхиальная щипцевая биопсия легких;
- трансбронхиальная криобиопсия легких.

### *1.3.1 Хирургическая биопсия легких*

Хирургическая биопсия легких рассматривалась в качестве «золотого стандарта» морфологической верификации заболеваний легких сопровождающихся диссеминацией [52, 102]. ХБЛ позволяет получить достаточный объем ткани легкого и лимфоузлов средостения для морфологических и бактериологических исследований в подавляющем большинстве случаев [55], но имеет наибольшее количество осложнений среди доступных методов верификации (летальность 2,7%, прогрессирование основного заболевания 3,3%, продленный сброс воздуха по плевральным дренажам 2,5%) [69]. ХБЛ имеет общую диагностическую ценность достигающую 95% для диссеминированных заболеваний легких, если рассматривать ее в контексте междисциплинарного обсуждения. Однако, с внедрением новых технологий, таких как трансбронхиальная щипцевая биопсия легких и трансбронхиальная криобиопсия легких роль ХБЛ претерпевает изменения [122].

Если раньше ХБЛ выполнялась в качестве основного диагностического инструмента, при обследовании пациентов с подозрением на идиопатический легочный фиброз и другие интерстициальные заболевания легких, то в настоящее время она необходима для окончательной диагностики у пациентов с нетипичными формами патологических процессов, которые не соответствуют точным критериям интерстициальных заболеваний, после клинического обследования и выполнения мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения [29, 39]. Кроме того методом выбора инвазивной диагностики все чаще становится не хирургическая биопсия, а криобиопсия [39].

Если на основании неинвазивной диагностики можно установить клинический диагноз, то ХБЛ не показана [65].

### **Диагностическая эффективность и показания**

ХБЛ применяется для диагностики всех нозологических диссеминированных заболеваний легких. Обособленное место занимает диагностика идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) [48, 49]. В 2002 году Американское торакальное общество и Европейское респираторное общество выпустили совместные клинические рекомендации по классификации и диагностике интерстициальных пневмоний и диагностике и лечению ИЛФ. На основании этого документа гистологические паттерны обеспечивают первичную основу диагностики для различных вариантов идиопатических интерстициальных пневмоний и лежат в основе классификации этих состояний. Таким образом, всем пациентам с подозрением на интерстициальное заболевание легких, включая идиопатический легочный фиброз, без клинических проявлений и специфических изменений по данным мультиспиральной компьютерной томографии рекомендовалось проведение ХБЛ при отсутствии абсолютных противопоказаний [28]. Однако, в клинических рекомендациях, опубликованных в 2022 году, посвященных диагностике и лечению идиопатического легочного фиброза и интерстициальным заболеваниям легких, рекомендуется рассматривать трансбронхиальную криобиопсию, как приемлемую альтернативу ХБЛ для постановки гистопатологического диагноза у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких неопределённого типа, в медицинских центрах имеющих опыт проведения ТБКЛ и интерпретации получаемого материала [60, 117].

Таким образом, хирургическая биопсия легких в диагностике ДЗЛ, применяется в настоящее время в случаях, когда другие менее инвазивные методы диагностики не позволяют установить диагноз пациенту [68].

### **Методика проведения и противопоказания**

Хирургическая биопсия легких при ДЗЛ может быть выполнена из торакотомного доступа или торакоскопии [25].

Известно, что видеоторакоскопические биопсии позволяют избежать выраженного послеоперационного болевого синдрома, и позволяют избежать

других нежелательных послеоперационных осложнений, таких как несостоятельность операционных швов и кровотечения из межрёберных артерий. Высокая стоимость оборудования и расходников для проведения торакоскопических хирургических вмешательств компенсируется уменьшением трат, связанных с более длительным нахождением пациентов в стационаре, в случае торакотомии [102].

На сегодняшний день в хирургической практике предпочтительным и наиболее распространённым является проведение видеоторакоскопических хирургических биопсий (ВТС-биопсий). ВТС-биопсия легкого выполняется в условиях наркоза с использованием двухпросветной интубации. Положение пациента лежа на боку. В случаях многопортовой торакоскопии накладываются два – три порта в межреберных промежутках. В случаях однопортового доступа накладывается один порт в межреберном промежутке. Для получения ткани легкого наиболее часто используется эндоскопическое сшивающее устройство (кассета), под видеоторакоскопическим контролем. Получение биологического материала производится из одного или нескольких анатомических участков. При необходимости, в случаях увеличения лимфоузлов по данным компьютерной томографии, или при выявлении патологии в лимфоузлах интраоперационно, выполняется эксцизионная биопсия лимфоузлов средостения. После окончания диагностических манипуляций послеоперационные раны ушиваются, в плевральной полости оставляется дренажная трубка, осуществляющая эвакуацию экссудата и воздуха из плевральной полости. После окончания операции пациента переводят в отделение для послеоперационного ухода и наблюдения [69, 83].

**Противопоказаниями** к хирургической биопсии легкого являются гипоксемия в состоянии покоя ( $SpO_2 < 90\%$ ), выраженное снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) (менее 50%), предполагаемый высокий риск кровотечения (тромбоциты  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ , международное нормализованное отношение (МНО)  $> 1,5$ ), при наличии легочной гипертензии (расчетное систолическое давление в правом желудочке сердца  $> 40$  мм рт. ст. и/или нарушении функции

правого желудочка сердца по данным ЭХО-КГ), прогрессирующие сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца с нестабильной стенокардией, ожирение (ИМТ >40 кг/м<sup>2</sup>)), наличие острого инфекционного заболевания, неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия, плохо контролируемая сердечная недостаточность, миокардит, тяжелый аортальный стеноз, острая тромбоэмболия легочной артерии [52, 102].

### **Осложнения**

Поскольку у большинства пациентов с заболеваниями органов дыхания показатели функции внешнего дыхания снижены, оценка риска хирургического вмешательства на легких является критическим при планировании ХБЛ у этой группы людей. Частота осложнений при хирургической биопсии легкого составляет 16-20% [52]. Смертность по данным разных источников составляет от 2% до 4,5% [52, 55, 69]. К послеоперационным осложнениям хирургической биопсии легких относят продленный сброс воздуха 4,4% [69]. Продленным сбросом воздуха считается сохранение поступления воздуха по плевральному дренажу на протяжении пяти дней. Это состояние может привести к инфицированию плевральной полости, застойным явлениям в легком, прогрессированию диссеминированного заболевания. Риск послеоперационных осложнений, вероятнее, возрастает у пациентов с гипоксемией и легочной гипертензией. Это необходимо учитывать при рассмотрении соотношения риск-польза хирургической биопсии у данной группы больных [55].

Среди многочисленных факторов риска развития осложнений, кроме наличия легочной гипертензии, предоперационных тяжелых нарушений функции дыхания, следует выделить наличие сопутствующих заболеваний, в частности тяжелой сердечно-сосудистой патологии, увеличивающей вероятность развития тяжелых осложнений у пациента [55, 69].

### *1.3.2 Бронхоальвеолярный лаваж*

Когда бронхоальвеолярный лаваж впервые был внедрен в клиническую практику в начале 1980-х годов, ожидания от БАЛ как диагностического инструмента были высокими и превосходили его возможную полезность в качестве диагностического инструмента [57].

Тем не менее, БАЛ получил широкое признание как клиническая процедура, которая позволяет собирать образцы респираторного секрета с макрофагами и другими клеточными компонентами, такими как бактерии и неклеточные компоненты – цитокины, вирусные частицы и микробные сигнатуры (например, белки и нуклеиновые кислоты) [36].

Результаты анализа БАЛ всегда должны интерпретироваться в контексте клинической и лучевой картины, и других соответствующих исследований. Если бронхоальвеолярный лаваж используется с полным пониманием его ограничений, он может предоставить информацию, позволяющую установить диагноз. Даже если БАЛ не является диагностическим, он может предоставить результаты, несовместимые с предполагаемым диагнозом, и помочь сосредоточить внимание на поиске альтернативных диагнозов [30].

Бронхоальвеолярный лаваж – важный диагностический инструмент, позволяющий облегчить диагностику различных заболеваний легких. Это безопасная, легко выполняемая, минимально инвазивная и хорошо переносимая процедура [36, 57].

С анатомической точки зрения средняя доля и язычковые сегменты слева являются областями легкого, которые наиболее доступны и обеспечивают хороший возврат промывной жидкости. Из этих долей извлекается на 20% больше жидкости и клеточных элементов, по сравнению с нижними долями [36]. Важно, чтобы вводимая жидкость достигла патологического участка. При тотальном диссеминированном заболевании легких результат БАЛ аналогичен независимо от сегмента, в который была введена жидкость. При локализованных

диссеминациях, рекомендуется выбирать область инстилляции жидкости с помощью лучевых методов (МСКТ), чтобы повысить информативность диагностики [28].

### **Диагностическая эффективность и показания**

Бронхоальвеолярный лаваж может применяться для диагностики любых нозологических форм диссеминированных заболеваний легких, однако данная методика наиболее эффективна при внутриальвеолярных и эндобронхиальных нарушениях, таких как инфекции и болезни накопления, при таких состояниях диагностическая значимость бронхоальвеолярного лаважа достигает 51-60% [84].

В остальных случаях применение БАЛ считается дополнительной методикой. Тем не менее, роль БАЛ для многих интерстициальных заболеваний легких требует изучения [37].

### **Методика проведения и противопоказания**

Во время стандартной гибкой бронхоскопии дистальный конец бронхоскопа следует располагать в клиновидном положении внутри выбранного бронхолегочного сегмента, чтобы избежать контаминации получаемой жидкости проксимальными отделами трахеобронхиального дерева. Через бронхоскоп вводят стерильный изотонический физиологический раствор, предварительно подогретый до температуры тела, общим объемом от 100 до 240 мл, используя несколько аликвот по 20-60 мл (обычно четыре-пять аликвот). После введения, жидкость немедленно аспирируют и собирают, используя отрицательное давление всасывания менее 100 мм рт. ст. Отрицательное давление следует отрегулировать, чтобы избежать видимого коллапса дыхательных путей. Аспирацию следует проводить осторожно, чрезмерная аспирация может вызвать коллапс дистальных отделов дыхательных путей или травму слизистой оболочки дыхательных путей и, таким образом, изменить профиль жидкости БАЛ [28].

Объем извлеченной жидкости варьируется. Минимальный общий полученный объем должен быть больше или равен 5% от введенного объема.

В идеале процент полученного БАЛ должен составлять не менее 30% от вводимого, для оценки интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) [84]. Если процент извлеченной жидкости составляет менее 5-10% от общего объема введенной жидкости, то такой БАЛ, вероятно, недостаточен. В случае недостаточного получения жидкости результат анализов может быть неубедительным при проведении оценки ИЗЛ. Если во время процедуры получаемый объем менее 5% от объема каждой введенной аликвоты, то промывание следует прекратить, чтобы избежать риска осложнений для пациента [57]. Некоторые исследователи предложили отделять первую аликвоту, которая преимущественно содержит клетки дыхательных путей и секрет, и в конечном итоге использовать ее для микробиологических анализов. Последующие аликвоты считаются более репрезентативными для альвеолярного воздушного пространства и объединяются для последующего клеточного анализа. Другие центры объединяют все извлеченные аликвоты БАЛ, перед отправкой на лабораторный анализ. Нет данных, подтверждающих преимущество одного подхода над другим [28, 57].

В норме образцы жидкости БАЛ, полученные от здоровых, никогда не курящих людей, содержат 80-90% альвеолярных макрофагов, 5-15% лимфоцитов, 1-3% полиморфно-ядерных нейтрофилов, <0,5-1% эозинофилов и 0,5-1% тучных клеток [1, 2, 6, 9, 10, 20]. У здоровых курильщиков общее количество клеток увеличивается в 3-4 раза, за счет увеличения количества макрофагов. Также абсолютное количество нейтрофилов выше, но процент такой же, как у некурящих. Процент лимфоцитов ниже, а соотношение Т-клеток CD4:CD8 изменено по сравнению со здоровыми некурящими, но абсолютное количество не меняется. Кроме того, альвеолярные макрофаги курильщиков содержат цитоплазматические тельца включения (тельца включения курильщика) и намного крупнее, чем у некурящих [13, 28, 84].

При проведении БАЛ следует учитывать абсолютные и относительные противопоказания к бронхоскопии. Абсолютными противопоказаниями к бронхоскопии являются: отсутствие письменного согласия, отсутствие опыта

медицинского персонала, отсутствие условий для проведения процедуры и недостаточная оксигенация во время процедуры, острые нарушения сердечно-сосудистой системы (острый инфаркт миокарда, острый инсульт головного мозга), нестабильность шейного отдела позвоночника [35].

Относительными противопоказаниями к бронхоскопии являются отсутствие сотрудничества с пациентом, рефрактерная гипоксемия, гиперкапния, значительное нарушение функции дыхания (ОФВ1 <1 л), обструкция верхней полой вены, нестабильная аритмия, инфаркт миокарда в течение 6 недель или нестабильная стенокардия, бронхиальная астма с выраженной обструкцией дыхательных путей, тяжелая легочная гипертензия [35].

### **Осложнения**

Осложнения БАЛ редки и, в основном, связаны с выполнением бронхоскопии как таковой. Есть публикации, отмечающие появление лихорадки или усиления количества и плотности очагов диссеминации из области легкого в которую вводился физиологический раствор при проведении бронхоальвеолярного лаважа, но и таких осложнений регистрируется менее 1% [36].

### ***1.3.3 Трансбронхиальная щипцевая биопсия легких***

В 1965 году доктор Howard Andersen из клиники Майо впервые описал использование гибких щипцов Холингера проведенных через жесткий бронхоскоп для получения легочной ткани. Эта идея пришла после того, как он время от времени стал обнаруживать легочную ткань в гистологически образцах, после биопсии бронхов. Значимых осложнений у больных не развилось, в связи с чем встал вопрос о целесообразности преднамеренного получения легочной ткани. Его первоначальный отчет о трансбронхиальной биопсии легких включал 13 пациентов, и он смог установить диагноз у 11 из них. Диагнозы включали

метастазы карциномы, ревматоидный артрит с легочным компонентом, синдром Гудпасчера и склеродермию [31].

В дальнейшем Andersen отметил, что биопсия легкого через ригидный бронхоскоп прямыми щипцами имеет ограничения, например невозможно получить ткань легкого из верхних долей, а также имеется высокий риск пневмоторакса, особенно при биопсии из средних отделов [115].

В 1968 году Leoncini и Palatresi предложили модификацию метода трансбронхиальной биопсии легкого, с использованием катетера Metras и проведение его под рентгеноскопическим контролем для выполнения биопсии из верхних долей легких [77].

Levin et al. в 1974 году описал использование стандартных щипцов для биопсии, которые поставляются с фибробронхоскопом, в качестве средства для получения ткани легкого и с 1974 года методика не претерпела существенных изменений.

В настоящий момент ТББЛ может быть выполнена как без какого-либо дополнительного метода лучевой визуализации, так и с дополнительной навигацией – под контролем рентгеноскопии, радиального ультразвука или компьютерной томографии [91].

Данный метод диагностики широко распространен благодаря относительной безопасности процедуры и возможности получения биологического материала, не прибегая к хирургической биопсии легкого [104, 105]. Для ряда пациентов ТББЛ является методом выбора при наличии противопоказаний для других инвазивных вмешательств. Однако, как и при любой другой инвазивной манипуляции, не исключен риск осложнений [43]. ТББЛ в условиях местной анестезии под контролем рентгеноскопии представлена на рисунке 2.

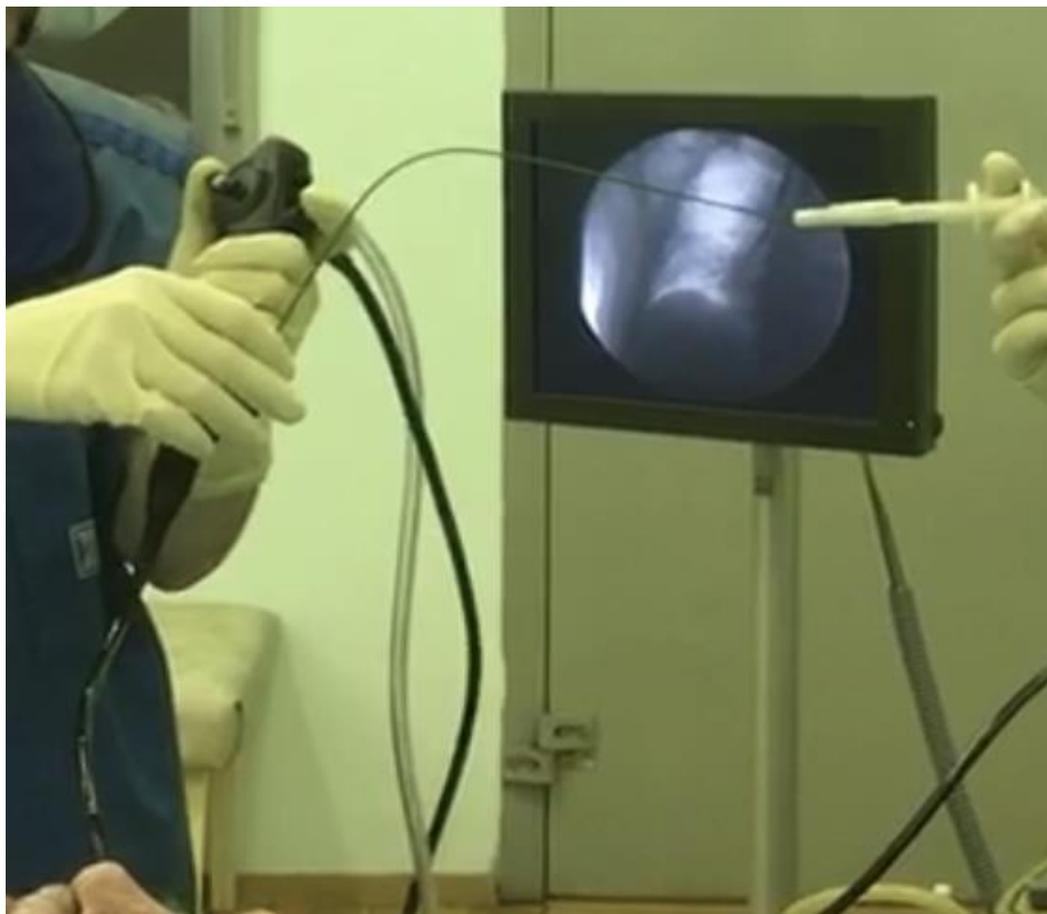


Рисунок 2 – ТББЛ в условиях местной анестезии

### **Диагностическая эффективность и показания**

Показанием для проведения ТББЛ является любая предполагаемая нозологическая форма диссеминированных заболеваний легких [106].

Трансбронхиальная щипцевая биопсия легких обладает высоким уровнем диагностической эффективности по отношению к заболеваниям характеризующимся центролобулярным поражением, таким как саркоидоз, канцероматоз и болезни накопления, достигая 65-70%. Однако имеет гораздо более низкую чувствительность к интерстициальным заболеваниям легких достигая 50-60% [91].

Такая низкая информативность в сравнении с хирургической биопсией объясняется, с одной стороны, небольшим количеством получаемого материала, с другой, деформацией биологического материала щипцами, в следствие чего, при гистологическом анализе регистрируются артефакты раздавливания [104, 105].

## **Методика проведения и противопоказания**

Зона биопсии определяется с учетом данных лучевого исследования. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки позволяет определить оптимальный сегмент/сегменты легкого для проведения ТББЛ пациентам с диссеминированными заболеваниями легких [73, 114].

Выполнение ТББЛ рекомендовано с использованием рентгенологического контроля, для снижения риска пневмоторакса и повышения точности забора материала. Трансбронхиальная щипцевая биопсия может быть выполнена в условиях местной анестезии, седации или искусственной вентиляции лёгких [105].

Бронхоскоп вводится в трахеобронхиально дерево и устанавливается в определённый заранее сегментарный или субсегментарный бронх, после чего биопсийные щипцы под рентгеноскопическим контролем или без него продвигаются в сегмент легкого до чувства легкого сопротивления, после чего соблюдается отступ около 1 см от плевры, щипцы открываются и выполняется биопсия [115].

Полученные образцы помещают в физиологический раствор. После окончания процедуры часть биоптата переносят в контейнер с 10% формалином и направляются на гистологическое исследование [115], в случае проведённого исследования часть биоптатов остаются в физиологическом растворе для бактериологического и молекулярно-генетического исследования.

На данный момент не существуют стандарта количества биоптатов, получаемых при ТББЛ при диссеминированных заболеваниях легких. Оптимальным считается количество не более шести [46, 107].

Противопоказаниями к проведению ТББЛ являются отказ пациента от инвазивного вмешательства, острая ишемия миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, легочная гипертензия тяжелой степени, рефрактерная гипоксемия, некорректированная коагулопатия [91].

## **Осложнения**

Трансбронхиальная щипцевая биопсия является относительно безопасной методикой. Самыми распространенными осложнениями являются кровотечение и пневмоторакс. Частота кровотечений составляет от 10 до 26% в разных сериях исследований [60, 104]. Кровотечение требующее дополнительного введения препаратов внутривенно, нахождения в отделении реанимации или продленной ИВЛ, при проведении ЧББЛ возникает лишь у 1-2% пациентов [111].

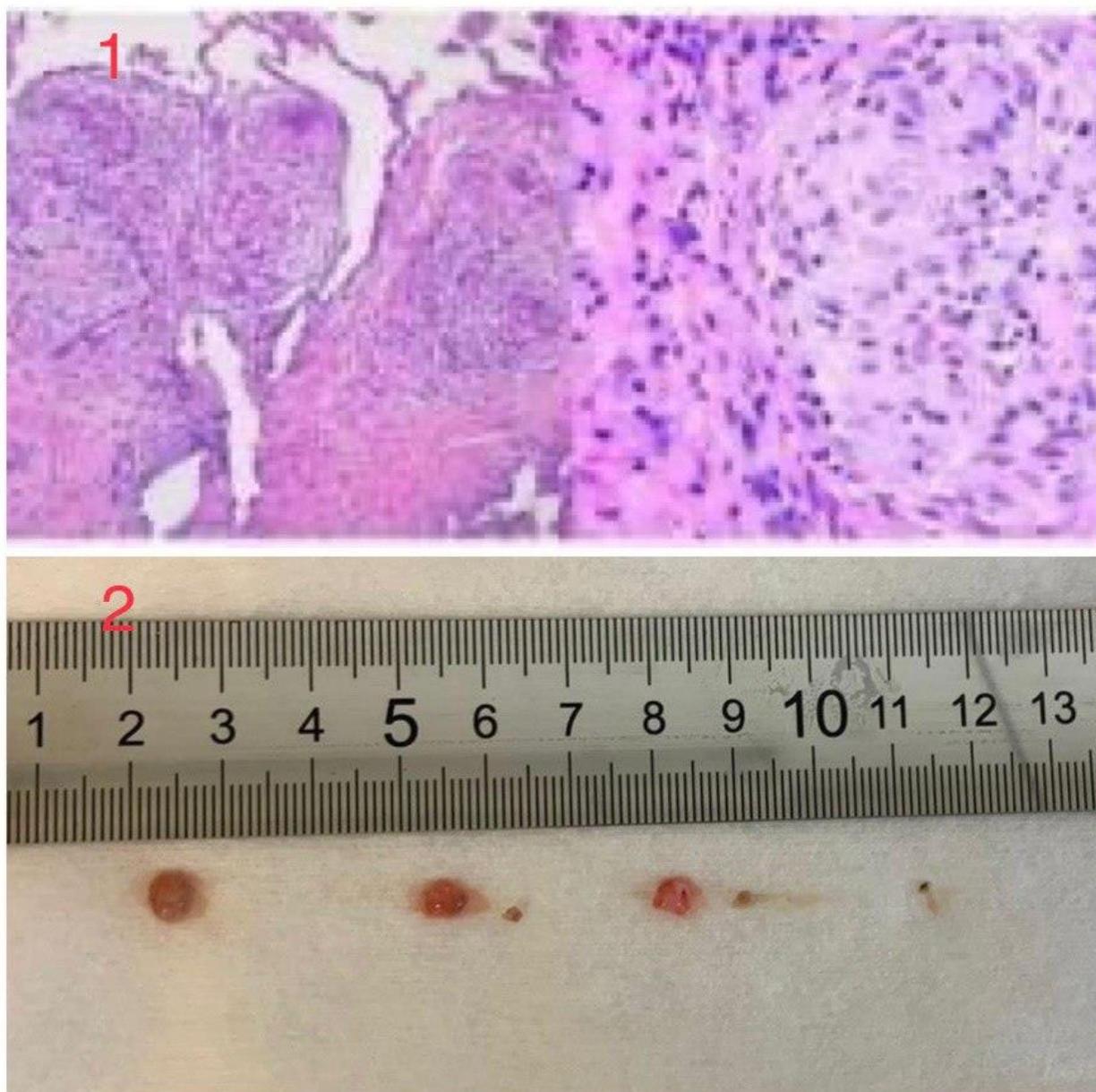
Пневмоторакс развивается у 1-6% пациентов после ЧББЛ. Частота данного осложнения увеличивается при возникновении кашля во время процедуры, у пациентов с буллезной эмфиземой и у пациентов, получающих вентиляцию с положительным давлением. Проведение чрезбронхиальной биопсии под рентгенологическим контролем снижает риск пневмоторакса [111, 122].

### ***1.3.4 Трансбронхальная криобиопсия легких***

С 2009 года трансбронхиальная криобиопсия показала себя как привлекательный минимально инвазивный метод диагностики ДЗЛ [110].

ТБКЛ предполагает использование криотехнологии для замораживания и извлечения ткани легких. По сравнению с трансбронхиальной щипцевой биопсией, ТБКЛ позволяет получить более крупные образцы ткани, без артефактов раздавливания (рисунок 3) [113, 118].

Из-за отсутствия процедурной стандартизации и разнородных результатов в разных учреждениях рекомендации по внедрению ТБКЛ не могут быть ультимативно приняты [38, 40, 60, 82].



- 1 – гистологический срез гранулёмы полученной методом ТБКЛ;  
2 – сравнение размеров криобиоптатов и щипцевых биоптатов легкого.

Рисунок 3 – Сравнение размеров биоптатов и щипцовых биоптатов легкого

Тем не менее, даже после публикации этих руководств данные, подтверждающие эффективность трансбронхиальной криобиопсии легких для диагностики ДЗЛ, продолжают расти как качественно, так и количественно, и практика получает признание во всех центрах, занимающихся диагностикой диссеминированных заболеваний легких [45, 53, 111].

Таким образом, в рекомендациях и отчете экспертной группы Американской коллегии торакальных хирургов был сделан вывод, что ТБКЛ является разумной альтернативой хирургической биопсии для диагностики ДЗЛ [29]. С другой стороны, есть исследования критикующие применение трансбронхиальной криобиопсии, и указывающие на несравнимую разницу между гистологическим материалом получаемым методом ТБКЛ и ХБЛ, с преимуществом последней. Однако, такие публикации в меньшинстве [90].

Со времени первого отчета в 2009 г. количество публикаций, связанных с трансбронхиальной криобиопсией легких, выросло в геометрической прогрессии. В целом они продолжают указывать на ТБКЛ, как подходящую и более безопасную альтернативу ХБЛ [76, 108, 112].

Метод трансбронхиальной криобиопсии основан на эффекте Джоуля-Томпсона, упрощенная схема которого может быть описана следующим образом: сжиженный газ, наиболее часто это углекислый газ ( $\text{CO}_2$ ), находится в баллоне под высоким давлением. Углекислый газ освобождается при нажатии педали прибора и проходит через пористую мембрану, он мгновенно охлаждается в результате адиабатического расширения при переходе из зоны высокого атмосферного давления в низкое атмосферное и доставляется по криозонду на его кончик, что приводит к замораживанию ткани от  $-50$  до  $-60$  °C вокруг кончика криозонда. Размер замораживания зависит от времени подачи углекислого газа [15].

Диагностическая ценность криобиопсии значительно выше, чем у щипцовой биопсии, и немного ниже, чем у хирургической биопсии легкого, но с меньшим процентом осложнений по сравнению с последней [94].

Данные исследований свидетельствуют о том, что при мультидисциплинарном подходе к пациентам с диссеминированными заболеваниями легких криобиопсия позволяет получить диагностическую и прогностическую информацию, аналогичную хирургической биопсии легких [87, 88].

ТБКЛ также может быть выполнена у некоторых пациентов, которым не может быть выполнена хирургическая биопсия, но которым необходима инвазивная диагностика [38, 54, 66].

Оба традиционных инвазивных метода (трансбронхиальная щипцевая биопсия и хирургическая биопсия легких) имеют ограничения. В частности, трансбронхиальная щипцевая биопсия является относительно безопасным методом с высокой специфичностью, но с неприемлемо низкой чувствительностью для диагностики заболеваний из группы интерстициальных пневмоний [106]. Хирургическая биопсия легких, напротив, обладает как высокой специфичностью, так и чувствительностью, но страдает от значительных осложнений, включая летальные исходы [52, 99].

Трансбронхиальная криобиопсия легкого (ТБКЛ) как метод диагностики заболеваний легких прошла более чем десятилетний путь, начиная с публикации первых данных в 2009 году [110], до включения трансбронхиальной криобиопсии в клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатического легочного фиброза и интерстициальных заболеваний легких в 2022 году [60]. В настоящий момент ТБКЛ широко применяется для диагностики диссеминированных заболеваний легких в России и мире, однако количество отечественных публикаций остается сравнительно небольшим [9, 15]. Публикаций, рассматривающих трансбронхиальную криобиопсию как метод этиологической диагностики микобактериальных заболеваний легких, на сегодняшний момент, не опубликовано.

### **Диагностическая эффективность и показания**

Показанием к ТБКЛ является необходимость инвазивной верификации любой предполагаемой нозологической формы диссеминированных заболеваний легких. При мультидисциплинарном подходе к установлению окончательного диагноза и выполнении трансбронхиальной криобиопсии легких в экспертном центре диагностическая значимость манипуляции приближается к хирургической биопсии. Диагностическая значимость ТБКЛ в диагностике ДЗЛ составляет в среднем, по разным данным, от 80 до 90% [51, 79, 116, 124].

## **Методика проведения и противопоказания**

Перед началом ТБКЛ определяется зона наибольших изменений по данным мультиспиральной компьютерной томографии [110].

Трансбронхиальная криобиопсия выполняется в условиях искусственной вентиляции легких. Согласно клиническим рекомендациям североамериканского общества торакальных хирургов, опубликованных в 2018, ТБКЛ рекомендовано выполнять в условиях интубации ригидным бронхоскопом с использованием баллона типа Фогарти и с рентгенологическим контролем [109], в 2019 году китайским экспертным сообществом опубликованы клинические рекомендации, где выполнения ТБКЛ в условиях ригидной интубации и в условиях интубации интубационной трубкой приравнены между собой, баллон типа Фогарти рекомендовано иметь в непосредственной близости, но предустанавливать его в трахеобронхиальное дерево перед процедурой не является обязательным [40].

При любом из вариантов интубации трахеи, через тубус ригидного бронхоскопа или через интубационную трубку, в просвет трахеобронхиального дерева вводится гибкий бронхоскоп до целевого сегментарного или субсегментарного бронха, после чего через инструментальный канал бронхоскопа под контролем рентгеноскопии в сегмент легкого вводится криозонд [89, 111] (представлен на рисунке 4).

Затем выполняется подача углекислого газа через криозонд (заморозка), вследствие чего происходит криоадгезия участка легкого (используется система ERBECRYO 1 или ERBECRYO 2 производства ERBE, Германия, система представлена на рисунке 5). Время заморозки ткани различается от исследования к исследованию, но по данным клинических рекомендаций и метаанализов, заморозка более чем на 6 секунд считается избыточной и не приводит к повышению уровня верификации, но увеличивает количество осложнений – пневмотораксов и легочных кровотечений [60].



Рисунок 4 – Зонд для выполнения трансбронхиальной криобиопсии легких

После криоадгезии эндоскоп вместе с криозондом и биоптатом извлекается единым блоком. После извлечения производится либо контрольная бронхоскопия с целью мониторинга кровотечения, либо в случаях использования баллона типа.



Рисунок 5 – Стойка для проведения трансбронхиальных криобиопсий  
ERBECRYO 2

Фогарти, последний раздувается после извлечения комплекса бронхоскоп-криозонд-биоптат. Затем, после мониторинга кровотечения, выполняются последующие биопсии [123].

Есть данные о технике выполнения ТБКЛ с помощью двух бронхоскопов, которая встречается значительно реже и заключается в немедленном введении второго бронхоскопа в трахеобронхиальное дерево, после извлечения первого с криозондом и криобиоптатом. Плюсом такой техники является лучший контроль кровотечения [25].

Количество биопсий не нашло четкой регламентации в литературе, однако существуют рекомендации о выполнении криобиопсии из разных сегментов и/или долей, что достоверно повышает информативность метода. С другой стороны, получение более четырех криобиоптатов считается избыточным и повышает риск развития осложнений [119].

### **Осложнения**

Данные метаанализов демонстрируют, что смертность составляет 0,3% для ТБКЛ, при проведении биопсии у пациентов с неинфекционной нозологией, однако этот показатель снижается в экспертных центрах. По данным за 2019 г. уровень смертности от туберкулеза при проведении ТБКЛ составляет 0,5% [54, 55].

Частота пневмоторакса и тяжелого кровотечения при ТБКЛ составляет <10% и 0,3% соответственно. В клинических рекомендациях европейского респираторного общества, опубликованных в 2022 году к типичным осложнениям ТБКЛ относят пневмоторакс и малое легочное кровотечение, массивные легочные кровотечения в среднем встречаются в 2% случаев, но отмечается общее снижение риска осложнений, в центрах регулярно рутинно выполняющих ТБКЛ [60].

## Глава 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Материал исследования

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 были разделены на две группы. В основной группе 95 пациентам была выполнена трансбронхиальная щипцевая биопсия легких и трансбронхиальная криобиопсия легких одновременно, 60 пациентам группы сравнения была выполнена только трансбронхиальная щипцевая биопсия. Во всех случаях биологический материал направлялся на гистологическое, бактериологическое и молекулярно-генетическое исследования. В случаях сочетания диссеминированного процесса в легких и лимфаденопатии средостения пациентам 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, пациентам 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 пациентов из исследования: отказ пациента от проведения инвазивной верификации диагноза, выявление абсолютных медицинских противопоказаний для инвазивной диагностики.

Исследование было одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИ Фтизиопульмонологии» Минздрава РФ. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

До начала проспективной части, была проведена методологическая часть исследования. На препаратах легких, полученных после хирургических вмешательств по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза, выполнено 48 сеансов криоадгезии: 24 сеанса криозондом 1,9 мм и 24 сеанса криозондом 2,4 мм.

Дизайн исследования представлен на рисунке 6.

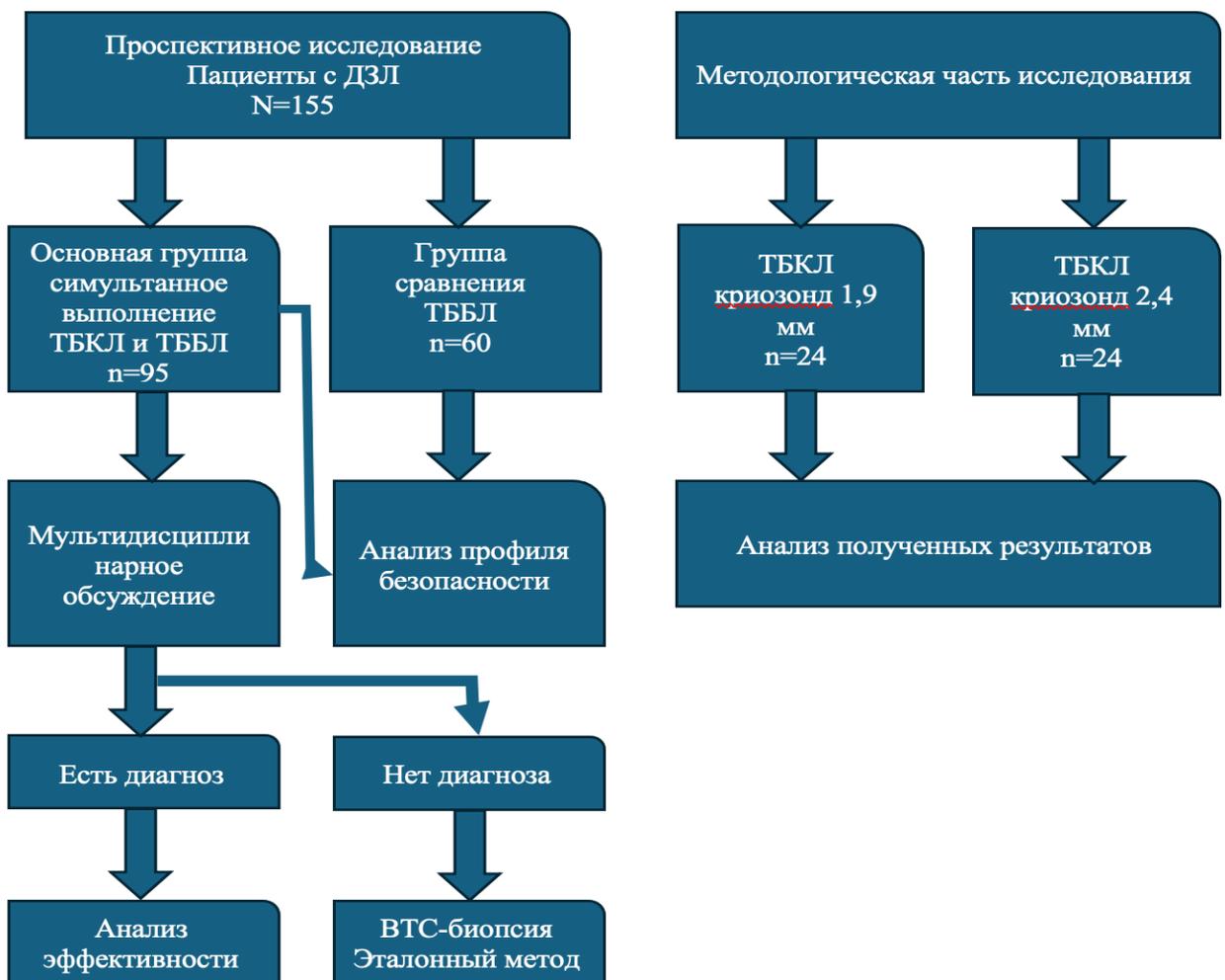


Рисунок 6 – Дизайн исследования

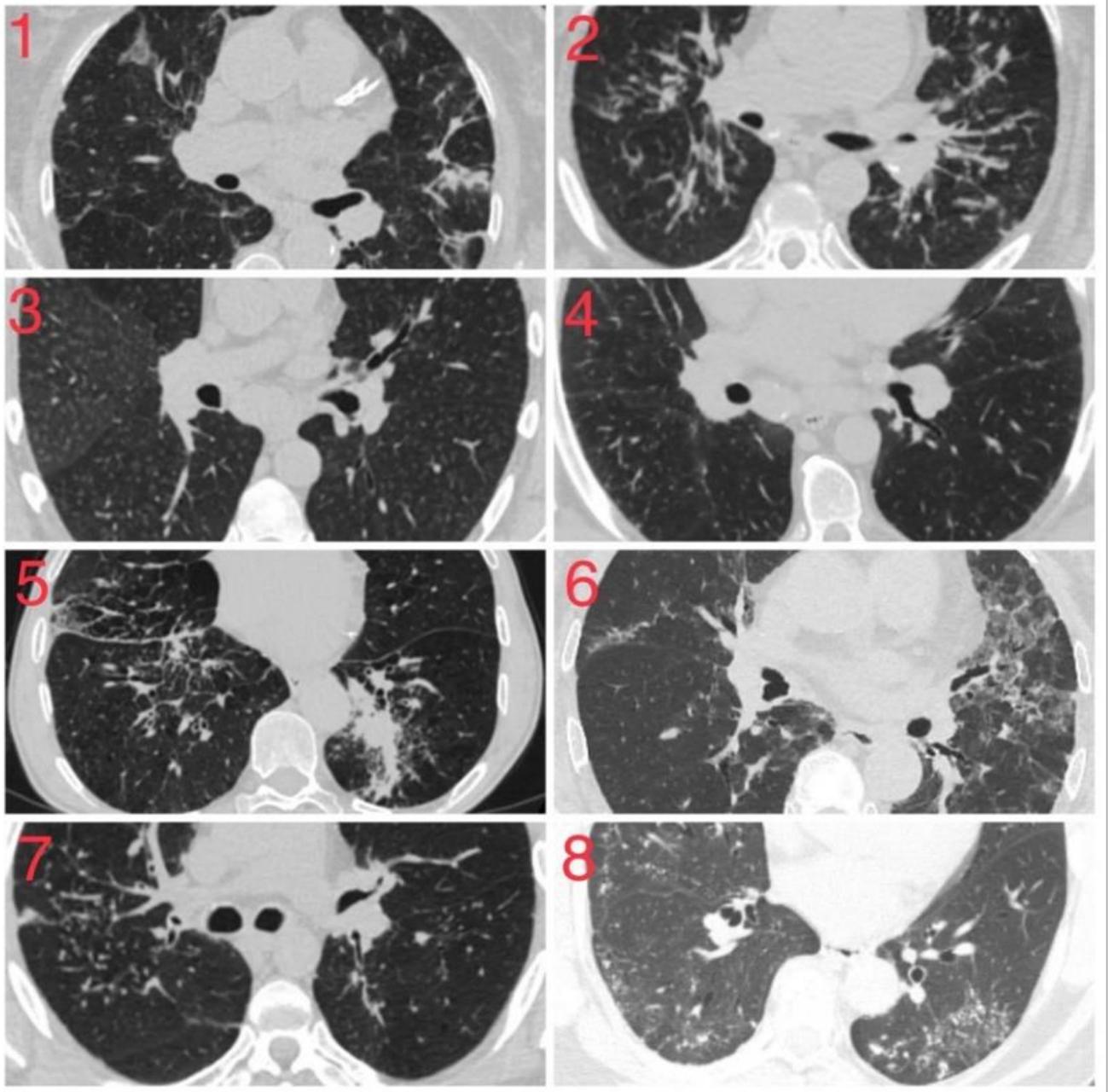
### Характеристика исследуемых пациентов

В основной группе исследования мужчин было 44%, женщин 56%, медиана возраста составила 59 лет. В группе сравнения мужчин было 52%, женщин 48%, медиана возраста составила 62 года. Показатели жизненной емкости легких, объема форсированного выдоха за первую секунду и количество курящих пациентов в каждой из групп были сопоставимы. Характеристика пациентов по группам представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов по группам

n=155	Пол		Медиана возраста	ЖЕЛ (%)	ОФВ1 (%)	Курящие
	м	ж				
Основная группа (n=95)	42/95 (44%)	53/95 (56%)	59	85	81	49/95 (51,6%)
Группа сравнения (n=60)	31/60 (52%)	29/60 (48%)	62	89	84	28/60 (46%)
Значение p	0,760		0,780	0,786	0,801	0,810

Из 155 вошедших в исследование пациентов, у 81 (52%) диссеминация в легких сочеталась с лимфаденопатией средостения. Примеры диссеминированных изменений в легких, верифицированных одним из инвазивных методов, представлены на рисунке 7.



1 – неспецифическая интрестрициальная пневмония; 2 – сакроидоз легких; 3 – пневмокониоз;  
 4 – фиброзирующий альвеолит; 5 – бронхоэктатическая болезнь, бронхиолит;  
 6 – гиперсенситивный пневмонит; 7 – микобактериоз легких; 8 – туберкулез легких.

Рисунок 7 – МСКТ-картина диссеминированных заболевания легких

Изменения в легких, на основании анализа данных мультиспиральной компьютерной томографии были разделены на перилимфатические, центролобулярные и случайные, так же варианты диссеминации были разделены на группы в зависимости от локализации диссеминации на ограниченную

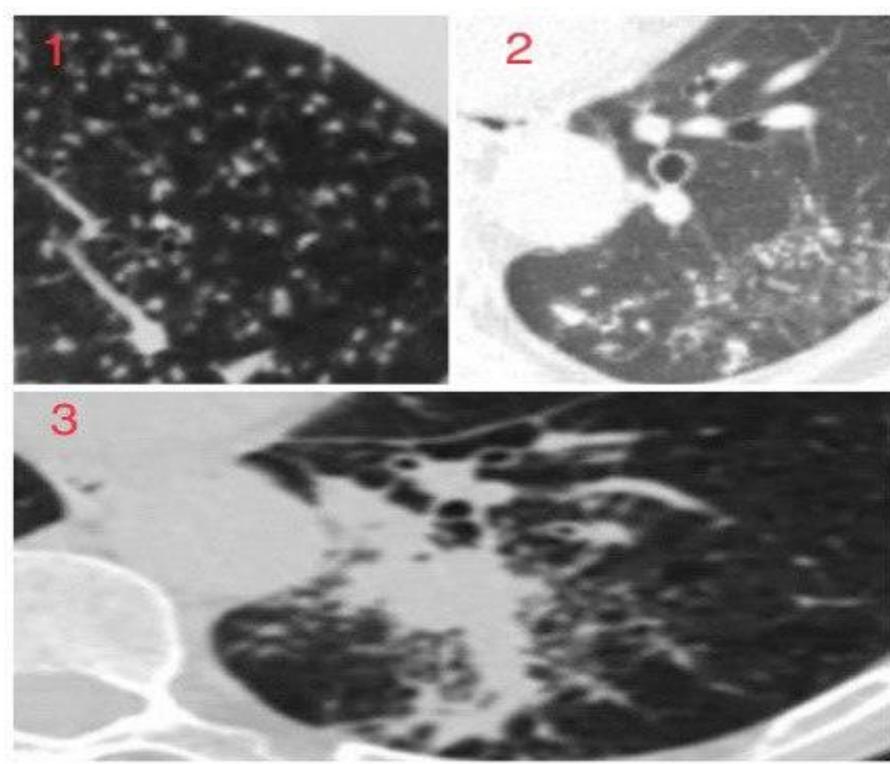
одностороннюю (в случаях одностороннего поражения и наличия интактных долей легких на пораженной стороне), ограниченную двустороннюю (в случаях поражениях обоих легких, с наличием интактных долей) и тотальную двустороннюю. Для описания изменений в легких использовался глоссарий Флейшнера [61].

В основной группе распределение диссеминации рентгенологически расценивалось как случайное у 48 пациентов (50,5%), центрлобулярное у 19 (20%), перилимфатическое у 28 (29,5%); ограниченный односторонний вариант диссеминации зарегистрирован у 8 (8,4%) пациентов, ограниченный двусторонний у 19 (20%), тотальная двусторонняя у 68 (71,6%). Все рентгенологические данные основной группы пациентов 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%)

На рисунке 8 представлена рентгенологическая картина случайного, перилимфатического и центрлобулярного распределения очагов.



1 – случайное распространение очагов; 2 – центролобулярное распространение очагов;  
3 – перилимфатическое распространение очагов.

Рисунок 8 – МСКТ-картина распространения очагов диссеминации

## 2.2 Методы исследования

Для безопасного проведения инвазивных методов диагностики, при планировании любого метода инвазии, пациенты обследовались лабораторными и инструментальными методами, в зависимости от выявленной сопутствующей патологии в соответствии с рекомендациями британского торакального общества по диагностической фибробронхоскопии у взрослых [35]. Обследование всех пациентов перед инвазивными вмешательствами включали в себя клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, общий анализ мочи, ЭКГ, оценка функции внешнего дыхания методом спирометрии. Перед началом любого из вариантов инвазивного вмешательства определялась зона наибольших

изменений по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости. Пациентам основной группы исследования выполнялась ТББЛ и ТБКЛ одновременно.

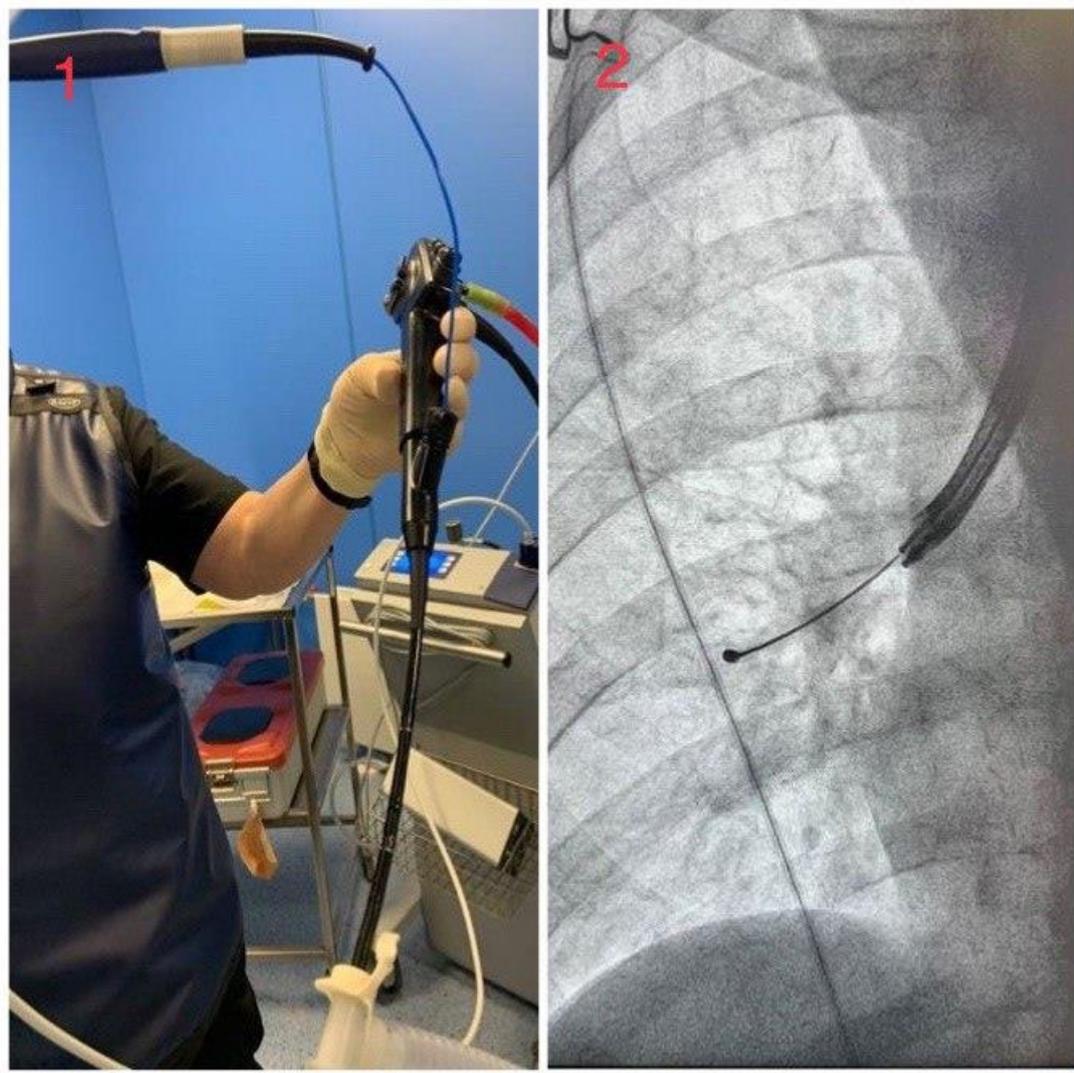
### ***2.2.1 Методика выполнения трансбронхиальной щипцевой биопсии легкого***

В рентгеноскопическом кабинете, в условиях местной анестезии 2% раствором лидокаина выполнялась бронхоскопия видеоэндоскопом Pentax 1575K (внешний диаметр 6,1 мм, диаметр инструментального канала 2,8 мм) трансназально или трансорально. Эндоскоп вводился в заранее определенные по данным компьютерной томографии сегментарные бронхи. Через инструментальный канал под рентгеноскопическим контролем в сегментарные бронхи вводились щипцы, бранши щипцов раскрывались, проводились вперед до чувства «упора», с сохранением отступа в 1 см от плевры бранши щипцов закрывались и щипцы извлекались через инструментальный канал. После извлечения один биоптат помещался в контейнер с физиологическим раствором, остальные биоптата помещались в 10% раствор формалина, всего выполнялось 5-6 биопсий. После завершения биопсии, осуществлялась контрольная рентгеноскопия для исключения пневмоторакса. Полученный материал направлялся на гистологическое, бактериологическое и молекулярно-генетическое исследования.

### ***2.2.2 Методика выполнения трансбронхиальной щипцевой биопсии легкого и трансбронхиальной криобиопсии легкого одновременно***

Перед началом манипуляции определялась зона наибольших изменений по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки.

Исследование выполнялось под наркозом с искусственной вентиляцией легких. Видеобронхоскоп (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 (расположение инструментов показано на рисунке 9).



1 – расположение эндоскопа, интубационной трубки и криозонда во время выполнения трансбронхиальной криобиопсии; 2 – рентгеноскопическая картина криозонда, введенного в целевую область – шестой сегмент правого легкого.

Рисунок 9 – Расположение инструментов и рентгенологическая картина при ТБКЛ

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.

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 (производства ERBE, Германия). Под контролем рентгеноскопии криозонд устанавливался в сегменты из которых была выполнена ТББЛ, отступая 1 см от плевры, пример представлен на рисунке 10.

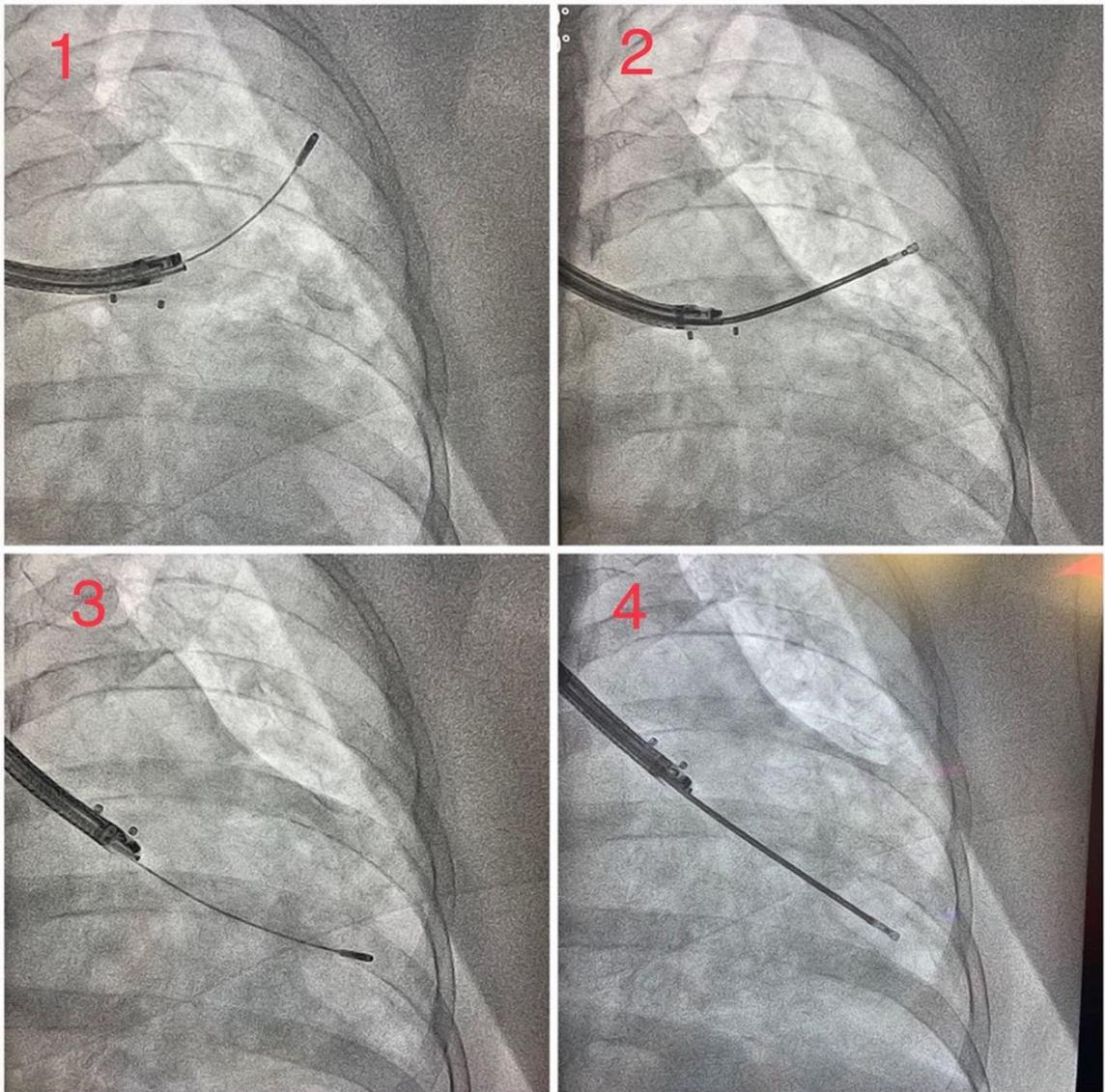
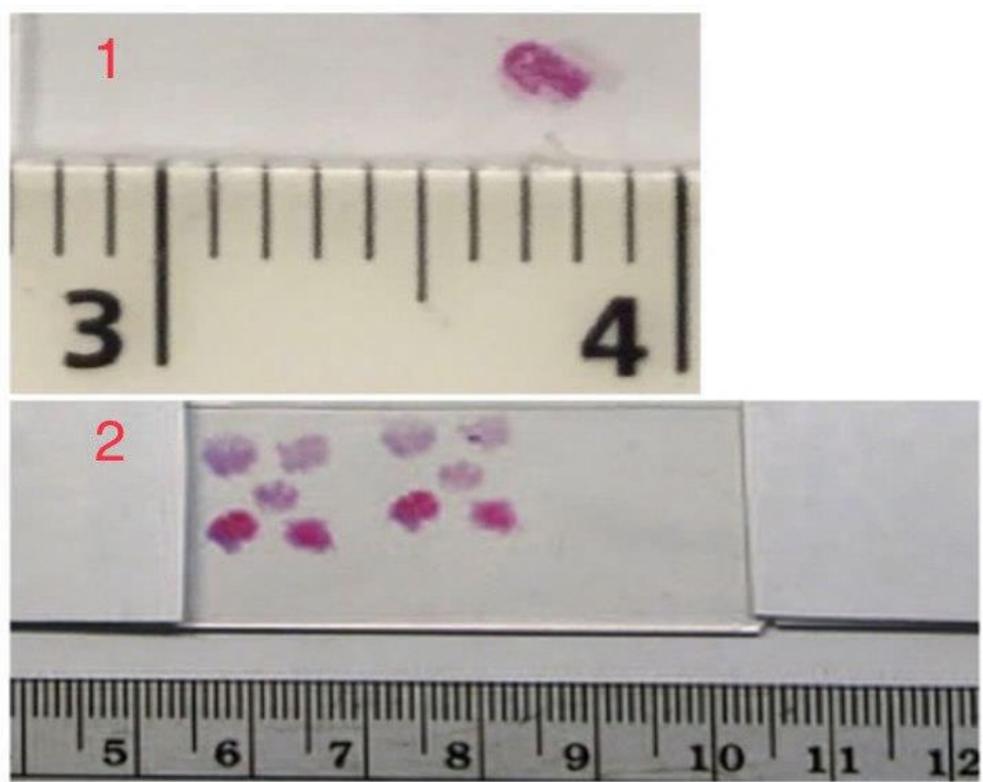


Рисунок 10 – ТБКЛ и ТББЛ, выполненные из идентичных сегментов легких

Затем выполнялась подача углекислого газа через криозонд (заморозка), вследствие чего происходила криoadгезия участка легкого. Для проведения криoadгезии 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 и производилась контрольная бронхоскопия с целью мониторинга кровотечения. После завершения всех этапов биопсии, осуществлялась контрольная рентгеноскопия для исключения пневмоторакса. Полученный материал щипцевые и криобиоптаты направлялись на гистологическое, бактериологическое и молекулярно-генетическое исследования.

Количество биоптатов варьировалось от 5 до 6, один биоптат помещался в физиологический раствор, остальные в 10% формалин. Сравнение стекл-блоков, подготовленных после ТББЛ и ТБКЛ, представлены на рисунке 11.



1 – размер препарата на стекле-блоке после ТББЛ; 2 – размер препарата на стекле-блоке после ТБКЛ.

Рисунок 11 – Сравнение стекл-блоков, подготовленных после ТББЛ и ТБКЛ

### ***2.2.3 Методика видеоторакоскопической биопсии***

Видеоторакоскопическая хирургическая биопсия легкого и лимфоузлов средостения выполнялась в условиях эндотрахеального наркоза с отдельной интубацией бронхов. Больной укладывался на бок. В большинстве случаев доступ представлял собой единый послойный разрез до 3 см в 5 межреберье между передней и средней подмышечной линией, в который устанавливался торакопорт. После установки торакопорта в плевральную полость вводилась камера и производилась ревизия плевральной полости, определялся наиболее измененный участок легкого и оценивалось наличие увеличенных лимфоузлов. После ревизии выполнялась краевая резекция определенного участка легкого при помощи одного-двух ходов сшивающего аппарата Echelon Flex (Johnson & Johnson, США). При наличии увеличенных или патологически измененных лимфатических узлов по рентгенологическим данным, а также по данным визуального осмотра, выполнялась их эксцизионная биопсия. После выполнения биопсии проводился контроль аэро- и гемостаза, а также контроль инородных тел. Дренаж устанавливался в плевральную полость через торакопорт, рана послойно ушивалась. Препарат легкого и лимфоузлов направлялся на гистологическое, молекулярно-генетическое и бактериологическое исследования.

### ***2.2.4 Методика выполнения трансбронхиальной криобиопсии на препарате легкого***

ТБКЛ, проведенная в методологической части исследования, соответствовала проведению ТБКЛ у пациента Гибкий бронхоскоп вводился в бронхиальное дерево и его дистальный конец устанавливался в сегментарном или субсегментарном бронхе.

Через инструментальный канал гибкого бронхоскопа вводился криозонд в дистальном направлении до ощущения сопротивления, затем криозонд подтягивался проксимальнее на 1,0 см и осуществлялась криоадгезия. Бронхоскоп с криозондом и биоптатом на его кончике извлекался из препарата единым блоком. Полученные биоптаты легкого направлялись на гистологическое, молекулярно-генетическое и бактериологическое исследования. Полученные результаты сравнивались с гистологическим, молекулярно-генетическим и бактериологическим исследованием операционного материала. 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.

Выполнение трансбронхиальной криобиопсии на препарате легкого представлено на рисунке 12.

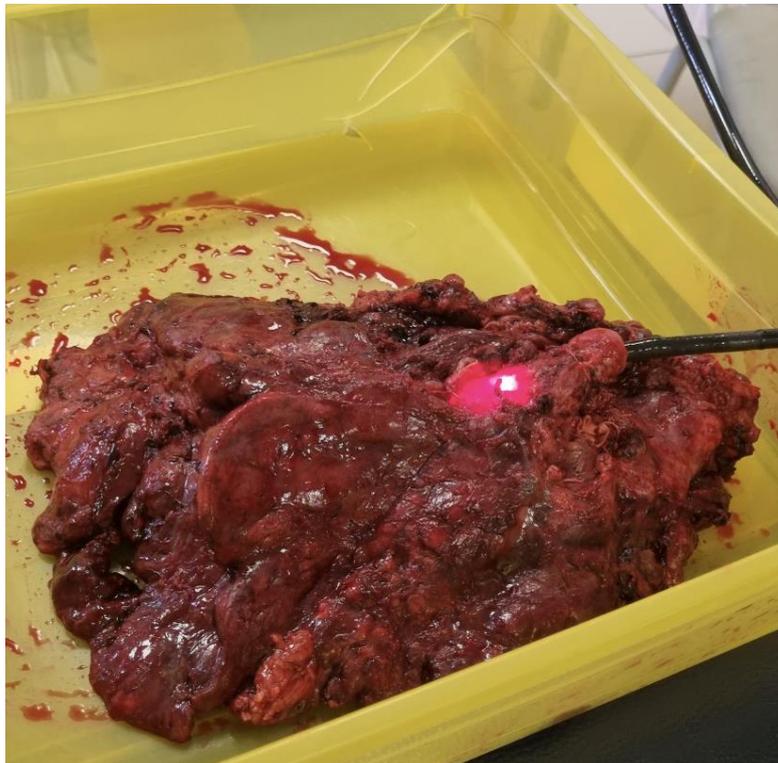


Рисунок 12 – ТБКЛ на препарате легкого

### ***2.2.5 Оценка эффективности трансбронхиальной криобиопсии легкого***

Эффективность методов ТБКЛ и ТББЛ оценивалась по количеству верифицированных случаев каждым из методов. Диагноз туберкулез считался верифицированным на основании выявления ДНК-МБТК, или выделения МБТ методом посева. Диагноз микобактериоз считался верифицированным на основании выделения нетуберкулезных микобактерий методом посева. Остальные диагнозы считались верифицированными на основании выявления характерных гистологических паттернов, отрицательного ДНК-микобактерий туберкулезного комплекса и посева, а также решения мультидисциплинарного консилиума.

Чувствительность и специфичность методов инвазивной диагностики рассчитывались согласно приведенным ниже формулам:

$$\text{Чувствительность} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100\% , \quad (2)$$

$$\text{Специфичность} = \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП}) \times 100\% , \quad (3)$$

### ***2.2.6 Оценка профиля безопасности трансбронхиальной криобиопсии легкого и трансбронхиальной щипцевой биопсии легкого***

Безопасность исследований оценивалась по количеству полученных осложнений каждым из методов. Регистрация осложнений проводилась в соответствии с классификацией ТМ&М [100]. Пример классификации представлен в таблице 3.

Таблица 3 – Классификация ТМ&amp;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

### ***2.2.7 Статистическая обработка материала***

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  $\chi^2$  с поправкой Йейтса.

Проверка характера распределения осуществлялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Различия считались достоверными при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

Сравнение диагностической эффективности ТББЛ и ТБКЛ проводилось с помощью одномерного анализа. Тип трансбронхиальной биопсии как независимый предиктор диагностического результата оценивался с помощью логистической регрессии, скорректированной с учетом полученных диагнозов, которые различались между группами.

### Глава 3

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Результаты методологической части исследования

Биоптаты, полученные при заморозке на 4 секунды зондом 1,9 мм и на 3 секунды зондом 2,4 мм оказались сходными по объему (0,386 см<sup>3</sup> для зонда 1,9 мм и 0,346 см<sup>3</sup> для зона 2,4 мм), данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Объем криобиоптатов в зависимости от времени заморозки

Ех vivo (n=48)	Размер криозонда															
	зонд 1,9 мм							зонд 2,4 мм								
Время заморозки, с	3	4	5	6	7	8	9	10	3	4	5	6	7	8	9	10
Средний объем криобиоптага см <sup>3</sup>	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

Увеличение объема криобиоптата между 4 и 5 секундами заморозки для зонда 1,9 мм составило 0,223 см<sup>3</sup> (57%), увеличение объема между

3 и 4 секундами заморозки для зонда 2,4 мм составило 0,162 см<sup>3</sup> (46,8%), что косвенно свидетельствует о повышении рисков кровотечения, при чрезмерно большой области криoadгезии. Размер биоптатов при щипцевой биопсии обычно не превышает 0,05-0,1 см<sup>3</sup> – в 3-5 раз меньше получаемых криобиоптатов. По данным литературы рекомендованным временем криoadгезии является промежуток от 3 до 6 секунд, однако авторы отмечают четкую корреляцию увеличения количества осложнений с увеличением времени криoadгезии. Кроме того, при диссеминированных заболеваниях легких, рекомендуется выполнять криобиопсию из разных сегментов, что статистически достоверно повышает информативность исследования [119]. Таким образом оптимальным временем заморозки, на основании полученного объема криобиоптата, для тонкого зонда является 4 секунды, для более широкого 3 секунды.

### **3.2 Эффективность метода трансбронхиальной криобиопсии легкого**

Диагноз у пациентов с диссеминированными заболеваниями легких методом ТБКЛ был верифицирован у 82 из 95 пациентов (86,3%), методом ТББЛ – у 49 из 95 пациентов (51,6%). При статистическом анализе диагностическая значимость ТБКЛ оказалась достоверно выше ТББЛ ( $p < 0,01$ ). Распределение по верифицированным диагнозам, в зависимости от метода инвазивной диагностики показано в таблице 5.

Из таблицы 5 видно, что в случае применения метода ТБКЛ получено 10 различных нозологических форм ДЗЛ, при применении метода ТББЛ только 6. Гиперчувствительный пневмонит, криптогенная организуемая пневмония, васкулит, пневмокониоз были установлены на основании анализа криобиоптатов, щипцевая биопсия в этих случаях оказалась не информативной. Также эффективность ТБКЛ оказалась достоверно выше у пациентов с саркоидозом и неспецифической интерстициальной пневмонией.

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

Диагноз	ТБКЛ, n=95	ТББЛ, n=95	Значение p
Саркоидоз	50 (52,6%)	39 (41,05%)	<0,05
Туберкулез	6 (6,3%)	3 (3,15%)	>0,05
Микобактериоз	6 (6,3%)	3 (3,15%)	>0,05
Рак	4 (4,2%)	2 (2,1%)	>0,05
НИП	7 (7,36%)	1 (1,05%)	<0,05
ГП	3 (3,15%)	0	–
КОП	1 (1,05%)	0	–
Васкулит	1 (1,05%)	0	–
Бронхиолит	2 (2,1%)	1 (1,05%)	>0,05
Пневмокониоз	2 (2,1%)	–	–
Всего верифицировано	82/95 (86,3%)	49/95 (51,6%)	<0,05
Примечание – НИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; ГП – гиперсенситивный пневмонит; КОП – криптогенная организуемая пневмония.			

Эффективность метода ТБКЛ не зависела от варианта распространения очагов диссеминации, данные представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Уровень верификации ТБКЛ, в зависимости от распространения очагов диссеминации

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

При случайном распространении диагноз удалось установить у 34 из 41 пациента (83%), при центрлобулярном распространении диагноз удалось установить у 16 из 19 пациента (84,2%), при перилимфатическом распространении диагноз удалось установить у 30 из 35 пациента (85,7%).

При тотальной двусторонней диссеминации количество верифицированных диагнозов оказалась выше, чем при ограниченной односторонней и ограниченной двусторонней вариантах диссеминаций (91%, против 75% и 74% соответственно). Данные представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Уровень верификации ТБКЛ, в зависимости от локализации диссеминации

n=95	Ограниченная односторонняя n=8	Центролобулярное распространение, n=19	Перилимфатическое распространение, n=68
Верификация	6/8, 75%	14/19, 74%	62/68, 91%
Значение p	p>0,05		p<0,05

Высокий общий уровень верификации диагноза методом ТБКЛ, в сравнении с ТББЛ, большее количество выявленных нозологических форм, позволяет говорить о высокой эффективности метода в диагностике диссеминированных заболеваний легких. Вариант распространения диссеминации не влияет на эффективность ТБКЛ.

### ***3.2.1 Эффективность комбинации методов трансbronхиальной криобиопсии легкого и трансbronхиальной щипцевой биопсии легкого***

В основной группе исследования на основании двух инвазивных методов (ТБКЛ и ТББЛ), 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 в этих группах выявлено не было ( $p=0,99$ ). Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Комбинация ТБКЛ и ТББЛ в сравнении с ТБКЛ

n=95	ТБКЛ+ТББЛ	ТБКЛ	Значение p
Эффективность	82/95 86,3 (%)	84/95 88,4 (%)	p=0,99

Отсутствие статистически достоверных различий между группами позволяет сделать вывод об отсутствии необходимости комбинировать эти методики с целью повышения эффективности диагностики ДЗЛ.

### **3.3 Анализ профиля безопасности трансбронхиальной криобиопсии легкого и трансбронхиальной щипцевой биопсии легкого**

Безопасность инвазивных методов оценивалась на основании подсчета осложнений в основной группе исследования (n=95), где была выполнена ТБКЛ и ТББЛ одномоментно и в группе сравнения (n=60), где была выполнена только ТББЛ.

Всего осложнения в первой группе зарегистрированы у 11 (11,6%) из 95 пациентов, в группе сравнения – у 6 (10%) из 60. Осложнения и их градация в соответствии с классификацией ТМ&М представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Осложнения ТБКЛ+ТББЛ в основной группе и ТББЛ в группе сравнения

Осложнение		ТБКЛ+ ТББЛ	ТББЛ	Градация ТМ&М	р
Пневмоторакс	всего	7 (7,3%)	4 (6,6%)	–	p>0,05
	дренирование	4/7 (57%)	2 (50%)	Ша	p>0,05
	без дренирования	3/7 (43%)	2 (50%)	П	
Легочное кровотечение		4 (4,3%)	2 (3,4%)	I	p>0,05
Всего		11 (11,6%)	6 (10%)	–	p>0,05

Статистически достоверной разницы по количеству осложнений в зависимости от метода инвазивной диагностики выявлено не было ( $p>0,05$ ). Легочных кровотечений, потребовавших продленной ИВЛ, переливания крови или других дополнительных методов лечения не было в обеих группах, все легочные кровотечения были купированы во время проведения эндоскопических операций и были отнесены в классификации к малым осложнениям. В группе ТБКЛ+ТББЛ осложнения Ша составили 3,1%. В группе ТББЛ осложнения Ша составили 3,3%. Все осложнения Ша были представлены пневмотораксом, потребовавшим дренирования плевральной полости. Осложнений Шб и выше не было зарегистрировано в обеих группах.

Количество осложнений при выполнении ТБКЛ в сравнении с ТББЛ оказалось одинаковым, осложнений приведших к продленной ИВЛ, инвалидизации или продленной госпитализации не было зафиксировано в обеих группах.

### 3.4 Диагностика туберкулеза и микобактериоза легких методом трансбронхиальной криобиопсии легкого

В методологической части исследования полученные криобиоптаты от всех препаратов легкого направлялись на посев на жидкую питательную среду, на определение ДНК-микобактерий туберкулезного комплекса методом полимеразной цепной реакции, на гистологический анализ. Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Результат исследования криобиоптатов препаратов легкого

n=3		Препарат 1	Препарат 2	Препарат 3
<b>Посев на жидкую питательную среду, выделены КУМ (+/-)</b>	криобиоптат	+	+	–
	препарат	+	+	+
<b>Гистологическое исследование (окраска по Циль-Нильсену на КУМ +/-) см. вопрос после таблицы</b>	криобиоптат	+	+	+
	препарат	+	–	+

Продолжение таблицы 10

n=3		Препарат 1	Препарат 2	Препарат 3
<b>Выделение ДНК микобактерий</b>	криобиоптат	+	+	+

<b>туберкулезного комплекса методом ПЦР-РТ (+/-)</b>	препарат	+	+	+
--	----------	---	---	---

В одном случае из трех, микобактерии туберкулеза не были выделены из криобиоптатов методом посева на жидкую питательную среду и в еще одном случае не были обнаружены кислотоустойчивые микобактерии при окраске по Циль-Нильсену. ДНК-туберкулезного комплекса были выделены во всех случаях.

Всего в основной группе исследования верифицированы микобактериальные поражения легких у 12 из 95 пациентов (12,6%), из которых в 6 случаях методом посева на жидкую питательную среды установлен диагноз микобактериоз, в 6 случаях установлен диагноз туберкулез. Туберкулез установлен на основании выделения ДНК-микобактерий туберкулезного комплекса в 4 случаях, на основании выделения микобактерий туберкулеза методом посева на жидкие питательные среды в 2 случаях, данные представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Диагностика микобактериальных заболеваний легких методом ТБКЛ

<b>Всего микобактериальных заболеваний 12 (12,6%)</b>	<b>Методом посева на жидкую питательную среду</b>	<b>Методом выделения ДНК микобактерий туберкулезного комплекса</b>
Микобактериоз, n=6	6	–
Туберкулез, n=6	2	4

Из проведенной методологической части исследования и анализа данных выполнения ТБКЛ в основной группе следует, что трансбронхиальная криобиопсия может быть использована как способ получения биологического материала для этиологической диагностики микобактериальных заболеваний

легких методом посева криобиоптата на жидкую питательную среду и выделения ДНК-туберкулезного комплекса 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 грозные заболевания, как туберкулёз и идиопатический легочный фиброз, что приводит к необходимости применения методов инвазивной верификации [2, 5, 27].

Существующие методы диагностики ДЗЛ несут в себе определенные недостатки: высокий уровень осложнений у хирургической биопсии легких [52]; низкая эффективность бронхоальвеолярного лаважа, при практически полном отсутствии осложнений [84]; низкий уровень верификации в диагностике интерстициальных заболеваниях легких у трансбронхиальной щипцевой биопсии [107]. Недостатки используемых методов диагностики привели к необходимости разработки и внедрения нового метода – трансбронхиальной криобиопсии легких, который нашел свое место в ряду инвазивной диагностики ДЗЛ [110].

По данным литературы трансбронхиальная криобиопсия эффективна в диагностике любых неинфекционных форм ДЗЛ и является относительно безопасным методом [111]. Кроме того, ТБКЛ рекомендована как метод выбора для диагностики ИЛФ и ИЗЛ, «вытесняя» с этих позиций хирургическую биопсию легких [60].

Тем не менее, рядом авторов, описаны осложнения – легочные кровотечения, менее 1% из которых относят к массивным и пневмоторакс, частота которого достигает 10% [64]. Так же исследователи отмечают, что количество осложнений снижается, при применении методики в экспертных центрах, где занимаются диагностикой ДЗЛ на постоянной основе [60, 111].

В проведенном исследовании продемонстрирована высокая информативность применения ТБКЛ в диагностике различных ДЗЛ, и показана возможность использования трансбронхиальной криобиопсии легких для

диагностики туберкулеза и микобактериоза, продемонстрирован низкий уровень осложнений, не отличающийся от ТББЛ.

Основой безопасности и меньшего количества осложнений в сравнении с литературными данными, при выполнении трансбронхиальной криобиопсии, вероятнее всего, была достигнута благодаря использованию рентген-контроля во время манипуляции. Следует обратить внимание на принятое за стандарт время криоадгезии, не превышающее 3 сек для зонда 2,4 мм и 4 сек для зонда 1,9 мм. Хотя стандартизованных данных по количеству секунд заморозки в настоящее время не опубликовано, имеются четкие рекомендации не использовать более, чем 6 секунд заморозки для любого из криозондов [111], что было применено в данной работе.

Информативность ТБКЛ составила 86%, что коррелирует с данными литературы, где этот показатель находится в пределах от 80 до 90% [51, 79, 116, 124]. Кроме того, в проведенном 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

БАЛ	– бронхоальвеолярный лаваж
БАР	– бронхоальвеолярный рак
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	– всемирная организация здравоохранения
ВТС	– видеоторакоскопия
ДЗЛ	– диссеминированные заболевания легких
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИЗЛ	– интерстициальные заболевания легких
ИЛФ	– идиопатический легочный фиброз
ЛАПС	– лимфаденопатия средостения
МБТ	– микобактерии туберкулёза
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
НТМ	– нетуберкулезные микобактерии
ТББЛ	– трансбронхиальная щипцевая биопсия легкого
ТБКЛ	– трансбронхиальная криобиопсия легкого
ХБЛ	– хирургическая биопсия легкого

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аверьянов, А.В. Редкие заболевания легких. Диагностика и лечение / А.В. Аверьянов, В.Н. Лесняк, Е.А. Коган. – Москва: МИА, 2016. – С. 12-13.
2. Диссеминированный туберкулез легких в терапевтической практике / Н.В. Козлова, В.Ю. Журавлев, И.В. Голубева [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2009. – Т. 26, № 6. – С. 22-26.
3. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких / А.В. Иваничкина, В.А. Штанзе, А.В. Ануфриев, А.И. Дужий // Новое слово в науке и практике: гипотезы и апробация результатов исследований. – 2015. – № 20. – С. 35-38.
4. Здравоохранение в России. 2019 : статистический сборник / Росстат. – Москва, 2019. – 170 с.
5. Илькович, М.М. Интерстициальные и орфанные заболевания легких / М.М. Илькович. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 14-27.
6. Илькович, М.М. Противоречия в представлениях об интерстициальных заболеваниях легких / М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, Ю.М. Илькович // Доктор.Ру. – 2013. – Т. 86, № 8. – С. 41-45.
7. Инвазивная диагностика при синдромах внутригрудной лимфаденопатии и диссеминации / А.В. Потанин, И.Ю. Визель, В.П. Потанин, А.А. Визель // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – № 3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/invazivnaya-diagnostika-pri-sindromah-vnutrigrudnoy-limfadenopatii-i-disseminatsii> (дата обращения: 15.02.2024).
8. Интерстициальные изменения в легких: поиск причин (клиническое наблюдение) / Е.Б. Владимирова, Е.И. Шмелев, И.Э. Степанян [и др.] // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 4. – С. 490-495.
9. Криотехнологии в эндоскопической диагностике и лечении заболеваний дыхательных путей. Что нужно, чтобы начать? / О.В. Данилевская, А.В. Аверьянов, А.Л. Черняев, М.В. Самсонова // Эндоскопическая хирургия.

- 2021. – Т. 27, № 6. – С. 23-29. – <https://doi.org/10.17116/endoskop20212706123>.
10. Микобактериозы легких: сложности диагностики и лечения (обзор литературы) / А.И. Анисимова М.В. Павлова, Л.И. Арчакова [и др.] // Медицинский альянс. – 2020. – № 1. – С. 25-31. – doi: 10.36422/23076348-2020-8-1-25-31.
  11. Нетуберкулезный микобактериоз легких-возможности диагностики в практике пульмонолога / Е.Б. Владимирова, Е.И. Шмелев, А.С. Зайцева [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 11. – С. 31-36.
  12. Особенности рентгенологической характеристики клинических форм туберкулеза / Е.А. Сметанина, А.Г. Сметанин, В.А. Стаханов, В.В. Роменский // Российский медицинский журнал. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 198-202.
  13. Прижизненная конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике диссеминированных заболеваний легких (обзор литературы и собственные данные) / И.С. Маменко, И.В. Васильев, И.А. Табанакова [и др.] // Медицинский альянс. – 2018. – № 2. – С. 61-68.
  14. Роль торакальной хирургии в лечении туберкулеза легких (обзор литературы и собственные наблюдения) / П.К. Яблонский, Е.Г. Соколов, А.О. Аветисян, И.В. Васильев // Медицинский альянс. – 2014. – № 3. – С. 4-10.
  15. Самсонова, М.В. Трансбронхиальная криобиопсия легкого / М.В. Самсонова, А.Л. Черняев // Практическая пульмонология. – 2018. – № 1. – С. 69-72.
  16. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 6. – С. 806-833.
  17. Соловьева, И.П. Классификация туберкулеза и типовые признаки его основных клинико-анатомических форм / И.П. Соловьева // Пульмонология. – 1993. – № 3. – С. 86-92.
  18. Соловьева, И.П. Клиническая классификация туберкулеза в оценке распространенности кавернозных форм заболевания / И.П. Соловьева,

- Я.В. Лазарева, Ю.С. Березовский // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 88-94.
19. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией в странах мира и в Российской Федерации / И.А. Васильева, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 8-18. – <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-8-18>.
  20. Хирургическая диагностика интерстициальных заболеваний легких / А.Л. Акопов, А.С. Агишев, Д.В. Дзадзуа [и др.] // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 1. – С. 75-80.
  21. Челнокова, О.Г. Врожденный туберкулез. Медицинская проблема и клинический пример её благоприятного разрешения / О.Г. Челнокова, Е.О. Соловьев // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – Т. 55, № 1-1. – С. 167-170.
  22. Чучалин, А.Г. Пульмонология : национальное руководство / А.Г. Чучалин. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 960 с. – ISBN 978-5-9704-1076-9.
  23. Эргешов, А.Э. Туберкулез в Российской Федерации: ситуация, проблемы и перспективы / А.Э. Эргешов // Вестник РАМН. – 2018. – Т. 73, № 5. – С. 330-337. – doi: 10.15690/vramn1023.
  24. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis / T.E. King Jr., W.Z. Bradford, S. Castro-Bernardini [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 370, № 22. – P. 2083-2092.
  25. A Single US Center Experience of Transbronchial Lung Cryobiopsy for Diagnosing Interstitial Lung Disease With a 2-Scope Technique / T. Sriprasart, A. Aragaki, R. Baughman [et al.] / J. Bronchol. Interv. Pulmonol. – 2017. – Vol. 24, № 2. – P. 131-135.
  26. Age, Gene/Environment Susceptibility–Reykjavik study: multidisciplinary applied phenomics / T.B. Harris, L.J. Launer, G. Eiriksdottir [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2007. – Vol. 165. – P. 1076-1087.
  27. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial

- Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001 / American Thoracic Society; European Respiratory Society [erratum appears in Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166, № 3. – P. 426] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 165, № 2. – P. 277-304. – doi: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
28. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease / K.C. Meyer, G. Raghu, R.P. Baughman [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 185, № 9. – P. 1004-1014. – doi: 10.1164/rccm.201202-0320ST.
29. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias / W.D. Travis, U. Costabel, D.M. Hansell [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 188, № 6. – P. 733-748. – doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
30. An official atS/IdSa statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases / D.E. Griffith, T. Aksamit, B.A. Brown-Elliott [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175. – P. 367-416.
31. Andersen, H.A. Transbronchoscopic lung biopsy in diffuse pulmonary disease / H.A. Andersen, R. Fontana, E. Harrison // Chest. – 1965. – Vol. 48. – P. 187-192.
32. Arkema, E.V. Epidemiology of Sarcoidosis: Current Findings and Future Directions / E.V. Arkema, Y.C. Cozier // Ther. Adv. Chronic Dis. – 2018. – Vol. 9. – P. 227-240. – doi: 10.1177/2040622318790197.
33. Association between interstitial lung abnormalities and all-cause mortality / R.K. Putman, H. Hatabu, T. Araki [et al.] // JAMA. – 2016. – Vol. 315. – P. 672-681.
34. Besnier, E.H. Lupus Pernio de La Face; Synovites Fongueuses (Scrofulo-Tuberculeuses) Symétriques Des Extrémités Supérieures / E.H. Besnier // Ann. Derm. Syph. – 1889. – Vol. 10. – P. 333-336.

35. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE / I.A. Du Rand, J. Blaikley, R. Booton [et al.] // *Thorax*. – 2013. – Vol. 68, Suppl. 1. – P. i1-i44. – doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203618.
36. Bronchoalveolar Lavage (BAL) for research; obtaining adequate sample yield / A.M. Collins, J. Rylance, D.G. Wootton [et al.] // *J. Vis. Exp.* – 2014. – Vol. 85. – P. 2-7.
37. Bronchoalveolar lavage: role in the evaluation of pulmonary interstitial disease / S.P. Hogeia, E. Tudorache, C. Pescaru [et al.] // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2020. – Vol. 14, № 11. – P. 1117-1130. – doi: 10.1080/17476348.2020.1806063.
38. Bronchoscopic lung cryobiopsy: an Indian Association for Bronchology position statement / S. Dhooria, R. Agarwal, I.S. Sehgal [et al.] // *Lung India*. – 2019. – Vol. 36. – P. 48-59. – doi: 10.4103/lungindia.lungindia\_75\_18.
39. Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis / S. Tomassetti, A.U. Wells, U. Costabel [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 193, № 7. – P. 745-745.
40. Chinese expert consensus on the standardized procedure and technique of transbronchial cryobiopsy / S. Guo, Q. Li, J. Jiang [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2019. – Vol. 11. – P. 4909-4917. – doi:10.21037/jtd.2019.12.36.
41. Cigarette smoking is associated with subclinical parenchymal lung disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)-lung study / D.J. Lederer, P.L. Enright, S.M. Kawut [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180. – P. 407-414.
42. Clinical Phenotypes in Sarcoidosis / C.A.C. Pereira, M.C. Dornfeld, R. Baughman, M.A. Judson // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2014. – Vol. 20. – P. 496-502. – doi: 10.1097/MCP.0000000000000077.
43. Comparison of Transbronchial and Cryobiopsies in Evaluation of Diffuse Parenchymal Lung Disease / A. Ramaswamy, R. Homer, J. Killam [et al.] // *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* – 2016. – Vol. 23. – P. 14-21.

44. Constantino, K. Interstitial Lung Disease: A Focused Review for the Emergency Clinician / K. Constantino, M. Gottlieb, B. Long // *J. Emerg. Med.* – 2023. – Vol. 64, № 2. – P. 156-166. – doi: 10.1016/j.jemermed.2022.10.015.
45. Cryobiopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease: yield and cost-effectiveness analysis / F. Hernandez-Gonzalez, C.M. Lucena, J. Ramirez [et al.] // *Archivos de Bronconeumologia.* – 2015. – Vol. 51, № 6. – P. 261-267.
46. Cryobiopsy versus Open Lung biopsy in the Diagnosis of Interstitial lung disease alliance (COLDICE) Investigators. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study / L.K. Troy, C. Grainge, T.J. Corte [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 2. – P. 171-181. – doi: 10.1016/S2213-2600(19)30342-X.
47. Dawber, T.R. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study / T.R. Dawber, G.F. Meadors, F.E. Moore Jr. // *Am. J. Public. Health Nations Health.* – 1951. – Vol. 41. – P. 279-281.
48. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline / G. Raghu, M. Remy-Jardin, J.L. Myers [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 198. – P. e44-e68. – doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
49. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *The Lancet* / D.A. Lynch, N. Sverzellati, W.D. Travis [et al.] // *Respiratory Med.* – 2018. – Vol. 6, № 2. – P. 138-153.
50. Diagnostic standards and classification of tuberculosis / J.R. Bass Jr., L.S. Farer, P.C. Hopewell [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1990. – Vol. 142. – P. 725-735.
51. Diagnostic Yield and Complications of Transbronchial Lung Cryobiopsy for Interstitial Lung Disease. A Systematic Review and Metaanalysis / K.A. Johannson, V.S. Marcoux, P.E. Ronksley, C.J. Ryerson // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2016. – Vol. 13, № 10. – P. 1828-1838.
52. Diagnostic yield and postoperative mortality associated with surgical lung biopsy for evaluation of interstitial lung diseases: A systematic review and meta-analysis /

- Q. Han, Q. Luo, J.X. Xie [et al.] // *J. Thoracic. Cardiovasc. Surg.* – 2015. – Vol. 149, № 5. – P. 1394-1401.e1391.
53. Diagnostic yield and risk/benefit analysis of trans- bronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a large cohort of 699 patients / C. Ravaglia, A.U. Wells, S. Tomassetti [et al.] // *BMC pulmonary medicine.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 16.
54. Diagnostic Yield and Safety of Cryoprobe Transbronchial Lung Biopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis / S. Dhooria, I.S. Sehgal, A.N. Aggarwal [et al.] // *Respiratory care.* – 2016. – Vol. 61, № 5. – P. 700-712.
55. Diagnostic yield and safety of transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy in interstitial lung diseases: a systematic review and meta-analysis / I. Rodrigues, R. Estêvão Gomes, L.M. Coutinho [et al.] // *Eur. Respir. Rev.* – 2022. – Vol. 31, № 166. – P. 210280. – doi: 10.1183/16000617.0280-2021.
56. Diekemper, R.L. Development of the Documentation and Appraisal Review Tool for systematic reviews / R.L. Diekemper, L.R. Merz // *World J. Meta-Anal.* – 2015. – Vol. 3. – P. 142-150.
57. Drent, M. Bronchoalveolar lavage / M. Drent, J.A. Jacobs, S.S. Wagenaar // *Eur. Respir. Mon.* – 2000. – Vol. 14. – P. 63-78.
58. Early interstitial lung disease in familial pulmonary fibrosis / I.O. Rosas, P. Ren, N.A. Avila [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 176. – P. 698-705.
59. Epidemiology of Sarcoidosis in Japan / T. Morimoto, A. Azuma, S. Abe [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 372-379. – doi: 10.1183/09031936.00075307.
60. European Respiratory Society guidelines on transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung diseases / D.A. Korevaar, S. Colella, M. Fally [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2022. – Vol. 60, № 5. – P. 2200425. – doi: 10.1183/13993003.00425-2022.

61. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging / D.M. Hansell, A.A. Bankier, H. MacMahon [et al.] // *Radiology*. – 2008. – Vol. 246, № 3. – P. 697-722. – doi: 10.1148/radiol.2462070712.
62. Global Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: A Review / D.R. Prevots, J.E. Marshall, D. Wagner, K. Morimoto // *Clin. Chest Med.* – 2023. – Vol. 44, № 4. – P. 675-721. – doi: 10.1016/j.ccm.2023.08.012.
63. Griese, M. Etiologic Classification of Diffuse Parenchymal (Interstitial) Lung Diseases / M. Griese // *J. Clin. Med.* – 2022. – Vol. 11, № 6. – P. 1747. – doi: 10.3390/jcm11061747.
64. High Complication Rate after Introduction of Transbronchial Cryobiopsy into Clinical Practice at an Academic Medical Center / D.M. DiBardino, A.R. Haas, A.R. Lanfranco [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2017. – Vol. 14, № 6. – P. 851-857.
65. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia [see comment] // J.P. Utz, J.H. Ryu, W.W. Douglas [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2001. – Vol. 17, № 2. – P. 175-179.
66. Histological diagnosis of interstitial lung diseases by cryo-transbronchial biopsy / O. Fruchter, L. Fridel, B.A. El Raouf [et al.] // *Respirology*. – 2014. – Vol. 19, № 5. – P. 683-688.
67. Hunninghake, G. Statement on Sarcoidosis / G. Hunninghake, U. Costabel // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160. – P. 20. – doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d02.x.
68. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline / G. Raghu, M. Remy-Jardin, L. Richeldi [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2022. – Vol. 205, № 9. – P. e18-e47. – doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
69. In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States – 2000 to 2011 / J.P. Hutchinson, A.W. Fogarty, T.M. McKeever, R.B. Hubbard // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 193, № 10. – P. 1161-1167.

70. Interstitial lung abnormalities and reduced exercise capacity / T.J. Doyle, G.R. Washko, I.E. Fernandez [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 185. – P. 756-762.
71. Interstitial lung disease / K.M. Antoniou, G.A. Margaritopoulos, S. Tomassetti [et al.] // *Eur. Respir. Rev.* – 2014. – Vol. 23, № 131. – P. 40-54. – doi: 10.1183/09059180.00009113.
72. Interstitial lung diseases in a lung cancer screening trial / N. Sverzellati, L. Guerci, G. Randi [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38. – P. 392-400.
73. Kim, J. Micronodular lung disease on high-resolution CT: patterns and differential diagnosis / J. Kim, B. Dabiri, M.M. Hammer // *Clin. Radiol.* – 2021. – Vol. 76, № 6. – P. 399-406. – doi: 10.1016/j.crad.2020.12.025.
74. Kirkil, G. Predictors of Mortality in Pulmonary Sarcoidosis / G. Kirkil, E.E. Lower, R.P. Baughman // *Chest.* – 2018. – Vol. 153. – P. 105-111. – doi: 10.1016/j.chest.2017.07.008.
75. Knudsen, L. The micromechanics of lung alveoli: structure and function of surfactant and tissue components / L. Knudsen, M. Ochs // *Histochem. Cell. Biol.* – 2018. – Vol. 150, № 6. – P. 661-676. – doi: 10.1007/s00418-018-1747-9.
76. Learning curve for transbronchial lung cryobiopsy in diffuse lung disease / L.M. Almeida, B. Lima, P.C. Mota [et al.] // *Revista portuguesa de pneumologia.* – 2017. – doi: 10.1016/j.rppnen.2017.09.005. – Online ahead of print.
77. Leoncini, B. Transbronchial lung biopsy / B. Leoncini, R. Palatresi // *Chest.* – 1968. – Vol. 53. – P. 736.
78. Leung, A.N. Pulmonary tuberculosis: the essentials / A.N. Leung // *Radiology.* – 1999. – Vol. 210, № 2. – P. 307-322. – doi: 10.1148/radiology.210.2.r99ja34307.
79. Lung cryobiopsies: a paradigm shift in diagnostic bronchoscopy? / V. Poletti, G.L. Casoni, C. Gurioli [et al.] // *Respirology.* – 2014. – Vol. 19. – P. 645-654. – doi:10.1111/resp.12309.

80. Lung morphology in the elderly: comparative CT study of subjects over 75 years old versus those under 55 years old / S.J. Copley, A.U. Wells, K.E. Hawtin [et al.] // *Radiology*. – 2009. – Vol. 251. – P. 566-573.
81. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities / G.R. Washko, G.M. Hunninghake, I.E. Fernandez [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 897-906.
82. Making the GRADE: CHEST Updates Its Methodology / R.L. Diekemper, S. Patel, S.A. Mette [et al.] // *Chest*. – 2018. – Vol. 153, № 3. – P. 756-759.
83. Methodologies for the development of CHEST guidelines and expert panel reports / S.Z. Lewis, R. Diekemper, J. Ornelas, K.R. Casey // *Chest*. – 2014. – Vol. 146, № 1. – P. 182-192.
84. Meyer, K.C. Bronchoalveolar lavage for the evaluation of interstitial lung disease: is it clinically useful? / K.C. Meyer, G. Raghu // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38, № 4. – P. 761-769. – doi: 10.1183/09031936.00069509.
85. MUC5B promoter polymorphism and interstitial lung abnormalities / G.M. Hunninghake, H. Hatabu, Y. Okajima [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 2192-2200.
86. Palange, P. Respiratory medicine / P. Palange, G. Rohde // *Eur. Respir. Handbook* – 3rd ed. – 2019. – P. 138-145.
87. Patel, N.M. Cryobiopsy in the Diagnosis of Interstitial Lung Disease. A Step Forward or Back? / N.M. Patel, A.C. Borczuk, D.J. Lederer // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 193, № 7. – P. 707-709.
88. Pathologic Findings and Prognosis in a Large Prospective Cohort of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis / P. Wang, K.D. Jones, A. Urisman [et al.] // *Chest*. – 2017. – Vol. 152, № 3. – P. 502-509.
89. Poletti, V. Transbronchial Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Need for Procedural Standardization / V. Poletti, J. Hetzel // *Respiration*. – 2015. – Vol. 90. – P. 275-278.
90. Poor Concordance between Sequential Transbronchial Lung Cryobiopsy and Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Diffuse Interstitial Lung Diseases /

- M. Romagnoli, T.V. Colby, J.P. Berthet [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2019. – Vol. 199, № 10. – P. 1249-1256. – doi: 10.1164/rccm.201810-1947OC.
91. Quality of transbronchial biopsy with large forceps compared to cryobiopsy: a randomized controlled, single blinded live animal study / W. Abouzgheib, O. Abramian, S. Ren [ et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2022. – Vol. 14, № 4. – P. 1079-1087. – doi: 10.21037/jtd-21-936.
92. Racial Differences in Sarcoidosis Incidence: A 5-Year Study in a Health Maintenance Organization / B.A. Rybicki, M. Major, J. Popovich [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1997. – Vol. 145. – P. 234-241. – doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009096.
93. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications / K.R. Flaherty, E.L. Thwaite, E.A Kazerooni [et al.] // *Thorax.* – 2003. – Vol. 58, № 2. – P. 143-148.
94. Raghu, G. Cryobiopsy for ILD: The Heat is On / G. Raghu, D.J. Lederer, K.F. Rabe // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2019. – Vol. 199, № 10. – P. 1183-1184. – doi: 10.1164/rccm.201903-0682ED.
95. 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 / C. Ravaglia, M. Bonifazi, A.U. Wells [et al.] // *Respiration.* – 2016. – Vol. 91, № 3. – P. 215-227.
96. Sarcoidosis / H. Nunes, D. Bouvry, P. Soler, D. Valeyre // *Orphanet. J. Rare Dis.* – 2007. – Vol. 2. – P. 46. – doi: 10.1186/1750-1172-2-46.
97. Sarcoidosis-Related Mortality in the United States from 1988 to 2007 / J.J. Swigris, A.L. Olson, T.J. Huie [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 183. – P. 1524-1530. – doi: 10.1164/rccm.201010-1679OC.
98. Stage IV Sarcoidosis: Comparison of Survival with the General Population and Causes of Death / A. Nardi, P.-Y. Brillet, P. Letoumelin [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38. – P. 1368-1373. – doi: 10.1183/09031936.00187410.

99. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease / J.R. Hurst, J. Vestbo, A. Anzueto [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 1128-1138.
100. Systematic classification of morbidity and mortality after thoracic surgery / A.J. Seely, J. Ivanovic, J. Threader [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2010. – Vol. 90, № 3. – P. 936-942; discussion 942. – doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.05.014.
101. The European IPF registry (eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis / A. Guenther, E. Krauss, S. Tello [et al.] // *Respir. Res.* – 2018. – Vol. 19. – P. 141. – doi:10.1186/s12931-018-0845-5.
102. The role of transbronchial cryobiopsy and surgical lung biopsy in the diagnostic algorithm of interstitial lung disease / L. Hagmeyer, D. Theegarten, J. Wohlschlager [et al.] // *Clin. Respir. J.* – 2016. – Vol. 10, № 5. – P. 589-595.
103. Tomassetti, S. Diffuse parenchymal lung disease / S. Tomassetti, C. Ravaglia, V. Poletti // *Eur. Respir. Rev.* – 2017. – Vol. 26, № 144. – P. 170004. – doi: 10.1183/16000617.0004-2017.
104. Transbronchial biopsy in usual interstitial pneumonia / E.A. Berbescu, A.L. Katzenstein, J.L. Snow, D.A. Zisman // *Chest.* – 2006. – Vol. 129, № 5. – P. 1126-1131.
105. Transbronchial biopsy interpretation in the patient with diffuse parenchymal lung disease / K.O. Leslie, J.F. Gruden, J.M. Parish, M.B. Scholand // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2007. – Vol. 131, № 3. – P. 407-423. – doi: 10.5858/2007-131-407-TBIITP.
106. Transbronchial biopsy is useful in predicting UIP pattern / S. Tomassetti, A. Cavazza, T.V. Colby [et al.] // *Respir. Res.* – 2012. – Vol. 13. – P. 96.
107. Transbronchial biopsy results according to diffuse interstitial lung disease classification. Cryobiopsy versus forceps: MULTICRIO study / V. Pajares, M. Núñez-Delgado, G. Bonet [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, № 9. – P. e0239114. – doi: 10.1371/journal.pone.0239114.
108. Transbronchial Cryobiopsies for Diagnosing Interstitial Lung Disease: Real-Life Experience from a Tertiary Referral Center for Interstitial Lung Disease /

- J. Walscher, B. Gross, R. Eberhardt [et al.] // *Respiration*. – 2019. – Vol. 97, № 4. – P. 348-354.
109. Transbronchial cryobiopsies for the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: expert statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a call for standardization of the procedure / J. Hetzel, F. Maldonado, C. Ravaglia [et al.] // *Respiration*. – 2018. – Vol. 95. – P. 188-200. – doi: 10.1159/000484055.
110. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies / A. Babiak, J. Hetzel, G. Krishna [et al.] // *Respiration*. – 2009. – Vol. 78. – P. 203-208.
111. Transbronchial cryobiopsy for the diagnosis of interstitial lung diseases: CHEST Guideline and Expert Panel Report / F. Maldonado, S.K. Danoff, A.U. Wells [et al.] // *Chest*. – 2020. – Vol. 157. – P. 1030-1042. – doi:10.1016/j.chest.2019.10.048.
112. Transbronchial Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Retrospective Analysis of 74 Cases / K. Ussavarungsi, R.M. Kern, A.C. Roden [et al.] // *Chest*. – 2017. – Vol. 151, № 2. – P. 400-408.
113. Transbronchial Cryobiopsy in Interstitial Lung Disease: Are We on the Right Path? / J.A. Cascante, P. Cebollero, S. Herrero [et al.] // *J. Bronchol. Interv. Pulmonol.* – 2016. – Vol. 23, № 3. – P. 204-209.
114. Transbronchial Cryobiopsy Is Superior to Forceps Biopsy for Diagnosing both Fibrotic and Non-Fibrotic Interstitial Lung Diseases / O. Freund, O. Wand, S. Schneer [et al.] // *Respiration*. – 2023. – Vol. 102, № 9. – P. 852-860. – doi: 10.1159/000533197.
115. Transbronchial lung biopsy / G.T. Nager, P. Terry, B. Marsh, J. Heroy 3<sup>rd</sup> // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 1977. – Vol. 86, № 1, Pt 1. – P. 115-121. – doi: 10.1177/000348947708600120.
116. Transbronchial Lung Cryobiopsy and Video-assisted Thoracoscopic Lung Biopsy in the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Disease. A Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy / I.H. Iftikhar, L. Alghothani, A. Sardi [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2017. – Vol. 14, № 7. – P. 1197-1211.

117. Transbronchial Lung Cryobiopsy for Interstitial Lung Disease Diagnosis: A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society / K. Raparia, D.L. Aisner, T.C. Allen [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2016. – Vol. 140. – P. 1281-1284.
118. Transbronchial Lung Cryobiopsy in the Diagnosis of Interstitial Lung Disease: A Retrospective Single-center Experience / R. Cho, F. Zamora, H. Gibson, H.E. Dincer // J. Bronchol. Interv. Pulmonol. – 2019. – Vol. 26, № 1. – P. 15-21.
119. Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Comparison between Biopsy from 1 Segment and Biopsy from 2 Segments - Diagnostic Yield and Complications / C. Ravaglia, A.U. Wells, S. Tomassetti [et al.] // Respiration. – 2017. – Vol. 93. – P. 285-92.
120. Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease-a systematic review and cost analysis / C. Sharp, M. McCabe, H. Adamali, A.R. Medford // QJM : monthly journal of the Association of Physicians. – 2017. – Vol. 110, № 4. – P. 207-214.
121. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis- associated interstitial lung disease / E.J. Kim, B.M. Elicker, F. Maldonado [et al.] // Eur. Respir. J. – 2010. – Vol. 35, № 6. – P. 1322-1328.
122. Utility of Transbronchial versus Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Suspected Fibrotic Interstitial Lung Disease / J.S. Sheth, J.A. Belperio, M.C. Fishbein [et al.] // Chest. – 2017. – Vol. 151. – P. 389-399.
123. Utilizing an Endobronchial Blocker and a Flexible Bronchoscope for Transbronchial Cryobiopsies in Diffuse Parenchymal Lung Disease / L.A. Hohberger, Z.S. DePew, J.P. Utz [et al.] // Respiration. – 2014. – Vol. 88. – P. 521-522.
124. Validation of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease - interim analysis of a prospective trial and critical review of the literature / L. Hagemeyer, D. Theegarten, M. Treml [et al.] // Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG. – 2016. – Vol. 33, № 1. – P. 2-9.

125. Wilińska, E. Mikobakteriozy płucobraz kliniczny, diagnostyka i leczenie [Lung mycobacteriosis--clinical presentation, diagnostics and treatment] / E. Wilińska, M. Szturmowicz // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2010. – Vol. 78, № 2. – P. 138-147.