

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

*На правах рукописи*

**ЗАЙЦЕВ**

**Иван Александрович**

**РОЛЬ ТРАНСБРОНХИАЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ  
ЛИМФОУЗЛОВ СРЕДОСТЕНИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ  
ЭНДОСОНОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА**

3.1.9. Хирургия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Яблонский Пётр Казимирович  
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1 Лимфаденопатия средостения .....	14
1.2 Инвазивная диагностика лимфаденопатии средостения .....	20
1.3 Трансбронхиальная аспирационная биопсия под контролем эндосонографии.....	26
1.4 Применение трансбронхиальной аспирационной биопсии под контролем эндосонографии при различных заболеваниях .....	28
1.4.1 Трансбронхиальная аспирационная биопсия под контролем эндосонографии в стадировании немелкоклеточного рака легких .....	28
1.4.2 Использование трансбронхиальной аспирационной биопсии под контролем эндосонографии при диагностике эндобронхиальных образований .....	29
1.4.3 Трансбронхиальная аспирационная биопсия под контролем эндосонографии при периферических опухолях.....	29
1.4.4 Трансбронхиальная биопсия и трансбронхиальной аспираторной биопсии под контролем эндосонографии при саркоидозе органов дыхания.....	30
1.5 Верификация лимфаденопатии средостения при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов .....	31
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	35
2.1 Адекватность аспираторного материала .....	47
2.2 Основные методы статистической обработки .....	52
Глава 3 ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТРАНСБРОНХИАЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ ПОД КОНТРОЛЕМ ЭНДОСОНОГРАФИИ.....	54

3.1 Информативность трансбронхиальной аспирационной биопсии под контролем эндосонографии в верификации туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов при лимфаденопатии средостения и методы ее повышения .....	54
3.2 Оценка безопасности EBUS-TBNA .....	59
Глава 4 ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФАДЕНОПАТИЕЙ СРЕДОСТЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРАНСБРОНХИАЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ ПОД КОНТРОЛЕМ ЭНДОСОНОГРАФИИ.....	61
4.1 Клинические, рентгенологические и эндосонографические характеристики основной группы пациентов .....	61
4.2 Прогностические факторы заболеваний у пациентов с лимфаденопатией средостения .....	66
4.2.1 Прогностические факторы туберкулеза внутригрудных лимфоузлов у пациентов с лимфаденопатией средостения .....	66
4.2.2 Прогностические факторы саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии у пациентов с лимфаденопатией средостения.....	76
4.2.3 Прогностические факторы негранулематозных поражений лимфоузлов средостения у пациентов с лимфаденопатией средостения .....	87
4.3 Формирование прогностических моделей вероятности поражения саркоидоза, туберкулеза и негранулематозных поражений лимфоузлов средостения.....	100
4.3.1 Прогностическая модель для определения вероятности туберкулезного поражения лимфоузлов средостения .....	100
4.3.2 Прогностическая модель для определения вероятности саркоидозного поражения лимфоузлов средостения.....	104
4.3.3 Прогностическая модель для определения вероятности негранулематозного поражения лимфоузлов средостения .....	110

4.4 Валидация прогностической модели для определения вероятности саркоидозного поражения лимфоузлов средостения.....	113
Глава 5 АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛИМФОУЗЛОВ СРЕДОСТЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРАНСБРОНХИАЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ ПОД КОНТРОЛЕМ ЭНДОСОНОГРАФИИ И ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ С ИССЛЕДОВАНИЕМ АСПИРАТА .....	121
5.1 Роль морфологического исследования аспирата.....	121
5.2 Роль полимеразной цепной реакции исследования аспирационного материала .....	126
5.3 Формирование алгоритма .....	128
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	132
ВЫВОДЫ .....	136
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	137
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	138
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	140

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Туберкулез остается одной из наиболее значимых проблем здравоохранения, характеризующаясь многообразием клинических форм и сложностью диагностики. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно туберкулезом заболевают около 10 миллионов человек. Из 6,9 миллионов человек, у которых в 2023 г. во всем мире был диагностирован туберкулез легких, только у 62% он был подтвержден бактериологическими методами [21, 73]. Особые трудности представляет верификация туберкулеза при отрицательных результатах традиционных методов исследования (микроскопии и посева на МБТ, диаскинтеста и др.) [90]. При отсутствии достоверных бактериологических данных возможным путем верификации диагноза становится исследование внутригрудных лимфатических узлов.

Увеличение лимфатических узлов более 10 мм в поперечном диаметре (лимфаденопатия средостения) является неспецифическим признаком и может наблюдаться как изолированно, так и в сочетании с изменениями в легочной ткани при различных заболеваниях органов дыхания [11, 102]. Лимфаденопатия средостения может быть обусловлена различными заболеваниями, в том числе опухолевой, инфекционной и другой этиологии [2, 9, 18, 86, 93], и в клинической практике требует обширного диагностического поиска для окончательного диагноза [59, 61]. Дифференциально-диагностический ряд включает такие заболевания, как лимфопролиферативное заболевание, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, саркоидоз, метастазы опухолей различной локализации [17, 68, 137]. Отсутствие патогномоничных клинических симптомов и схожесть рентгенологических проявлений существенно затрудняют дифференциальную диагностику между туберкулезом, злокачественными новообразованиями и саркоидозом органов дыхания [49, 68, 80, 99]. В этих условиях ключевое значение

приобретает морфологическая верификация диагноза, учитывая низкую информативность стандартных методов диагностики при сочетанном поражении лимфатических узлов и легочной ткани [7, 46, 122, 129]. Следует отметить, что в отличие от метастатического поражения лимфоузлов средостения, когда существуют четкие морфологические критерии диагностики, диагноз саркоидоза устанавливается методом исключения других патологических состояний [16, 119, 122, 129]. Так же необходимо дифференцировать саркоидоз от туберкулеза, верификация которого требует получения достоверных микробиологических или молекулярно-генетических доказательств [14, 22, 47, 128, 147].

Традиционно для верификации диагноза при ЛАПС применяются инвазивные хирургические методы – видеоторакоскопия, торакотомия, медиастиноскопия с биопсией лимфатических узлов [10, 93, 146]. Однако эти методы сопряжены с высоким риском осложнений, требуют общей анестезии и длительного периода реабилитации [132]. В этой связи появление менее травматичного метода – трансбронхиальной аспирационной биопсии лимфоузлов средостения под контролем эндосонографии (EBUS-TBNA) открывает новые перспективы в дифференциальной диагностике заболеваний, проявляющихся ЛАПС [13, 19, 53, 101]. В настоящее время EBUS-TBNA является стандартом диагностики и стадирования немелкоклеточного рака легкого, демонстрируя высокую клиническую и экономическую эффективность [39, 97].

В диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов опубликован ряд работ, указывающих на потенциальную эффективность метода EBUS-TBNA [58, 88, 114]. Но в опубликованном мета-анализе от 2015г отмечено, что несмотря на общую диагностическую эффективность EBUS-TBNA 80%, между включенными исследованиями наблюдалась картина гетерогенности результатов, связанная с такими факторами, как географическое расположение, дизайн исследования, использование срочного исследования морфологического материала, вида анестезии и дополнение методами микробиологического исследования [48].

В диагностике туберкулезного поражения внутригрудных лимфоузлов особый интерес представляет молекулярно-генетическое исследование материала, полученного при EBUS-TBNA. По данным исследования Eom et al. (2015), применение ПЦР-диагностики туберкулеза показало высокую эффективность при диагностике изолированной гранулематозной лимфаденопатии [55]. Похожие выводы отмечали другие авторы [44, 79, 103]. Но по данным Н. Kanda et al. (2020), ПЦР-РВ на *Mycobacterium tuberculosis* при исследовании промывной жидкости иглы продемонстрировал положительный результат только в 33,3% случаев [28]. S. Rafieian et al. (2022) отмечали, что стандартизация протокола получения и обработки материала может повысить информативность исследования, но требуются дополнительные исследования для определения оптимальной методики [128].

В странах с высоким распространением туберкулеза, в том числе Российской Федерации [60], подобные исследования не проводились и подробных алгоритмов обследования пациентов с лимфаденопатией средостения с использованием трансбронхиальной аспирационной биопсии под контролем эндосонографии не разработаны.

Интерес в диагностическом поиске вызывает эндосонографические паттерны поражения лимфоузлов. Сформированы эндосонографические паттерны поражения лимфоузлов средостения при метастатическом поражении немелкоклеточного рака легкого – наличие по меньшей мере двух из четырех критериев: круглая форма, наличие слияния, отсутствие центральных структур лимфоузла, патологическая васкуляризация [120], хотя в другом исследовании эндосонографические характеристики, такие как округлая форма и признаки коагуляционного некроза, не являются специфичными для злокачественных новообразований в районах с высокой распространенностью туберкулеза [58]. Для дифференциальной диагностики лимфаденопатии средостения и, в частности, верификации туберкулеза эндосонографические паттерны остаются неясными [51, 135].

В связи с вышеуказанным, представляется перспективным исследование применения трансбронхиальной аспирационной биопсии лимфоузлов средостения

под контролем эндосонографии для верификации туберкулеза лимфоузлов средостения и разработки алгоритма обследования данной группы пациентов [68].

### **Степень разработанности темы исследования**

Анализ данных литературы свидетельствует, что вопросы применения трансбронхиальной аспирационной биопсии под контролем эндосонографии у пациентов с лимфаденопатией средостения остаются дискуссионными. Результаты исследований указывают определенный уровень диагностической эффективности данной методики в дифференциальной диагностике туберкулеза у пациентов с лимфаденопатией средостения. Однако в Российской Федерации такие работы представлены из единичных центров, при этом их результаты противоречивы. Продолжается поиск специфичных паттернов для диагностики причин лимфаденопатии средостения. Также не выработано общепринятого алгоритма использования изучаемого метода у пациентов для диагностики туберкулеза у взрослых с лимфаденопатией средостения.

### **Цель исследования**

Повышение результативности диагностики туберкулеза у взрослых пациентов с увеличением лимфатических узлов средостения путем разработки алгоритма диагностики с использованием трансбронхиальной аспирационной биопсии лимфоузлов средостения под контролем эндосонографии.

### **Задачи исследования**

- изучить эффективность и безопасность трансбронхиальной аспирационной биопсии под контролем эндосонографии для верификации туберкулеза у пациентов с лимфаденопатией средостения;

- оценить основные клинико-рентгенологические и эндосонографические признаки туберкулезного поражения лимфоузлов средостения и их роль в дифференциальной диагностике туберкулеза;
- оценить роль морфологического и молекулярно-генетического исследований аспирата лимфоузлов средостения в дифференциальной диагностике туберкулеза ВГЛУ;
- разработать алгоритм диагностики туберкулеза с использованием трансбронхиальной аспирационной биопсии лимфоузлов средостения под контролем эндосонографии и молекулярно-генетическим исследованием аспирата.

### **Научная новизна исследования**

Впервые на основании клинических, рентгенологических и эндосонографических признаков у пациентов с увеличением ВГЛУ разработаны прогностические модели вероятности их поражения при туберкулезе и саркоидозе для оптимизации дифференциальной диагностики лимфаденопатий средостения в клинической практике.

Разработан алгоритм дифференциальной диагностики туберкулеза у пациентов с лимфаденопатией средостения с использованием трансбронхиальной аспирационной биопсии под контролем эндосонографии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость исследования заключается в расширении представлений о диагностических возможностях EBUS-TBNA при лимфаденопатии средостения за счет детального изучения клинических, рентгенологических и эндосонографических признаков. Разработанная прогностическая модель вероятности саркоидоза 1-2 стадии, интегрирующая клинические и инструментальные данные, облегчает диагностические решения.

Практическая значимость работы определяется подтверждением безопасности и эффективности EBUS-TBNA для дифференциальной диагностики туберкулеза при лимфаденопатии средостения. Показано, что отсутствие казеозного некроза и ДНК микобактерии в пунктате лимфатического узла позволяет высоковероятно исключить диагноз туберкулеза. Разработанный алгоритм повышает точность диагностики и снижает ложные результаты, сокращая число инвазивных вмешательств.

### **Методология и методы исследования**

В основу методологии данного диссертационного проекта положен системный научный подход, сочетающий аналитические, синтетические и логико-дедуктивные методы исследования. Обзор актуальной научной литературы позволил сформулировать цель и задачи работы.

Исследование выполнено на базе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России и включало 229 пациентов с лимфаденопатией средостения (2010-2019 гг.). Из них 185 пациентов составили основную группу, а 44 пациента - проспективную группу для валидации модели.

На первом этапе изучена диагностическая эффективность и безопасность трансбронхиальной аспирационной биопсии под контролем эндосонографии в сравнении с видеоторакоскопической биопсией. Выполнен анализ клинической картины, лучевых и эндосонографических характеристик различных патологий. Разработаны прогностические модели для туберкулеза, саркоидоза и негранулематозных поражений, из которых клинически применимой оказалась только модель для прогнозирования саркоидоза.

На втором этапе проведена валидация прогностической модели саркоидоза на проспективной группе пациентов, что подтвердило возможность её практического использования.

Завершающий этап включал оценку диагностической значимости морфологических вариантов аспирата и молекулярно-генетического тестирования, на основании чего сформирован оптимизированный алгоритм диагностики.

Исследование проведено с соблюдением требований ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» и одобрено Независимым этическим комитетом при ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (протокол № 53 от 22.11.2016 г.).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Метод трансбронхиальной аспирационной биопсии под контролем эндосонографии является безопасным и высокоэффективным способом получения информативного материала для диагностики туберкулеза у пациентов с лимфаденопатией средостения.

2. У пациентов с лимфаденопатией средостения в случаях выявления в аспирате из лимфатических узлов элементов казеозного некроза и/или ДНК микобактерии туберкулеза, диагноз туберкулез внутригрудных лимфоузлов является доказанным, в то время как при отсутствии этих признаков в 97,18% случаев он может быть исключен.

3. Сочетание асимметричной лимфаденопатии с неоднородной структурой лимфоузлов и наличием легочных очагов 10-30 мм, и ряда эндосонографических признаков в виде овальной или неправильной формы лимфоузлов с нечеткими контурами, наличия некроза и слияния лимфоузлов встречаются и при туберкулезе, и при саркоидозе, поэтому, самостоятельного диагностического значения не имеют.

4. Разработанная прогностическая модель, учитывающая возраст пациента, размер, овальную или неправильную форму лимфоузла, при отсутствии гипертермии, легочных очагов 10-30 мм, эндосонографических признаков некроза, является достаточной для диагностики саркоидоза 1-2 стадии при отсутствии элементов казеозного некроза и ДНК микобактерий туберкулеза в аспирате.

## **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Результаты исследования подтверждены достаточным количеством наблюдений, а также использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу Центра торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на VI Международном конгрессе «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 2016); на IX Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2019); на IX Международном конгрессе «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 2019); на X Международном конгрессе «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 2021); на Арктической конференции торакальных хирургов (Мурманск, 2022); на XXX Конгрессе Всемирного общества сердечно-сосудистых и торакальных хирургов (WSCTS) (Санкт-Петербург, 2022); на XII Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2023); на I Евразийском конгрессе торакальных хирургов (Уфа, 2023).

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 11 работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Получено 3 свидетельства о регистрации базы данных.

### **Личный вклад автора**

Определена цель научной работы, поставлены задачи, разработан дизайн исследования, произведен поиск и анализ отечественной и зарубежной литературы.

Автор лично участвовал в обследовании пациентов, включенных в данное исследование, выполнил 68% эндоскопических и 85% операционных вмешательств, осуществлен набор клинического материала и составление базы данных, включающую в себе информацию о результатах клинического обследования и комплексного лечения пациентов. Все результаты исследования получены, статистически обработаны и проанализированы автором самостоятельно.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 156 страницах текста компьютерного набора, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 66 таблицами и 19 рисунками. Список литературы включает 148 источников, из них 23 – отечественных и 125 – зарубежных.

# Глава 1

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Лимфаденопатия средостения

Под лимфаденопатией понимают увеличения лимфоузла более 10 мм в диаметре [9, 64]. Лимфаденопатия средостения – увеличение лимфоузлов средостения по данным компьютерной томографии органов грудной клетки в аксиллярной проекции более 10 мм по короткой оси измерения (согласно критериям RESICT 1.1) [62]. Частота встречаемости данного рентгенологического синдрома в мировой литературе не найти, вероятно из-за большого количества причин возникновения. Для лучшего понимания проблемы, нужно понимать анатомические особенности данной патологии. Согласно анатомическим знаниям, зона «средостение» является комплексом органов, располагается между правой и левой плевральными полостями, спереди ограничено грудиной, сзади позвоночником [12]. Само средостения делится на различные отделы. Последняя классификация разработана в 2014 г. международной группой по изучению злокачественных новообразований тимуса (ITMIG). Согласно ей средостение разделено на 3 отдела: преваскулярный (передний), висцеральный (средний) и паравертебральный (задний). Конкретные границы компартментов и содержащиеся в них анатомические структуры могут быть легко идентифицированы при мультиспиральной КТ. Преваскулярное пространство ограничено следующими анатомическими структурами: сверху – областью верхней апертуры грудной клетки, спереди – задней границей грудины, снизу – диафрагмой, латерально – медиастинальной плеврой. Сзади оно граничит с передней частью перикарда, который огибает сердце. Основные компоненты этого отдела включают тимус, жировую ткань, лимфатические узлы и левую плечеголовную вену.

Висцеральный отдел средостения простирается от верхней апертуры грудной клетки до диафрагмы. Его передней границей является задняя граница преваскулярного пространства, а задней – линия, соединяющая точки на телах грудных позвонков, расположенные на расстоянии 1 см кзади от переднего края позвоночного столба. Этот отдел содержит разнообразные структуры, включая сосуды (сердце, верхнюю полую вену, восходящую, дугу и нисходящую грудную аорту, легочные артерии в перикарде и грудной проток) и несосудистые органы (трахея, бифуркация трахеи, пищевод и лимфатические узлы).

Паравертебральный отдел ограничен сверху верхней апертурой грудной клетки, снизу – диафрагмой, спереди – задней границей висцерального отдела, а сзади и латерально – вертикальной линией, проходящей вдоль заднего края грудной стенки на уровне поперечных отростков позвонков. Этот отдел включает грудной отдел позвоночника и окружающие мягкие ткани [20, 24]. Висцеральный отдел средостения – это самая интересная область для изучения, так как именно там расположены основные группы лимфатических узлов. Международная ассоциация по изучению рака легких (IASLC) разработала в 2014 году схему классификации внутригрудных лимфатических узлов, которая использует 14 станций с номерами от 1 до 14. Надключичная зона: станция 1: надключичные и грудные лимфатические узлы справа и слева. Верхняя зона: станция 2: правые верхние паратрахеальные лимфатические узлы. Станция 3А: преваскулярные узлы, станция 3Р: ретротрахеальные лимфатические узлы. Станция 4: правые нижние паратрахеальные лимфатические узлы. Аортопульмональная зона: станция 5: субаортальные лимфатические узлы. Станция 6: парааортальные лимфатические узлы. Субкаринальная зона: станция 7: субкаринальные лимфатические узлы. Нижняя зона: станция 8: параэзофагеальные лимфатические узлы, станция 9: лимфатические узлы легочной связки, За границей средостения: станция 10: лимфатические узлы, расположенные близко к главным бронхам и прикорневым сосудам легких, станции 11, 12, 13 и 14 расположены в легких [82].

Как уже сказано выше, лимфаденопатией средостения считается лимфоузлов увеличение лимфоузлов средостения по данным компьютерной томографии органов

грудной клетки в аксиллярной проекции более 10 мм по короткой оси измерения. Данный критерий используется в протоколе RESICT 1.1. Сама система RECIST предоставляет собой стандартизированный набор правил для оценки ответа с использованием уменьшение, основанное на методах визуализации, которые доступны во всем мире и могут быть интерпретированы большинством клиницистов. Эта стандартизация, а также установленные правила и критерии, обеспечивают основу для воспроизводимого анализа и отчетности об изменениях размера опухоли [62]. Для точного анализа метастатического поражения лимфоузлов, в том числе и средостения, разработана система «Node Reporting and Data System 1.0 (Node-RADS)». В ней использованы ряд критических такие факторы, как размер поражения, распространение метастазов, наличие некроза и степень деформации ткани, чтобы классифицировать метастатический потенциал поражения и дать рекомендации по дальнейшему лечению или управлению. Система Node-RADS прошла валидацию в многочисленных исследованиях и получила широкое распространение в качестве стандарта для оценки метастазов в лимфатических узлах в клинической практике. Эта система помогает стандартизировать отчетность и интерпретацию данных о лимфатических узлах и повышает согласованность диагностических и лечебных решений [83].

Частыми причинами лимфаденопатии являются воспалительные, опухолевые и инфекционные заболевания, и одним из первых методов оценки и диагностики применяют метод компьютерной томографии. При оценке изменений лимфатических узлов следует учитывать многочисленные особенности, в частности для предположения доброкачественного или злокачественного поражения [2, 64]. Считается, что нормальный лимфатический узел, зачастую, должен иметь однородную структуру, однако, наличие жировых включений часто, но не всегда, указывает, что лимфоузел не поражен каким-либо заболеванием. Злокачественные лимфоузлы, с другой стороны, имеют неправильные границы и имеют тенденцию к более округлой форме [112]. Изменение эхоструктуры увеличенного лимфатического узла с появлением гетероэхогенности может указывать на злокачественное новообразование, однако аналогичные изменения

наблюдаются и при доброкачественных процессах, таких как туберкулез [69, 143]. Среди причин доброкачественной природы наиболее часто встречаются инфекционные заболевания, вызывающие увеличение лимфатических узлов в грудной клетке, включая туберкулез и грибковые инфекции, в частности, гистоплазмоз и кокцидиоидомикоз. Саркоидоз является одной из ведущих причин данного состояния, особенно у лиц молодого возраста. В числе других возможных факторов следует упомянуть силикоз, лекарственные реакции, амилоидоз, сердечную недостаточность, болезнь Кастельмана и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) [36].

Саркоидоз – системное гранулематозное заболевание, которое поражает прежде всего легкое и лимфатическую систему. Выделяют 5 радиологических стадий по наличию внутригрудных изменений: стадия 0 – никаких видимых внутригрудных патологий; стадия 1 – только лимфаденопатия; стадия 2 – лимфаденопатия с паренхиматозной инфильтрацией; стадия 3 – паренхиматозные изменения; и стадия 4 – легочный фиброз [78]. Лимфаденопатия наблюдается на стадиях 1 и 2. Наиболее распространенные картина двусторонней внутригрудной и правой паратрахеальной лимфаденопатии, также известный как триада Гарленда. Левые паратрахеальные узлы и аортопульмональные узлы также обычно увеличены [32]. В общем, когда несколько групп лимфатических узлов в средостение симметрично увеличено у молодого пациента, саркоидоз является наиболее вероятным диагнозом. Отложения кальция аморфного, точечного характера или в виде яичной скорлупы также могут быть обнаружены, указывая на хронический патологический процесс. Подобные изменения наблюдаются у 3% пациентов через пять лет после начала заболевания и у 20% – через десять лет [138]. Симметричное увеличение внутригрудных лимфатических узлов играет ключевую роль в дифференциальной диагностике саркоидоза, позволяя отличить его от других патологий, таких как лимфома, микозы и туберкулез [32]. Одностороннее увеличение внутригрудных лимфатических узлов встречается лишь в 3-5% случаев саркоидоза и является наиболее частым атипичным проявлением данной патологии у пациентов старше 50 лет [110]. Увеличение лимфатических узлов средостения без

вовлечения внутригрудных лимфатических узлов является редким явлением [32], а поражение лимфатических узлов переднего или заднего средостения встречается крайне редко и должно вызывать сомнения в диагнозе саркоидоз [111].

Микотическое поражение. Развитие лимфаденопатии может быть связано с грибковыми поражениями, в частности, с гистоплазмозом и легочным кокцидиоидомикозом. Гистоплазмоз представляет собой системную инфекцию, возникающую в результате ингаляции спор *Histoplasma capsulatum*, переносимых воздушным путем. При острой форме данного заболевания увеличение лимфатических узлов является распространенным явлением, и могут наблюдаться признаки кальцификации [89]. Однако в хронической форме это встречается реже, а рентгенологические характеристики схожи с таковыми при туберкулезе легких. Прямое инфицирование лимфатических узлов *H. capsulatum* может привести к развитию гранулематозного воспаления средостения с увеличением лимфатических узлов, которые иногда подвергаются частичному разжижению и окружены тонкой фиброзной капсулой. Некоторые исследователи предполагают, что данная гранулема может привести к фиброзу медиастинит [66, 95]. В связи с этим, указанные авторы рекомендуют резекцию медиастинальных гранул при их обнаружении, даже при отсутствии клинических проявлений.

Кокцидиоидомикоз – системный микоз, вызванный ингаляцией артроспор видов *Coccidioides*. На КТ выявляется внутригрудная или медиастинальная лимфаденопатия с паренхиматозными нарушениями у 40% пациентов в острой форме этого заболевания [29]. При диссеминированном кокцидиоидомикозе, внутригрудная и медиастинальная лимфаденопатия обычно присутствуют в сочетании с милиарными узлами и консолидациями паренхимы. Визуальные проявления хронической формы заболевания включают остаточные узелки, хронические полости, плевральный выпот и персистирующие пневмонии с или без лимфаденопатии [109].

Силикоз. Силикоз вызывается вдыханием частиц диоксида кремния во время профессиональной деятельности, например, при добыче, бурении и пескоструйной обработке, что приводит к реакции фиброзной ткани в легких [123]. Классическими

особенностями пациентов с силикозом являются диффузные интерстициальные затемнение с двусторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов, которые могут или могут не быть кальцинированы [117]. Ряд авторов считают, что кальцификация по типу яичной скорлупы является наиболее распространенной моделью для силикоза [64, 123], хотя некоторые авторы отмечают другие варианты [123].

Выше перечислены только некоторые заболевания, при которых встречается лимфаденопатия средостения. Учитывая такой разнородный ряд заболеваний и далеко не всегда однозначную картину изменений на КТ ОГК [137], важным вопросом остается неинвазивная и инвазивная диагностика.

При сравнении возможности установки диагноза при ЛАПС с помощью компьютерной томографии (КТ), позитронно-эмиссионной томографии и ультразвуковой сонографии с тонкоигольной аспирационной биопсией (EUS FNA) чувствительность составила соответственно 57%, 73%, и 94%, специфичность – 74%, 83% и 71%. Однако результативность ПЭТ увеличивается при совместном использовании с КТ (ПЭТ-КТ). При этом чувствительность составляет 81%; специфичность – 94%; точность – 88% [74].

В ряде работ отмечены достоверные различия в обызвествлении лимфоузлов средостения при туберкулезе и саркоидозе органов дыхания. Единичные фокусы кальцинации более характерны для саркоидозного процесса, тогда как полная кальцификация свойственна для туберкулеза. Отмечена тенденция к симметричному поражению лимфоузлов средостения при саркоидозе. Результаты компьютерной томографии в рамках обследования больных с лимфаденопатией средостения при туберкулезном процессе составили: чувствительность – 67%, а специфичность – 59%. Это показывает неточность диагностики компьютерной томографии органов грудной полости для данной патологии. Результаты метода не позволяют подтвердить или опровергнуть диагноз туберкулеза [45].

## 1.2 Инвазивная диагностика лимфаденопатии средостения

Длительное время золотым стандартом для решения поставленной диагностической задачи оставалась медиастиноскопия. Медиастиноскопия – это хирургическая процедура, которая используется для исследования средостения, области грудной клетки между легкими. Медиастиноскопия была впервые описана немецким хирургом Густавом Киллианом в 1897 году. Однако она не использовалась широко до 1950-х годов, когда достижения в области анестезии и инструментов сделали ее более безопасной и эффективной процедурой. С тех пор медиастиноскопия стала важным диагностическим инструментом для определения стадии и биопсии медиастинальных лимфатических узлов при оценке рака легких и других торакальных заболеваний, в том числе используется для диагностики или определения стадии различных состояний, поражающих средостение, включая медиастинальную лимфаденопатию [38, 87, 126, 133]. Во время процедуры делается небольшой разрез на шее и через разрез в средостение вводится медиастиноскоп – длинная тонкая трубка со светом и камерой. Это позволяет хирургу непосредственно визуализировать структуры средостения и при необходимости получать образцы тканей для биопсии. Медиастиноскопия считается инвазивной процедурой, но, как правило, хорошо переносится и считается безопасным и эффективным методом диагностики медиастинальной лимфаденопатии [38, 126]. Тем не менее, медиастиноскопия, как и любая инвазивная процедура, связана с некоторыми рисками и потенциальными осложнениями, в том числе:

1. Кровотечение: может быть кровотечение из места разреза или из области, где были взяты образцы биопсии, а также при повреждении крупных сосудов.
2. Боль: боль может возникать в месте разреза или в груди и шее.
3. Инфекция: существует риск инфицирования в месте разреза.
4. Пневмоторакс: пневмоторакс или коллапс легкого может возникнуть, если воздух просачивается в плевральную полость.

5. Охриплость: охриплость может возникнуть, если во время процедуры поврежден возвратный гортанный нерв, контролирующий голос.

6. Затрудненное глотание: при раздражении или повреждении пищевода во время процедуры могут возникнуть затруднения при глотании.

7. Аллергические реакции: возможны аллергические реакции на местную анестезию или другие лекарства, используемые во время процедуры.

8. Сердечные осложнения: в редких случаях могут быть осложнения, связанные с сердцем, такие как аритмии или остановка сердца.

9. Смерть: в крайне редких случаях медиастиноскопия может привести к смерти [87, 98, 130].

Частота осложнений у этой диагностической процедуры в крупных клиниках составила 2%, а смертность – 0,08% [84]. При лимфаденопатии средостения медиастиноскопия показывает достоверно высокую диагностическую точность. Для примера, в одном из многочисленных исследований при обследовании 400 пациентов чувствительность составила 94%, специфичность – 100%, точность – 95%. Несмотря на отсутствие летальности в данном исследовании, у шести пациентов (1,5%) были описаны интраоперационные осложнения (три из них были связаны с кровотечением). В других трех случаях (0,75%) развились послеоперационные осложнения. У одного пациента описано формирование туберкулезного абсцесса области шеи [133].

В рекомендациях по лечению немелкоклеточного рака легких описана необходимость выполнения у ряда пациентов ремедиастиноскопии. Ее рекомендуют проводить для повторного стадирования после проведения неадьювантной химиолучевой терапии. Однако данная процедура может быть технически сложна в связи с развитием рубцовых изменений. На этом фоне трансбронхиальная аспирационная биопсия под контролем УЗИ имеет преимущества перед другими методами инвазивного рестадирования [77].

При лимфаденопатии средостения медиастиноскопия показывает достоверно высокую диагностическую точность. При обследовании 400 пациентов чувствительность составила 94%, специфичность – 100%, точность – 95%.

несмотря на отсутствие летальности в данном исследовании, у шести пациентов (1,5%) были описаны интраоперационные осложнения (три из них были связаны с кровотечением). В других трех случаях (0,75%) развились послеоперационные осложнения. У одного пациента описано формирование туберкулезного абсцесса области шеи [133].

Другим методом верификации медиастиальной лимфаденопатии является торакоскопия. Первое использование видеоторакоскопии можно проследить до начала 20 века, когда пионеры медицины начали экспериментировать с новыми методами визуализации внутренней части грудной полости. В 1910 году Ганс Кристиан Якобеус, шведский терапевт, провел первую торакоскопию пациенту с помощью цистоскопа, введенного через небольшой разрез в грудной клетке. Это позволило ему увидеть и сделать биопсию легочной ткани своего пациента, страдавшего туберкулезом легких [75]. В течение следующих нескольких десятилетий другие практикующие врачи усовершенствовали технику Якобеуса и разработали новые инструменты и инструменты для выполнения торакоскопии. В 1960-х и 1970-х годах достижения в области видеотехнологий привели к развитию видеоторакоскопии, которая позволила врачам видеть и манипулировать внутренней частью грудной полости с большей точностью и ясностью, чем когда-либо прежде [105, 115]. Сегодня видеоторакоскопия является широко используемой процедурой для диагностики и лечения широкого спектра торакальных заболеваний, включая рак легких, медиастиальную лимфаденопатию, плеврального выпота и легочных очагов. В современных условиях VATS стала предпочтительным методом лечения медиастиальной лимфаденопатии, поскольку она предлагает несколько преимуществ по сравнению с традиционной открытой хирургией, включая меньшую послеоперационную боль, более короткое пребывание в больнице, более быстрое время восстановления и лучшие косметические результаты. VATS может быть эффективным и безопасным методом диагностики медиастиальной лимфаденопатии, с диагностической ценностью до 86%, чувствительностью 92% и специфичностью 99% [40].

Однако результаты VATC могут варьироваться в зависимости от размера и расположения пораженных лимфатических узлов, степени лимфаденопатии, а также навыков и опыта хирурга. В некоторых случаях для постановки точного диагноза или удаления больших или сложных лимфатических узлов может потребоваться открытая операция. Результаты VATC для диагностики медиастинальной лимфаденопатии могут варьироваться в зависимости от нескольких факторов, включая размер и расположение пораженных лимфатических узлов, степень лимфаденопатии, а также навыки и опыт хирурга. В некоторых случаях для постановки точного диагноза или удаления больших или сложных лимфатических узлов может потребоваться открытая операция.

По сравнению с EBUS-TBNA, VATC имеет следующие преимущества и недостатки:

Преимущества VATC:

1. Возможность визуального осмотра и биопсии всех групп лимфатических узлов средостения.
2. Более высокая диагностическая ценность для крупных или сложно расположенных лимфатических узлов.
3. Возможность одновременного удаления лимфатических узлов.

Недостатки VATC:

1. Более инвазивная процедура с большим риском осложнений по сравнению с EBUS-TBNA.
2. Требуется общей анестезии и более длительного восстановления пациента.
3. Более высокая стоимость по сравнению с EBUS-TBNA.
4. Ограниченная доступность и меньший опыт хирургов в некоторых медицинских учреждениях.

В целом, VATC является эффективным методом диагностики медиастинальной лимфаденопатии, особенно для крупных или сложно расположенных лимфатических узлов, но EBUS-TBNA может быть более предпочтительным методом благодаря меньшей инвазивности, более низкой стоимости и более широкой доступности [3, 8, 40, 94, 107].

Туберкулез ВГЛУ. Туберкулез (ТБ) является одним из наиболее важных инфекционных заболеваний во всем мире (Всемирная Организация Здравоохранения, 2020). Его эпидемиологическое бремя актуально с точки зрения заболеваемости и смертности. В последнем Глобальном докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по туберкулезу, опубликованном в 2020 году, согласно имеющимся оценкам, в 2019 г. во всем мире появилось 10,0 миллиона новых случаев туберкулеза и в последние годы этот показатель снижается очень медленно [72]. Для сравнения в докладе ВОЗ от 2016 г. было отмечено увеличение заболеваемости (10,4 миллиона) и смертности (1,4 миллиона) в 2015 году по сравнению с оценочными показателями, представленными в предыдущем году (Всемирная Организация Здравоохранения, 2016) [71]. Согласно стратегии ВОЗ в области общественного здравоохранения от 2014 г. [70, 121, 139, 144], названная стратегией прекращения туберкулеза и направленная на ликвидацию туберкулеза, может достичь своей цели к 2050 году только в том случае, если будут пресекаться новые случаи активного заболевания или своевременно выявляться с проведением правильного лечения. Современное диагностическое и терапевтическое оружие устарело и часто неэффективно (например, мазок мокроты отрицательных пациентов, случаи лекарственной устойчивости). Активизация научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ в области диагностики, терапии и профилактики могла бы в значительной степени решить текущие оперативные проблемы. Согласно новой стратегии ВОЗ направленной на ликвидацию туберкулеза (доклада от 2020 г.), несмотря на снижение частоты заболеваемости с 2015 по 2019 гг. этот показатель снизился лишь на 9%, против запланированных 20% [72].

Лимфаденопатия при этом заболевании является основной особенностью первичного туберкулеза. Это наблюдается в 40% случаев у взрослых и в 90-95% случаев у детей [86]. Зачастую отмечается односторонний (асимметричный) характер поражения. На КТ наиболее часто первичный туберкулез проявляется увеличенными лимфатическими узлами с гиподенсированными центрами с вторичным накоплением казеозным некрозом и периферической более плотной

областью, которая увеличивается после введение контраста, представляющего собой гранулематозный ободок воспалительной ткани [143]. Гораздо реже у 5% иммунокомпетентных пациентов с лимфаденопатией ассоциируется послеродовой туберкулез [91].

В качестве методов диагностики туберкулеза легких используют микроскопию, бактериологические исследования мокроты и трахеобронхиального смыва, молекулярно-генетические, а также иммунологические методы исследования [5]. Микроскопическая диагностика, основанная на окраске по Цилю-Нильсену, позволяет идентифицировать кислотоустойчивые микобактерии туберкулеза (МБТ). Этот метод демонстрирует высокую специфичность, но его чувствительность ограничена, особенно при низкой бактериальной нагрузке в образце [42].

Бактериологические методы исследования, такие как посев мокроты в питательной среде и идентификация микобактерий туберкулеза, являются более чувствительными и специфичными, чем анализ мазка мокроты. Однако эти методы требуют длительного времени для получения результатов, что может затруднить своевременное начало лечения. Кроме того, бактериологические методы могут быть затруднены в тех случаях, когда пациенты принимают антибактериальные препараты, что может привести к ложноотрицательным результатам [145], а исследования мокроты - неинформативны у пациентов без бактериовыделения [5, 14]. Молекулярно-генетические методы исследования, такие как полимеразная цепная реакция (ПЦР), являются более быстрыми и чувствительными, чем бактериологические методы. Эти методы позволяют выявить ДНК микобактерий туберкулеза в мокроте и других биологических материалах. Однако молекулярно-генетические методы могут быть дорогостоящими, специализированного оборудования и квалифицированного персонала [25, 100, 124]. Иммунологические методы исследования, такие как тест на интерферон-гамма (ИФН- $\gamma$ ), используемые для определения иммунного ответа на туберкулезную инфекцию. Эти методы основаны на влиянии уровней IFN- $\gamma$ , популярных иммунных клеток, в ответ на стимуляцию антигенами микобактерий туберкулеза. Тест на ИФН- $\gamma$  более

специфичен, чем анализ продолжающейся мазка мокроты, и может использоваться для выявления латентной туберкулезной инфекции. Однако на ИФН- $\gamma$  также имеются свои ограничения, такие как возможность ложноположительных результатов теста у лиц, выявляющих иммунные нарушения или получающих иммуносупрессивную терапию, а также невозможность определения активности заболевания [31, 81, 116]. Диаскинтест является одним из наиболее распространенных методов скрининга туберкулезной инфекции, обусловленных внесением туберкулина под кожу и влиянии размеров индукции через 48-72 часа. Этот метод позволяет выявить иммунный ответ на туберкулезную инфекцию, но также имеет свои ограничения, такие как возможность ложноположительных результатов у лиц, имеющие иммунные нарушения или получающих иммуносупрессивную терапию, а также невозможность определения активности заболевания [41, 127].

Таким образом, получение морфологического материала пораженных тканей, остается важной опцией диагностики этого заболевания [5].

### **1.3 Трансбронхиальная аспирационная биопсия под контролем эндосонографии**

Трансбронхиальная аспирационная биопсия лимфоузлов средостения под контролем ультразвукового исследования (EBUS-TBNA) представляет собой бронхологический метод исследования для получения гистологических и цитологических образцов из внутригрудных лимфоузлов.

Впервые возможность прокола стенки бронха для получения морфологического материала из лимфоузлов с помощью жесткой иглы и ригидного бронхоскопа была описана в 1949 году аргентинским хирургом Eduardo Schieppati [30]. Позднее были опубликованы первые результаты применения данной методики, которые показали, что данный метод исследования

безопасен и может применяться для диагностики различных заболеваний (метастатическое поражение лимфоузлов средостения, заболевания средостения, болезнь Ходжкина, саркоидоз, лимфогранулематоз и т.д.) [142].

Частота использования методики в клинической практике в Северной Америке увеличивалась в 1970 г. и начале 1980 годов. С момента внедрения гибкой бронхоскопии, были разработаны новые иглы, и первое описание этой инновационной технологии датируется 1979 г. [26].

В 1983 г. доктор К.Р. Wang опубликовал первые результаты использования трансбронхиальной биопсии с целью диагностики и стадирования рака легкого, а в 1984 г. – для диагностики перибронхиальных образований. В этих работах он показал безопасность и диагностическую значимость метода в сравнении с рентгенологическими методами исследования [63].

В 1996 году Н.Д. Веcker впервые описал возможность применения ультразвука в бронхологии. В исследовании на фантоме выполнено 500 бронхоскопий. При этом показана возможность визуализации лимфоузлов средостения более 3 мм в диаметре, определение глубины опухолевой инфильтрации в стенку бронха или в соседние структуры, а также возможность биопсии перибронхиальных и лимфатических узлов средостения с более точным наведением под руководством сонографического исследования [34]. Первые результаты использования данной методики были опубликованы в 2001 г. [37]. В настоящее время клиническая и экономическая эффективность трансбронхиальной аспирации под контролем ультразвука уже доказана для стадирования немелкоклеточного рака легкого [23, 39].

## **1.4 Применение трансбронхиальной аспирационной биопсии под контролем эндосонографии при различных заболеваниях**

### ***1.4.1 Трансбронхиальная аспирационная биопсия под контролем эндосонографии в стадировании немелкоклеточного рака легких***

Стадия опухолевого процесса является одним из ведущих факторов выбора тактики лечения, оценки прогноза жизни пациентов с немелкоклеточным раком легких [56]. В рекомендациях Европейского общества торакальных хирургов и Американском обществе пульмонологов отражена важность точного N-стадирования НМКР при рассмотрении вопроса о тактике лечения и применении оперативных вмешательств [84, 113]. Компьютерная томография органов грудной клетки и позитронно-эмиссионная томография имеют большое значение в обследовании состояния лимфоузлов средостения и распространения метастазирования. Тем не менее, для подтверждения патологического состояния исследуемых групп лимфоузлов необходимо получение образцов гистологического материала [84]. В систематическом обзоре, посвященном использованию EBUS-TBNA в стадировании НМКР легких, показана высокая чувствительность и специфичность метода, рассмотрены особенности техники получения материала и влияние различных методик проведения процедуры на конечный диагностический результат. Трансбронхиальная аспирационная биопсия лимфоузлов средостения рекомендуется как метод выбора в N-стадировании НМКР легких [39, 108].

#### ***1.4.2 Использование трансбронхиальной аспирационной биопсии под контролем эндосонографии при диагностике эндобронхиальных образований***

Традиционные подходы к диагностике эндобронхиальных образований включают в себя выполнение бронхоальвеолярного смыва, цитологического обследования материала и эндобронхиальной биопсии. Комбинирование стандартных методов исследования с трансбронхиальной биопсией под контролем ультразвука показало лучшие результаты. По данным Venan Caglayan (2005) при использовании рутинной игольной биопсии в случаях с эндобронхиальным расположением опухоли диагностическая значимость достоверно не отличалась от использования эндобронхиальной биопсии. Однако при локализации опухоли в подслизистом слое или при перибронхиальном росте образования чувствительность трансбронхиальной аспирационной биопсии (ТВНА) составила 87% против 57% при щипцевой биопсии. Комбинация двух методов показала статистически значимое улучшение диагностического результата [141].

#### ***1.4.3 Трансбронхиальная аспирационная биопсия под контролем эндосонографии при периферических опухолях***

Трансбронхиальная биопсия легких традиционно используется для получения морфологического материала при периферических образованиях легкого. Как и при других методах обследования, диагностический результат напрямую зависит от размеров образования. Диагностическая точность при опухолях до 3 см составила 30-50%, при размерах новообразований более 3 см – 60-80%. При комбинации метода с ТВНА статистически доказано увеличение

диагностической точности. Однако, в более поздних исследованиях выявлены ключевые особенности ультразвуковой навигации.

А) если, при размере образования менее 3 см, удавалось визуализировать опухоль при ультразвуковом исследовании, чувствительность была значительно выше (62%), чем в случаях, когда опухоль визуализировать не удавалось (19%).

Б) с экономической точки зрения, традиционные методы диагностики, такие как: бронхиальный лаваж и браш-биопсия с последующим цитологическим исследованием, а также щипцевая чрезбронхиальная биопсия под рентгенологическим контролем, более целесообразны [27]. Тем не менее результативность EBUS-TBNA выше при центральных опухолях без поражения крупных бронхов. В группе из 60 пациентов с ранее морфологически неverified центральными опухолями чувствительность составила 82%, прогностическая ценность отрицательного ответа – 23% [52].

#### ***1.4.4 Трансбронхиальная биопсия и трансбронхиальной аспирационной биопсии под контролем эндосонографии при саркоидозе органов дыхания***

С течением времени эндоскопические методы обследования вошли в стандарт дифференциальной диагностики саркоидоза в рамках лимфаденопатии средостения. Чрезбронхиальная щипцевая биопсия, бронхоальвеолярный лаваж, а также TBNA – все эти методики используются в диагностике данного заболевания. В ряде работ представлены результаты сравнительных исследований чувствительности при различных стадиях заболевания. Наибольшая чувствительность TBNA показана при I стадии саркоидоза (50-80%), в 20% случаев – TBNA оказалась единственным способом получения эпителиоидноклеточной гранулемы без признаков некроза. Для эндобронхиальной биопсии авторы получили чувствительность в диапазоне 45-55%. При II стадии саркоидоза большей информативностью обладали традиционные методы обследования:

чувствительность эндобронхиальной биопсии составила 50%, трансbronхиальной щипцевой биопсии – 65%, трансbronхиальной аспирационной биопсии – 45%. При этом сочетание методик повышало информативность обследования. С появлением эндобронхиального ультразвукового исследования улучшились возможности навигации. При обследовании 50 пациентов с саркоидозом органов дыхания чувствительность комплексного метода обследования составила 85%. Отдельно отмечена безопасность метода (отсутствие осложнений при выполнении процедуры в исследуемой группе больных) [96].

### **1.5 Верификация лимфаденопатии средостения при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов**

Хотя кожное тестирование на туберкулин с антигенами *M. tuberculosis* и раннее кожное тестирование на секретируемый антигенный белок-мишень 6-кДа рекомбинантного *M. tuberculosis* можно использовать для выявления наличия туберкулезной инфекции [54, 104, 106], точный диагноз туберкулеза может быть установлен только с помощью *M. tuberculosis*-положительной культуры, мазка, ПЦР исследования. Хотя использование исследование мокроты диагностически значимо при верификации активного туберкулеза легких, около половины пациентов не могут произвести мокроту, и даже если выделяется мокрота, кислотоустойчивые бациллы (МБТ) часто не обнаруживаются при повторном исследовании мазков [65]. В частности, больные туберкулезом с изолированной средостенной лимфаденопатией демонстрируют особенно низкие диагностические результаты в культуре мокроты и смывов при бронхоскопии [33]. Что касается EBUS-TBNA, Navani et al. [148] сообщили, что уровень культивирования у 146 пациентов с TBLA по EBUS-TBNA составил 47%, что было схоже с показателями культивирования при медиастиноскопии [136], TBNA без EBUS [140] и EUS-FNA [43]. Низкие показатели культивирования при TBLA в средостении могут быть

вызваны дефицитом кислотоустойчивых бацилл в лимфатическом узле, отсутствием подходящего клеточного материала в образцах, полученных из некротической ткани, и / или техническими проблемами при культивировании *M. tuberculosis*.

В настоящее время применение метода непосредственно для туберкулеза органов дыхания (туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов и туберкулеза легких) находится в самом начале своего развития. В ряде исследований с малой выборкой пациентов при использовании только TBNA получена чувствительность метода около 80%. Однако при использовании большей выборки и при EBUS навигации чувствительность составила 72%. При внедрении бактериологического исследования биоптата для поиска мбт чувствительность составила 95,2% [140]. В ряде других исследований, роль EBUS-TBNA повышается, что может использоваться для улучшения диагностической эффективности традиционных методов [118].

Несколько недавних исследований продемонстрировали потенциал применения ПЦР-диагностики аспирационного материала, полученного при трансбронхиальной биопсии лимфатических узлов под эндосонографическим контролем (EBUS-TBNA), для повышения диагностической точности при верификации туберкулезного поражения внутригрудных лимфоузлов.

В частности, в исследовании С.К. Lin et al. (2020), опубликованном в журнале *Chest*, было показано, что добавление ПЦР-анализа к традиционному цитологическому исследованию существенно увеличивало диагностическую чувствительность EBUS-TBNA для туберкулеза лимфатических узлов средостения. Авторы пришли к выводу, что ПЦР является ценным дополнением к рутинной диагностике, однако для оптимизации этого комплексного подхода требуются дальнейшие исследования [44].

Аналогичные результаты были получены V. Boonsarngsuk (2017) в исследовании, опубликованном в *International Journal of Mycobacteriology*. Автор подчеркивает необходимость включения ПЦР в диагностический алгоритм EBUS-TBNA для повышения выявляемости туберкулеза внутригрудных лимфоузлов [35].

Таким образом, объединение EBUS-TBNA и ПЦР-диагностики представляется многообещающим комплексным подходом, который может значительно повысить эффективность диагностики туберкулезного поражения средостения.

Отдельного внимания заслуживает изучение характерных эндосонографических паттернов поражения лимфатических узлов при различных заболеваниях. Несколько исследований, в том числе L. Wang et al. (2015) в *Ultrasound in Medicine & Biology* и С.К. Lin et al. (2018) в *Chest*, описали специфические эндосонографические признаки метастатического поражения средостенных лимфоузлов [57, 120].

В исследовании L. Wang et al. выделены следующие паттерны, ассоциированные с метастазами: округлая форма, размер >10 мм, отсутствие гиперэхогенной капсулы, наличие кальцинатов, нечеткие контуры, гетерогенная эхогенность с гипоэхогенными участками. С.К. Lin et al. также отметили нечеткие контуры, некротические/кистозные зоны внутри и отсутствие «симптома дорожного знака» как признаки метастазов [57, 120].

Однако, как отмечают L. Wang et al. (2016) в *The Clinical Respiratory Journal*, для туберкулезного поражения внутригрудных лимфоузлов специфические эндосонографические паттерны до сих пор остаются плохо изученными и неопределенными. Выявление и подробная характеристика отличительных эндосонографических проявлений туберкулеза лимфоузлов могли бы существенно повысить точность дифференциальной диагностики лимфаденопатии средостения при EBUS [50].

В целом, учитывая существующие разногласия в диагностических подходах к лимфаденопатии средостения, а также недостаток данных об информативности EBUS-TBNA в диагностике туберкулезного поражения лимфоузлов, назрела необходимость разработки четкого диагностического алгоритма с включением трансбронхиальной аспирационной биопсии лимфоузлов под эндосонографическим наведением для этой категории пациентов. Такой алгоритм

позволит стандартизировать диагностический процесс и повысить его эффективность.

Описание специфических эндосонографических признаков метастатического поражения средостенных лимфоузлов, в отличие от туберкулезного поражения, дает дополнительные ориентиры для дифференциальной диагностики при выполнении EBUS-TBNA. Однако для окончательной верификации диагноза необходимо комплексное цитологическое, гистологическое и молекулярно-генетическое исследование аспирационного материала с применением оптимизированных диагностических алгоритмов.

## Глава 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективно-проспективное исследование проведено на базе Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации за период с 2010 г. по 2019 г. включительно. Включено 229 пациентов, среди которых основная группа 185 пациентов (с 2010 г. по 2018 г.) и 44 пациента с лимфаденопатией средостения проспективной группы, которая была набрана за 2019 году для валидации математической модели прогнозирования саркоидоза органов дыхания.

*Критерии включения в исследование:*

1. Возраст пациента  $\geq 18$  лет.
2. Наличие по данным компьютерной томографии лимфоузлов средостения более 1,0 см в наименьшем измерении.
3. Согласие пациента на проведение процедуры трансбронхиальной аспирационной биопсии лимфоузлов под контролем эндосонографии и оперативного вмешательства – видеоторакоскопической биопсии легкого и лимфоузлов средостения.

*Критерии исключения из исследования:*

1. Наличие подтвержденного заболевания легких: туберкулеза, злокачественного образования, саркоидоза.
2. Инфицированность вирусом иммунодефицита человека.
3. Наличие противопоказаний для проведения анестезиологического пособия и оперативного вмешательства.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Распределение пациентов основной группы по полу и возрасту по классификации Всемирной Организации Здравоохранения представлено в таблице 1.

## Дизайн исследования

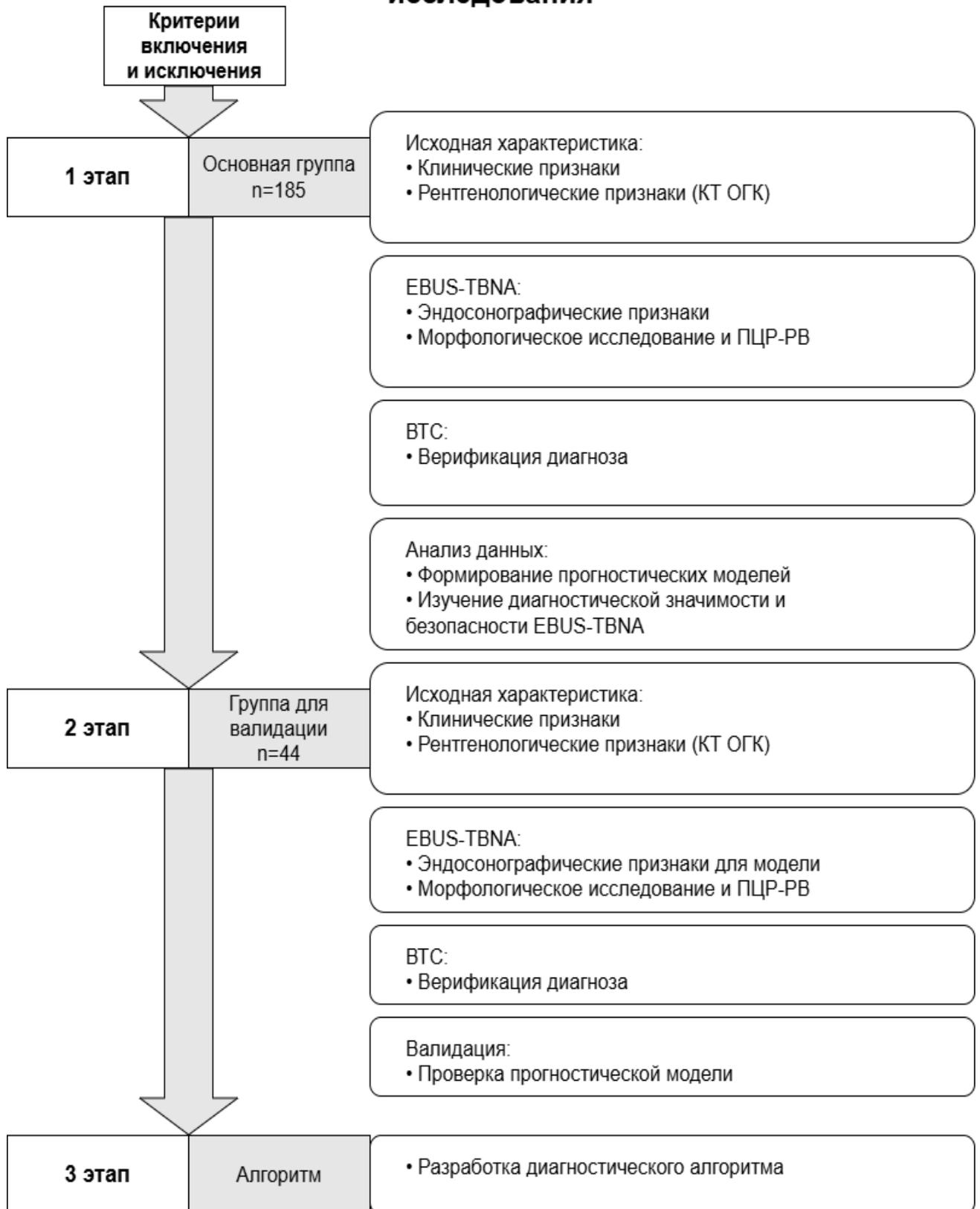


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Таблица 1 – Распределение пациентов основной группы по полу и возрасту по классификации Всемирной Организации Здравоохранения

Пол		Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст	Старческий возраст	Всего
мужской	n	74	20	4	1	99
	%	40,0	10,8	2,2	0,5	53,5
женский	n	42	35	8	1	86
	%	22,7	18,9	4,3	0,5	46,5
Всего	n	116	55	12	2	185
	%	62,7	29,7	6,5	1,1	100,0

Из представленных данных видно, что преобладали пациенты молодого возраста по классификации ВОЗ (62,7%), мужчины незначительно преобладали над женщинами, (53,5% против 46,5%), преобладающая группа пациентов – мужчины молодого возраста (40% от всей выборки) (таблица 1).

Всем пациентам выполнена компьютерная томография органов грудной клетки с режимом ангиоконтрастирования аппаратом фирмы Toshiba, модель TSX-302A. Проводилась проверка наличия лимфаденопатии средостения, а также оценка рентгенологических изменений в легких. Оценка лимфатических узлов средостения по данным компьютерной томографии органов грудной клетки осуществлялась по схеме IASLC 2014 года, в обязательном порядке рассмотрены 3 основных групп лимфоузлов: 7, 4R, 4L, со средними значениями  $17,7 \pm 6,1$  мм,  $14,2 \pm 5,0$  мм,  $12,0 \pm 4,1$  мм соответственно [82].

Патологические изменения органов грудной клетки анализировались врачами рентгенологами по определениям согласно рекомендациям Флешнеровского сообщества [67].

1. Изолированная лимфаденопатия средостения – признаки лимфаденопатии средостения при отсутствии изменений в легких.

2. Милиарный паттерн – множественные мелкие, дискретные, округлые легочными затемнения ( $\leq 3$  мм в диаметре), которые в целом одинаковы по размеру и диффузно распределены по всем легким.

3. Узелковый паттерн – наличие дискретных округлых затемнений со средним диаметром от 2 до 10 мм.

4. Легочные узлы от 10 до 30 мм в диаметре.

5. Консолидация (инфильтрация) – повышение плотности и полную облитерацию воздушных альвеолярных пространств лёгких без значительных потерь объема в затронутом сегменте. Консолидация по типу «матового стекла» – частный вид консолидации.

Система оценки лимфоузлов проводилась по системе комплексной оценке лимфаденопатии средостения Node Reporting and Data System 1.0 (Node-RADS): внутренняя структура лимфоузлов (однородная или неоднородная), наличие кальцинатов в лимфоузлах, контуры лимфоузлов (ровные, неровные), форма лимфатических узлов, (любая форма с сохраненными жировыми воротами, овальная форма, без жировых ворот, шаровидная форма, без жировых ворот) [83]

В контрольную группу лимфоузлов вошли по одной группе лимфоузлов у пациента, которую оценивали по данным КТ, эндосонографически, выполнялась аспирационная биопсия и биопсия во время видеоторакоскопия. Локализация и характеристика по данным КТ указаны в таблице 2.

Таблица 2 – Контрольная группа лимфоузлов

Патологические изменения контрольных лимфоузлов по данным КТ		n	%
Контрольная группа лимфоузлов		4R	176
		7	9
Характеристика ЛАПС	единичная ЛАПС	7	3,8
	симметричная ЛАПС	139	75,1
	асимметричная ЛАПС	39	21,1
Внутренняя структура лимфоузлов	однородная	153	82,7
	неоднородная	32	17,3
Кальцинаты в лимфоузлах		17	9,2
Контуры лимфоузлов	ровные	116	62,7
	неровные	69	37,3

## Продолжение таблицы 2

Патологические изменения контрольных лимфоузлов по данным КТ		n	%
Форма лимфатических узлов по данным КТ	любая форма с сохраненными жировыми воротами	34	18,4
	овальная форма, без жировых ворот	110	59,5
	шаровидная форма, без жировых ворот	41	22,2

После проведения неинвазивного обследования все пациенты были осмотрены анестезиологом, обсуждены на хирургическом совете клиники, где были определены показания и приняты решения о необходимости инвазивной диагностики.

Методика проведения трансбронхиальной аспирационной биопсии лимфоузлов средостения под контролем эндосонографии.

Все процедуры выполнялись в условиях общей анестезии. В условиях операционной пациентам выполнена процедура трансбронхиальной аспирационной биопсии лимфоузлов средостения под контролем ультразвукового исследования и в этом же наркозе или в отсроченном периоде видеоторакоскопическая операция с биопсией легкого и лимфоузла средостения. Для проведения исследования использовался ультразвуковой видеобронхоскоп Pentax EB-1970UK (Pentax, Япония) и ультразвуковой сканер HITACHI EUB 5000 Plus (Hitachi, Япония). На рисунке 2 представлен ультразвуковой видеобронхоскоп Pentax EB-1970UK (Pentax, Япония). На рисунке 3 – ультразвуковой сканер HITACHI EUB 5000 Plus (Hitachi, Япония)



Рисунок 2 – Ультразвуковой видеобронхоскоп Pentax EB-1970UK (Pentax, Япония)

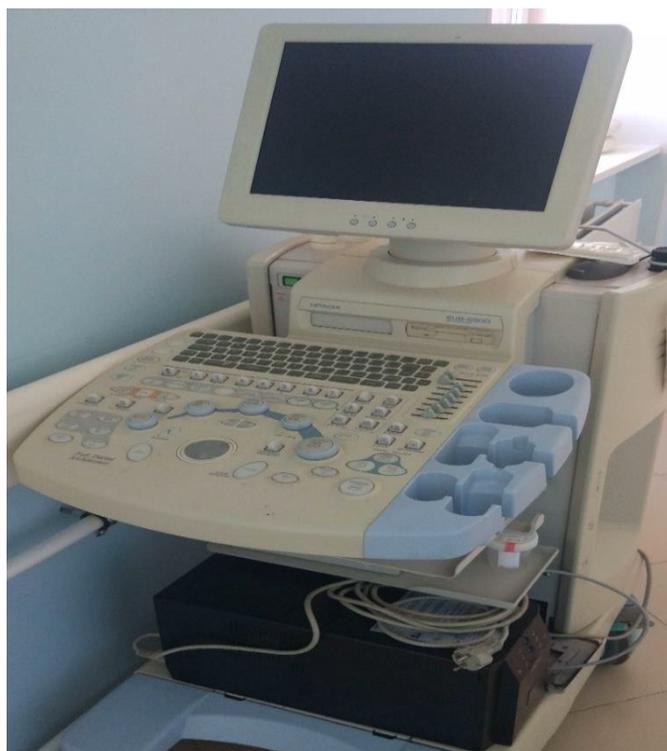


Рисунок 3 – Ультразвуковой сканер HITACHI EUB 5000 Plus (Hitachi, Япония)

Основные технические характеристики эндосонографического видеобронхоскопа указаны в таблице 3.

Таблица 3 – Основные характеристики ультразвукового видеобронхоскопа Pentax EB-1970UK (Pentax, Япония)

Характеристики ультразвукового видеобронхоскопа Pentax EB-1970UK (Pentax, Япония)	
Диаметр вводимой трубки, мм	6,3
Диаметр канала для инструментов, мм	2,0
Рабочая длина, мм	600
Общая длина, мм	860
Угол обзора, градусов	100
Угол направления обзора	45
Фокусное расстояние, мм	2-50
Изгиб дистального конца (вверх)	120
Изгиб дистального конца (вниз)	90

Основные технические характеристики Ультразвуковой сканер HITACHI EUB 5000 Plus (Hitachi, Япония): профессиональный ЖК монитор медицинского назначения высокого разрешения с диагональю 15", глубина исследования от 0 до 36 см, напряжение питания: 230 В  $\pm$ 10%, потребляемая мощность: 1 кВт, габаритные размеры, ширина, мм: 500, длина, мм: 800, высота, мм: 1400, масса при стандартной конфигурации, кг: 130.

После выполнения доступа ультразвуковым видеобронхоскопом в просвет трахеи проводилась эндосонографическая оценка лимфоузлов, указанных выше групп, фиксация фото и видео материала эндосонографической картины. Анализировались основные 3 группы лимфоузлов средостения (7, 4R, 4L) согласно карте лимфоузлов. Затем через рабочий канал бронхоскопа проводилась биопсийная игла с мандреном. В просвете трахеи на расстояние 1-3 мм выдвигался кожух иглы для обеспечения безопасности прибора и бронхиального дерева пациента. Под эндосонографическим контролем проводилась пункция выбранных пораженных лимфоузлов. После проверки локализации кончика иглы в толще лимфоузла удалялся мандрен и в ряде случаев подключалась активная аспирация с помощью 20 мл шприца, в ряде случаев, нет. Проводилось различное количество

возвратно-поступательных движений, после чего отключалась активная аспирация, игла удалялась из рабочего канала.

Для изучения эндосонографических паттернов выполнялась визуализация соответствующей группы лимфатических узлов: дистальный конец бронхоскопа плотно фиксировался к бронхиальной стенке в соответствующих позициях. Проводилась оценка и последующая регистрация следующих параметров:

1) «В» режим ультразвукового исследования: максимальный диаметр, форма, края, наличие: центральных структур лимфоузла, признаков некроза, слияния лимфатических узлов, кальцификации.

2) Допплерография: васкуляризация лимфатических узлов.

Для описания найденных признаков использовалась модифицированная схема [134] представленная в таблице 4.

Таблица 4 – Схема описания эндосонографических признаков поражения лимфатических узлов средостения

Признак	Варианты описания
Размер	Цифровое значение в мм
Форма	Овальная; Круглая, Неправильная
Край	Размытый; Четкий
Наличие центральных структур	Есть; Нет
Эхогенность	Гомогенная; Гетерогенная
Признаки некроза	Есть; Нет
Признаки слияния лимфоузлов	Есть; Нет
Наличие кальцификации	Есть; Нет

Количество увеличенных по данным КТ ОГК лимфоузлов 4L, 4R, 7 групп л/у составило: 4L – 116 (25%), 4R – 169 (36,4%), 7 гр – 179 (38,6%) Всего 464 л/у.

По каждому лимфатическому узлу составлялся протокол с описанием по вышеуказанной схеме, а также сохранялось статическое и динамическое сонографическое изображение для последующего независимого анализа.

Исходя из данных таблицы 5 для обеспечения доступа ультразвукового бронхоскопа в дыхательные пути, использовались: интубационная эндотрахеальная трубка, ларингеальная маска, а также тубус ригидного бронхоскопа, распределение в процентах составило 33%, 40,6%, 20,3% соответственно.

Таблица 5 – Характеристики проведенных процедур EBUS-TBNA

Показатели	Категории	n	%
Путь введения эндоскопа	эндотрахеальная трубка	65	33
	ларингеальная маска	80	40,6
	тубус ригидного бронхоскопа	40	20,3
Количество исследованных групп лимфоузлов	1 группа	72	38,9
	2 группы	96	51,9
	3 группы	17	9,2
Общее количество исследований 1-ой группы	7 группа	93	50,3
	4R группа	171	92,4
	4L группа	15	8,1
Тип иглы	тип 1	113	57,4
	тип 2	19	9,6
	тип 3	53	26,9
Активная аспирация	использовалась	159	85,9
	не использовалась	26	14,1
Количество вколов во время одной процедуры, n	1	3	1,6
	2	14	7,6
	3	38	20,5
	4	42	22,7
	5	23	12,4
	6	41	22,2
	7	5	2,7
	8	17	9,2
	9	2	1,1

Преимущественно биопсия выполнялась из одной группы лимфоузлов (72 случая, 38,9%), из 2-х групп в 96 случаях (51,9%), а в 3-х и более групп увеличенных лимфоузлов – в 17 (9,2%). Превалирующей группой для биопсии была 4R – 171 исследований (92,4% из всех пациентов), 7 группа (бифуркационная) – в 93 исследованиях (50,3%), а из 4L в 15 исследованиях (8,1%). Использовались 3 типа игл разных производителей с схожими конструктивными особенностями, из которых наиболее часто использовалась игла условно обозначенная тип 1, в 57,4%, тип 2 – 9,6%, тип 3 – 26,9%. В большинстве исследований использовалась активная аспирация с помощью шприца с фиксатором объемом 20 мл – в 159 процедурах (85,9%). Количество вколов для биопсии варьировалось от 1 до 9 по произвольному принципу, но превалировали случаи с 4, 6 и 3 вколами, 42, 41 и 38 случаев соответственно.

В 2010 году среднее время процедуры составляло 31,7 минут. В последующие годы наблюдался постепенный рост этого показателя, достигнув пикового значения в 55 минут в 2013 году. Резкое увеличение продолжительности процедуры в 2013 году, вероятно, было связано с привлечением в команду новых ассистентов и началом их обучения данной методике. После 2013 года среднее время процедуры EBUS-TBNA демонстрировало тенденцию к снижению, составив 40,6 минут в 2014 году и 41,9 минут в 2015 году. В период с 2015 по 2018 год наблюдалось постепенное уменьшение длительности исследования, достигнув значения 29,2 минуты в 2019 году. Тренд изменения среднего времени процедуры за анализируемый период свидетельствует о стабилизации показателя на относительно постоянном уровне после начального этапа освоения методики и адаптации новых специалистов (рисунок 4).

Для получения материала на микроскопическое исследование на МБТ, ПЦР исследование и бактериальные посевы на жидкие и плотные среды на МБТ выполняли отдельный забор материала (отдельный вкол и аспирацию).

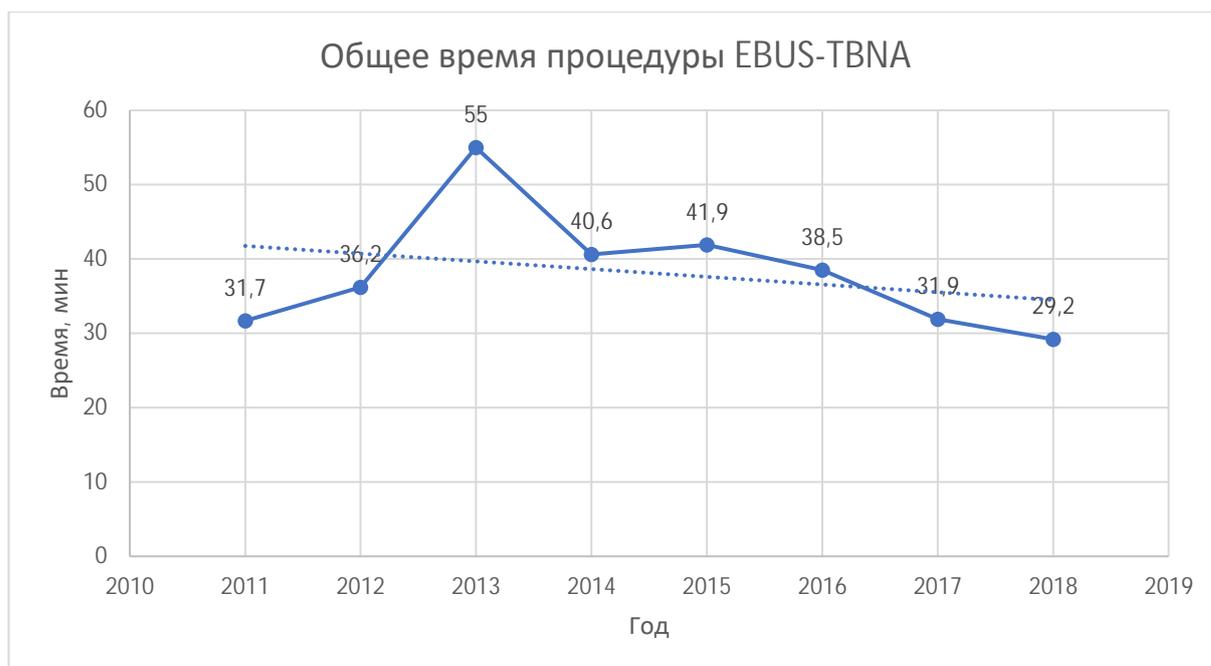


Рисунок 4 – Среднее значение длительности процедуры в минутах по годам

В патоморфологическую лабораторию материал отправлялся либо на исследование методом «клеточный блок» – цитоблок, либо цитологическое исследование мазков отпечатков, либо осуществлялась комбинация обоих методов. Общее количество выполненных исследований цитоблоков составило 174 (94,1%) процедур, а исследований цитологических мазков отпечатков выполнено 92 (49,7%), в 81 случаях (43,8%) проводилось исследование двумя способами. Исследование ПЦР на ДНК микобактерии туберкулеза проведено у всех пациентов.

Для проведения исследования методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ПЦР-ОТ) применялась следующая методика. Извлечение суммарной ДНК из образцов аспиратов осуществлялось с использованием комплекта для выделения нуклеиновых кислот «Амплитуб-РВ» «М-сорб-туб-2», произведенного компанией «Синтол» (Россия). Амплификация нуклеотидной последовательности IS6110, служащей маркером для идентификации микобактерий туберкулезного комплекса *Mycobacterium tuberculosis complex*, проводилась на термоциклере ICyclerIQ5 (Bio-Rad), оснащенный оптическим модулем, в соответствии с программой амплификации, рекомендованной

производителем тест-системы «Синтол» (Россия). Интерпретация результатов ПЦР-ОТ осуществлялась с применением программного обеспечения ICyclerIQ5 (Bio-Rad) [6].

Исследование цитологических мазков отпечатков проводилось по стандартной методике с использованием обзорного окрашивания гематоксилин-эозином по методу Майера [76].

Создание цитоблока, препарата клеточного блока [4], начиналось с получения материала, за которым следовала фиксация. Целью фиксации было предотвращение аутолиза и высыхания, а также сохранение прижизненной структуры клеток и межклеточного матрикса. Материал фиксировался сразу после получения в одноразовых пластиковых контейнерах (100-150 мл) 10% раствором нейтрального формалина в течение 24 часов (диффузия примерно 1 мм/час), при этом объем фиксатора в 20-30 раз превышал объем материала. Далее проводились промывка в воде, обезвоживание и уплотнение ткани, для чего ткань постепенно проводили через спирты возрастающей крепости (50°, 60°, 70°, 80°, 90°, 96°, 100°) с выдержкой в каждом спирте от 1 до 1,5 часов. Полная гистологическая обработка (16-18 часов) осуществлялась на станции «Thermo», после чего материал подготавливался к заливке в парафин (56°C) с использованием ксилола и смеси парафина и ксилола (37°C). Для заливки применялись среды Paraplast Sigma, Histoplast Shadon, Histomix и Meltex, а также станции заливки закрытого типа и станции для проводки и заливки. После охлаждения парафина формировались блоки, из которых нарезались срезы. Срезы окрашивались гематоксилин-эозином по методу Майера и заключались в матирующую среду (25% полистирол). После обработки материала проводилось гистологическое исследование материала врачом патологоанатомом.

Первым этапом оценивался адекватность материала, а именно наличие в аспирате признаков лимфатической ткани (лимфоциты) и/или специфические патологические изменения в препарате. При отсутствии указанных критериев полученный материал признавался неадекватным для морфологической оценки.

## 2.1 Адекватность аспирационного материала

Адекватность цитологического материала и цитоблока по сравнению с общей адекватности показано на рисунке 5.



Рисунок 5 – Адекватность морфологического материала

Согласно результатам, приведенным в таблице 6, адекватность цитоблоков за весь период исследования составила 81,9%, что является достаточно высоким показателем.

При этом адекватность мазков-отпечатков была существенно ниже – 60,9%. Сопоставив эти данные с общей адекватностью морфологического материала (84,9%), можно заметить, что она лишь незначительно превышает адекватность только цитоблоков. Это свидетельствует о том, что дополнительное использование мазков-отпечатков вносит относительно небольшой вклад в повышение общей адекватности. Более наглядно эта тенденция прослеживается на графике динамики адекватности.

Таблица 6 – Адекватность морфологического материала, адекватность цитологического материала, цитоблока

Показатели	Категории	Абс.	%
Адекватность по морфологическому материалу	неадекватный материал	28	15,1
	адекватный материал	157	84,9
Адекватность мазков-отпечатков	неадекватный	36	39,1
	адекватный	56	60,9
Адекватность цитоблока	неадекватный	31	18,1
	адекватный	140	81,9

В период с 2014 по 2018 год, когда общая адекватность материала достигла наиболее высоких значений (от 86,7% до 97,4%), кривая адекватности цитоблоков практически полностью совпадала с кривой общей адекватности. В то же время адекватность мазков-отпечатков существенно отставала. Таким образом, полученные результаты указывают, что основным источником адекватного морфологического материала при EBUS-TBNA являются цитоблоки. Использование мазков-отпечатков лишь незначительно повышает общую адекватность, поэтому в большинстве случаев их применение может быть необязательным. Следовательно, для оптимизации диагностического процесса и сокращения трудозатрат целесообразно сосредоточиться на получении и исследовании только цитоблоков при проведении EBUS-TBNA, отказавшись от рутинного использования мазков-отпечатков.

Следующим этапом проводилась морфологическая оценка цитоблока.

Вариантами морфологического исследования адекватных для анализа аспириатов при исследовании цитоблоков и цитологических исследований мазков-отпечатков являлись:

- эпителиоидноклеточные гранулемы без участков некроза;
- эпителиоидноклеточные гранулемы с очагами казеозного некроза;
- наличие опухолевых клеток;

- неспецифические элементы тканей с наличием лимфоцитов;
- фиброзные и воспалительные элементы (макрофаги, фибрин);
- другие патоморфологические поражения (опухолевые клетки лимфопролиферативного заболевания и др.).

По тем же вариантам проводилась оценка операционного материала.

Критерии оценки материала, полученного при EBUS-TBNA:

1. При выявлении эпителиоидноклеточных гранулем с очагами казеозного некроза или при наличии эпителиоидноклеточных гранулем без участков некроза в сочетании с положительным результатом ПЦР-РВ исследования, а также при выделении ДНК МБТ из материала предполагалось туберкулезное поражение внутригрудных лимфатических узлов средостения.

2. При обнаружении эпителиоидноклеточных гранулем без участков некроза при отрицательных результатах ПЦР-РВ исследования предполагался саркоидоз органов дыхания 1-2 стадии.

3. При обнаружении опухолевых клеток предполагалось метастатическое поражение лимфоузлов средостения.

4. При выявлении элементов другого специфического поражения предполагалось соответствующее заболевание.

5. При отсутствии специфических патологических элементов, или при получении элементов фиброзной ткани, фибрина, элементов воспаления (макрофагов) предполагалось гиперпластическое увеличение (гиперплазия) лимфоузлов средостения.

Аналогичные критерии использовались при постановке диагноза после референтного метода – диагностической видеоторакоскопии. Морфологическим исследованием выступало гистологическое исследование лимфоузла средостения.

Процедура диагностической видеоторакоскопии проводилась следующим образом: оперативное вмешательство осуществлялось под эндотрахеальным наркозом с использованием двухпросветной интубации в условиях операционной. Пациент располагался на операционном столе в полубоковом или боковом положении. В асептических условиях проводилась установка торакопортов в 4-е

межреберье по передней подмышечной линии, в 7-е межреберье по задней подмышечной линии (для операционной камеры) и в 3-е межреберье по средней подмышечной линии. В последний год применялся однопортовый доступ в 4-е межреберье между среднеподмышечной и заднеподмышечной линиями. Использовались различные типы торакопортов. Визуализация осуществлялась с помощью оптиковолоконной камеры с углом обзора 45° или прямой оптиковолоконной камеры (производства Olympus и Storz). Проводилась биопсия измененного лимфатического узла средостения, а также атипичная резекция легкого с пораженным участком (при его наличии) и неизменной легочной тканью.

Материал, предварительно зафиксированный в 10% растворе формалина, направлялся на стандартное гистологическое исследование. Часть операционного материала направлялась на микробиологическое исследование, в т.ч. посев на жидкие и плотные среды, а также на молекулярно-генетическое исследование (ПЦР – РТ). После получения результатов исследований пациентам устанавливался диагноз.

Окончательное поражение лимфоузлов средостения (по данным диагностической видеоторакоскопии) устанавливался на основании следующих критериев:

- 1) Саркоидоз органов дыхания 1-2 стадии: эпителиоидноклеточные гранулемы без участков некроза по данным гистологического исследования лимфоузла, отрицательные результаты ПЦР исследования и микроскопии на МБТ аспирата.
- 2) Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов средостения:
  - а) эпителиоидноклеточные гранулемы с очагами казеозного некроза по данным гистологического исследования лимфоузла;
  - или
  - б) эпителиоидноклеточные гранулемы без участков некроза по данным гистологического исследования лимфоузла с положительным результатом ПЦР исследования и/или микроскопии на МБТ;

- с) Положительные ПЦР исследование и микроскопия на МБТ участка лимфоузла.
- 3) Метастатическое поражение лимфоузлов средостения: выявление опухолевых клеток в гистологическом исследовании.
  - 4) Другие патологии: выявление в морфологическом материале элементов другого специфического поражения с отрицательными результатами ПЦР на МБТ.
  - 5) Гиперпластическое увеличение (гиперплазия) лимфоузлов средостения: отсутствие в гистологическом материале специфических патологических клеточных элементов, или получение элементов фиброзной ткани, фибрина, элементов воспаления (макрофагов).

Преобладающей патологией был саркоидоз органов дыхания 1-2 стадии, в 74,1% из всей массы обследованных, следом туберкулез ВГЛУ – 12,4% (23 случая), метастатическое поражение лимфоузлов средостения в 5,9% (11 случаев), всего 3 случая других патологий, а в 11 случаях (5,9%) имело место реактивное гиперпластическое увеличение лимфоузлов средостения, т.е. патологии не было (таблица 7).

Таблица 7 – Распределение пациентов по окончательному диагнозу

Окончательный диагноз	n	%
Саркоидоз органов дыхания 1-2 стадии	137	74,1
Туберкулез внутригрудных лимфоузлов	23	12,4
Метастатическое поражение лимфоузлов средостения	11	5,9
Другие патологии	3	1,6
Гиперпластическое увеличение лимфоузлов средостения	11	5,9

Для оценки безопасности EBUS-TBNA также проводилось сравнение частоты развития осложнений различной степени тяжести после EBUS-TBNA и ВТС. У 96 пациентов EBUS-TBNA и ВТС выполнялись отдельно по времени, для независимой оценить риск осложнений каждой из процедур. Осложнения

анализировались по классификации Clavien-Dindo [125], отмечались осложнения легкой (I-II степени) и средней (IIIА степени) тяжести. Средней IIIВ степени, а также IV и V степени не отмечались. При EBUS-TBNA легкие осложнения в виде незначительных лихорадок наблюдались у 8 из 96 пациентов (8,3%). Средние осложнения IIIА степени при EBUS-TBNA выявлены не были. При ВТС легкие осложнения (I-II степени) отмечены у 15 из 96 пациентов (15,6%). Средние осложнения IIIА степени, требовавшие санационных бронхоскопий или дополнительного дренирования, выявлены у 5 пациентов (5,2%).

## **2.2 Основные методы статистической обработки**

Для обработки полученных данных использован комплекс программных решений: Microsoft Excel 2016, аналитическая платформа StatTech (версия 2.8.8), пакет IBM SPSS Statistics (версия 23.0) и MedCalc Statistical Software (версия 18.9.1).

Предварительный этап анализа включал проверку количественных переменных на характер распределения. При этом для выборок малого объема ( $n < 50$ ) применялся критерий Шапиро-Уилка, а для более крупных выборок ( $n \geq 50$ ) – критерий Колмогорова-Смирнова. При выявлении отклонений от нормального распределения, числовые показатели характеризовались с использованием медианного значения (Me) и границ межквартильного интервала (Q1-Q3). Качественные параметры отображались как в абсолютных числах, так и в виде процентного соотношения. Межгрупповое сопоставление количественных показателей с ненормальным распределением проводилось с применением непараметрического U-теста Манна-Уитни.

При исследовании взаимосвязей категориальных признаков в таблицах сопряженности  $2 \times 2$  использовался критерий согласия  $\chi^2$  Пирсона (при ожидаемой частоте в ячейках выше 10) или альтернативный точный метод Фишера (при более низких ожидаемых частотах). Анализ многопольных таблиц сопряженности

осуществлялся с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

Математические модели прогнозирования вероятности развития определённых клинических исходов формировались на основе алгоритмов бинарной логистической регрессии. Для количественной оценки прогностической силы моделей рассчитывался коэффициент детерминации  $R^2$  Найджелкерка, отражающий процент объяснённой вариации зависимой переменной. Дискриминационные возможности количественных предикторов оценивались с помощью ROC-анализа, а оптимальные пороговые значения определялись по точке максимума индекса Юдена.

В рамках исследования факторов, воздействующих на диагностическую точность, а также при изучении клинического значения различных морфологических форм в аспирационном материале, проводился расчет показателей относительного риска и коэффициентов отношения шансов. Информативность методики EBUS-TBNA оценивалась путем определения основных диагностических параметров (чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов) и сравнительного анализа площадей под ROC-кривыми (AUC) с интерпретацией по стандартизированной экспертной шкале.

Для статистического сопоставления частоты развития осложнений при проведении EBUS-TBNA и видеоторакоскопической биопсии использовался специализированный Z-тест сравнения долей.

## Глава 3

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ  
ТРАНСБРОНХИАЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ  
ПОД КОНТРОЛЕМ ЭНДОСОНОГРАФИИ**

**3.1 Информативность трансбронхиальной аспирационной биопсии  
под контролем эндосонаграфии в верификации туберкулеза  
внутригрудных лимфатических узлов  
при лимфаденопатии средостения и методы ее повышения**

На основании критериев диагностики установлены диагнозы после EBUS-TBNA и окончательный диагноз после видеоторакоскопии.

Из представленной ниже таблицы 8 видно, что в 27 случаях по EBUS-TBNA никакой диагноз не поставлен, это группа пациентов с неадекватным аспирационным материалом, кроме одного случая с неадекватным материалом, но положительным ПЦР.

Таблица 8 – Анализ показателя «Предварительный диагноз после EBUS-TBNA» в зависимости от поражения лимфоузлов после контроля (n=185)

Показатель	Категории	Поражение лимфоузлов средостения					Всего	
		саркоидоз	туберкулез	метастатическое поражение лимфоузлов	редкие патологии	гиперплазия лимфатических узлов	абс.	%
Предварительный диагноз после EBUS-TBNA	диагноз не установлен	19 (70,4)	4 (14,8)	1 (3,7)	1 (3,7)	2 (7,4)	27	14,6
	саркоидоз	82 (96,5)	3 (3,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	85	45,9
	туберкулез	1 (6,2)	15 (93,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	16	8,6
	метастазы ЗНО	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8	3,8
	гиперплазия	35 (71,4)	1 (2,0)	2 (4,1)	2 (4,1)	9 (18,4)	49	26,5

## Продолжение таблицы 8

Показатель	Категории	Поражение лимфоузлов средостения					Всего	
		саркоидоз	туберкулез	метастатическое поражение лимфоузлов	редкие патологии	гиперплазия лимфатических узлов	абс.	%
Всего		137	23	11	3	11	185	100
		74,1	12,4	5,9	1,6	5,9	–	–

Видно выраженное несоответствие случаев по каждому диагнозу в каждой группе. Это объясняется случаями с неадекватным материалом, ложноположительными случаями гиперплазии средостения по EBUS-TBNA. Адекватный для оценки материал получен у 157 пациентов. Для дальнейшего анализа взята эта группа пациентов.

Составлена таблица сопряженности диагнозов в двух группах: после EBUS-TBNA и после диагностической видеоторакоскопии (таблица 9).

Таблица 9 – Таблица сопряженности диагнозов у пациентов с полученным адекватным материалом после EBUS-TBNA и после видеоторакоскопии (n=157)

Показатель	Категории	Диагноз					Всего	
		саркоидоз	туберкулез	метастазы ЗНО	прочие патологии	гиперплазия	абс.	%
Диагноз после EBUS-TBNA	саркоидоз	82 (69,5)	3 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	85	54,1
	туберкулез	1 (0,8)	14 (77,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	15	9,6
	метастазы ЗНО	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8	5,1
	гиперплазия	35 (29,7)	1 (5,6)	2 (20,0)	2 (100,0)	9 (100,0)	49	31,2

*Примечание: Саркоидоз – саркоидоз органов дыхания 1-2 стадии; туберкулез ВГЛУ – туберкулез внутригрудных лимфоузлов; метастазы ЗНО – метастатическое поражение лимфоузлов средостения; гиперплазия – гиперплазия лимфоузлов средостения.*

Из представленной таблицы видно, что из 18 случаев туберкулеза ВГЛУ в этой группе правильно установлен диагноз в 14 случаях (77,8%), остальным 4-м пациентам установлены другие диагнозы: 3 – саркоидоз 1-2 стадии, 1 – гиперплазия лимфоузлов средостения. В случае саркоидоза 1-2 стадии из 118 случаев правильно установлен диагноз в 82 случаях (69,5%), 1 пациенту установлен предварительный диагноз туберкулез ВГЛУ (0,8%), а 35 пациентам (29,7%) – гиперплазия лимфоузлов средостения. При метастатическом поражении лимфоузлов средостения правильно поставлен диагноз у 8 пациентов (80,0%), в 2 случаях (20,0%) – ложноотрицательный результат с установкой предварительного диагноза гиперплазия лимфоузлов средостения. При прочих патологиях в обоих случаях (100%) был установлен диагноз гиперплазия лимфоузлов средостения. В группе гиперплазии средостения истинный диагноз был установлен всем 9 пациентам (100%), хотя отмечено много ложноотрицательных (для гиперплазии) ответов. Таким образом, на эту группу пациентов рассчитана чувствительность, специфичность, площадь под ROC-кривой (AUC), прогностическая ценность отрицательного и положительного ответа, данные указаны в таблице 10.

Таблица 10 – Диагностическая значимость EBUS-TBNA у пациентов с адекватным материалом (n=157)

Диагноз	Чувствительность	Специфичность	AUC	ППЗ	ОПЗ
Туберкулез внутригрудных лимфоузлов	77,78%	99,28%	0,885	93,33%	97,18%
	52,36% до 93,59%	96,06% до 99,98%	0,825 до 0,931	68,05% до 99,83%	92,94% до 99,23%
Саркоидоз органов дыхания 1-2 стадии	69,49%	92,50%	0,81	96,47%	50,00%
	60,34% до 77,63%	79,61% до 98,43%	0,739 до 0,867	90,03% до 99,27%	37,98% до 62,02%
Метастатическое поражение	80%	100%	0,9	100%	99,34%
	44,39% до 97,48%	97,57% до 100,00%	0,842 до 0,942	–	95,24% до 99,84%

## Продолжение таблицы 10

Диагноз	Чувствительность	Специфичность	AUC	ППЗ	ОПЗ
Гиперплазия лимфоузлов средостения	100,00%	74,50%	0,872	19,15%	100,00%
	66,37%	66,72%	0,810	15,25%	–
	до 100,00%	до 81,28%	до 0,920	до 23,76%	

Анализ показал, что EBUS-TBNA обладает достаточно высокой чувствительностью в выявлении туберкулеза ВГЛУ – 77,78%. Это означает, что у 77,78% пациентов с подтвержденным туберкулезом ВГЛУ по данным ВТС был получен правильный положительный результат EBUS-TBNA. Специфичность EBUS-TBNA в диагностике туберкулёза ВГЛУ составила 99,28%. Это говорит о том, что у 99,28% пациентов без туберкулеза ВГЛУ по данным ВТС был получен правильный отрицательный результат EBUS-TBNA. ППЗ для туберкулеза ВГЛУ составил 93,33%. Это значит, что при получении положительного результата EBUS-TBNA вероятность наличия туберкулеза ВГЛУ составляет 93,33%. ОПЗ для туберкулеза ВГЛУ был равен 97,18%, следовательно, отрицательный результат EBUS-TBNA свидетельствует о малой вероятности (2,82%) наличия туберкулеза ВГЛУ у пациента и может быть исключен с высокой долей вероятности.

При саркоидозе органов дыхания 1-2 стадии чувствительность EBUS-TBNA составляет 69,49%, специфичность – 92,50%, AUC – 0,81, ППЗ – 96,47%, ОПЗ – 50,00%. При метастатическом поражении лимфоузлов средостения чувствительность EBUS-TBNA – 80,00%, специфичность – 100,00%, AUC – 0,9, ППЗ – 100,00%, ОПЗ – 99,34%. При гиперплазии лимфоузлов средостения чувствительность EBUS-TBNA – 100,00%, специфичность – 74,50%, AUC – 0,872, ППЗ – 19,15%, ОПЗ – 100,00%.

Общая диагностическая эффективность показана на рисунке 6.

Правильный диагноз был поставлен в 113 случаев, в 44 – ошибочно из пациентов с полученным адекватным материалом цитоблока.



Рисунок 6 – Общая диагностическая эффективность EBUS-TBNA (n=157)

Качество диагностического теста при представленных диагнозах проверена по экспертной шкале оценки качества прогностической модели [15], результаты показаны в таблице 11.

Таблица 11 – Качество диагностического теста EBUS-TBNA (n=157)

Диагноз	AUC	Качество диагностического теста
Туберкулез внутригрудных лимфоузлов	0,885	Очень хорошее
Саркоидоз органов дыхания 1-2 стадии	0,81	Очень хорошее
Метастатическое поражение лимфоузлов средостения	0,938	Отличное
Редкие патологии	0,625	Среднее
Гиперплазия лимфоузлов средостения	0,872	Очень хорошее

Таким образом, из приведенных выше данных в целом, диапазон значений площади под ROC кривой (AUC) при выполнении EBUS-TBNA составил от 0,625 до 0,938, для верификации туберкулеза, саркоидоза и гиперплазии лимфоузлов средостения качество диагностического теста составило «очень хорошее, а для метастатического поражения – «отличное», и лишь для других патологий – среднее. Для туберкулеза достигнут показатель 0,885.

### 3.2 Оценка безопасности EBUS-TBNA

Для оценки безопасности EBUS-TBNA было проведено сравнение частоты осложнений после EBUS-TBNA и видеоторакоскопической биопсии (ВТС) внутригрудных лимфатических узлов. В исследование включили 96 пациентов, у которых процедуры выполнялись в разное время, что позволило независимо оценить риски осложнений. Осложнения классифицировались по системе ТММ (Systematic Classification of Morbidity and Mortality After Thoracic Surgery, 2010).

Как показано в таблице 12 малые осложнения (I-II степени) при EBUS-TBNA зарегистрированы в 8,3% случаев, а при ВТС – в 15,6%. Большие осложнения (III степени) при EBUS-TBNA отсутствовали, тогда как при ВТС их частота составила 5,2%. Общее количество осложнений составило 8 для EBUS-TBNA и 20 для ВТС, что соответствует 8,3% и 20,8% соответственно.

Таблица 12 – Частота осложнений после EBUS-TBNA и ВТС (N=96)

Тип осложнений	EBUS-TBNA		ВТС	
	N	%	N	%
Малые (I-II степени)	8	8,3	15	15,6
Большие (III степени)	0	0	5	5,2
Всего осложнений	8	8,3	20	20,8

Статистический анализ показал значимое различие в частоте осложнений между методами ( $Z=-2,45$ ,  $p=0,014$ ). При анализе малых осложнений различие также было статистически значимым ( $Z=-2,12$ ,  $p=0,034$ ). Отсутствие больших осложнений при EBUS-TBNA подтверждает безопасность этого метода по сравнению с ВТС.

#### Резюме

Проведена комплексная оценка диагностической значимости и безопасности трансбронхиальной аспирационной биопсии под контролем эндосонографии в

сравнении с видеоторакоскопической биопсией как референтным методом у 185 пациентов с лимфаденопатией средостения.

Основные результаты продемонстрировали высокую эффективность EBUS-TBNA для диагностики туберкулеза внутригрудных лимфоузлов у пациентов с адекватным материалом (n=157): чувствительность составила 77,78%, специфичность — 99,28%, площадь под ROC-кривой (AUC) — 0,885, что характеризует метод как диагностический тест "очень хорошего" качества согласно экспертной шкале. Особенно важным оказалось высокое отрицательное прогностическое значение (97,18%), позволяющее с высокой долей вероятности исключать туберкулез при отрицательных результатах EBUS-TBNA, что имеет критическое значение для клинической практики.

Для других патологий метод также продемонстрировал хорошие диагностические характеристики: при метастатическом поражении лимфоузлов — чувствительность 80%, специфичность 100% (AUC=0,9, "отличное" качество теста); при саркоидозе органов дыхания — чувствительность 69,49%, специфичность 92,5% (AUC=0,81, "очень хорошее" качество). Для гиперплазии лимфоузлов метод показал чувствительность 100% при специфичности 74,5%.

Анализ безопасности, проведенный на 96 пациентах, которым процедуры выполнялись отдельно по времени, показал статистически значимое преимущество EBUS-TBNA перед видеоторакоскопической биопсией: частота малых осложнений (I-II степени по Clavien-Dindo) составила 8,3% против 15,6% при ВТС (p=0,034), больших осложнений (IIIА степени) при EBUS-TBNA не было против 5,2% при ВТС. Общая частота осложнений составила 8,3% против 20,8% соответственно (p=0,014).

Полученные данные убедительно обосновывают использование EBUS-TBNA как метода выбора для первичной инвазивной диагностики лимфаденопатии средостения, демонстрируя высокую безопасность и эффективность метода в дифференциальной диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов.

## Глава 4

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФАДЕНОПАТИЕЙ СРЕДОСТЕНИЯ  
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРАНСБРОНХИАЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ  
БИОПСИИ ПОД КОНТРОЛЕМ ЭНДОСОНОГРАФИИ**

**4.1 Клинические, рентгенологические и эндосонографические  
характеристики основной группы пациентов**

Проведена оценка клинических, рентгенологических и эндосонографических характеристик в основной группе пациентов (таблица 13).

Таблица 13 – Распределение основных клинических симптомов в исследуемой группе (n=185)

Клинический симптом	Критерий отбора	Количество пациентов (n=185)	%
Повышение температуры тела	Температура $\geq 37$ °С, сохраняющаяся более 3 дней	49	24,9%
Кожные высыпания	Неспецифические макуло-папулезные или эритематозные высыпания, сохраняющиеся более 5 дней	9	4,6%
Кашель	Кашель длительностью более 2 недель	82	41,6%
Мокрота	Продукция мокроты более 10 мл/сут., сохраняющаяся более 1 недели	30	15,2%
Одышка	Одышка при нагрузке, снижение толерантности к нагрузкам, сохраняющаяся более 1 недели	35	17,8%

## Продолжение таблицы 13

Клинический симптом	Критерий отбора	Количество пациентов (n=185)	%
Общая слабость	Постоянная субъективная усталость, сохраняющаяся более 2 недель	41	20,8%
Потливость	Ночная потливость, требующая смены постельного белья, сохраняющаяся более 1 недели	32	16,2%
Контакт с больным туберкулезом	Подтвержденный контакт с пациентом с активной формой туберкулеза	13	6,6%

Клинические проявления заболевания были в 57,9% случаях (у 114 пациентов). Отмечали повышение температуру тела в ближайшее время выше 37,5 °С у 49 пациентов (24,9%). Высыпания на коже отмечали только 9 пациентов (4,6%), а кашель – 82 пациента (41,6%). При этом отмечали мокроту 30 пациентов (15,2%). Одышку субъективно отмечали 35 пациентов (17,8%), общую слабость – 41 (20,8%), потливость отмечали – 32 пациента (16,2%). Со слов контакт по туберкулезу отмечали в 13 случаях (6,6%) (таблица 14).

Таблица 14 – Патологические изменения органов грудной клетки по данным компьютерных томограмм (наличие фактора у пациента)

Патологические изменения по данным КТ		n	%
Рентгенологические изменения в легких	отсутствие поражения легких	55	29,7
	наличие поражения легких	130	70,3
Рентгенологические изменения в легких	изолированная ЛАПС (нет рентгенологической патологии в легких)	55	29,7
	односторонние изменения в легких	28	15,1
	двусторонние изменения в легких	102	55,1

## Продолжение таблицы 14

Патологические изменения по данным КТ		n	%
Симметричность двустороннего процесса в легких	симметричный процесс	66	64,7
	асимметричный процесс	36	35,3
Милиарные очаги		19	10,3
Легочные очаги 2-10 мм		84	45,4
Легочные очаги 10-30 мм		11	5,9
Распределение очаговых изменений в легких	центрилобулярное	13	13,5
	перилимфатическое	52	54,2
	хаотическое	13	13,5
	перифиссуральное	18	18,8
Зоны консолидации		42	22,7
Изменения по типу «матового стекла»		39	21,1
Наличие полостных изменений		7	3,8
Наличие гидроторакса		6	3,2
Наличие бронхоэктазов		8	4,3

Все типы поражения в легких могли сочетаться друг с другом у одного пациента. По наличию очаговое поражение в легких: милиарные очаги – 19 (10,3%), легочные очаги 2-10 мм – 84 (45,4%), легочные очаги 10-30 мм – 11 (5,9%). Распределение очаговых изменений в легких (% в случаях наличия очагов): центрилобулярное – 13 (13,5%), перилимфатическое – 52 (54,2%), хаотическое – 13 (13,5%), перифиссуральное – 18 (18,8%). Зоны консолидации в 42 случаях (22,7% – от всех включенных пациентов). Отдельно проанализированы изменения в легких по типу «матового стекла» – 39 (21,1%). Полостные поражения в легких наблюдались у 7 пациентов (3,8%), наличие гидроторакса – 6 (3,2%), бронхоэктазов – 8 (4,3%). Эмфизематозное поражение легких не рассматривалось (таблица 15).

Таблица 15 – КТ-характеристики лимфоузлов средостения и их распределение по станциям

Признаки лимфоузлов по данным КТ			Абс.	%
Внутренняя структура лимфоузлов	4R	однородная	154	83,2
		неоднородная	31	16,8
	7	однородная	160	86,5
		неоднородная	25	13,5
	4L	однородная	165	89,2
		неоднородная	20	10,8
Кальцинаты в лимфоузлах	4R		17	9,2
	7		17	9,2
	4L		14	7,6
Контурсы лимфоузлов	4R	ровные	117	63,2
		неровные	68	36,8
	7	ровные	121	65,4
		неровные	64	34,6
	4L	ровные	138	74,6
		неровные	47	25,4
Форма лимфатических узлов	4R	любая форма с сохраненными жировыми воротами	38	20,5
		овальная форма, без жировых ворот	107	57,8
		шаровидная форма, без жировых ворот	40	21,6
	7	любая форма с сохраненными жировыми воротами	6	3,2
		овальная форма, без жировых ворот	154	83,2
		шаровидная форма, без жировых ворот	25	13,5
	4L	любая форма с сохраненными жировыми воротами	26	14,1
		овальная форма, без жировых ворот	141	76,2
		шаровидная форма, без жировых ворот	18	9,7

Подробная характеристика всех станций лимфоузлов показана в таблице 15, отражая полную КТ-картину. Из всех групп лимфоузлов рассматривались лимфоузлы только той группы, из которой в последующем выполнялась биопсия при EBUS-TBNA и видеоторакоскопической операции (контрольный лимфоузел). В подавляющем большинстве это группа 4R (n=176, 95,1%), остальные случаи представлены 7 гр (n=9, 4,9%). Характеристики контрольного лимфоузла представлены далее (таблица 16).

Таблица 16 – Характеристика поражения контрольного лимфатического узла по данным КТ (n=185)

Характеристика	Варианты	n (%)
Структура	Однородная	153 (82,7)
	Неоднородная	32 (17,3)
Контур	Ровные	116 (62,7)
	Неровные	69 (37,3)
Форма	С сохранными жировыми воротами	34 (18,4)
	Овальная без жировых ворот	110 (59,5)
	Шаровидная без жировых ворот	41 (22,2)
Распределение	Симметричная лимфаденопатия	139 (75,1)
	Асимметричная лимфаденопатия	39 (21,1)
	Единичное увеличение	7 (3,8)

Анализ КТ-характеристик контрольного лимфоузла (Таблица 16) показал, что в большинстве случаев определялась однородная структура (82,7%) и овальная форма без жировых ворот (59,5%). Симметричная лимфаденопатия наблюдалась у 75,1% пациентов.

По эндосонографической картине преобладающей являлась овальная форма (71,4%), реже встречались округлая (16,2%) и неправильная формы (12,4%). Четкие контуры лимфоузлов определялись в 58,9% случаев. Гетерогенная эхоструктура выявлена у 102 пациентов (55,1%). Признаки некроза и кальцификации

встречались относительно редко – в 7,0% и 9,2% случаев соответственно. Признаки слияния лимфоузлов обнаружены у 79 пациентов (42,7%) (таблица 17).

Таблица 17 – Эндосонографические признаки контрольных лимфоузлов

Показатели	Категории	Абс.	%
Форма лимфоузла по данным EBUS	округлая	30	16,2
	овальная	132	71,4
	неправильная	23	12,4
Характеристика края лимфоузлов по данным EBUS	чёткие	109	58,9
	нечёткие	76	41,1
Эхогенность лимфоузлов средостения	гомогенная	83	44,9
	гетерогенная	102	55,1
Центральные структуры ворот лимфоузлов по EBUS	наличие центральных структур	43	23,2
	отсутствие центральных структур	142	76,8
Признаки некроза в лимфоузлах по данным EBUS	наличие признаков некроза	13	7,0
	отсутствие признаков некроза	172	93,0
Кальцификация лимфоузлов по данным EBUS	наличие кальцификации по EBUS	17	9,2
	отсутствие кальцификации по EBUS	168	90,8
Признаки слияния лимфоузлов по данным EBUS	наличие признаков слияния	79	42,7
	отсутствие признаков слияния	106	57,3

## **4.2 Прогностические факторы заболеваний у пациентов с лимфаденопатией средостения**

### ***4.2.1 Прогностические факторы туберкулеза внутригрудных лимфоузлов у пациентов с лимфаденопатией средостения***

В рамках данного исследования был проведён анализ клинических, рентгенологических и эндосонографических характеристик в зависимости от типа

поражения лимфатических узлов средостения: туберкулёзного, саркоидозного и негранулематозного.

Был изучен возрастной состав пациентов в связи с туберкулёзным поражением лимфатических узлов (таблица 18).

Таблица 18 – Влияние возраста на туберкулёзное поражение лимфоузлов

Показатель	Категории	Возраст (полных лет)			p
		Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	
Туберкулёзное поражение лимфоузла	отсутствие	35,0	28,0-50,0	162	0,014
	наличие	49,0	38,5-56,0	23	

При сравнении возрастных групп в контексте туберкулёзного поражения лимфоузлов были обнаружены статистически значимые различия ( $p=0,014$ ) (применялся U-критерий Манна-Уитни).

Затем было проведено исследование влияния пола на туберкулёзное поражение лимфоузлов (после контроля) (таблица 19).

Таблица 19 – Изучение влияния пола на туберкулёзное поражение лимфоузлов

Показатель	Категории	Пол		p
		мужской	женский	
Туберкулёзное поражение лимфоузла	отсутствие	89 (54,9)	73 (45,1)	0,302
	наличие	10 (43,5)	13 (56,5)	

Анализ связи между полом и туберкулёзным поражением лимфоузлов не выявил статистически значимых различий ( $p=0,302$ ) (использовался критерий хи-квадрат Пирсона).

Далее было исследовано влияние туберкулёзного контакта на туберкулёзное поражение лимфоузлов (таблица 20).

Таблица 20 – Исследование связи между туберкулезным контактом и возникновением туберкулезного поражения лимфоузлов

Показатель	Категории	Туберкулезное поражение лимфоузла		p
		отсутствие	наличие	
Туберкулезный контакт	наличие тубконтакта	12 (92,3)	1 (7,7)	0,588
	отсутствие тубконтакта	145 (86,8)	22 (13,2)	
	возможный тубконтакт	5 (100,0)	0 (0,0)	

При анализе туберкулезного поражения лимфоузла в зависимости от туберкулезного контакта, нам не удалось выявить значимых различий ( $p=0,588$ ) (используемый метод: *Хи-квадрат Пирсона*).

Нами был проведен анализ стажа курения в зависимости от туберкулезного поражения лимфоузла (таблица 21).

Таблица 21 – Изучение влияния курения на риск развития туберкулезного поражения лимфоузлов

Показатель	Категории	Туберкулезное поражение лимфоузла		Точный критерий Фишера	p
		Отсутствие	Наличие		
Фактор курения	Некурящие	105 (64,8)	19 (82,6)	0,102	0,102
	Курящие	57 (35,2)	4 (17,4)		

Анализ туберкулёзного поражения лимфоузлов в зависимости от курения не выявил статистически значимых различий ( $p=0,054 > 0,05$ , точный критерий Фишера). Доля курящих среди пациентов с туберкулезным поражением лимфоузлов составила 17,4%, что оказалось ниже, чем в группе без поражения (35,2%)

Затем анализировалось влияние клинических симптомов (таблица 22).

Таблица 22 – Анализ туберкулезного поражения лимфоузла (после контроля) в зависимости от клинических симптомов

Показатели	Категории	Туберкулезное поражение лимфоузла (после контроля)		p
		отсутствие	наличие	
Клинические симптомы	наличие клинических симптомов	100 (87,0)	15 (13,0)	0,747
	отсутствие клинических симптомов	62 (88,6)	8 (11,4)	
Лихорадка	наличие лихорадки	40 (81,6)	9 (18,4)	0,142
	отсутствие лихорадки	122 (89,7)	14 (10,3)	
Кожные высыпания	наличие кожных высыпаний	9 (100,0)	0 (0,0)	0,605
	отсутствие кожных высыпаний	153 (86,9)	23 (13,1)	
Кашель	наличие кашля	73 (89,0)	9 (11,0)	0,592
	отсутствие кашля	89 (86,4)	14 (13,6)	
Отхождение мокроты	обильное количество мокроты	6 (100,0)	0 (0,0)	0,286
	отсутствие мокроты	137 (88,4)	18 (11,6)	
	минимальное количество мокроты	19 (79,2)	5 (20,8)	
Одышка	наличие одышки	31 (88,6)	4 (11,4)	0,842
	отсутствие одышки	131 (87,3)	19 (12,7)	
Общая слабость	наличие слабости	34 (82,9)	7 (17,1)	0,307
	отсутствие слабости	128 (88,9)	16 (11,1)	
Потливость	наличие	27 (84,4)	5 (15,6)	0,547
	отсутствие	135 (88,2)	18 (11,8)	

При изучении туберкулезного поражения лимфоузлов в зависимости от лихорадки, кожных высыпаний, кашля, мокроты, одышки, слабости и потливости, статистически значимых различий не обнаружено ( $p=0,747$ ,  $p=0,142$ ,  $p=0,605$ ,  $p=0,592$ ,  $p=0,286$ ,  $p=0,842$ ,  $p=0,307$ ,  $p=0,547$  соответственно; хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера).

Был выполнен анализ поперечного размера лимфоузла по данным КТ в зависимости от туберкулезного поражения лимфоузла (таблица 23).

Таблица 23 – Анализ поперечного размера лимфоузла по данным КТ в зависимости от туберкулезного поражения лимфоузла

Показатель	Категории	Поперечный размер лимфоузла по данным КТ (мм)			p
		Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	
Туберкулезное поражение лимфоузла	отсутствие	13	11 – 16	162	0,071
	наличие	16	12 – 20	23	

Анализ поперечного размера лимфоузлов, полученного при компьютерной томографии, в зависимости от наличия туберкулезного поражения лимфоузлов (после корректировки) не выявил статистически значимых различий ( $p = 0,071$ , U-критерий Манна-Уитни).

Нами был проведен анализ туберкулезного поражения лимфоузла в зависимости от изменений в легких по КТ (таблица 24).

Таблица 24 – Анализ туберкулезного поражения лимфоузла в зависимости от изменений в легких по КТ

Показатели	Категории	Туберкулезное поражение лимфоузла		p
		отсутствие	наличие	
Рентгенологические изменения в легких	отсутствие поражения легких	50 (90,9)	5 (9,1)	0,370
	наличие поражения легких	112 (86,2)	18 (13,8)	
Распределение процесса в легких	отсутствие поражения легких	50 (90,9)	5 (9,1)	0,261
	одностороннее поражение	22 (78,6)	6 (21,4)	
	двустороннее поражение	90 (88,2)	12 (11,8)	
Симметричность процесса в легких	отсутствие двустороннего поражения легких	72 (86,7)	11 (13,3)	0,944
	симметричный процесс	58 (87,9)	8 (12,1)	
	асимметричный процесс	32 (88,9)	4 (11,1)	

Продолжение таблицы 24

Показатели	Категории	Туберкулезное поражение лимфоузла		p
		отсутствие	наличие	
Милярные очаги	отсутствие милярных очагов	144 (86,7)	22 (13,3)	0,317
	наличие милярных очагов	18 (94,7)	1 (5,3)	
Легочные очаги 2-10 мм	отсутствие очагов 2-10 мм	88 (87,1)	13 (12,9)	0,843
	наличие очагов 2-10 мм	74 (88,1)	10 (11,9)	
Легочные очаги 10-30 мм	отсутствие очагов 10-30 мм	155 (89,1)	19 (10,9)	0,033
	наличие очагов 10-30 мм	7 (63,6)	4 (36,4)	
Распределение легочных очагов	отсутствие очагов	77 (87,5)	11 (12,5)	0,307
	центрилобулярное	10 (76,9)	3 (23,1)	
	перилимфатическое	49 (94,2)	3 (5,8)	
	хаотическое	11 (78,6)	3 (21,4)	
	перифиссуральное	15 (83,3)	3 (16,7)	
Зоны консолидации	отсутствие консолидаций	126 (88,1)	17 (11,9)	0,679
	наличие консолидаций	36 (85,7)	6 (14,3)	
Изменения по типу «матового стекла»	отсутствие «матового стекла»	128 (87,7)	18 (12,3)	0,934
	наличие «матового стекла»	34 (87,2)	5 (12,8)	
Полостные поражения	отсутствие	158 (88,8)	20 (11,2)	0,042
	наличие	4 (57,1)	3 (42,9)	
Гидроторакс	отсутствие гидроторакса	157 (87,7)	22 (12,3)	0,554
	наличие гидроторакса	5 (83,3)	1 (16,7)	
Бронхоэктазы	отсутствие бронхоэктазов	155 (87,6)	22 (12,4)	1,000
	наличие бронхоэктазов	7 (87,5)	1 (12,5)	

Исследовалась связь туберкулёзного поражения и изменений в лёгких по КТ (таблица 24). Выявлены значимые различия для очагов 10-30 мм ( $p=0,033$ ) и полостных поражений ( $p=0,042$ , точный критерий Фишера). Шансы туберкулёза при наличии данных очагов были выше в 4,662 раза (95% ДИ: 1,248-17,409), а при полостных образованиях – в 5,925 раза (95% ДИ: 1,236-28,410). Другие рентгенологические изменения (очаги 2-10 мм, милярные очаги, консолидации,

«матовое стекло», гидроторакс, бронхоэктазы) не показали значимой связи ( $p > 0,05$ , хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера).

Для оценки влияния туберкулезного поражения лимфоузлов на максимальный размер лимфоузлов, полученный при эндосонографии (EBUS), был проведен анализ (таблица 25).

Таблица 25 – Анализ наибольшего размера лимфоузлов по данным EBUS в зависимости от туберкулезного поражения лимфоузла

Показатель	Категории	Наибольший размер лимфоузлов по данным EBUS (мм)			p
		Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	
Туберкулезное поражение лимфоузла	отсутствие	17,9	14,5-22,0	162	0,954
	наличие	18,0	14,4-21,0	23	

Результаты анализа наибольшего размера лимфоузлов, измеренного при эндосонографии, в зависимости от туберкулезного поражения лимфоузлов, не выявили статистически значимых различий ( $p = 0,954$ , U-критерий Манна-Уитни).

Аналогично, был проведен анализ поперечного размера лимфоузлов, полученного при эндосонографии, в зависимости от туберкулезного поражения лимфоузлов (таблица 26).

Таблица 26 – Анализ поперечного размера лимфоузлов по данным EBUS в зависимости от туберкулезного поражения лимфоузла

Показатель	Категории	Поперечный размер лимфоузлов по данным EBUS (мм)			p
		Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	
Туберкулезное поражение лимфоузла	отсутствие	13,3	10,5-16,2	162	0,430
	наличие	13,7	11,1-20,9	23	

Анализ поперечного размера лимфоузлов, измеренного при эндосонографии, в зависимости от туберкулезного поражения лимфоузлов, также не показал статистически значимых различий ( $p=0,430$ , U-критерий Манна-Уитни).

Был выполнен анализ туберкулезного поражения лимфоузла в зависимости от характеристик лимфоузлов по КТ (таблица 27).

Таблица 27 – Анализ туберкулезного поражения лимфоузла в зависимости от характеристик лимфоузлов по КТ

Показатели	Категории	Туберкулезное поражение лимфоузла		p
		отсутствие	наличие	
Характеристика симметричности ЛАПС	единичная ЛАПС	5 (71,4)	2 (28,6)	0,005 РСимметричная ЛАПС – Асимметричная ЛАПС=0,007
	симметричная ЛАПС	128 (92,1)	11 (7,9)	
	асимметричная ЛАПС	29 (74,4)	10 (25,6)	
Внутренняя структура лимфоузла по данным КТ	однородная	138 (90,2)	15 (9,8)	0,018
	неоднородная	24 (75,0)	8 (25,0)	
Кальцинаты в лимфоузлах по данным КТ	отсутствие кальцинатов по КТ	147 (87,5)	21 (12,5)	0,930
	наличие кальцинатов по КТ	15 (88,2)	2 (11,8)	
Контур лимфоузлов по данным КТ	ровные	105 (90,5)	11 (9,5)	0,115
	неровные	57 (82,6)	12 (17,4)	
Форма лимфатических узлов по данным КТ	любая форма с сохраненными жировыми воротами	32 (94,1)	2 (5,9)	0,195
	овальная форма, без жировых ворот	97 (88,2)	13 (11,8)	
	шаровидная форма, без жировых ворот	33 (80,5)	8 (19,5)	

При анализе связи между туберкулезным поражением лимфоузлов и характеристиками лимфаденопатии средостения (ЛАПС), а также внутренней

структурой лимфоузлов, выявленных на компьютерной томографии (КТ), были обнаружены статистически значимые различия ( $p=0,005$  и  $p=0,018$  соответственно, критерий хи-квадрат Пирсона). В то же время, при сравнении туберкулезного поражения лимфоузлов с наличием кальцинатов, контурами и формой лимфоузлов на КТ, статистически значимых различий не наблюдалось ( $p=0,930$ ,  $p=0,115$  и  $p=0,195$  соответственно, критерий хи-квадрат Пирсона).

Вероятность туберкулеза при асимметричной ЛАПС была в 3,53 раза выше по сравнению с другими вариантами, а при неоднородной внутренней структуре лимфоузлов на КТ – в 3,067 раза выше по сравнению с однородной структурой. Эти различия в вероятностях были статистически значимы (95% доверительный интервал: 1,173-8,020).

Для оценки влияния характеристик лимфатических узлов, полученных при эндобронхиальном ультразвуковом исследовании (EBUS), на наличие туберкулезного поражения лимфоузлов, был проведен анализ (таблица 28).

Таблица 28 – Анализ туберкулезного поражения лимфоузла в зависимости от характеристик лимфоузлов по EBUS

Показатели	Категории	Туберкулезное поражение лимфоузла		p
		отсутствие	наличие	
Форма лимфоузла по данным EBUS	округлая	25 (83,3)	5 (16,7)	0,009 Р <sub>Овальная – Неправильная</sub> =0,007
	овальная	121 (91,7)	11 (8,3)	
	неправильная	16 (69,6)	7 (30,4)	
Характеристика края лимфоузлов по данным EBUS	чёткие	101 (92,7)	8 (7,3)	0,012
	нечёткие	61 (80,3)	15 (19,7)	
Эхогенность лимфоузлов средостения	гомогенная	75 (90,4)	8 (9,6)	0,299
	гетерогенная	87 (85,3)	15 (14,7)	

## Продолжение таблицы 28

Показатели	Категории	Туберкулезное поражение лимфоузла		p
		отсутствие	наличие	
Центральные структуры ворот лимфоузлов по EBUS	наличие центральных структур	40 (93,0)	3 (7,0)	0,216
	отсутствие центральных структур	122 (85,9)	20 (14,1)	
Признаки некроза в лимфоузлах по данным EBUS	наличие признаков некроза	9 (69,2)	4 (30,8)	0,038
	отсутствие признаков некроза	153 (89,0)	19 (11,0)	
Кальцификация лимфоузлов по данным EBUS	наличие кальцификации по EBUS	14 (82,4)	3 (17,6)	0,494
	отсутствие кальцификации по EBUS	148 (88,1)	20 (11,9)	
Признаки слияния лимфоузлов по данным EBUS	наличие признаков слияния	64 (81,0)	15 (19,0)	0,020
	отсутствие признаков слияния	98 (92,5)	8 (7,5)	

Результаты анализа туберкулёзного поражения лимфоузлов (после коррективки) в зависимости от формы, характеристик края, признаков некроза и слияния лимфоузлов, полученных при эндобронхиальном ультразвуковом исследовании (EBUS), выявили статистически значимые различия ( $p=0,009$ ,  $p=0,012$ ,  $p=0,038$ ,  $p=0,020$  соответственно, критерий хи-квадрат Пирсона). Однако, при сравнении туберкулёзного поражения лимфоузлов с эхогенностью, центральными структурами ворот и кальцификацией лимфоузлов, также полученных при EBUS, статистически значимых различий не обнаружено ( $p=0,299$ ,  $p=0,216$ ,  $p=0,494$  соответственно, критерий хи-квадрат Пирсона).

Вероятность туберкулёза при нечётких краях лимфоузлов была в 3,105 раза выше, чем при чётких краях (95% доверительный интервал: 1,243-7,752).

Вероятность туберкулёза при отсутствии признаков некроза была в 3,579 раза ниже, чем при наличии признаков некроза (отношение шансов=0,279; 95% доверительный интервал: 0,078-0,996).

Вероятность туберкулёза при отсутствии признаков слияния лимфоузлов была в 2,871 раза ниже, чем при наличии признаков слияния (отношение шансов=0,348; 95% доверительный интервал: 0,140-0,869)

Резюме: несмотря на малый размер группы (n=23), были выявлены статистически значимые различия, позволившие оценить прогностическую ценность ключевых признаков туберкулеза.

#### ***4.2.2 Прогностические факторы саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии у пациентов с лимфаденопатией средостения***

С теми же признаками был выполнен анализ при поражении саркоидозом лимфоузлов. Первым был выполнен анализ саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии в зависимости от пола (таблица 29).

Таблица 29 – Изучение влияния пола на развитие саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии

Показатель	Категории	Саркоидоз органов дыхания 1-2 стадии		p
		отсутствие	наличие	
Пол	мужской	26 (26,3)	73 (73,7)	0,916
	женский	22 (25,6)	64 (74,4)	

При анализе влияния пола на саркоидоз органов дыхания 1-2 стадии (после корректировки) статистически значимых различий не выявлено (p=0,916, критерий хи-квадрат Пирсона).

Далее было проведено исследование зависимости саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии от возрастных групп (таблица 30).

Таблица 30 – Изучение влияния возраста на развитие саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии

Показатель	Категории	Саркоидоз органов дыхания 1-2 стадии		p
		отсутствие	наличие	
Возрастные группы	молодой возраст	19 (16,4)	97 (83,6)	0,002*
	средний возраст	22 (40,0)	33 (60,0)	
	пожилой возраст	6 (50,0)	6 (50,0)	
	старческий возраст	1 (50,0)	1 (50,0)	

Анализ данных, представленных в таблице 30, показал наличие статистически значимой связи между возрастными группами и развитием саркоидоза ( $p=0,002$ ). Наибольшая доля пациентов с верифицированным заболеванием (83,6%) относилась к молодой возрастной группе, в то время как в старших возрастных группах саркоидоз встречался значительно реже.

Также был проведен анализ возрастного распределения пациентов с саркоидозом органов дыхания 1-2 стадии (таблица 31).

Таблица 31 – Изучение влияния возраста на развитие саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии

Показатель	Категории	Возраст (полных лет)			p
		Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	
Саркоидоз органов дыхания 1-2 стадии	отсутствие	49,0	36,5-56,5	48	<0,001
	наличие	34,0	28,0-47,0	137	

Анализ возрастного распределения пациентов с саркоидозом органов дыхания 1-2 стадии выявил статистически значимые различия ( $p<0,001$ , U-критерий Манна-Уитни).

Далее было проведено исследование влияния стажа курения на саркоидоз органов дыхания 1-2 стадии (таблица 32).

Таблица 32 – Анализ роли фактора курения в развитии саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии

Показатель	Категории	Курящие		$\chi^2$	df	p
		Некурящие	Курящие			
Саркоидоз лимфоузлов средостения	Отсутствие	31 (25,0)	17 (27,9)	0,175	1	0,676
	Наличие	93 (75,0)	44 (72,1)			

При оценке саркоидоза лимфоузлов средостения в зависимости от фактора курение, не удалось выявить статистически значимых различий ( $\chi^2=0,175$ ;  $p = 0,676$ ) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Далее было проведено исследование зависимости саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии от наличия клинических симптомов (таблица 33).

Таблица 33 – Анализ саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии в зависимости от клинических симптомов

Показатели	Категории	Саркоидоз органов дыхания 1-2 стадии		p
		отсутствие	наличие	
Клинические симптомы	наличие клинических симптомов	38 (33,0)	77 (67,0)	0,005
	отсутствие клинических симптомов	10 (14,3)	60 (85,7)	
Лихорадка	наличие лихорадки	19 (38,8)	30 (61,2)	0,017
	отсутствие лихорадки	29 (21,3)	107 (78,7)	
Кожные высыпания	наличие кожных высыпаний	2 (22,2)	7 (77,8)	1,000
	отсутствие кожных высыпаний	46 (26,1)	130 (73,9)	

## Продолжение таблицы 33

Показатели	Категории	Саркоидоз органов дыхания		p
		1-2 стадии		
		отсутствие	наличие	
Кашель	наличие кашля	28 (34,1)	54 (65,9)	0,023
	отсутствие кашля	20 (19,4)	83 (80,6)	
Мокрота	есть мокрота	12 (40,0)	18 (60,0)	0,055
	отсутствие	36 (23,2)	119 (76,8)	
Одышка	наличие одышки	15 (42,9)	20 (57,1)	0,011
	отсутствие одышки	33 (22,0)	117 (78,0)	
Общая слабость	наличие слабости	16 (39,0)	25 (61,0)	0,030
	отсутствие слабости	32 (22,2)	112 (77,8)	
Потливость	наличие	14 (43,8)	18 (56,2)	0,012
	отсутствие	34 (22,2)	119 (77,8)	

Анализ клинических симптомов в зависимости от наличия саркоидоза (Таблица 33) выявил ряд статистически значимых различий. Наличие общих симптомов, лихорадки, кашля, одышки и потливости было достоверно ассоциировано с отсутствием саркоидоза ( $p < 0,05$ , критерий хи-квадрат). В то же время, для анализа связи с наличием кожных высыпаний, из-за малого числа наблюдений в одной из ячеек ( $n=2$ ), был применен точный критерий Фишера. Данный тест не выявил статистически значимой связи ( $p=1,000$ ), что указывает на равномерное распределение этого признака между группами. Аналогично, не было установлено значимой связи с продукцией мокроты ( $p=0,055$ ).

Вероятность отсутствия клинических симптомов при саркоидозе была в 2,961 раза выше, чем при их наличии (95% ДИ: 1,365-6,421). Аналогично, отсутствие лихорадки, кашля, одышки, слабости и потливости увеличивало вероятность отсутствия клинических проявлений саркоидоза в 2,337, 2,152, 2,659, 2,240 и 2,722 раза соответственно (95% ДИ: 1,153-4,735; 1,103-4,198; 1,228-5,760; 1,068-4,696; 1,228-6,032)

Далее был проведен анализ влияния наибольшего размера лимфоузлов, измеренного при эндобронхиальном ультразвуковом исследовании (EBUS), на наличие саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии (таблица 34).

Таблица 34 – Исследование влияния наибольшего размера лимфоузлов (EBUS) на наличие саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии

Показатель	Категории	Наибольший размер лимфоузлов по данным EBUS (мм)			p
		Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	
Саркоидоз органов дыхания 1-2 стадии	отсутствие	15,9	13,6-21,0	48	0,249
	наличие	18,3	15,0-22,0	137	

Анализ наибольшего размера лимфатических узлов, полученного при эндобронхиальном ультразвуковом исследовании (EBUS), в зависимости от саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии, не выявил статистически значимых различий ( $p=0,249$ , U-критерий Манна-Уитни).

Затем было проведено исследование зависимости поперечного размера лимфатических узлов, полученного при эндобронхиальном ультразвуковом исследовании (EBUS), от саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии (таблица 35).

Таблица 35 – Анализ поперечного размера лимфоузлов по данным EBUS в зависимости от саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии

Показатель	Категории	Поперечный размер лимфоузлов по данным EBUS (мм)			p
		Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	
Саркоидоз органов дыхания 1-2 стадии	отсутствие	12,9	9,8-20,2	48	0,747
	наличие	13,4	10,8-16,0	137	

Результаты анализа поперечного размера лимфатических узлов, полученного при эндобронхиальном ультразвуковом исследовании (EBUS), в зависимости от

саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии, также не показали статистически значимых различий ( $p=0,747$ , U-критерий Манна-Уитни).

Был проведен анализ поперечного размера лимфоузлов по данным EBUS в зависимости от саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии (таблица 36).

Таблица 36 – Исследование влияния поперечного размера лимфоузлов (EBUS) на наличие саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии

Показатель	Категории	Поперечный размер лимфоузлов по данным EBUS (мм)			p
		Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	
Саркоидоз органов дыхания 1-2 стадии	отсутствие	12,9	9,8-20,2	48	0,747
	наличие	13,4	10,8-16,0	137	

Анализ поперечного размера лимфатических узлов, полученного при эндобронхиальном ультразвуковом исследовании (EBUS), в зависимости от саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии не выявил статистически значимых различий ( $p=0,747$ , U-критерий Манна-Уитни).

Затем было проведено исследование зависимости саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии от изменений в легких, выявленных на компьютерной томографии (КТ, таблица 37).

Результаты сравнения саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии в зависимости от распределения процесса в легких, наличия милиарных очагов, легочных очагов размером 10-30 мм, распределения легочных очагов, полостных поражений и гидроторакса показали статистически значимые различия ( $p=0,022$ ,  $p=0,030$ ,  $p=0,008$ ,  $p=0,034$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,005$  соответственно, критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера)

Таблица 37 – Анализ саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии в зависимости от изменений в легких по КТ

Показатели	Категории	Саркоидоз органов дыхания 1-2 стадии		р
		отсутствие	наличие	
Рентгенологические изменения в легких	отсутствие поражения легких	14 (25,5)	41 (74,5)	0,921
	наличие поражения легких	34 (26,2)	96 (73,8)	
Распределение процесса в легких	отсутствие поражения легких	14 (25,5)	41 (74,5)	Родностороннее поражение – Двустороннее поражение=0,018
	одностороннее поражение	13 (46,4)	15 (53,6)	
	двустороннее поражение	21 (20,6)	81 (79,4)	
Симметричность процесса в легких	отсутствие двустороннего поражения легких	27 (32,5)	56 (67,5)	0,176
	симметричный процесс	13 (19,7)	53 (80,3)	
	асимметричный процесс	8 (22,2)	28 (77,8)	
Милиарные очаги	отсутствие милиарных очагов	47 (28,3)	119 (71,7)	0,030
	наличие милиарных очагов	1 (5,3)	18 (94,7)	
Легочные очаги 2-10 мм	отсутствие очагов 2-10 мм	31 (30,7)	70 (69,3)	0,106
	наличие очагов 2-10 мм	17 (20,2)	67 (79,8)	
Легочные очаги 10-30 мм	отсутствие очагов 10-30 мм	41 (23,6)	133 (76,4)	0,008
	наличие очагов 10-30 мм	7 (63,6)	4 (36,4)	
Распределение легочных очагов	отсутствие очагов	29 (33,0)	59 (67,0)	р Отсутствие очагов – Перилимфатическое =0,047
	центрилобулярное	5 (38,5)	8 (61,5)	
	перилимфатическое	6 (11,5)	46 (88,5)	
	хаотическое	5 (35,7)	9 (64,3)	
	перифиссуральное	3 (16,7)	15 (83,3)	
Зоны консолидации	отсутствие консолидаций	34 (23,8)	109 (76,2)	0,214
	наличие консолидаций	14 (33,3)	28 (66,7)	
Изменения по типу «матового стекла»	отсутствие «матового стекла»	37 (25,3)	109 (74,7)	0,717
	наличие «матового стекла»	11 (28,2)	28 (71,8)	

## Продолжение таблицы 37

Показатели	Категории	Саркоидоз органов дыхания 1-2 стадии		p
		отсутствие	наличие	
Полостные поражения	отсутствие	42 (23,6)	136 (76,4)	0,001
	наличие	6 (85,7)	1 (14,3)	
Гидроторакс	отсутствие гидроторакса	43 (24,0)	136 (76,0)	0,005
	наличие гидроторакса	5 (83,3)	1 (16,7)	
Бронхоэктазы	отсутствие бронхоэктазов	44 (24,9)	133 (75,1)	0,208
	наличие бронхоэктазов	4 (50,0)	4 (50,0)	

В то же время, анализ зависимости саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии от рентгенологических изменений в легких, симметричности процесса в легких, легочных очагов размером 2-10 мм, распределения легочных очагов, зон консолидации, изменений по типу «матового стекла» и бронхоэктазов не выявил статистически значимых различий ( $p=0,921$ ,  $p=0,176$ ,  $p=0,106$ ,  $p=0,095$ ,  $p=0,214$ ,  $p=0,717$ ,  $p=0,208$  соответственно, критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера).

Саркоидоз органов дыхания 1-2 стадии чаще встречался при:

1. Двустороннем поражении легких (79,4% случаев,  $p=0,018$ ).
2. Наличии милиарных очагов (94,7% случаев,  $p=0,030$ , с учетом возможной случайности из-за широкого доверительного интервала).
3. Наличии легочных очагов размером 10-30 мм (63,6% случаев,  $p=0,008$ ).
4. Перилимфатическом распределении легочных очагов (88,5% случаев,  $p=0,034$ ).
5. Наличии полостных поражений (85,7% случаев,  $p=0,001$ ).
6. Наличии гидроторакса (83,3% случаев,  $p=0,005$ ).

Вероятность саркоидоза была в 5,677 раза ниже при наличии очагов 10-30 мм (отношение шансов=0,176; 95% ДИ: 0,049-0,632), в 19,429 раза ниже при наличии полостных образований (отношение шансов=0,051; 95% ДИ: 0,006-0,440) и в 15,814

раза ниже при наличии гидроторакса (отношение шансов=0,063; 95% ДИ: 0,007-0,556).

Также был проведен анализ характеристик лимфатических узлов, полученных при КТ, в зависимости от саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии (таблица 38). Эти показатели имели статистически значимые различия ( $p < 0,05$ )

Таблица 38 – Оценка зависимости саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии от характеристик лимфоузлов, обнаруженных при КТ

Показатели	Категории	Саркоидоз органов дыхания 1-2 стадии		p
		отсутствие	наличие	
Характеристика ЛАПС	единичная ЛАПС	3 (42,9)	4 (57,1)	pСимметричная ЛАПС – Асимметричная ЛАПС <0,001
	симметричная ЛАПС	22 (15,8)	117 (84,2)	
	асимметричная ЛАПС	23 (59,0)	16 (41,0)	
Внутренняя структура лимфоузла по данным КТ	однородная	34 (22,2)	119 (77,8)	0,012
	неоднородная	14 (43,8)	18 (56,2)	
Кальцинаты в лимфоузлах по данным КТ	отсутствие кальцинатов по КТ	43 (25,6)	125 (74,4)	0,732
	наличие кальцинатов по КТ	5 (29,4)	12 (70,6)	
Контур лимфоузлов по данным КТ	ровные	27 (23,3)	89 (76,7)	0,283
	неровные	21 (30,4)	48 (69,6)	
Форма лимфатических узлов по данным КТ	любая форма с сохраненными жировыми воротами	9 (26,5)	25 (73,5)	pОвальная форма, без жировых ворот – Шаровидная форма, без жировых ворот <0,001
	овальная форма, без жировых ворот	19 (17,3)	91 (82,7)	
	шаровидная форма, без жировых ворот	20 (48,8)	21 (51,2)	

Анализ характеристик лимфаденопатии средостения, а также внутренней структуры и формы лимфатических узлов, выявленных при компьютерной томографии, в контексте саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии, продемонстрировал статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,012$ ,  $p < 0,001$  соответственно, критерий хи-квадрат Пирсона). Однако, сопоставление наличия кальцинатов и контуров лимфатических узлов, также полученных при КТ, с саркоидозом не выявило статистически значимых различий ( $p = 0,732$ ,  $p = 0,283$  соответственно, критерий хи-квадрат Пирсона).

Вероятность неоднородной внутренней структуры лимфатических узлов при саркоидозе оказалась в 2,722 раза ниже, чем при отсутствии неоднородности (отношение шансов=0,367; 95% ДИ: 0,166-0,814).

Далее в нашем исследовании была изучена зависимость саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии от характеристик лимфатических узлов, выявленных при эндобронхиальном ультразвуковом исследовании (таблица 39).

Таблица 39 – Анализ саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии в зависимости от характеристик лимфоузлов по EBUS

Показатели	Категории	Саркоидоз органов дыхания 1-2 стадии		p
		отсутствие	наличие	
Форма лимфоузла по данным EBUS	округлая	13 (43,3)	17 (56,7)	0,009 $p_{\text{Округлая - Овальная}} = 0,019$
	овальная	26 (19,7)	106 (80,3)	
	неправильная	9 (39,1)	14 (60,9)	
Характеристика края лимфоузлов по данным EBUS	чёткие	19 (17,4)	90 (82,6)	0,002
	нечёткие	29 (38,2)	47 (61,8)	
Эхогенность лимфоузлов средостения	гомогенная	16 (19,3)	67 (80,7)	0,062
	гетерогенная	32 (31,4)	70 (68,6)	

## Продолжение таблицы 39

Показатели	Категории	Саркоидоз органов дыхания 1-2 стадии		p
		отсутствие	наличие	
Центральные структуры ворот лимфоузлов по EBUS	наличие центральных структур	8 (18,6)	35 (81,4)	0,210
	отсутствие центральных структур	40 (28,2)	102 (71,8)	
Признаки некроза в лимфоузлах по данным EBUS	наличие признаков некроза	9 (69,2)	4 (30,8)	< 0,001
	отсутствие признаков некроза	39 (22,7)	133 (77,3)	
Кальцификация лимфоузлов по данным EBUS	наличие кальцификации по EBUS	8 (47,1)	9 (52,9)	0,037
	отсутствие кальцификации по EBUS	40 (23,8)	128 (76,2)	
Признаки слияния лимфоузлов по данным EBUS	наличие признаков слияния	25 (31,6)	54 (68,4)	0,127
	отсутствие признаков слияния	23 (21,7)	83 (78,3)	

Анализ взаимосвязи между саркоидозом органов дыхания 1-2 стадии и характеристиками лимфатических узлов, полученными при эндобронхиальном ультразвуковом исследовании (EBUS), выявил, что форма, характеристики края, а также наличие некроза и кальцификации являлись статистически значимыми предикторами ( $p < 0,05$ ). В то же время, такие признаки, как экзогенность, наличие центральных ворот и слияние лимфоузлов, не продемонстрировали статистически значимой связи с диагнозом саркоидоза ( $p > 0,05$ ).

Наиболее сильным предиктором оказалось отсутствие признаков некроза, которое наблюдалось у 77,3% пациентов с саркоидозом ( $p < 0,001$ ) и увеличивало шансы на данный диагноз в 7,7 раза (ОШ 7,673; 95% ДИ: 2,241-26,269).

Также с саркоидозом чаще ассоциировались нечеткие края лимфоузлов (61,8% случаев,  $p=0,002$ ), что повышало шансы на данный диагноз в 2,9 раза (ОШ 2,923, 95% ДИ: 1,484-5,426).

Отсутствие кальцификации также было связано с саркоидозом (76,2%,  $p=0,037$ ), увеличивая вероятность его наличия в 2,8 раза (ОШ 2,844, 95% ДИ: 1,029-7,860).

Напротив, округлая форма лимфоузлов чаще встречалась при других патологиях и была связана со снижением вероятности саркоидоза (ОШ 0,321;  $p=0,009$ ; 95% ДИ: 0,134-0,768).

Резюме: таким образом, полученные данные подтвердили, что отдельные эндосонографические признаки имеют высокую прогностическую ценность. Однако ни один из них не является абсолютно патогномоничным, что указывает на необходимость комплексной оценки совокупности признаков для точной дифференциальной диагностики и служит основанием для разработки мультифакторной прогностической модели.

#### ***4.2.3 Прогностические факторы негранулематозных поражений лимфоузлов средостения у пациентов с лимфаденопатией средостения***

Выполнен анализ вышеуказанных факторов в зависимости от негранулематозного поражения лимфоузлов средостения – всех других поражений, кроме туберкулеза и саркоидоза (таблица 40).

Таблица 40 – Анализ возрастной структуры при негранулематозном поражении лимфоузлов средостения

Показатель	Категории	Возраст (полных лет)			p
		Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	
Негранулематозное поражение лимфоузлов средостения	гранулематоз	36,0	28,0-50,0	160	0,023
	негранулематозное поражение	47,0	31,0-58,0	25	

Результаты анализа возрастного распределения пациентов с негранулематозным поражением лимфоузлов средостения выявили статистически значимые различия ( $p=0,023$ , U-критерий Манна-Уитни).

Далее мы изучили зависимость негранулематозного поражения лимфоузлов средостения от пола пациентов (таблица 41)

Таблица 41 – Анализ показателя «Негранулематозное поражение лимфоузлов средостения» в зависимости от пола

Показатель	Категории	Пол		p
		мужской	женский	
Негранулематозное поражение лимфоузлов средостения	гранулематоз	83 (51,9)	77 (48,1)	0,258
	иное поражение	16 (64,0)	9 (36,0)	

Анализ взаимосвязи между негранулематозным поражением лимфоузлов средостения и полом пациентов не выявил статистически значимых различий ( $p=0,258$ , критерий хи-квадрат Пирсона).

Далее мы изучили влияние туберкулезного контакта на развитие негранулематозного поражения лимфоузлов средостения (таблица 42)

Таблица 42 – Исследование связи между туберкулезным контактом и возникновением негранулематозного поражения лимфоузлов средостения

Показатель	Категории	Негранулематозное поражение лимфоузлов средостения		p
		гранулематозное поражение	иное поражение	
Туберкулезный контакт	наличие тубконтакта	9 (69,2)	4 (30,8)	0,121
	отсутствие тубконтакта	146 (87,4)	21 (12,6)	
	возможный тубконтакт	5 (100,0)	0 (0,0)	

Анализируя взаимосвязь между негранулематозным поражением лимфоузлов средостения и наличием туберкулезного контакта, не удалось обнаружить статистически достоверных различий между группами ( $p=0,121$ , метод анализа - критерий  $\chi^2$  Пирсона). Выполнен анализ фактора курения в зависимости от негранулематозных поражения лимфоузла (таблица 43).

Таблица 43 – Анализ фактора курения в зависимости от иного поражения лимфоузлов средостения

Показатель	Категории	Иное поражение лимфоузлов средостения		Точный критерий Фишера	p
		Гранулематоз	Иное поражение		
Фактор курения	Некурящие	112 (70,0)	12 (48,0)	0,039	0,039
	Курящие	48 (30,0)	13 (52,0)		

Согласно представленной таблице при сравнении фактора курения в зависимости от иного поражения лимфоузлов средостения, нами были установлены статистически значимые различия ( $p = 0,039$ ) (используемый метод: Точный критерий Фишера).

Дополнительно было изучено влияние стажа курения на вероятность развития негранулематозного поражения лимфоузлов средостения, результаты представлены в таблице 44.

Таблица 44 – Исследование связи между стажем курения и вероятностью негранулематозного поражения лимфоузлов средостения

Показатель	Категории	Стаж курения (пачка/лет)			p
		Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	
Негранулематозное поражение лимфоузлов средостения	гранулематоз	0,0	0,0-4,2	160	0,002
	иное поражение	1,0	0,0-30,0	25	

Результаты анализа влияния стажа курения на развитие негранулематозного поражения лимфоузлов средостения показали наличие статистически значимых различий ( $p=0,002$ , U-критерий Манна-Уитни) (рисунок 7).

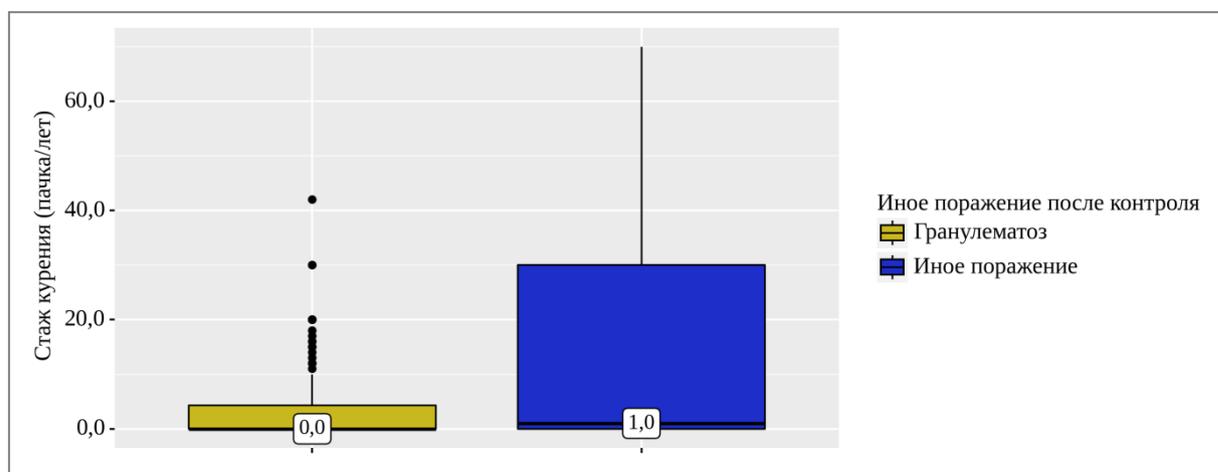


Рисунок 7 – Сравнение частоты негранулематозного поражения лимфоузлов средостения у курильщиков с разным стажем

Выполнен анализ поперечного размера лимфоузла по данным КТ в зависимости от негранулематозного поражения лимфоузлов средостения» (таблица 45).

Таблица 45 – Анализ поперечного размера лимфоузла по данным КТ в зависимости от показателя «Негранулематозное поражение лимфоузлов средостения»

Показатель	Категории	Поперечный размер лимфоузла по данным КТ (мм)			p
		Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	
Негранулематозное поражение лимфоузлов средостения	гранулематоз	13	11-16	160	0,198
	иное поражение	14	12-21	25	

Сравнительный анализ поперечных размеров лимфатических узлов (по данным компьютерной томографии) между группами с наличием и отсутствием негранулематозного поражения лимфоузлов средостения не выявил достоверных различий ( $p=0,198$  при применении непараметрического U-теста Манна-Уитни).

Также было проведено исследование взаимосвязи между максимальным диаметром лимфоузлов, измеренным при эндобронхиальном ультразвуковом исследовании, и наличием негранулематозного поражения средостенных лимфоузлов. Полученные результаты представлены в таблице 46.

Таблица 46 – Анализ наибольшего размера лимфоузлов по данным EBUS в зависимости от показателя «Негранулематозное поражение лимфоузлов средостения»

Показатель	Категории	Наибольший размер лимфоузлов по данным EBUS (мм)			p
		Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	
Негранулематозное поражение лимфоузлов средостения	гранулематозное поражение	18,1	15,0-22,0	160	0,125
	негранулематозное поражение	15,0	13,0-20,0	25	

Оценка максимальных размеров лимфатических узлов, полученных при эндобронхиальном ультразвуковом исследовании, не позволила установить статистически значимых различий между пациентами с негранулематозным поражением лимфоузлов средостения и без такового ( $p=0,125$  при использовании U-критерия Манна-Уитни).

В дополнение к этому был проведен сопоставительный анализ поперечных диаметров лимфоузлов, измеренных при EBUS, у пациентов с различным статусом негранулематозного поражения лимфоузлов средостения. Подробные результаты представлены в таблице 47.

Таблица 47 – Исследование влияния поперечного размера лимфоузлов (EBUS) на наличие негранулематозного поражения лимфоузлов средостения

Показатель	Категории	Поперечный размер лимфоузлов по данным EBUS (мм)			p
		Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	
Негранулематозное поражение лимфоузлов средостения	гранулематоз	13,5	10,8-16,2	160	0,728
	негранулематозное поражение	12,8	9,4-19,6	25	

Изучение поперечных размеров лимфатических узлов при эндосонографии не выявило достоверных отличий между группами с негранулематозным поражением лимфоузлов средостения и без него ( $p=0,728$  согласно U-тесту Манна-Уитни).

Далее была изучена корреляция между наличием негранулематозного поражения лимфоузлов средостения и клинической симптоматикой (результаты представлены в таблице 48).

Данные таблицы демонстрируют достоверную статистическую зависимость между негранулематозным поражением лимфоузлов средостения и наличием определенных клинических проявлений. Значимая связь установлена для общей клинической симптоматики ( $p<0,001$ ), кашлевого синдрома ( $p<0,001$ ), одышки

( $p < 0,001$ ) и гипергидроза ( $p = 0,008$ ). Для анализа всех указанных взаимосвязей применялся критерий хи-квадрат Пирсона.

Таблица 48 – Анализ иного поражения лимфоузлов средостения в зависимости от клинических симптомов

Показатели	Категории	Негранулематозное поражение лимфоузлов средостения		p
		гранулематоз	негранулематозное поражение	
Клинические симптомы	наличие клинических симптомов	92 (80,0)	23 (20,0)	<0,001
	отсутствие клинических симптомов	68 (97,1)	2 (2,9)	
Лихорадка	наличие лихорадки	39 (79,6)	10 (20,4)	0,100
	отсутствие лихорадки	121 (89,0)	15 (11,0)	
Кожные высыпания	наличие кожных высыпаний	7 (77,8)	2 (22,2)	0,349
	отсутствие кожных высыпаний	153 (86,9)	23 (13,1)	
Кашель	наличие кашля	63 (76,8)	19 (23,2)	<0,001
	отсутствие кашля	97 (94,2)	6 (5,8)	
Мокрота	есть мокрота	23 (76,7)	7 (23,3)	0,086
	отсутствие	137 (88,4)	18 (11,6)	
Одышка	наличие одышки	24 (68,6)	11 (31,4)	<0,001
	отсутствие одышки	136 (90,7)	14 (9,3)	
Общая слабость	наличие слабости	32 (78,0)	9 (22,0)	0,073
	отсутствие слабости	128 (88,9)	16 (11,1)	
Потливость	наличие	23 (71,9)	9 (28,1)	0,008
	отсутствие	137 (89,5)	16 (10,5)	

Анализ взаимосвязи между иными поражениями лимфоузлов средостения и наличием таких клинических проявлений, как лихорадка, кожные высыпания, выделение мокроты и общая слабость, не выявил статистически значимых корреляций ( $p = 0,100$ ,  $p = 0,349$ ,  $p = 0,086$ ,  $p = 0,073$  соответственно, критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера).

Однако, вероятность развития иных поражений лимфоузлов при отсутствии клинических симптомов была в 8,500 раз ниже, чем при их наличии (отношение шансов=0,118; 95% ДИ: 0,027-0,516). Аналогичным образом, отсутствие кашля, одышки и потливости снижало вероятность иных поражений в 4,876, 4,452 и 3,351 раза соответственно (отношение шансов=0,205; 0,225; 0,298; 95% ДИ: 0,078-0,542; 0,091-0,553; 0,118-0,755).

Далее в нашем исследовании была изучена зависимость иных поражений лимфоузлов средостения от изменений в легочной ткани, выявленных при компьютерной томографии (таблица 49).

Таблица 49 – Анализ негранулематозного поражения лимфоузлов средостения в зависимости от изменений в легких по КТ

Показатели	Категории	Негранулематозное поражение лимфоузлов средостения		p
		гранулематоз	иное поражение	
Рентгенологические изменения в легких	отсутствие поражения легких	46 (83,6)	9 (16,4)	0,461
	наличие поражения легких	114 (87,7)	16 (12,3)	
Распределение процесса в легких	отсутствие поражения легких	46 (83,6)	9 (16,4)	0,065
	одностороннее поражение	21 (75,0)	7 (25,0)	
	двустороннее поражение	93 (91,2)	9 (8,8)	
Симметричность процесса в легких	отсутствие двустороннего поражения легких	67 (80,7)	16 (19,3)	0,104
	симметричный процесс	61 (92,4)	5 (7,6)	
	асимметричный процесс	32 (88,9)	4 (11,1)	
Милярные очаги	отсутствие милярных очагов	141 (84,9)	25 (15,1)	0,069
	наличие милярных очагов	19 (100,0)	0 (0,0)	
Легочные очаги 2-10 мм	отсутствие очагов 2-10 мм	83 (82,2)	18 (17,8)	0,060
	наличие очагов 2-10 мм	77 (91,7)	7 (8,3)	
Легочные очаги 10-30 мм	отсутствие очагов 10-30 мм	152 (87,4)	22 (12,6)	0,172
	наличие очагов 10-30 мм	8 (72,7)	3 (27,3)	

## Продолжение таблицы 49

Показатели	Категории	Негранулематозное поражение лимфоузлов средостения		p
		гранулематоз	иное поражение	
Распределение легочных очагов	отсутствие очагов	70 (79,5)	18 (20,5)	0,057
	центрилобулярное	11 (84,6)	2 (15,4)	
	перилимфатическое	49 (94,2)	3 (5,8)	
	хаотическое	12 (85,7)	2 (14,3)	
	перифиссуральное	18 (100,0)	0 (0,0)	
Распределение легочных очагов	центрилобулярное	11 (84,6)	2 (15,4)	0,250
	перилимфатическое	49 (94,2)	3 (5,8)	
	хаотическое	11 (84,6)	2 (15,4)	
	перифиссуральное	18 (100,0)	0 (0,0)	
Зоны консолидации	отсутствие консолидаций	126 (88,1)	17 (11,9)	0,233
	наличие консолидаций	34 (81,0)	8 (19,0)	
Изменения по типу «матового стекла»	отсутствие «матового стекла»	127 (87,0)	19 (13,0)	0,700
	наличие «матового стекла»	33 (84,6)	6 (15,4)	
Полостные поражения	отсутствие полостных изменений	156 (87,6)	22 (12,4)	0,064
	наличие полостных изменений	3 (60,0)	2 (40,0)	
	наличие псевдополости	1 (50,0)	1 (50,0)	
Гидроторакс	отсутствие гидроторакса	158 (88,3)	21 (11,7)	0,003
	наличие гидроторакса	2 (33,3)	4 (66,7)	
Бронхоэктазы	отсутствие бронхоэктазов	155 (87,6)	22 (12,4)	0,077
	наличие бронхоэктазов	5 (62,5)	3 (37,5)	

Анализ связи между негранулематозным поражением лимфатических узлов средостения и присутствием гидроторакса выявил статистически значимые различия ( $p=0,003$ , точный критерий Фишера). В то же время, при изучении зависимости негранулематозного поражения от других рентгенологических отклонений в легочных тканях, таких как распределение и симметричность

патологического процесса, выявление милиарных и легочных очагов различных размеров, особенности распределения легочных очагов, зоны консолидации, изменения по типу «матового стекла», полостные поражения и бронхоэктазы, не показал статистически значимых различий ( $p > 0,05$ , критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера).

Вероятность развития негранулематозного поражения лимфатических узлов при наличии гидроторакса оказалась в 15,048 раза выше, чем при его отсутствии (95% ДИ: 2,596-87,233).

Далее в рамках нашего исследования был проведен анализ зависимости негранулематозного поражения лимфатических узлов средостения от характеристик лимфатических узлов, обнаруженных при компьютерной томографии (таблица 50)

Таблица 50 – Анализ негранулематозного поражения лимфоузлов средостения в зависимости от характеристик лимфоузлов по КТ

Показатели	Категории	Негранулематозное поражение лимфоузлов средостения		p
		гранулематоз	иное поражение	
Характеристика ЛАПС	единичная ЛАПС	6 (85,7)	1 (14,3)	pСимметричная ЛАПС – Асимметричная ЛАПС <0,001
	симметричная ЛАПС	128 (92,1)	11 (7,9)	
	асимметричная ЛАПС	26 (66,7)	13 (33,3)	
Внутренняя структура лимфоузла по данным КТ	однородная	134 (87,6)	19 (12,4)	0,341
	неоднородная	26 (81,2)	6 (18,8)	
Внутренняя структура лимфоузла по данным КТ	однородная	134 (87,6)	19 (12,4)	0,341
	неоднородная	26 (81,2)	6 (18,8)	

## Продолжение таблицы 50

Показатели	Категории	Негранулематозное поражение лимфоузлов средостения		p
		гранулематоз	иное поражение	
Кальцинаты в лимфоузлах по данным КТ	отсутствие кальцинатов по КТ	146 (86,9)	22 (13,1)	0,601
	наличие кальцинатов по КТ	14 (82,4)	3 (17,6)	
Контуры лимфоузлов по данным КТ	ровные	100 (86,2)	16 (13,8)	0,885
	неровные	60 (87,0)	9 (13,0)	
Форма лимфатических узлов по данным КТ	любая форма с сохраненными жировыми воротами	27 (79,4)	7 (20,6)	$<0,001$ $p_{\text{Любая форма с сохраненными жировыми воротами – Овальная форма, без жировых ворот}}=0,014$ $p_{\text{Овальная форма, без жировых ворот – Шаровидная форма, без жировых ворот}} <0,001$
	овальная форма, без жировых ворот	104 (94,5)	6 (5,5)	
	шаровидная форма, без жировых ворот	29 (70,7)	12 (29,3)	

При анализе негранулематозного поражения лимфатических узлов средостения в зависимости от характеристик лимфаденопатии средостения, а также формы лимфатических узлов, обнаруженных при компьютерной томографии, были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$  для обоих параметров, с использованием критерия хи-квадрат Пирсона). В то же время, при сопоставлении иных поражений лимфатических узлов средостения с внутренней структурой лимфатических узлов, наличием кальцинатов и контурами лимфатических узлов, также полученных при КТ, статистически значимых различий не обнаружено

( $p=0,341$ ,  $p=0,601$  и  $p=0,885$  соответственно, с использованием критерия хи-квадрат Пирсона).

Далее в рамках нашего исследования была изучена зависимость негранулематозного поражения лимфатических узлов средостения от характеристик лимфатических узлов, выявленных при эндобронхиальном ультразвуковом исследовании (таблица 51)

Таблица 51 – Исследование влияния особенностей лимфоузлов (EBUS) на наличие негранулематозного поражения лимфоузлов средостения

Показатели	Категории	Негранулематозное поражение лимфоузлов средостения		p
		гранулематоз	иное поражение	
Форма лимфоузла по данным EBUS	округлая	22 (73,3)	8 (26,7)	0,067
	овальная	117 (88,6)	15 (11,4)	
	неправильная	21 (91,3)	2 (8,7)	
Характеристика края лимфоузлов по данным EBUS	чёткие	98 (89,9)	11 (10,1)	0,103
	нечёткие	62 (81,6)	14 (18,4)	
Эхогенность лимфоузлов средостения	гомогенная	75 (90,4)	8 (9,6)	0,164
	гетерогенная	85 (83,3)	17 (16,7)	
Центральные структуры ворот лимфоузлов по EBUS	наличие центральных структур	38 (88,4)	5 (11,6)	0,680
	отсутствие центральных структур	122 (85,9)	20 (14,1)	
Признаки некроза в лимфоузлах по данным EBUS	наличие признаков некроза	8 (61,5)	5 (38,5)	0,006
	отсутствие признаков некроза	152 (88,4)	20 (11,6)	
Кальцификация лимфоузлов по данным EBUS	наличие кальцификации по EBUS	12 (70,6)	5 (29,4)	0,044
	отсутствие кальцификации по EBUS	148 (88,1)	20 (11,9)	

## Продолжение таблицы 51

Показатели	Категории	Негранулематозное поражение лимфоузлов средостения		p
		гранулематоз	иное поражение	
Признаки слияния лимфоузлов по данным EBUS	наличие признаков слияния	69 (87,3)	10 (12,7)	0,769
	отсутствие признаков слияния	91 (85,8)	15 (14,2)	

Анализ эндосонографических (EBUS) характеристик показал, что наличие некроза ( $p=0,006$ ) и кальцификации ( $p=0,044$ ) были статистически значимо ассоциированы с негранулематозными поражениями. Вероятность такого поражения была в 4,75 раза выше при наличии некроза (ОШ 0,211). Другие EBUS-признаки, такие как форма, края, эхогенность, центральные структуры и слияние, не показали статистически значимой связи с данной группой заболеваний ( $p>0,05$ ).

### **4.3 Формирование прогностических моделей вероятности поражения саркоидоза, туберкулеза и негранулематозных поражений лимфоузлов средостения**

#### ***4.3.1 Прогностическая модель для определения вероятности туберкулезного поражения лимфоузлов средостения***

Для повышения точности дифференциальной диагностики были разработаны прогностические модели с использованием метода бинарной логистической регрессии. В качестве предикторов для каждой модели отбирались те клинические, рентгенологические и эндосонографические признаки, которые продемонстрировали статистически значимую связь ( $p < 0,05$ ) с соответствующим заболеванием в ходе проведенного однофакторного анализа (разделы 4.2.1-4.2.3). Коэффициенты в полученных формулах представляют собой регрессионные коэффициенты ( $\beta$ ), рассчитанные статистической программой. Для оценки вероятности туберкулезного поражения лимфатических узлов в качестве предикторов использовались наличие легочных очагов размером 10-30 мм, внутренняя структура лимфатических узлов, полученная при компьютерной томографии, и признаки слияния лимфатических узлов, обнаруженные при эндобронхиальной ультразвуковой томографии. Модель была построена с использованием бинарной логистической регрессии на выборке из 185 наблюдений. Полученная зависимость описывается следующим уравнением:

$$P1 = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -2,019 + 2,191X1 + 1,305X2 - 1,035X3, \quad (1)$$

где P1 – вероятность наличия туберкулезного поражения;

X1 – наличие легочных очагов 10-30 мм (0 – нет, 1 – да);

X2 – неоднородная структура лимфоузлов по КТ (0 – нет, 1 – да);

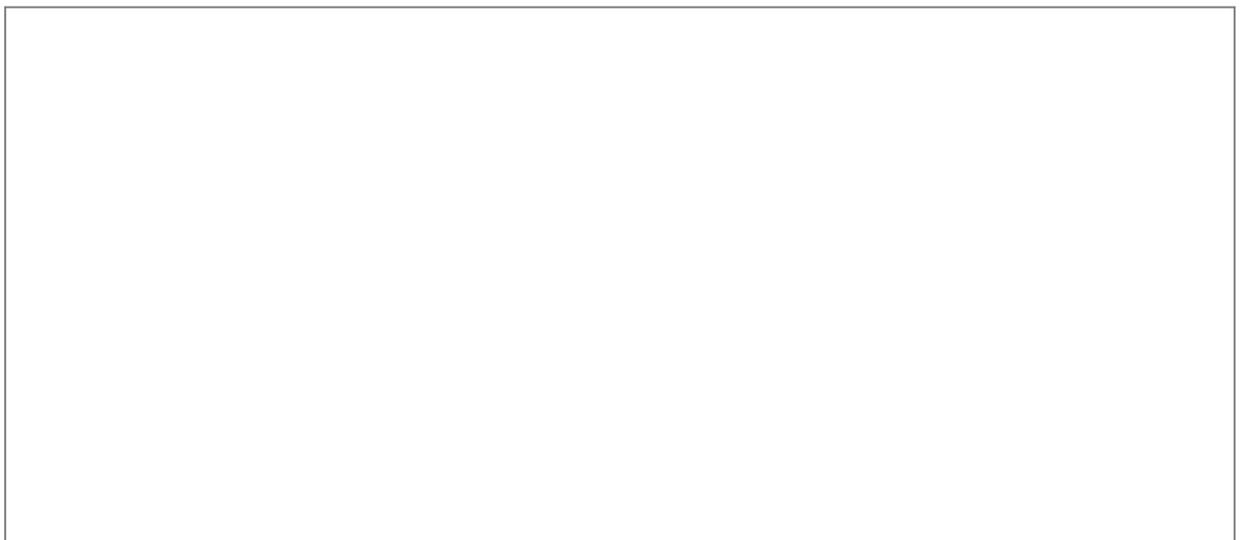
X3 – отсутствие признаков слияния лимфоузлов по EBUS (0 – нет, 1 – да).

Полученная регрессионная модель продемонстрировала статистическую значимость ( $p=0,002$ ), однако коэффициент детерминации Найджелкерка составил всего 15,7%. Это указывает на то, что модель способна объяснить лишь 15,7% вариации туберкулезного поражения лимфатических узлов, что подчеркивает значительное влияние неучтенных факторов и существенно ограничивает ее применение в клинической практике.

При оценке легочных очагов размерами от 10 до 30 мм шансы наличия увеличивались при наличии наличия очагов 10-30 мм в 8,941 раза. При оценке внутренней структуры лимфоузла по данным КТ шансы наличия увеличивались при наличии неоднородной в 3,686 раза. При оценке признаков слияния лимфоузлов по данным EBUS шансы наличия уменьшались при наличии отсутствия признаков слияния в 2,816 раза (таблица 52, рисунок 8).

Таблица 52 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления туберкулезного поражения лимфоузла

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Легочные очаги 10-30 мм: Наличие очагов 10-30 мм	4,908; 1,302-18,504	0,019	8,941; 2,088-38,321	0,003
Внутренняя структура лимфоузла по данным КТ: Неоднородная	2,977; 1,081-8,199	0,035	3,686; 1,244-10,924	0,019
Признаки слияния лимфоузлов по данным EBUS: Отсутствие признаков слияния	0,397; 0,155-1,015	0,054	0,355; 0,130-0,971	0,044



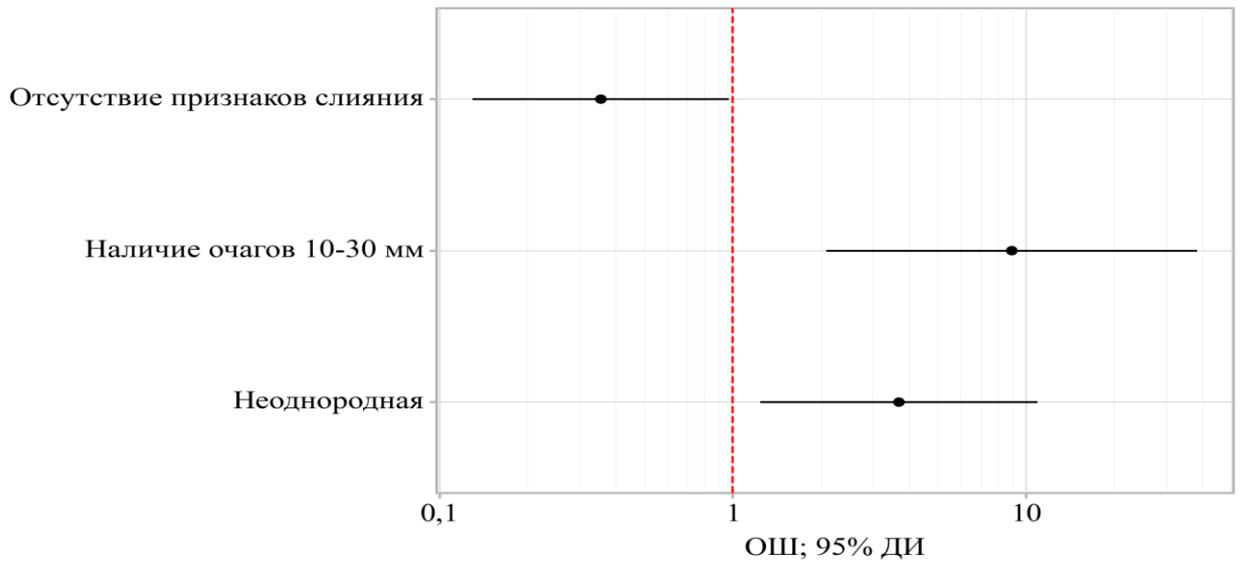


Рисунок 8 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ

для изучаемых предикторов туберкулезного поражения лимфоузла

Для оценки зависимости вероятности возникновения туберкулезного поражения лимфоузлов от значений логистической функции Р был проведен ROC-анализ, результаты которого представлены в виде кривых на рисунках 9, 10.

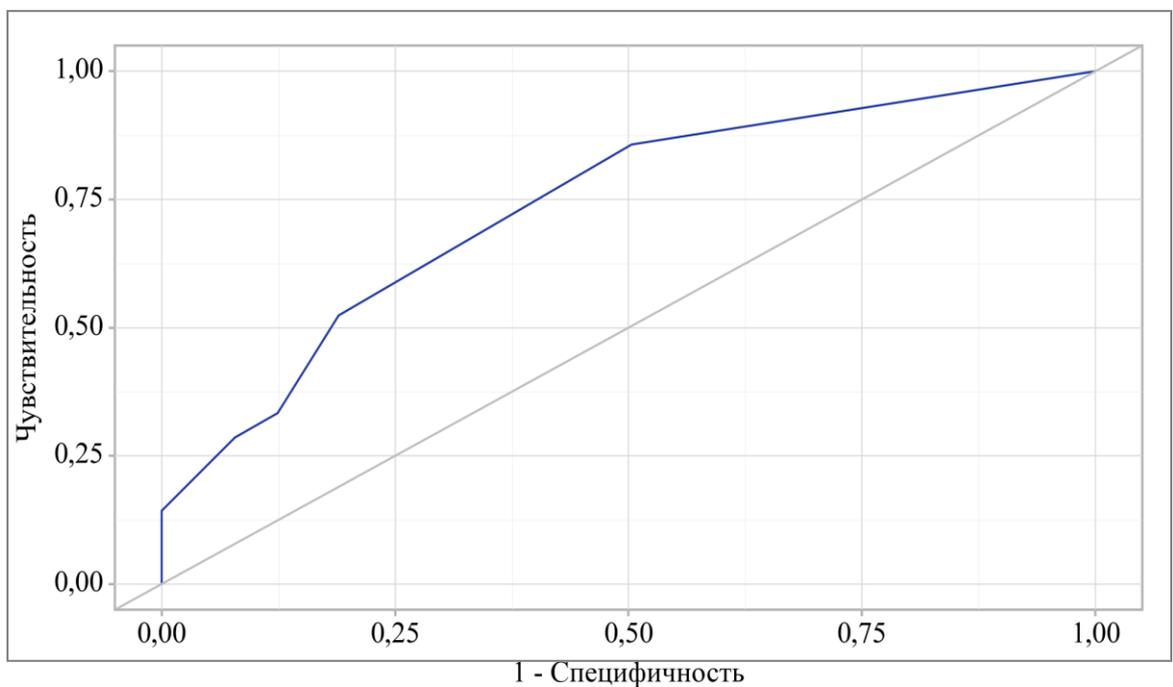


Рисунок 9 – ROC-кривая, иллюстрирующая зависимость вероятности туберкулезного поражения лимфоузлов от значений логистической функции Р

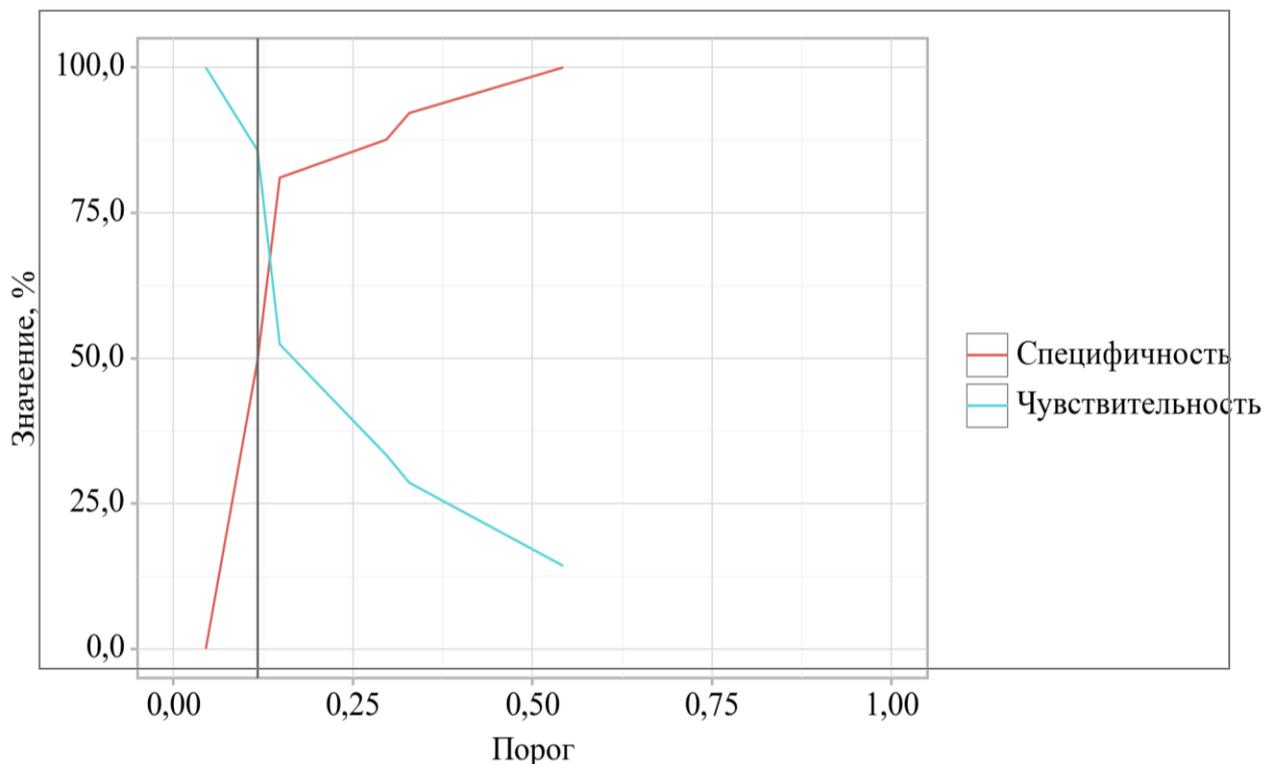


Рисунок 10 – Анализ чувствительности и специфичности разработанной модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

Площадь под ROC-кривой составила  $0,737 \pm 0,065$  с 95% доверительным интервалом от 0,610 до 0,864. Полученная модель продемонстрировала статистическую значимость ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение логистической функции P, соответствующее максимальному значению индекса Юдена, было установлено на уровне 0,117. Прогноз наличия туберкулезного поражения лимфоузлов осуществлялся при значениях логистической функции P, превышающих или равных данной величине. При этом чувствительность модели составила 85,7%, а специфичность - 49,7%.

Таким образом, несмотря на статистическую значимость, данная модель имеет существенные ограничения для клинического применения:

1. Низкий коэффициент детерминации Найджелкерка (15,7%) указывает на слабую объяснительную способность модели.

2. Неприемлемое соотношение чувствительности и специфичности – при высокой чувствительности (85,7%) специфичность составляет всего 49,7%, что приводит к большому количеству ложноположительных результатов.

3. Попытка повысить специфичность до приемлемого уровня (81,0%) приводит к недопустимому снижению чувствительности (52,4%) (таблица 53).

Таблица 53 – Пороговые значения логистической функции P

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
<b>0,148</b>	<b>52,4</b>	<b>81,0</b>	<b>73,4</b>	<b>63,0</b>

Учитывая эти ограничения, данная модель не может быть рекомендована для использования в клинической практике, поскольку не обеспечивает надежной дифференциальной диагностики туберкулезного поражения лимфоузлов средостения.

#### ***4.3.2 Прогностическая модель для определения вероятности саркоидозного поражения лимфоузлов средостения***

Для прогнозирования вероятности развития саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии была разработана модель. В качестве предикторов использовались возраст пациентов, наличие лихорадки, легочные очаги 10-30 мм, поперечный размер лимфоузлов по КТ, а также форма, характеристики края и признаки некроза лимфоузлов по EBUS. Модель построена методом бинарной логистической регрессии на 185 наблюдениях. Полученная зависимость описывается уравнением:

$$P2 = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 2,301 - 0,050X1 + 1,124X2 - 2,387X3 - 0,144X4 + 1,039X5 +$$

$$+ 1,246X6 - 1,325X7 + 2,425X8, \quad (2)$$

где  $P_2$  – вероятность саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии;

$X_1$  – возраст, лет;

$X_2$  – отсутствие лихорадки (0 – есть, 1 – нет);

$X_3$  – наличие легочных очагов 10-30 мм (0 – нет, 1 – да);

$X_4$  – поперечный размер лимфоузла по КТ, мм;

$X_5$  – овальная форма лимфоузла по EBUS (0 – нет, 1 – да);

$X_6$  – неправильная форма лимфоузла по EBUS (0 – нет, 1 – да);

$X_7$  – нечеткие контуры лимфоузла по EBUS (0 – нет, 1 – да);

$X_8$  – отсутствие некроза в лимфоузлах по EBUS (0 – нет, 1 – да).

Полученная регрессионная модель продемонстрировала статистическую значимость ( $p < 0,001$ ). Согласно коэффициенту детерминации Найджелкерка, данная модель объясняет 43,0% вариации саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии.

При увеличении возраста на 1 полных лет шансы наличия уменьшались в 1,051 раза. При оценке лихорадки шансы наличия увеличивались при наличии отсутствия лихорадки в 3,078 раза. При оценке легочных очагов размерами от 10 до 30 мм шансы наличия уменьшались при наличии наличия очагов 10-30 мм в 10,880 раза. При увеличении поперечного размера лимфоузла по данным КТ на 1 мм шансы наличия уменьшались в 1,155 раза. При оценке формы лимфоузлов по данным EBUS шансы наличия увеличивались при наличии овальной в 2,827 раза. При оценке характеристики края лимфоузлов по данным EBUS шансы наличия уменьшались при наличии нечётких в 3,762 раза. При оценке признаков некроза в лимфоузлах по данным EBUS шансы наличия увеличивались при наличии отсутствия признаков некроза в 11,308 раза (таблица 54, рисунок 11).

Таблица 54 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Возраст	0,953; 0,930-0,977	<0,001*	0,951; 0,922-0,981	0,002*
Лихорадка: Отсутствие лихорадки	2,337; 1,154-4,735	0,018*	3,078; 1,208-7,846	0,019*
Легочные очаги 10-30 мм: Наличие очагов 10-30 мм	0,176; 0,049-0,632	0,008*	0,092; 0,019-0,436	0,003*
Поперечный размер лимфоузла по данным КТ	0,892; 0,834-0,954	0,001*	0,866; 0,795-0,942	0,001*
Форма лимфоузла по данным EBUS: Овальная	3,118; 1,346-7,221	0,008*	2,827; 1,031-7,745	0,043*
Форма лимфоузла по данным EBUS: Неправильная	1,190; 0,394-3,593	0,758	3,475; 0,868-13,915	0,079
Характеристика края лимфоузлов по данным EBUS: Нечёткие	0,342; 0,174-0,674	0,002*	0,266; 0,113-0,627	0,002*
Признаки некроза в лимфоузлах по данным EBUS: Отсутствие признаков некроза	7,673; 2,241-26,259	0,001*	11,308; 2,257-56,656	0,003*

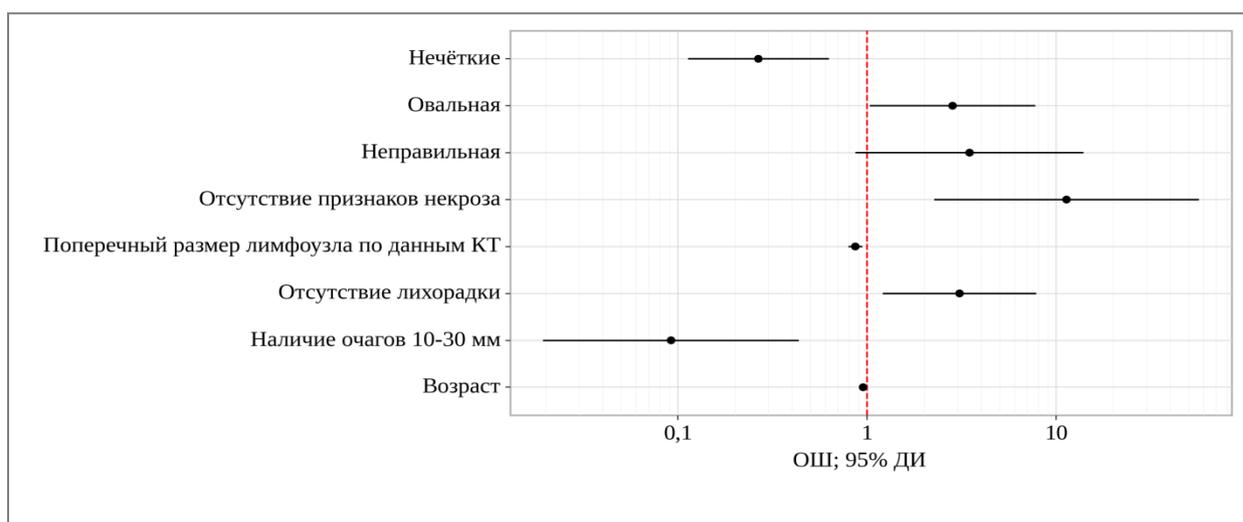


Рисунок 11 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ

для изучаемых предикторов саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии

Для анализа зависимости вероятности развития саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии от значений логистической функции  $P$  был использован ROC-анализ, результаты которого представлены на графиках (рисунки 12, 13).

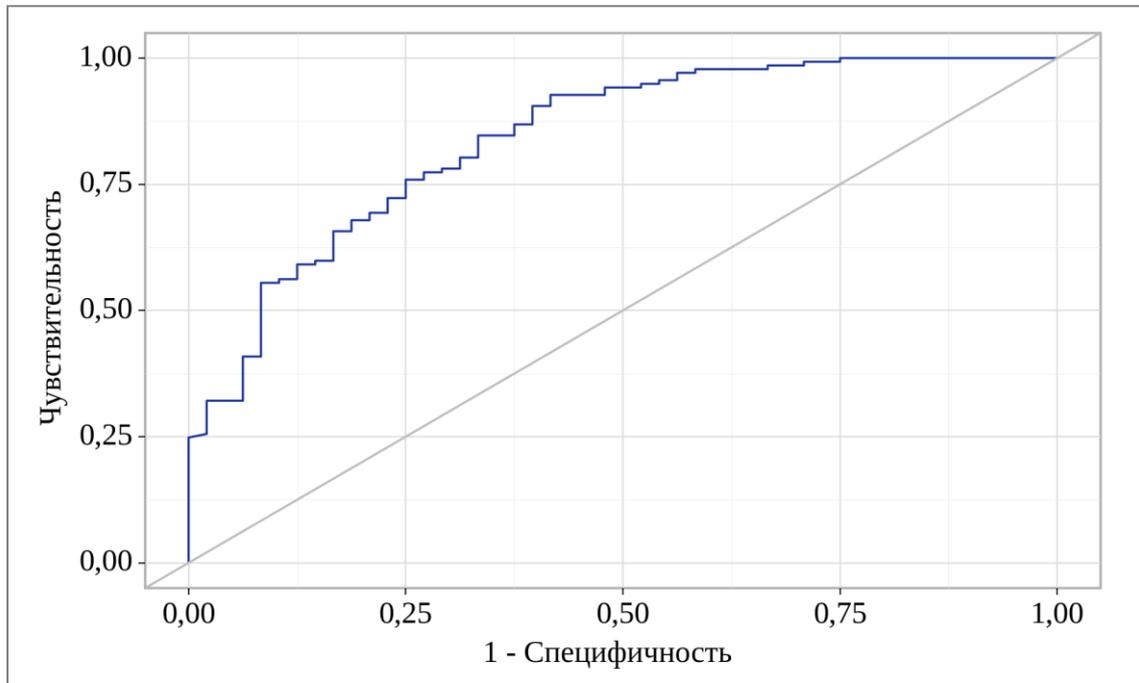


Рисунок 12 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии от значения логистической функции  $P$

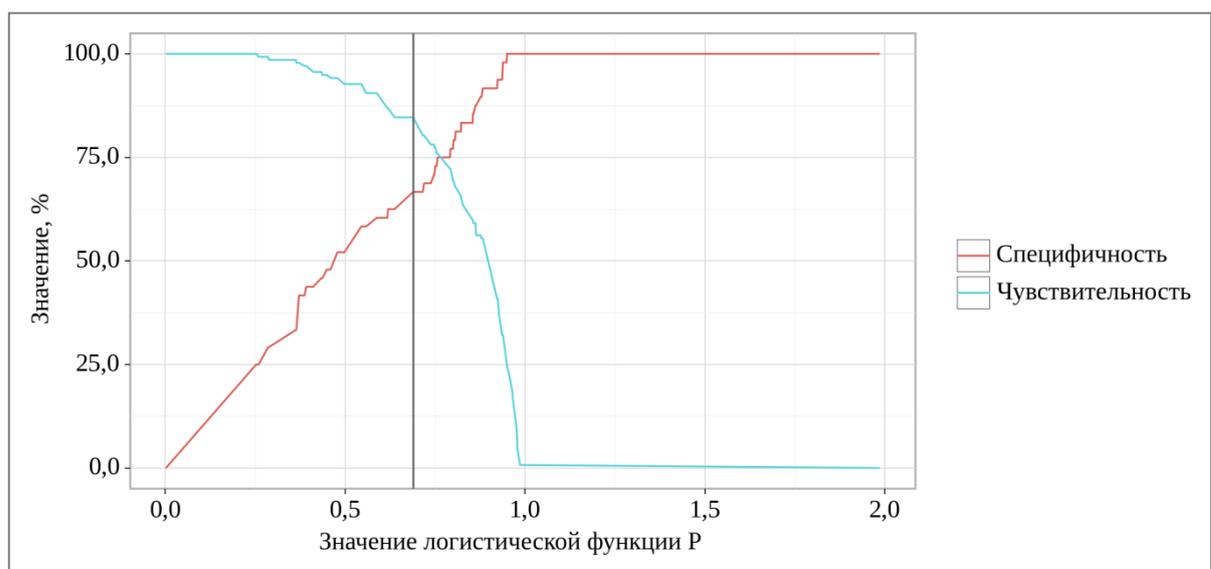


Рисунок 13 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции  $P$

Для оценки прогностической способности логистической функции Р использовали ROC-анализ. Площадь под кривой составила  $0,841 \pm 0,029$  (95% ДИ: 0,784-0,897), что свидетельствует о статистической значимости модели ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение Р (cut-off), соответствующее максимальному индексу Юдена, составило 0,689. При значениях Р выше или равных этому порогу прогнозировали наличие саркоидоза. Чувствительность модели составила 84,7%, специфичность - 66,7% (таблица 55).

Таблица 55 – Пороговые значения логистической функции Р

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
0,883	55,5	91,7	86,9	67,3
0,879	55,5	89,6	84,2	66,8
0,877	56,2	89,6	84,4	67,2
0,864	56,2	87,5	81,8	66,6
0,862	59,1	87,5	82,5	68,2
0,857	59,1	85,4	80,2	67,6
0,855	59,9	85,4	80,4	68,0
0,855	59,9	83,3	78,2	67,5
0,827	63,5	83,3	79,2	69,5
0,824	65,0	83,3	79,6	70,4
0,822	65,7	83,3	79,8	70,8
0,822	65,7	81,2	77,8	70,3
0,807	67,9	81,2	78,4	71,7
0,806	67,9	79,2	76,5	71,1
0,802	69,3	79,2	76,9	72,1
0,800	69,3	77,1	75,2	71,5
0,793	72,3	77,1	75,9	73,5
0,792	72,3	75,0	74,3	73,0
<b>0,757</b>	<b>75,9</b>	<b>75,0</b>	<b>75,2</b>	<b>75,7</b>

## Продолжение таблицы 55

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
0,755	75,9	72,9	73,7	75,2
0,751	77,4	72,9	74,1	76,3
0,748	77,4	70,8	72,6	75,8
0,747	78,1	70,8	72,8	76,4
0,738	78,1	68,8	71,4	75,8
0,720	80,3	68,8	72,0	77,7
0,716	80,3	66,7	70,7	77,2
0,689	84,7	66,7	71,8	81,3
0,638	84,7	62,5	69,3	80,3
0,620	86,9	62,5	69,8	82,6
0,618	86,9	60,4	68,7	82,1
0,588	90,5	60,4	69,6	86,4
0,559	90,5	58,3	68,5	86,0
0,545	92,7	58,3	69,0	88,9
0,498	92,7	52,1	65,9	87,7
0,479	94,2	52,1	66,3	89,9

Разработанная модель прогнозирования саркоидоза демонстрирует высокую статистическую значимость ( $p < 0,001$ ) с хорошим коэффициентом детерминации (43,0%) и качественными показателями ROC-анализа ( $AUC = 0,841$ ). При оптимальном пороговом значении 0,689 чувствительность составляет 84,7%, специфичность – 66,7%. Данные характеристики позволяют рекомендовать модель для клинического применения как дополнительный инструмент дифференциальной диагностики, способствующий сокращению необоснованных инвазивных вмешательств.

### 4.3.3 Прогностическая модель для определения вероятности негранулематозного поражения лимфоузлов средостения

Для оценки вероятности развития негранулематозного поражения лимфоузлов была разработана прогностическая модель. В качестве предикторов использовались кашель, стаж курения и признаки некроза в лимфоузлах, обнаруженные при эндобронхиальной ультразвуковой томографии. Модель была построена с использованием метода бинарной логистической регрессии на выборке из 185 наблюдений. Полученная зависимость описывается следующим уравнением:

$$P_3 = 1 / (1 + e^{(-z)}) \times 100\%,$$

$$z = -0,508 - 1,126X_1 + 0,069X_2 - 1,599X_3, \quad (3)$$

где  $P_3$  – вероятность иного поражения;

$X_1$  – отсутствие кашля (0 – наличие кашля, 1 – отсутствие кашля);

$X_2$  – стаж курения (пачка/лет);

$X_3$  – отсутствие признаков некроза в лимфоузлах по данным EBUS (0 – наличие признаков некроза, 1 – отсутствие признаков некроза).

Полученная регрессионная модель продемонстрировала статистическую значимость ( $p < 0,001$ ). Согласно коэффициенту детерминации Найджелкерка, данная модель объясняет 29,4% вариации негранулематозного поражения.

При анализе влияния кашля на вероятность негранулематозного поражения было обнаружено, что отсутствие кашля снижало вероятность поражения в 3,085 раза. При увеличении стажа курения на 1 пачка/лет шансы иного поражения увеличивались в 1,071 раза. При оценке признаков некроза в лимфоузлах по данным EBUS шансы негранулематозного поражения уменьшались при наличии отсутствия признаков некроза в 4,946 раза (таблица 56, рисунок 14).

Таблица 56 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления показателя «Негранулематозное поражение»

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Кашель: Отсутствие кашля	0,205; 0,078-0,542	0,001	0,324; 0,115-0,918	0,034
Стаж курения	1,078; 1,041-1,116	<0,001	1,071; 1,031-1,113	<0,001
Признаки некроза в лимфоузлах по данным EBUS: Отсутствие признаков некроза	0,211; 0,063-0,707	0,012	0,202; 0,051-0,803	0,023

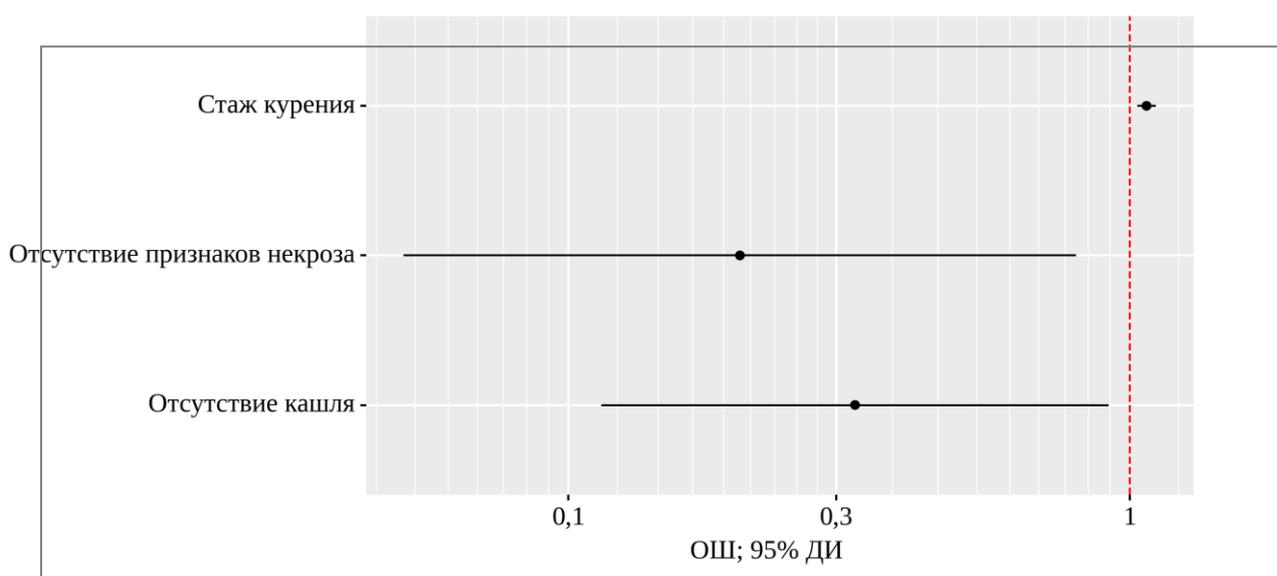


Рисунок 14 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ

для изучаемых предикторов показателя «Негранулематозное поражение»

Для оценки способности логистической функции  $P$  прогнозировать вероятность иных поражений лимфоузлов был проведен ROC-анализ, результаты которого представлены на графиках (рисунки 15, 16).

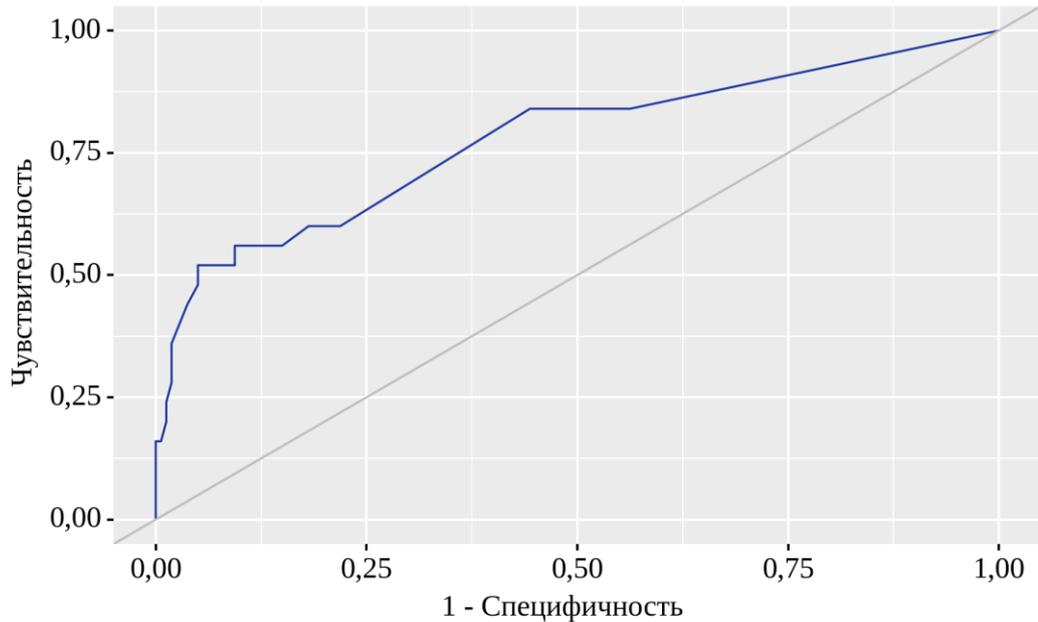


Рисунок 15 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя «Негранулематозное поражение» от значения логистической функции P

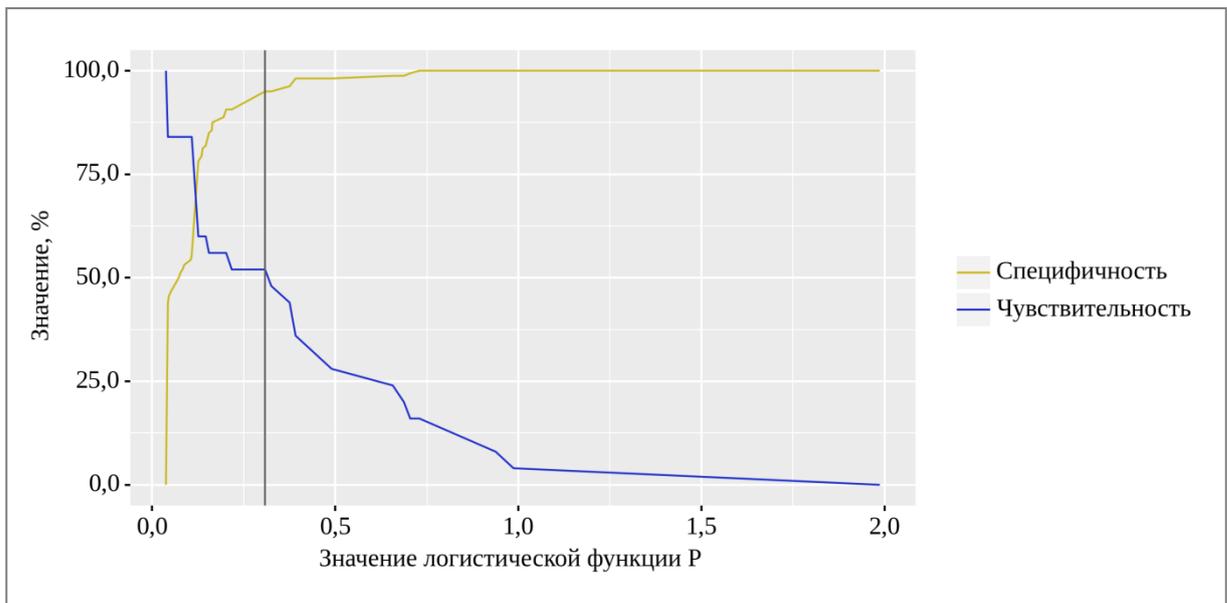


Рисунок 16 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

Для оценки прогностической способности логистической функции P использовали ROC-анализ. Площадь под кривой составила  $0,776 \pm 0,057$  (95% ДИ: 0,664-0,888), что свидетельствует о статистической значимости модели ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение  $P$  (cut-off), соответствующее максимальному индексу Юдена, составило 0,308. При значениях  $P$  выше или равных этому порогу прогнозировали иные поражения лимфоузлов. Чувствительность модели составила 52,0%, специфичность - 95,0%

Модель прогнозирования негранулематозного поражения лимфоузлов, несмотря на статистическую значимость ( $p < 0,001$ ), демонстрирует недостаточный коэффициент детерминации (29,4%) и неприемлемо низкую чувствительность (52,0%), что делает её неприменимой в клинической практике.

#### **4.4 Валидация прогностической модели для определения вероятности саркоидозного поражения лимфоузлов средостения**

Учитывая вышеуказанные данные об исключении туберкулеза при отсутствии казеозного некроза в адекватном аспирате и отрицательном ПЦР исследовании, особую роль выполняет формула вероятности саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии. Для оценки прогностической ценности и обобщающей способности данной модели была проведена её проспективная валидация. С этой целью в 2019 году была сформирована независимая валидационная группа, в которую вошли 44 пациента с медиастинальной лимфаденопатией, соответствовавших критериям включения в исследование. Медиана возраста в данной группе составила 49 лет (от 21 до 81 года), с преобладанием женщин (56,8%) над мужчинами (43,2%).

Ниже представлена подробная характеристика валидационной группы, включая распределение окончательных диагнозов, а также основные клинические, рентгенологические и эндосонографические данные (Таблицы 57-61).

Таблица 57 – Структура верифицированных диагнозов в группе валидации (n=44)

Диагноз	n	%
Саркоидоз органов дыхания	31	70,4
Туберкулез ВГЛУ	3	6,8
Метастатическое поражение	8	18,2
Гиперплазия лимфоузлов	2	4,5

Анализ структуры верифицированных диагнозов в группе валидации (Таблица 57) показал, что саркоидоз органов дыхания (70,4%) являлся преобладающей патологией. Такое распределение диагнозов обеспечило достаточное количество случаев саркоидоза для надёжной проверки разработанной прогностической модели.

Таблица 58 – Клинические симптомы в группе валидации (n=44)

Клинический признак	Саркоидоз (n=29)	Другие диагнозы (n=15)	Всего (n=44)
Лихорадка $\geq 37$ °C >3 дней	4 (13,8)	5 (33,3)	9 (20,5)
Кашель >2 недель	11 (37,9)	7 (46,7)	18 (40,9)
Одышка при нагрузке	6 (20,7)	2 (13,3)	8 (18,2)
Ночная потливость	3 (10,3)	4 (26,7)	7 (15,9)
Общая слабость >2 недель	5 (17,2)	4 (26,7)	9 (20,5)
Продукция мокроты >10 мл/сут	7 (24,1)	6 (40,0)	13 (29,5)
Кожные высыпания	2 (6,9)	0 (0,0)	2 (4,5)
Контакт с больным туберкулезом	1 (3,4)	2 (13,3)	3 (6,8)

*Примечание: данные представлены в виде абсолютных значений и процентов - n (%).*

В группе валидации наиболее частым симптомом был кашель продолжительностью более 2 недель, который наблюдался у 40,9% пациентов. При саркоидозе данный симптом встречался у 37,9% пациентов, при других диагнозах - у 46,7%. Лихорадка отмечалась у 33,3% пациентов с другими диагнозами против 13,8% при саркоидозе. Продукция мокроты в объеме более 10 мл в сутки

наблюдалась у 40,0% пациентов с другими диагнозами против 24,1% при саркоидозе. Кожные высыпания были выявлены только у пациентов с саркоидозом (6,9%). Контакт с больным туберкулезом отмечался у 13,3% пациентов с другими диагнозами против 3,4% при саркоидозе (таблица 58).

В исследуемой выборке легочные очаги размером 10-30 мм были выявлены у 8 из 44 пациентов, что составило 18,2%. При саркоидозе такие очаги встречались у 3 из 29 пациентов (10,3%), тогда как при других диагнозах - у 5 из 15 пациентов (33,3%). Отсутствие крупных очагов наблюдалось у 36 пациентов (81,8%), в том числе у 26 из 29 пациентов с саркоидозом (89,7%) и у 10 из 15 пациентов с другими диагнозами (66,7%).

Таблица 59 – Характеристика лимфатических узлов по данным КТ в группе валидации (n=44)

Характеристика	Варианты	Саркоидоз (n=29)	Другие диагнозы (n=15)	Всего (n=44)
Структура	Однородная	25 (86,2)	11 (73,3)	36 (81,8)
	Неоднородная	4 (13,8)	4 (26,7)	8 (18,2)
Контур	Ровные	19 (65,5)	8 (53,3)	27 (61,4)
	Неровные	10 (34,5)	7 (46,7)	17 (38,6)
Форма	С сохранными жировыми воротами	6 (20,7)	2 (13,3)	8 (18,2)
	Овальная без жировых ворот	17 (58,6)	9 (60,0)	26 (59,1)
	Шаровидная без жировых ворот	6 (20,7)	4 (26,7)	10 (22,7)
Распределение	Симметричная лимфаденопатия	23 (79,3)	9 (60,0)	32 (72,7)
	Асимметричная лимфаденопатия	5 (17,2)	5 (33,3)	10 (22,7)
	Единичное увеличение	1 (3,4)	1 (6,7)	2 (4,6)

Примечание: данные представлены в виде абсолютных значений и процентов - n (%).

Рентгенологическая картина в группе валидации характеризовалась преобладанием однородной структуры у 81,8% пациентов. При саркоидозе однородная структура лимфоузлов встречалась у 86,2% пациентов, при других диагнозах - у 73,3%. Ровные контуры наблюдались у 65,5% пациентов с саркоидозом против 53,3% при других диагнозах. Наиболее частой формой была овальная без жировых ворот (59,1%), которая встречалась с практически равной частотой в обеих группах. Симметричная лимфаденопатия средостения выявлялась у 79,3% пациентов с саркоидозом против 60,0% при других диагнозах (таблица 59).

Таблица 60 – Эндосонографические характеристики лимфатических узлов в группе валидации (n=44)

Признак	Характеристика	Саркоидоз (n=29)	Другие диагнозы (n=15)	Всего (n=44)
Форма	Округлая	5 (17,2)	2 (13,3)	7 (15,9)
	Овальная	19 (65,5)	10 (66,7)	29 (65,9)
	Неправильная	5 (17,2)	3 (20,0)	8 (18,2)
Контуры	Четкие	18 (62,1)	8 (53,3)	26 (59,1)
	Нечеткие	11 (37,9)	7 (46,7)	18 (40,9)
Эхоструктура	Гомогенная	14 (48,3)	6 (40,0)	20 (45,5)
	Гетерогенная	15 (51,7)	9 (60,0)	24 (54,5)
Признаки некроза	Присутствуют	2 (6,9)	3 (20,0)	5 (11,4)
	Отсутствуют	27 (93,1)	12 (80,0)	39 (88,6)
Кальцификация	Присутствует	3 (10,3)	1 (6,7)	4 (9,1)
	Отсутствует	26 (89,7)	14 (93,3)	40 (90,9)
Признаки слияния	Присутствуют	13 (44,8)	6 (40,0)	19 (43,2)
	Отсутствуют	16 (55,2)	9 (60,0)	25 (56,8)

*Примечание: данные представлены в виде абсолютных значений и процентов - n (%).*

При исследовании эндосонографических характеристик лимфатических узлов установлено, что преобладающей формой была овальная (65,9%), которая встречалась с практически равной частотой в обеих группах. Четкие контуры

лимфоузлов наблюдались у 62,1% пациентов с саркоидозом против 53,3% при других диагнозах. Гетерогенная эхоструктура выявлялась у 54,5% пациентов и была несколько чаще у пациентов с другими диагнозами (60,0% против 51,7%). Участки некроза в лимфатических узлах обнаруживались у 20,0% пациентов с другими диагнозами против 6,9% при саркоидозе. Кальцификация лимфоузлов встречалась у 9,1% пациентов с незначительным преобладанием в группе саркоидоза (10,3% против 6,7%). Признаки слияния лимфатических узлов наблюдались у 43,2% пациентов с практически равной частотой в обеих группах (44,8% при саркоидозе против 40,0% при других диагнозах) (таблица 60).

Диагнозы группы валидации указаны в таблице 61.

Таблица 61 – Группы валидации вероятность саркоидоза 2019 г. (n=44)

Прогностический диагноз саркоидоз	Истинный диагноз саркоидоз		Всего
	Другие	саркоидоз	
Другие	9 (20,5%)	7 (15,9%)	16 (36,4%)
Саркоидоз	4 (9,1%)	24 (54,5%)	28 (63,6%)
Всего	13 (29,6%)	31 (70,4%)	44

Проведена валидация ранее разработанной математической модели прогнозирования саркоидоза. Диагноз саркоидоза был подтвержден у 31 пациента (70,4% от всех в группе). Из них у 24 человек модель правильно прогнозировала наличие саркоидоза (истинно положительные результаты). У 7 пациентов с подтвержденным саркоидозом модель неправильно предсказала отсутствие заболевания (ложно отрицательные результаты). Таким образом, чувствительность модели составила 77,42%, что говорит о высокой способности корректно выявлять истинно больных саркоидозом. Из 13 пациентов без саркоидоза у 9 модель правильно предсказала отсутствие заболевания (истинно отрицательный результат), а в 4 случаях ошибочно диагностировала саркоидоз (ложноположительный результат).

Таблица 62 – Диагностическая значимость модели на проспективной группе

Чувствительность	77,42%	58,9% до 90,41%
Специфичность	69,23%	38,57% до 90,91%
AUC	0,733	0,579 до 0,855
ППЗ	85,71%	72,2% до 93,27%
ОПЗ	56,25%	37,88% до 73,05%
Точность	75%	59,66% до 86,81%

*Примечание: ППЗ – положительная прогностическая значимость; ОПЗ – отрицательная прогностическая значимость; AUC – площадь под ROC-кривой; ДИ – доверительный интервал.*

Специфичность модели составила 69,23%. Это умеренно высокий показатель способности правильно распознавать пациентов с другой патологией. Площадь под ROC-кривой равна 0,733, что говорит об хорошей дискриминативной способности модели (таблица 62). Таким образом, результаты проспективной оценки продемонстрировали адекватную диагностическую точность разработанной ранее математической модели для неинвазивного выявления саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии.

### Резюме

Проведено систематическое выявление и анализ клинических, рентгенологических и эндосонографических предикторов различных заболеваний при лимфаденопатии средостения с последующим созданием математических прогностических моделей для оптимизации дифференциальной диагностики.

В ходе комплексного анализа 185 пациентов основной группы для туберкулеза ВГЛУ выявлены статистически значимые предикторы: старший возраст пациентов (медиана 49 лет против 35 лет,  $p=0,014$ ), асимметричная лимфаденопатия средостения (25,6% против 7,9% при симметричной,  $p=0,005$ ), неоднородная структура лимфоузлов по данным КТ (25,0% против 9,8% при однородной,  $p=0,018$ ), наличие легочных очагов размером 10-30 мм (36,4% против

10,9% при их отсутствии,  $p=0,033$ ). Эндосонографические предикторы включали овальную/неправильную форму лимфоузлов (30,4% против 8,3% при овальной форме,  $p=0,009$ ), нечеткие контуры (19,7% против 7,3% при четких,  $p=0,012$ ), наличие признаков некроза (30,8% против 11,0%,  $p=0,038$ ) и слияния лимфоузлов (19,0% против 7,5%,  $p=0,020$ ).

Созданная логистическая модель для туберкулеза, включающая три ключевых предиктора (легочные очаги 10-30 мм, неоднородную структуру лимфоузлов, признаки слияния), показала чувствительность 85,7% и специфичность 49,7% при пороговом значении 0,117 ( $AUC=0,737$ ). Однако низкий коэффициент детерминации Найджелкерка (15,7%) и неприемлемое соотношение чувствительности и специфичности указывали на ограниченную клиническую применимость модели, поскольку низкая специфичность приводила к неоправданно высокому количеству ложноположительных результатов.

Для саркоидоза органов дыхания определены противоположные предикторы: молодой возраст (медиана 34 года против 49 лет,  $p<0,001$ ), отсутствие гипертермии (78,7% против 61,2%,  $p=0,017$ ), отсутствие кашля (80,6% против 65,9%,  $p=0,023$ ), отсутствие одышки (78,0% против 57,1%,  $p=0,011$ ), симметричная лимфаденопатия с однородной структурой (84,2% против 41,0% при асимметричной,  $p<0,001$ ), четкие контуры лимфоузлов по EBUS (82,6% против 61,8%,  $p=0,002$ ), отсутствие признаков некроза (77,3% против 30,8%,  $p<0,001$ ) и кальцификации (76,2% против 52,9%,  $p=0,037$ ).

Прогностическая модель для саркоидоза, интегрирующая восемь значимых предикторов (возраст менее 50 лет, отсутствие лихорадки, отсутствие легочных очагов 10-30 мм, меньший размер лимфоузла, овальную форму и четкие контуры по EBUS, отсутствие некроза), показала высокую диагностическую эффективность:  $AUC=0,841$ , коэффициент детерминации Найджелкерка 43%, чувствительность 84,7%, специфичность 66,7% при оптимальном пороговом значении 0,689.

Проспективная валидация модели саркоидоза на независимой группе 44 пациентов подтвердила ее клиническую применимость: чувствительность

составила 77,42%, специфичность — 69,23%, положительная прогностическая ценность — 85,71%, отрицательная — 56,25%, общая точность — 75%, AUC=0,733. Высокая положительная прогностическая ценность (85,71%) и приемлемое значение AUC (0,733) при пороговом значении по индексу Юдена позволяют использовать модель в клинической практике для снижения количества необоснованных инвазивных вмешательств. Структура диагнозов в группе валидации (саркоидоз 70,4%, метастазы 18,2%, туберкулез 6,8%, гиперплазия 4,5%) была сопоставима с основной группой.

Для негранулематозных поражений лимфоузлов выявлены предикторы, связанные со старшим возрастом (медиана 47 против 36 лет,  $p=0,023$ ), курением (стаж 1,0 против 0,0 пачка/лет,  $p=0,002$ ), отсутствием кашля и одышки ( $p<0,001$ ), наличием гидроторакса (66,7% против 11,7%,  $p=0,003$ ), а также эндосонографическими признаками некроза и кальцификации. Однако созданная модель имела неприемлемо низкую чувствительность (52%) при высокой специфичности (95%), что исключило возможность ее практического применения из-за высокого риска пропуска патологии.

Полученные результаты убедительно обосновывают включение валидированной прогностической модели саркоидоза в комплексный диагностический алгоритм как эффективного инструмента дифференциальной диагностики лимфаденопатии средостения.

## Глава 5

**АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛИМФОУЗЛОВ  
СРЕДОСТЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРАНСБРОНХИАЛЬНОЙ  
АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ ПОД КОНТРОЛЕМ  
ЭНДОСОНОГРАФИИ И ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ  
С ИССЛЕДОВАНИЕМ АСПИРАТА**

### 5.1 Роль морфологического исследования аспирата

В группе с полученным адекватным для оценки материалом цитоблока проведен анализ морфологических результатов аспирата (таблица 63).

Таблица 63 – Распределение морфологических результатов цитоблока аспиратов по окончательным диагнозам (n=141)

Морфологический результат цитоблока	Окончательный диагноз, n(%)				
	саркоидоз	туберкулез ВГЛУ	МТС ЗНО	редкие патологии	гиперплазия
Лимфоциты, материал без патоморфологических изменений	21 (19,8)	2 (14,3)	2 (20,0)	0 (0,0)	5 (55,6)
Гранулематозное воспаление	71 (67,0)	6 (42,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Казеозный некроз	1 (0,9)	6 (42,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Опухолевые клетки	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Фиброз	9 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (11,1)
Макрофаги и другие воспалительные элементы	4 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	3 (33,3)

*Примечание: саркоидоз – саркоидоз органов дыхания 1-2 стадии; туберкулез ВГЛУ – туберкулез внутригрудных лимфоузлов; МТС ЗНО – метастатическое поражение лимфоузлов средостения; гиперплазия – гиперплазия лимфоузлов средостения.*

При анализе данных таблицы 63 видно, что при саркоидозе наиболее часто встречается гранулематозное воспаление (71 случай, 67,0%), а также лимфоциты и материал без патоморфологических изменений (21 случай, 19,8%). При туберкулезе ВГЛУ чаще всего наблюдаются гранулематозное воспаление (6 случаев, 42,9%) и казеозный некроз (6 случаев, 42,9%). Для метастатического поражения лимфоузлов средостения характерно наличие опухолевых клеток (8 случаев, 80,0%). При редких патологиях обнаружены фиброз (1 случай, 50,0%) и макрофаги с другими воспалительными элементами (1 случай, 50,0%). В случае гиперплазии лимфоузлов средостения чаще встречаются лимфоциты и материал без патоморфологических изменений (5 случаев, 55,6%), а также макрофаги с другими воспалительными элементами (3 случая, 33,3%). На первый взгляд можно предположить, что при отсутствии патогномичных изменений в адекватном аспирате повышает риск саркоидоза 1-2 стадии. Для определения статистических закономерностей проведен анализ относительных рисков и отношения шансов с 3-мя вариантами морфологических изменений в аспирате: лимфоциты, материал без патоморфологических изменений, гранулематозное воспаление, фиброзные изменения (таблица 64).

Таблица 64 – Роль морфологических вариантов аспирационного материала

Морфологические варианты аспирационного материала		Диагноз после видеоторакоскопии				
		саркоидоз	туберкулез ВГЛУ	МТС ЗНО	редкие патологии	гиперплазия
Лимфоциты, материал без патоморфологических изменений	Относительный риск	3,5294	0,3333	0,3333	0,0000	0,8333
	Уровень значимости (P)	<0,0001	<0,0001	0,0004	1,0000	0,4495
	Отношение шансов	11,6667	0,0667	0,0667	0,0000	0,2000
	Уровень значимости (P)	<0,0001	<0,0001	0,0016	1,0000	0,0005

## Продолжение таблицы 64

Морфологические варианты аспирационного материала		Диагноз после видеоторакоскопии				
		саркоидоз	туберкулез ВГЛУ	МТС ЗНО	редкие патологии	гиперплазия
Гранулематозное воспаление	Относительный риск	1,3889	0,1111	0,0000	0,0000	0,0000
	Уровень значимости (P)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	1,0000	<0,0001
	Отношение шансов	12,0000	0,0769	0,0000	0,0000	0,0000
	Уровень значимости (P)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	1,0000	<0,0001
Фиброзные изменения	Относительный риск	0,8182	0,0000	0,0000	0,0909	0,0909
	Уровень значимости (P)	0,3064	0,1702	0,1702	0,5641	0,5641
	Отношение шансов	9,0000	0,0000	0,0000	0,1000	0,1000
	Уровень значимости (P)	<0,0001	0,1702	0,1702	0,5641	0,5641

Примечание: ОР – относительный риск; ОШ – отношение шансов; саркоидоз – саркоидоз органов дыхания 1-2 стадии; туберкулез ВГЛУ – туберкулез внутригрудных лимфоузлов; МТС ЗНО – метастатическое поражение лимфоузлов средостения; гиперплазия – гиперплазия лимфоузлов средостения.

Исходя из данных, представленных в таблице 64, можно сделать следующие выводы:

1. Наличие лимфоцитов и материала без патоморфологических изменений в аспирате статистически значимо чаще встречается при саркоидозе (относительный риск 3,5294,  $p < 0,0001$ ; отношение шансов 11,6667,  $p < 0,0001$ ) по сравнению с другими диагнозами.

2. Гранулематозное воспаление является высокоспецифичным признаком саркоидоза (относительный риск 1,3889,  $p < 0,0001$ ; отношение шансов 12,0000,  $p < 0,0001$ ) и крайне редко встречается при других заболеваниях в данной выборке.

3. Фиброзные изменения статистически значимо ассоциированы с саркоидозом (отношение шансов 9,0000,  $p < 0,0001$ ), однако относительный риск не достигает статистической значимости ( $p = 0,3064$ ).

### Детализированный анализ морфологических вариантов

При анализе морфологических результатов цитоблока аспиратов (n=141) установлено следующее распределение патологий: саркоидоз – 106 случаев (75,2%), туберкулез ВГЛУ – 14 случаев (9,9%), метастатическое поражение – 10 случаев (7,1%), гиперплазия – 9 случаев (6,4%), редкие патологии – 2 случая (1,4%).

При саркоидозе наблюдается несколько морфологических вариантов. Преобладающим является гранулематозное воспаление (67,0% случаев), которое демонстрирует высокую диагностическую ценность (Se 67,0%, Sp 82,9%, ППЗ 92,2%, ОПЗ 45,3%, AUC 0,749). Статистический анализ подтверждает значимость данного признака (ОР 1,3889, 95% CI: 1,2012-1,6064; ОШ 12,0000, 95% CI: 5,2391-27,4901,  $p < 0,0001$ ). В 19,8% случаев обнаруживаются только лимфоциты без специфических патоморфологических изменений, что при относительно высокой специфичности (74,3%) и значимом отношении шансов (ОШ 11,6667, 95% CI: 4,8796-27,8892,  $p < 0,0001$ ) не исключает диагноз саркоидоза. Фиброзные изменения встречаются реже (8,5% случаев), но имеют высокую специфичность (94,3%) и положительную прогностическую ценность (81,8%). Статистический анализ показывает значимое отношение шансов (ОШ 9,0000, 95% CI: 1,1237-72,0821,  $p < 0,0001$ ), однако относительный риск не достигает статистической значимости (ОР 0,8182, 95% CI: 0,5591-1,1973,  $p = 0,3064$ ).

Туберкулез ВГЛУ характеризуется двумя основными морфологическими признаками: гранулематозным воспалением и казеозным некрозом (по 42,9%). Особого внимания заслуживает казеозный некроз, демонстрирующий исключительно высокую специфичность (99,2%) и диагностическую ценность (ППЗ 85,7%, ОПЗ 94,0%, AUC 0,710). Статистическая значимость этого признака подтверждается высокими показателями относительного риска (ОР 47,6000, 95% CI: 15,8935-142,5240) и отношения шансов (ОШ 89,3333, 95% CI: 15,8935-501,7821,  $p < 0,0001$ ). Гранулематозное воспаление при туберкулезе имеет меньшую диагностическую ценность (Se 42,9%, Sp 44,1%, ППЗ 7,8%, ОПЗ 87,5%, AUC 0,435) и требует дифференциальной диагностики с саркоидозом.

Метастатическое поражение лимфоузлов демонстрирует наиболее четкую морфологическую картину. Наличие опухолевых клеток является патогномичным признаком с высокой чувствительностью (80,0%) и абсолютной специфичностью (100%). Диагностическая эффективность подтверждается максимальными значениями ППЗ (100%) и ОПЗ (98,5%) при AUC 0,900 ( $p < 0,0001$ ). Отсутствие опухолевых клеток при других патологиях делает невозможным расчет ОР и ОШ, но подтверждает исключительную диагностическую ценность данного признака.

Гиперплазия лимфоузлов характеризуется преобладанием неспецифических изменений. Лимфоциты без патологических изменений обнаруживаются в 55,6% случаев (Se 55,6%, Sp 81,8%, ППЗ 16,7%, ОПЗ 96,4%, AUC 0,687; ОР 0,8333, 95% CI: 0,4501-1,5422; ОШ 0,2000, 95% CI: 0,0503-0,7947,  $p = 0,0005$ ). Макрофаги и другие воспалительные элементы встречаются в трети случаев (33,3%) и имеют высокую специфичность (96,2%) при значимых показателях ОР (8,3125, 95% CI: 2,4743-27,9324) и ОШ (12,7000, 95% CI: 2,5743-62,6524,  $p < 0,0001$ ).

Редкие патологии демонстрируют неспецифическую морфологическую картину с равным распределением между фиброзом и воспалительными изменениями (по 50,0%).

На основании проведенного анализа разработан дифференциально-диагностический алгоритм:

1. При обнаружении опухолевых клеток (специфичность 100%, ППЗ 100%) следует диагностировать метастатическое поражение.
2. Наличие казеозного некроза (специфичность 99,2%, ОШ 89,3333) является высокоспецифичным признаком туберкулеза.
3. Гранулематозное воспаление без казеозного некроза (ППЗ 92,2%, ОШ 12,0000) характерно для саркоидоза.
4. При выявлении только неспецифических изменений (лимфоциты без изменений, фиброз) требуется расширенное обследование с учетом клинической картины и дополнительных методов исследования (рисунок 17).



Рисунок 17 – Анализ морфологического материала

Высокая статистическая значимость ( $p < 0,0001$ ) большинства выявленных закономерностей подтверждает надежность полученных результатов и обосновывает возможность их использования в клинической практике. Расчет площади под ROC-кривой (AUC) для различных морфологических признаков подтверждает их диагностическую ценность, особенно для опухолевых клеток (0,900) и казеозного некроза (0,710).

## 5.2 Роль полимеразной цепной реакции исследования аспирационного материала

Для оценки роли ПЦР на ДНК МБТ взята группа из всех пациентов ( $n=185$ ) (таблица 65).

Таблица 65 – Анализ показателя «ПЦР на ДНК МБТ» в зависимости от туберкулезного поражения лимфоузла

Показатель	Категории	Туберкулезное поражение лимфоузла		p
		отсутствие	наличие	
ПЦР на ДНК МБТ	отрицательный	162 (100,0)	14 (60,9)	<0,001
	положительный	0 (0,0)	9 (39,1)	

Анализ взаимосвязи между результатами полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) и наличием туберкулезного поражения лимфатических узлов выявил статистически значимые различия ( $p < 0,001$ , точный критерий Фишера) (рисунок 18).

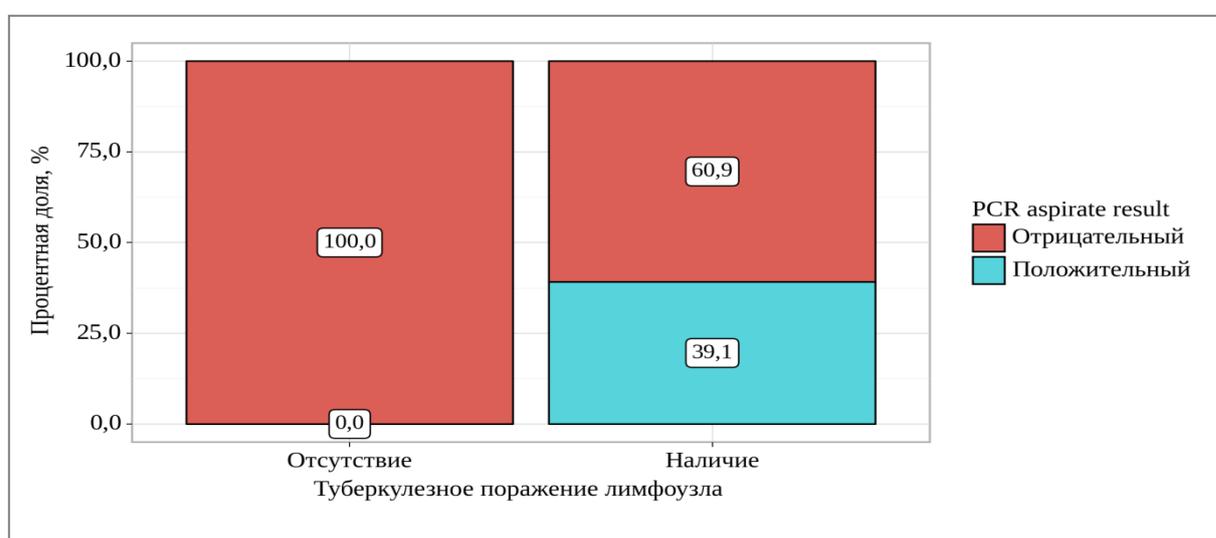


Рисунок 18 – Анализ показателя «ПЦР на ДНК МБТ»  
в зависимости от туберкулезного поражения лимфоузла

Вероятность положительного результата полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) в группе с наличием туберкулезного поражения лимфоузлов была в 212,931 раза выше, чем в группе без поражения. Данное различие в вероятностях было статистически значимым (95% доверительный интервал: 11,785-3847,098).

Таким образом, результаты диагностической значимости показаны в таблице 66.

Таблица 66 – Диагностическая значимость ПЦР исследования при EBUS-TBNA (n=134)

Статистика	Значение (%)	95 ДИ
Чувствительность	39,13	19,71 до 61,46
Специфичность	100	97,75 до 100
AUC	0,696	0,624 до 0,761
Положительная прогностическая ценность	100	–
Отрицательное прогнозирующее значение	92,05	89,29 до 94,14

Исходя из данных таблицы ПЦР исследование обладает 100% специфичностью, но низкой чувствительностью (39,13%), но ППЦ в 100% и ОПЗ равная 92,05% позволяют использовать этот метод в дополнение к морфологическому исследованию аспирата.

### 5.3 Формирование алгоритма

Учитывая результаты, полученные в первых двух главах и непосредственный анализ роли ПЦР и морфологического исследования аспирата, можно разработать пошаговый алгоритм обследования. Пациентам с 18 лет с лимфаденопатией средостения, без установленного ранее туберкулеза органов дыхания или онкологического заболевания, а также наличия его в анамнезе, а также без очагового образования в легких и не имеющих признаков иммунодефицита, первым этапом выполняется трансбронхиальная аспирационная биопсия под контролем эндосонографии (EBUS-TBNA). Аспирационный материал отправляется на исследование – цитоблок (учитывая малый вклад добавления мазков отпечатков), а также материал отдельного вкола отправляется на ПЦР-исследование биоптата лимфоузла на наличие ДНК *M. tuberculosis*, обладающее высокой специфичностью, но невысокой чувствительностью (39,1%), согласно полученным данным. При выявлении ДНК *M. tuberculosis*, может быть установлен диагноз туберкулез внутригрудных лимфоузлов средостения. При отрицательных результатах как цитологического, так и молекулярно-генетического исследований

туберкулез лимфоузлов может с высокой долей вероятности быть исключен (высокое значение ОПЗ), по аналогии может быть исключено метастатическое поражение лимфоузлов.

При получении неадекватного морфологического материала показано выполнение повторной EBUS-TBNA или диагностическая торакоскопия для получения адекватного образца.

Согласно результатам анализа, гранулематозное воспаление, выявленное в аспирате, достоверно ассоциировалось с саркоидозом (относительный риск 1,63;  $p < 0,0001$ ) и обратно коррелировало с метастатическим поражением лимфоузлов (относительный риск 0,06;  $p = 0,05$ ). Таким образом, наличие гранулематозного воспаления в цитологическом материале может рассматриваться в качестве значимого диагностического критерия саркоидоза и фактора, позволяющего исключить метастатическое поражение лимфоузлов средостения.

В случае, когда цитологическое и ПЦР-исследование не выявляли признаков туберкулеза, а также отсутствовали данные о метастатическом поражении лимфоузлов – выявление в аспирате лимфоцитарной ткани или фиброза, применяется разработанный метод математического моделирования для расчета вероятности саркоидоза. Согласно полученным результатам, данная модель обладает высокой диагностической значимостью в дифференциации саркоидоза (площадь под ROC-кривой 0,841). При высокой вероятности саркоидоза пациент направляется на динамическое наблюдение с диагнозом саркоидоз органов дыхания, что позволяло избежать необоснованной торакоскопии. При низкой вероятности принималось решение о проведении торакоскопии.

Таким образом, разработанный алгоритм, основанный на поэтапном цитологическом, молекулярно-генетическом и математическом анализе материала, полученного при EBUS-TBNA, демонстрирует высокую эффективность в дифференциальной диагностике туберкулезного поражения внутригрудных лимфоузлов, позволяет избежать ряда избыточных вмешательств.

Разработанный алгоритм позволяет достоверно исключать туберкулез внутригрудных лимфоузлов средостения у больных при отсутствии элементов

казеозного некроза в цитоблоке и ДНК микобактерий Туберкулеза при полимеразно-цепной реакции аспирата лимфоузла (рисунок 19).

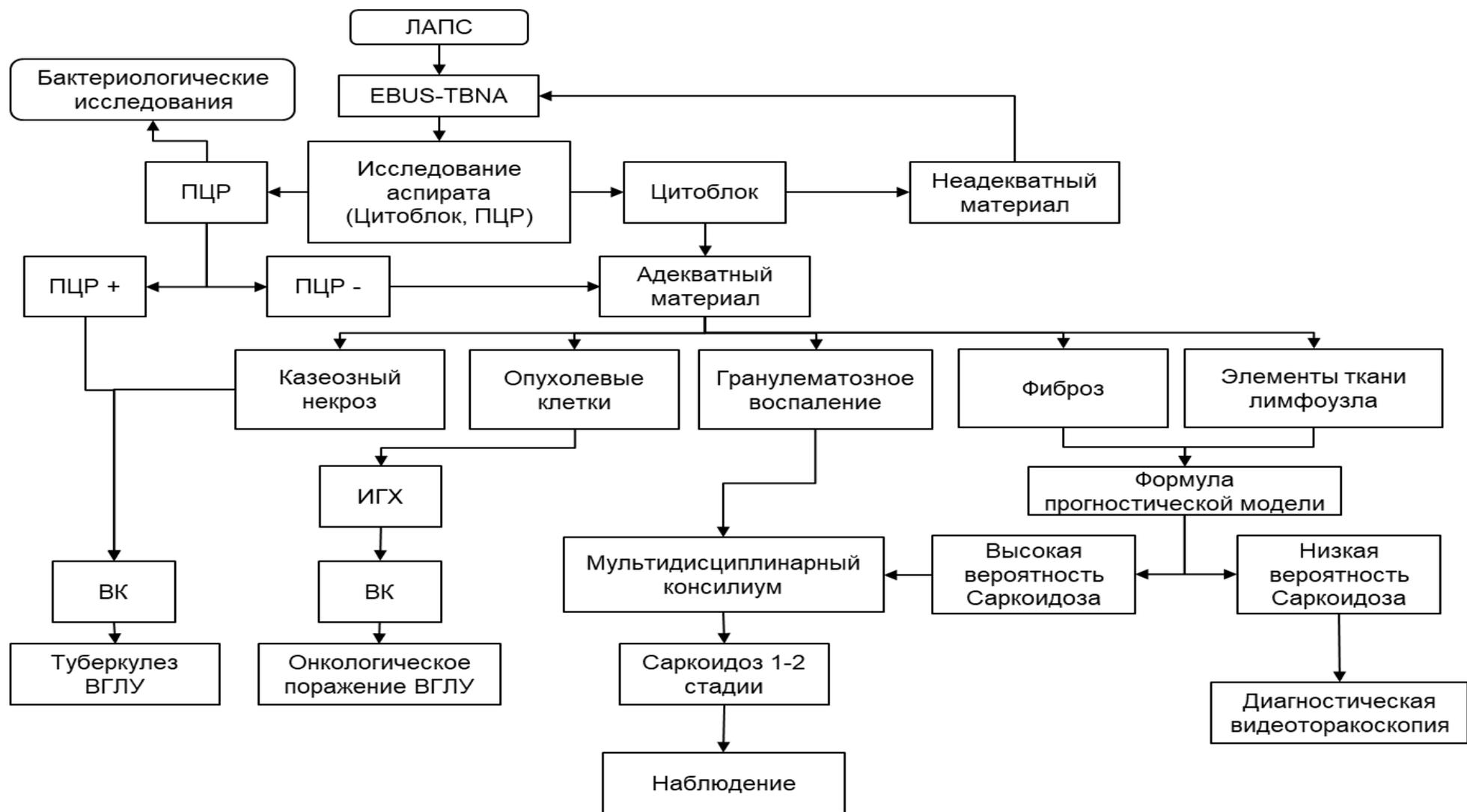


Рисунок 19 – Алгоритм диагностики туберкулеза лимфоузлов средостения с использованием трансбронхиальной аспирационной биопсии под контролем эндосонографии и ПЦР исследованием аспирата

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов при лимфаденопатии средостения представляет собой одну из сложных задач современной фтизиатрии и торакальной хирургии. В условиях эпидемиологического неблагополучия по туберкулезу в Российской Федерации особую актуальность приобретает проблема своевременной и точной верификации туберкулезного поражения лимфатических узлов средостения, поскольку клинические проявления и данные неинвазивных методов исследования зачастую не позволяют достоверно дифференцировать туберкулез от саркоидоза, метастатического поражения и других патологий.

Результаты проведенного комплексного исследования убедительно продемонстрировали высокую диагностическую эффективность и безопасность трансбронхиальной аспирационной биопсии лимфоузлов средостения под контролем эндосонографии (EBUS-TBNA) в дифференциальной диагностике заболеваний, протекающих с синдромом лимфаденопатии средостения.

Особое значение имеют полученные данные о диагностической эффективности EBUS-TBNA в верификации туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. Чувствительность метода составила 77,78% при исключительно высокой специфичности 99,28% и площади под ROC-кривой 0,885, что характеризует EBUS-TBNA как диагностический тест "очень хорошего" качества. Наиболее клинически значимым показателем является высокое отрицательное прогностическое значение (97,18%), позволяющее с высокой степенью достоверности исключать туберкулезное поражение при отрицательных результатах исследования.

Сравнительный анализ безопасности EBUS-TBNA и видеоторакоскопической биопсии, проведенный на 96 пациентах с отдельным выполнением процедур, продемонстрировал статистически значимое

преимущество эндосонографического метода. Частота малых осложнений составила 8,3% против 15,6% при видеоторакоскопии ( $p=0,034$ ), больших осложнений при EBUS-TBNA не наблюдалось против 5,2% при хирургическом вмешательстве. Общая частота осложнений оказалась достоверно ниже при использовании EBUS-TBNA (8,3% против 20,8%,  $p=0,014$ ), что подтверждает обоснованность применения данного метода в качестве первой линии инвазивной диагностики лимфаденопатии средостения.

Проведенный комплексный анализ клинических, рентгенологических и эндосонографических характеристик позволил выявить наиболее значимые предикторы различных заболеваний при лимфаденопатии средостения. Для туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов статистически значимыми предикторами являются старший возраст пациентов, асимметричный характер лимфаденопатии, неоднородная структура лимфоузлов по данным КТ, наличие легочных очагов размером 10-30 мм, овальная или неправильная форма лимфоузлов с нечеткими контурами по данным EBUS, признаки некроза и слияния лимфатических узлов. Напротив, для саркоидоза органов дыхания характерны молодой возраст пациентов, отсутствие клинических проявлений интоксикации, симметричная лимфаденопатия с однородной структурой, четкие контуры лимфоузлов при эндосонографии, отсутствие признаков некроза и кальцификации.

Важным достижением исследования стала разработка и валидация прогностической модели для диагностики саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии. Модель, интегрирующая восемь клинически значимых предикторов (возраст, отсутствие лихорадки, отсутствие легочных очагов 10-30 мм, размер лимфоузла, форму и контуры по EBUS, отсутствие некроза), продемонстрировала высокую диагностическую эффективность с площадью под ROC-кривой 0,841 и коэффициентом детерминации Найджелкерка 43%. Проспективная валидация на независимой группе 44 пациентов подтвердила клиническую применимость модели с чувствительностью 77,42%, специфичностью 69,23% и положительной прогностической ценностью 85,71%. Высокая положительная прогностическая

ценность обосновывает использование модели для сокращения количества необоснованных инвазивных диагностических процедур при сохранении диагностической точности.

Фундаментальное значение для практического применения имеют результаты детального анализа морфологических вариантов аспирационного материала. Установлено, что казеозный некроз является практически патогномоничным признаком туберкулеза с исключительно высокой специфичностью 99,2% и отношением шансов 89,3. Наличие опухолевых клеток демонстрирует абсолютную специфичность (100%) для метастатического поражения. Гранулематозное воспаление без некроза характеризуется высокой ассоциацией с саркоидозом (специфичность 82,9%, положительная прогностическая ценность 92,2%). Даже неспецифические морфологические изменения, такие как лимфоциты без патологических изменений, имеют диагностическую ценность, статистически значимо чаще встречаясь при саркоидозе (относительный риск 3,5294, отношение шансов 11,6667).

Интеграция молекулярно-генетических методов исследования существенно повысила диагностическую точность верификации туберкулеза. ПЦР в режиме реального времени на ДНК *M. tuberculosis* продемонстрировала абсолютную специфичность (100%) при чувствительности 39,13%. Высокие прогностические значения (положительная прогностическая ценность 100%, отрицательная прогностическая ценность 92,05%) и статистически значимое отношение шансов 212,931 обосновывают обязательное включение ПЦР-диагностики в протокол исследования аспирационного материала наряду с морфологическим анализом.

На основе полученных данных разработан научно обоснованный пошаговый диагностический алгоритм, оптимизирующий процесс дифференциальной диагностики лимфаденопатии средостения. Алгоритм предусматривает первичное выполнение EBUS-TBNA с обязательным морфологическим исследованием методом "клеточный блок" и ПЦР-диагностикой. При выявлении казеозного некроза и/или положительной ПЦР устанавливается диагноз туберкулеза

внутригрудных лимфатических узлов. Обнаружение гранулематозного воспаления без некроза при отрицательной ПЦР свидетельствует о саркоидозе. Наличие опухолевых клеток указывает на метастатическое поражение. При выявлении неспецифических морфологических изменений применяется валидированная прогностическая модель саркоидоза, позволяющая в случае высокой вероятности заболевания избежать видеоторакоскопической биопсии.

Клиническая значимость разработанного алгоритма определяется возможностью достоверного исключения туберкулеза при отсутствии казеозного некроза и ДНК МБТ в аспирате (отрицательное прогностическое значение 97,18%). Одновременно алгоритм обеспечивает оптимизацию диагностического процесса за счет сокращения количества инвазивных процедур при использовании прогностической модели саркоидоза при высокой вероятности данного заболевания в случаях неспецифических результатов EBUS-TBNA.

## ВЫВОДЫ

1. Трансбронхиальная эндосонография с аспирационной биопсией лимфоузлов средостения является высокоэффективным и безопасным методом диагностики туберкулеза у больных с лимфаденопатией средостения и должна рассматриваться как метод выбора в диагностике этих пациентов.

2. Асимметричная лимфаденопатия с неоднородной структурой лимфоузлов по КТ, овальная или неправильная форма лимфоузлов с нечеткими контурами, признаками некроза и слияния по данным EBUS вместе с наличием легочных очагов до 10-30 мм являются наиболее частыми предикторами туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, однако окончательная верификация диагноза требует обязательного морфологического и/или молекулярно-генетического подтверждения.

3. Выявление в аспирате из лимфатического узла средостения элементов казеозного некроза и ДНК микобактерии туберкулеза позволяют окончательно установить диагноз туберкулез внутригрудных лимфоузлов независимо от наличия или отсутствия других клинических, лабораторных рентгенологических и эндосонографических данных.

4. Комплекс признаков, включающий молодой возраст пациента, отсутствие гипертермии, отсутствие легочных очагов 10-30 мм, овальную или неправильную форму лимфоузла средостения с четкими контурами и отсутствие признаков некроза при эндосонографии, при отсутствии элементов казеозного некроза и ДНК микобактерий туберкулеза в аспирате, позволяет использовать разработанную модель для диагностики саркоидоза у больных с лимфаденопатией средостения.

5. Разработанный алгоритм с использованием трансбронхиальной аспирационной биопсии лимфоузлов средостения под контролем эндосонографии высокоспецифичен для верификации туберкулеза внутригрудных лимфоузлов средостения у пациентов с лимфаденопатией средостения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В схему обследования пациентов с подозрением на туберкулез при наличии лимфаденопатии средостения рекомендуется включить трансбронхиальную аспирационную биопсию лимфоузлов средостения под контролем эндосонографии

2. При получении в цитоблоке аспирата элементов нормальной ткани лимфоузлов или фиброзных изменений при отрицательном ПЦР-РВ рекомендуется использовать формулы вероятности саркоидоза, что чаще всего позволяет воздержаться диагностической видеоторакоскопической биопсии и установить диагноз саркоидоз.

3. Рекомендуется применять разработанный алгоритм с использованием трансбронхиальной аспирационной биопсии внутригрудных лимфоузлов под контролем эндосонографии для оптимизации верификации лимфаденопатии средостения.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявленные в ходе работы клинико-рентгенологические и эндосонографические паттерны туберкулеза внутригрудных лимфоузлов представляют значительный интерес для дальнейшего применения в системах искусственного интеллекта и алгоритмах машинного обучения. Дальнейшие исследования могут быть сосредоточены на углубленной детализации и верификации этих паттернов с целью разработки методов неинвазивной диагностики.

Перспективы дальнейшей научной разработки темы включают совершенствование подходов к инвазивной диагностике лимфаденопатии средостения для широкого внедрения в клиническую практику. Полученные данные могут послужить основой для модернизации клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи в системе организации здравоохранения.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ВГЛУ	– внутригрудные лимфатические узлы
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВТС	– Видеоторакоскопия
ДНК	– Дезоксирибонуклеиновая кислота
КТ ОГК	– Компьютерная томография органов грудной клетки
ЛАП	– Лимфаденопатия
ЛАПС	– Лимфаденопатия средостения
МБТ	– Микобактерия Туберкулеза
ПЦР-РВ	– Полимеразная цепная реакция в реальном времени
ТБ	– Туберкулез
Туберкулез ВГЛУ	– Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов
AUC	– Area Under the Curve (площадь под кривой)
EBUS-TBNA	– Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspirate (трансбронхиальная аспирационная биопсия лимфоузлов средостения под контролем эндосонографии)
EUS-FNA	– Endoscopic Ultrasound Fine Needle Aspiration (аспираторная тонкоигольная биопсия под контролем эндосонографии)
TBNA	– Transbronchial Needle Aspirate (трансбронхиальная аспираторная биопсия лимфоузлов средостения)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Белова, О.С. Дифференциальная диагностика опухолевого поражения и туберкулеза легких: обзор / О.С. Белова, И.Г. Комаров // Современная онкология. – 2018. – № 3. – С. 54-58.
2. Вёрткин, А. Лимфаденопатия : руководство для практических врачей / А. Вёрткин, Е. Силина. – ООО «Издательство «Эксмо», 2023. – 208 с.
3. Вклад работы кабинетов эндоультрасонографии в морфологическую верификацию лимфаденопатии средостения / В.В. Подольский, Е.А. Каменева, Е.А. Подольская [и др.]. Медицинский Альянс. – 2021. – Т. 9, № 4. – С. 82-86.
4. Волченко, Н.Н. Технология «Клеточный блок» в цитологической практике / Н.Н. Волченко, О.В. Борисова, И.Б. Баранова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60, № 8. – С. 37-39.
5. Диагностика туберкулеза легких при недоказанном бактериовыделении (обзор литературы) / Т.Е. Тюлькова, Т.К. Луговкина, Д.М. Кутузова, Н.Ф. Хабибуллина // Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6, № 7. – С. 387-392.
6. Использование трансбронхиальной аспирации лимфатических узлов средостения под контролем ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике туберкулезного лимфаденита у больных с лимфаденопатией средостения / Г.Г. Кудряшов, И.В. Васильев, И.А. Зайцев [и др.] // Медицинский альянс. – 2017. – № 2. – С. 35-42.
7. Клинические и морфологические особенности лимфаденопатии средостения при гранулематозных заболеваниях легких / А.Х. Семенова, Н.Н. Макарьянц, Л.Н. Лепеха [и др.] // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 6. – С. 685-694.
8. Ловачева, О.В. Методы диагностики внутригрудной лимфаденопатии / О.В. Ловачева // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2025. – № 1. – С. 62-66.

9. Медиастинальная лимфаденопатия: трудности дифференциальной диагностики / И.В. Демко, Е.А. Собко, Н.В. Гордеева [и др.] // Профилактическая медицина. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 89-94.
10. Медиастиноскопия: в стадировании рака легкого и дифференциальной диагностике лимфаденопатий / А.М. Федунь, О.В. Дюкова, Е.Н. Богуш-Вишневская [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2018. – Т. 35, № 3. – С. 7-10.
11. Национальные клинические рекомендации по диагностике лимфаденопатий / А.Л. Меликян, А.М. Ковригина, Е.А. Никитин [и др.]. – 2014. – 38 с. – URL: <https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/13.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-lap.pdf>.
12. Николаев, А.В. Топографическая анатомия и оперативная хирургия / А.В. Николаев. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва, 2009. – Т. 2. – 480 с.
13. Опыт использования эндобронхоультрасоноскопии в Приморском крае / М.Ф. Киняйкин, А.В. Машкова, С.Г. Завальнюк [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 53, № 3. – С. 72-74.
14. Особенности диагностики туберкулёза органов дыхания, не подтвержденного бактериологическими исследованиями / А.Ю. Черников, И.Н. Костюнин, А.В. Лукашенко, М.Э. Халилова // Вектор молодежной медицинской науки. – 2024. – Т. 1, № 1. – С. 171-178.
15. Паклин, Н. Логистическая регрессия и ROC-анализ – математический аппарат / Н. Паклин. – 2015. – URL: <http://basegroup.ru/community/articles/logistic>».
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. Семенова, А.Х. Сравнительная характеристика клинико-морфологических особенностей лимфаденопатии средостения при гранулематозных болезнях легких : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.25 / Семенова А.Х. – Москва, 2019. – 229 с.

18. Сивокозов, И.В. Трудности дифференциальной диагностики диссеминированных процессов в легких / И.В. Сивокозов, Е.И. Шмелев, О.В.Ловачева // Медицинский совет. – 2013. – № 11. – С. 60-64.
19. Сравнительный анализ результатов трансбронхиальной игловой аспирационной биопсии лимфоузлов средостения при гибкой и ригидной трахеобронхоскопии при верификации медиастинальных лимфаденопатий / Н.А. Самородов, И.А. Мизиев, Ж.Х. Сабанчиева, Л.В. Эльгарова // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 15-20.
20. Топография отделов средостения в рентгеновском изображении в контексте дифференциации объёмных медиастинальных образований / А.В. Леншин, А.В. Ильин, Е.А. Игнатъева [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2022. – Т. 84. – С. 110-115.
21. Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается / И.А. Васильева, А.Г. Самойлова, В.Н. Зимина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 8-12.
22. Черников, А.Ю. Медицинская реабилитация больных с гранулематозным поражением органов дыхания при саркоидозе и туберкулёзе : дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.25 / Черников А.Ю. – Курск, 2018. – 246 с.
23. Эффективность эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике патологии средостения – данные реальной клинической практики / И.В. Сивокозов, А.Э. Эргешов, Н.Н. Макарьянц [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 4. – С. 56-61.
24. A modern definition of mediastinal compartments / B.W. Carter, N. Tomiyama, F. Bhora [et al.] // J. Thorac. Oncol. – 2014. – Vol. 9. – P. S97-S101. – doi: 10.1097/JTO.0000000000000292.
25. A Molecular Approach to Identification and Profiling of First-Line-Drug-Resistant Mycobacteria from Sputum of Pulmonary Tuberculosis Patients / I. Chowdhury, A. Sen, B. Bahar [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. – 2012. – Vol. 50. – P. 2082-2084. – doi: 10.1128/JCM.06093-11.

26. A new needle for transfiberoptic bronchoscopic use / K. Oho, H. Kato, I. Ogawa [et al.] // *Chest*. – 1979. – Vol. 76, № 4. – P. 492. – doi: 10.1378/chest.76.4.492a.
27. A randomised trial of endobronchial ultrasound guided sampling in peripheral lung lesions / K. Roth, T.M. Eagan, A.H. Andreassen [et al.] // *Lung Cancer*. – 2011. – Vol. 74, № 2. – P. 219-225. – doi: 10.1016/j.lungcan.2011.02.013.
28. A Retrospective Study of Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration (EBUS-TBNA) Performed on Tuberculous Lymphadenitis Cases / H. Kanda, K. Uchimura, S. Hara [et al.] // *Journal of UOEH*. – 2020. – Vol. 42, № 2. – P. 223-227. – doi: 10.7888/juoeh.42.223.
29. Acute pulmonary coccidioidomycosis: CT findings from 15 patients / D. Capone, E. Marchiori, B. Wanke [et al.] // *The British journal of radiology*. – 2008. – Vol. 81, № 969. – P. 721-724. – doi: 10.1259/bjr/12054884.
30. Agarwal, R. Efficacy and safety of conventional transbronchial needle aspiration in sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis / R. Agarwal, A.N. Aggarwal, D. Gupta // *Respiratory Care*. – 2013. – Vol. 58, № 4. – P. 683-693.
31. An IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  dual release fluorospot assay for diagnosing active tuberculosis / J.Y. Kim, Y.A. Kang, J.H. Park [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2019. – Vol. 26, № 7. – 928-934. – doi: 10.1016/j.cmi.2019.11.003.
32. Atypical radiological manifestations of thoracic sarcoidosis: A review and pictorial essay / H. Al-Jahdali, P. Rajiah, S.S. Koteyar [et al.] // *Annals of Thoracic Medicine*. – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. 186. – doi: 10.4103/1817-1737.118490.
33. Ayed, A.K. Diagnosis and treatment of isolated tuberculous mediastinal lymphadenopathy in adults / A.K. Ayed, N.A. Behbehani // *The European journal of surgery*. – 2001. – Vol. 167, № 5. – P. 334-338.
34. Becker, H.D. Endobronchial ultrasound-a new perspective in bronchoscopy / H.D. Becker // *Lung cancer*. – 1996. – Vol. 1, № 16. – C. 112-113. – doi: 10.1055/s-2007-1003156.
35. Boonsarngsuk, V. The role of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal tuberculosis / V. Boonsarngsuk // *International Journal of Mycobacteriology*. – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. 303.

36. Brown, J.R. Clinical mimics of lymphoma / J.R. Brown, A.T. Skarin // *The Oncologist*. – 2004. – Vol. 9, № 4. – P. 406-416. – doi: 10.1634/theoncologist.9-4-406.
37. Burgers, J.A. Endobronchial ultrasound / J.A. Burgers, F. Herth, H.D. Becker // *Lung Cancer*. – 2001. – Vol. 34. – P. S109-S113. – doi: 10.1016/s0169-5002(01)00349-x.
38. Causes of Isolated Mediastinal Lymphadenopathy: Analysis of 348 Patients Undergoing Cervical Mediastinoscopy / Y. Aksoy, V. Erdoğan, N. Çıtak [et al.] // *Erciyes Med. J.* – 2022. – Vol. 44, № 6. – P. 581-586. – doi: 10.14744/etd.2022.15146.
39. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of endobronchial and endoscopic ultrasound relative to surgical staging in potentially resectable lung cancer: results from the ASTER randomised controlled trial / L.D. Sharples, C. Jackson, E. Wheaton [et al.] // *Health Technol Assess.* – 2012. – Vol. 16, № 18. – P. 1-75. – doi: 10.3310/hta16180.
40. Combined EBUS-IFB and EBUS-TBNA vs EBUS-TBNA Alone for Intrathoracic Adenopathy: A Meta-Analysis / A. Agrawal, U. Ghori, U. Chaddha, S. Murgu // *Ann. Thorac. Surg.* – 2022. – Vol. 114, № 1. – P. 340-348. – doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.12.049.
41. Comparative performance of QuantiFERON-TB® Gold versus skin test with tuberculosis recombinant allergen (Diaskintest®) among patients with suspected pulmonary tuberculosis in Russia / I.Y. Nikitina, N.L. Karpina, O.V. Kasimceva [et al.] // *International journal of infectious diseases*. – 2019. – Vol. 86. – P. 18-24. – doi: 10.1016/j.ijid.2019.06.014.
42. Comparison of Ziehl-Neelsen, Kinyoun's and Fluorescent Staining for detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum samples before and after petroff's concentration technique / S.P. Neelu, J. Terin, H. Dutta, M. Kalyani // *Asian J. Pharm. Clin.* – 2018. – Vol. 11, № 4. – P. 110. – doi: 10.22159/ajpcr.2018.v11i4.23662.

43. Diagnosis of mediastinal tuberculosis by using EUS-guided needle sampling in a geographic region with an intermediate tuberculosis burden / H.J. Song, Y.S. Park, D.W. Seo [et al.] // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2010. – Vol. 71, № 7. – P. 1307-1313. – doi: 10.1016/j.gie.2010.01.059.
44. Diagnosis of mediastinal tuberculous lymphadenitis using endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with rinse fluid polymerase chain reaction / C.K. Lin, L.T. Keng, C.K. Lim [et al.] // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2020. – Vol. 119, № 1, Pt. 3. – P. 509-515. – doi: 10.1016/j.jfma.2019.07.014.
45. Diagnostic accuracy of chest radiography in detecting mediastinal lymphadenopathy in suspected pulmonary tuberculosis / G.H. Swingler, G. du Toit, S. Andronikou [et al.] // *Archives of disease in childhood*. – 2005. – Vol. 90, № 11. – P. 1153-1156. – doi: 10.1136/adc.2004.062315.
46. Diagnostic accuracy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle biopsy in mediastinal lymphadenopathy: a systematic review and meta-analysis / S. Chandra, M. Nehra, D. Agarwal, A. Mohan // *Respiratory care*. – 2012. – Vol. 57, № 3. – C. 384-391. – doi: 10.4187/respcare.01274.
47. Diagnostic accuracy of Mycobacterium tuberculosis cell-free DNA for tuberculosis: A systematic review and meta-analysis / G. Yu, Y. Shen, B. Ye, Y. Shi // *PLoS ONE*. – 2021. – Vol. 16, № 6. – P. e0253658. – doi: 10.1371/journal.pone.0253658.
48. Diagnostic value of convex probe endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal tuberculous lymphadenitis: a systematic review and meta-analysis / W. Li, T. Zhang, Y. Chen [et al.] // *International Medical Journal Of Expe.* – 2015. – Vol. 21. – P. 2064-2072. – doi: 10.12659/MSM.894526.
49. Differential diagnosis of pulmonary sarcoidosis: a review / D. Valeyre, M. Brauner, J.F. Bernaudin [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1150751. – doi: 10.3389/fmed.2023.1150751.
50. Differentiation of benign from malignant mediastinal lymph nodes based on endosonography / L. Wang, X. Zhou, X. Qi [et al.] // *The Clinical Respiratory Journal*. – 2016. – Vol. 10, № 6. – P. 739-746.

51. Differentiating tuberculosis from sarcoidosis by sonographic characteristics of lymph nodes on endobronchial ultrasonography: a study of 165 patients / S. Dhooria, R. Agarwal, A.N. Aggarwal [et al.] // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2014. – Vol. 148, № 2. – P. 662-667. – doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.01.028.
52. EBUS-TBNA for the diagnosis of central parenchymal lung lesions not visible at routine bronchoscopy / K.G. Tournoy, R.C. Rintoul, J.P. van Meerbeeck [et al.] // *Lung Cancer*. – 2009. – Vol. 63, № 1. – P. 45-49.
53. EBUS-TBNA in the rapid microbiological diagnosis of drug-resistant mediastinal tuberculous lymphadenopathy / P. Chhajed, P.J. Vaidya, N.P. Mandovra [et al.] // *ERJ Open Research*. – 2019. – Vol. 5. – P. 00008-2019. – doi: 10.1183/23120541.00008-2019.
54. Efficacy and safety of recombinant *Mycobacterium tuberculosis* ESAT-6 protein for diagnosis of pulmonary tuberculosis: a phase II trial / Q.F. Sun, M. Xu, J.G. Wu [et al.] // *Medical Science Monitor*. – 2013. – Vol. 19. – P. 969-977. – doi: 10.12659/MSM.889425.
55. Efficacy of TB-PCR using EBUS-TBNA samples in patients with intrathoracic granulomatous lymphadenopathy / J.S. Eom, J.H. Mok, M.K. Lee [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 166. – doi: 10.1186/s12890-015-0162-4.
56. Endobronchial ultrasound for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis / S. Garwood, M.A. Judson, G. Silvestri [et al.] // *Chest*. – 2007. – Vol. 132, № 4. – P. 1298-1304. – doi: 10.1378/chest.07-0998.
57. Endoscopic ultrasound monitoring for mediastinal Tuberculous adenitis in patients without HIV / C.K. Lin, T.Y. Hsieh, S.W. Lin [et al.] // *Chest*. – 2018. – Vol. 153, № 3. – P. 620-628.
58. Endosonographic characteristics of mediastinal lymph nodes for predicting malignancy in high tuberculosis burden settings: a study of 774 subjects / K.T. Prasad, V. Muthu, I.S. Sehgal [et al.] // *Expert Review of Respiratory Medicine*. – 2022. – Vol. 16. – P. 1011-1015. – doi: 10.1080/17476348.2022.2118717.

59. Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial / M.B. von Bartheld, O.M. Dekkers, A. Szlubowski [et al.] // *JAMA*. – 2013. – Vol. 309, № 23. – P. 2457-2464. – doi: 10.1001/jama.2013.5823.
60. Ergeshov, A.E. Tuberculosis in the Russian Federation: Situation, Challenges and Perspectives / A.E. Ergeshov // *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. – 2018. – Vol. 73, № 5. – P. 330-337.
61. Etiology of mediastinal lymph node enlargement in patients who underwent EBUS-TBNA. Pleural and mediastinal malignancies / M. Dąbrowska, K. Faber, M. Tandejko-Burdyna [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2019. – Vol. 54. – P. PA3095. – doi: 10.1183/13993003.congress-2019.PA3095.
62. Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1 / L.H. Schwartz, J. Bogaerts, R. Ford [et al.] // *European journal of cancer*. – 2009. – Vol. 45, № 2. – P. 261-267. – doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.028.
63. Evolution of transbronchial needle aspiration technique / Q.H. Liu, S.Q. Ben, Y. Xia [et al.] // *Journal of thoracic disease*. – 2015. – Vol. 7, Suppl. 4. – P. S224. – doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.31.
64. Ferrer, R. Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation / R. Ferrer // *American family physician*. – 1998. – Vol. 58, № 6. – P. 1313-1320.
65. Fibreoptic bronchoscopy in smear-negative pulmonary tuberculosis / R. Chawla, K. Pant, O.P. Jaggi [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 1988. – Vol. 1, № 9. – P. 804-806.
66. Fibrosing mediastinitis / S.E. Rossi, H.P. McAdams, M.L. Rosado-de-Christenson [et al.] // *Radiographics*. – 2001. – Vol. 21, № 3. – P. 737-757. – doi: 10.1148/radiographics.21.3.g01ma17737.
67. 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.

68. Gaddey, H.L. Unexplained lymphadenopathy: evaluation and differential diagnosis / H.L. Gaddey, A.M. Riegel // *American Family Physician*. – 2016. – Vol. 94, № 11. – P. 896-903.
69. Ganeshalingam, S. Nodal staging / S. Ganeshalingam, D.M. Koh // *Cancer Imaging*. – 2009. – Vol. 9, № 1. – P. 104-111. – doi: 10.1102/1470-7330.2009.0017.
70. Global tuberculosis report 2014 / World Health Organization. – World Health Organization, 2014. – 171 p. – URL: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/137094/9789241564809\\_eng.pdf?sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/137094/9789241564809_eng.pdf?sequence=1).
71. Global tuberculosis report 2016 / World Health Organization. – World Health Organization, 2016. – 214 p. – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/250441/9789241565394-eng.pdf?sequence=1>.
72. Global tuberculosis report 2020 / World Health Organization. – World Health Organization, 2020. – 232 p. – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf?sequence=1>.
73. Global tuberculosis report 2024 / World Health Organization. -- World Health Organization, 2024. -- 232 p.
74. Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung / E.H. van der Heijden, R.F. Casal, R. Trisolini [et al.] // *Respiration*. – 2014. – Vol. 88, № 6. – P. 500-517. – doi: 10.1159/000368857.
75. Hans Christian Jacobaeus: Inventor of human laparoscopy and thoracoscopy / M. Hatzinger, S.T. Kwon, S. Langbein [et al.] // *Journal of endourology*. – 2006. – Vol. 20, № 11. – P. 848-850. – doi: 10.1089/end.2006.20.848.
76. Hematoxylin and eosin staining of tissue and cell sections / A.H. Fischer, K.A. Jacobson, J. Rose, R. Zeller // *Cold Spring Harbor Protocols*. – 2008. – Vol. 2008, № 5. – P. pdb. prot4986. – doi: 10.1101/pdb.prot4986.
77. Holty, J.E.C. Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis / J.E.C. Holty, W.G. Kuschner, M.K. Gould // *Thorax*. – 2005. – Vol. 60, № 11. – P. 949-955.

78. Hunninghake, G.W. Statement on Sarcoidosis / G.W. Hunninghake // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160. – P. 736-755.
79. Importance of polymerase chain reaction in patients with histopathological diagnosis of granulomatous disease by EBUS-TBNA: a preliminary report / A. Sentürk, H. Hezer, A. Karalezli [et al.] // *Tuberk Toraks.* – 2012. – Vol. 60, № 4. – P. 355-364. – doi: 10.5578/tt.4116.
80. Increased Serum Sedimentation and Positive Tuberculosis Antibody Combined Multiple Pulmonary Nodules in Chest CT in a Middle-Aged Patient Firstly Misdiagnosed as Tuberculosis Proved as Sarcoidosis by CT Guided Percutaneous Lung Puncture Biopsy: a Case Report and Literature Review / X. Zhu, W.Q. Li, Y. Chen [et al.] // *Clinical laboratory.* – 2019. – Vol. 65, № 9. – doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190325.
81. Interferon- $\gamma$  release assays or tuberculin skin test for detection and management of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis / G. Zhou, Q. Luo, S. Luo [et al.] // *The Lancet. Infectious diseases.* – 2020. – Vol. 20, № 12. – P. 1457-1469. – doi: 10.1016/S1473-3099(20)30276-0.
82. International association for the study of lung cancer (IASLC) lymph node map: radiologic review with CT illustration / A.H. El-Sherief, C.T. Lau, C.C. Wu [et al.] // *Radiographics.* – 2014. – Vol. 34, № 6. – P. 1680-1691. – doi: 10.1148/rg.346130097.
83. Introducing the Node Reporting and Data System 1.0 (Node-RADS): a concept for standardized assessment of lymph nodes in cancer / F.H.J. Elsholtz, P. Asbach, M. Haas [et al.] // *European radiology.* – 2021. – Vol. 31. – P. 6116-6124. – doi: 10.1007/s00330-020-07572-4.
84. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines / F.C. Detterbeck, M.A. Jantz, M. Wallace [et al.] // *Chest.* – 2007. – Vol. 132, № 3. – P. 202S-220S. – doi: 10.1378/chest.07-1362.
85. Isolated mediastinal lymphadenopathy-etiological analysis / A. Mandal, K. Pan, P.K. Maity [et al.] // *International Journal of Current Research and Review.* – 2014. – Vol. 6, № 6. – P. 14.

86. Jeong, Y.J. Pulmonary tuberculosis: up-to-date imaging and management / Y.J. Jeong, K.S. Lee // *American Journal of Roentgenology*. – 2008. – Vol. 191, № 3. – P. 834-844.
87. Kapıcıbaşı, H.O. The role of mediastinoscopy in the diagnosis of thoracic disease: 107-case analysis / H.O. Kapıcıbaşı // *Med. Glas (Zenica)*. – 2019. – Vol. 16, № 2. – P. 244-248.
88. Keng, L. Mediastinal Tuberculous Lymphadenopathy Diagnosed by Endobronchial Ultrasound-Guided Trans-Bronchial Needle Aspiration: A Case Report / L. Keng, C. Ho, C. Yu // *Thorac. Med.* – 2011. – Vol. 26. – P. 357-362.
89. Kurowski, R. Overview of histoplasmosis / R. Kurowski, M. Ostapchuk // *American Family Physician*. – 2002. – Vol. 66, № 12. – P. 2247-2252.
90. Lange, C. Mission (im) possible: elimination of tuberculosis / C. Lange // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2024. – Vol. 30, № 9. – P. 1105-1106. – doi: 10.1016/j.cmi.2023.07.033.
91. Leung, A.N. Pulmonary tuberculosis: the essentials / A.N. Leung // *Radiology*. – 1999. – Vol. 210, № 2. – P. 307-322.
92. LoCicero, J. *Shields' General Thoracic Surgery* / J. LoCicero. – Lippincott Williams & Wilkins, 2018. – 2384 p.
93. Lux, H. Differential Diagnosis of Mediastinal and Hilar Lymphadenopathy with Focus on Occupational Diseases / H. Lux, L. Cavalcante, X. Baur // *Pneumologie*. – 2018. – Vol. 72, № 6. – P. 423-436. – doi: 10.1055/s-0043-119647.
94. Madan, K. Transcutaneous Mediastinal Ultrasonography (TMUS) Vs Endosonography (EBUS-TBNA and EUS-B-FNA) for Evaluating Intrathoracic Lymphadenopathy in Children / K. Madan, N.K. Madan, S. Mittal // *J. Ultrasound Med.* – 2022. – Vol. 41, № 5. – P. 1301-1302.
95. Mediastinal fibrosis complicating histoplasmosis / J.E. Loyd, B.F. Tillman, J.B. Atkinson [et al.] // *Medicine*. – 1988. – Vol. 67, № 5. – P. 295-310. – doi: 10.1097/00005792-198809000-00002.
96. Mediastinal lymph node involvement in potentially resectable lung cancer: comparison of CT, positron emission tomography, and endoscopic ultrasonography

- with and without fine-needle aspiration / A. Fritscher-Ravens, K.H. Bohuslavizki, L. Brandt [et al.] // *Chest*. – 2003. – Vol. 123, № 2. – P. 442-451. – doi: 10.1378/chest.123.2.442.
97. Mediastinal Lymphadenopathy in the National Lung Screening Trial (NLST) Is Associated with Interval Lung Cancer / H. Chalian, H.P. McAdams, Y. Lee [et al.] // *Radiology*. – 2022. – Vol. 302, № 3. – P. 684-692. – doi: 10.1148/radiol.210522.
98. Mediastinoscopy as a diagnostic tool in a South African tertiary hospital / C.K.P. Ofoegbu, N. Swai, A. Moodley, R. Manganyi // *South African Journal of Surgery*. – 2022. – Vol. 60, № 4. – P. 284-287. – doi: 10.17159/2078-5151/SAJS3735.
99. Meteroğlu, F. Thoracic Mass Lesions on Imaging: Beware of Tuberculosis Cases / F. Meteroğlu, A. Sahin // *Journal of the College of Physicians and Surgeons – Pakistan*. – 2021. – Vol. 31, № 12. – P. 1509-1510. – doi: 10.29271/jcpsp.2021.12.1509.
100. Molecular genetic tools for etiologic diagnostics of disseminated lung tuberculosis / V. Zhuravlev, O. Narvskaia, A. Viazovaia [et al.] // *Zh Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* – 2010. – Vol. 3. – P. 77-81.
101. Narrative review of tools for endoscopic ultrasound-guided biopsy of mediastinal nodes / J. Yang, J. De Cardenas, M. Nobari [et al.] // *Mediastinum*. – 2020. – Vol. 4. – P. 34. – doi: 10.21037/med-20-25.
102. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) / E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2009. – Vol. 45, № 2. – P. 228-247. – doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
103. Ou-Yang, H.-F. TB-PCR test of EBUS-TBNA samples in differentiating mediastinal lymphonode tuberculosis and sarcoidosis / H.-F. Ou-Yang, Z.-K. Li // *European Respiratory Journal*. – 2013. – Vol. 42. – P. 2830.
104. Performance of QuantiFERON-TB Gold In-Tube test and Tuberculin Skin Test for diagnosis of latent tuberculosis infection in BCG vaccinated health care workers / C. Babayigit, B. Ozer, C. Ozer [et al.] // *Medical science monitor*. – 2014. – Vol. 20. – P. 521-529. – doi: 10.12659/MSM.889943.

105. Place of video-thoracoscopy in thoracic surgical practice / A.P. Yim, T.W. Lee, M.B. Izzat, S. Wan // *World journal of surgery*. – 2001. – Vol. 25. – P. 157-161. – doi: 10.1007/s002680020013.
106. Preclinical study and phase I clinical safety evaluation of recombinant Mycobacterium tuberculosis ESAT6 protein / W.X. Du, B.W. Chen, J.B. Lu [et al.] // *Medical Science Monitor Basic Research*. – 2013. – Vol. 19. – P. 146. – doi: 10.12659/MSMBR.883912.
107. Priority of PET-CT vs CT Thorax for EBUS-TBNA 22G vs 19G: Mesothorax Lymphadenopathy / P. Zarogoulidis, H. Huang, Z. Hu [et al.] // *J. Cancer*. – 2021. – Vol. 12, № 19. – P. 5874-5878. – doi: 10.7150/jca.59892.
108. Prognostic significance of pre-and postoperative glasgow prognostic score for patients with non-small cell lung cancer / M. Tomita, T. Ayabe, E. Chosa, K. Nakamura // *Anticancer research*. – 2014. – Vol. 34, № 6. – P. 3137-3140.
109. Pulmonary coccidioidomycosis: pictorial review of chest radiographic and CT findings / C.M. Jude, N.B. Nayak, M.K. Patel [et al.] // *Radiographics*. – 2014. – Vol. 34, № 4. – P. 912-925. – doi: 10.1148/rg.344130134.
110. Pulmonary sarcoidosis in the older patient: conventional radiographic features / E.F. Conant, M.F. Glickstein, P. Mahar, W.T. Miller // *Radiology*. – 1988. – Vol. 169, № 2. – P. 315-319. – doi: 10.1148/radiology.169.2.3174979.
111. Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation / E. Criado, M. Sánchez, J. Ramírez [et al.] // *Radiographics*. – 2010. – Vol. 30, № 6. – P. 1567-1586. – doi: 10.1148/rg.306105512.
112. Quantitative CT texture and shape analysis: can it differentiate benign and malignant mediastinal lymph nodes in patients with primary lung cancer? / H. Bayanati, R. Thornhill, C.A. Souza [et al.] // *European Radiology*. – 2015. – Vol. 25, № 2. – P. 480-487. – doi: 10.1007/s00330-014-3420-6.
113. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer / P. De Leyn, C. Doooms, J. Kuzdzal [et al.] // *European journal*

- of cardio-thoracic surgery. – 2014. – Vol. 45, № 5. – P. 787-798. – doi: 10.1093/ejcts/ezu028.
114. Role of EBUS-TBNA in non-neoplastic mediastinal lymphadenopathy: Review of literature / V. Scano, A.G. Fois, A. Manca [et al.] // *Diagnostics*. – 2022. – Vol. 12, № 2. – P. 512. – doi: 10.3390/diagnostics12020512.
115. Salo, J.A. The role of videothoracoscopy in the diagnosis and treatment of chest diseases / J.A. Salo // *Annals of medicine*. – 1994. – Vol. 26, № 6. – P. 401-404.
116. Scriba, T. Human Immunology of Tuberculosis / T. Scriba, A. Coussens, H. Fletcher // *Microbiology Spectrum*. – 2017. – Vol. 5, № 1. – doi: 10.1128/microbiolspec.TBTB2-0016-2016.
117. Silicosis presenting as bilateral hilar lymphadenopathy / D.R. Baldwin, L. Lambert, C.F. Pantin [et al.] // *Thorax*. – 1996. – Vol. 51, № 11. – P. 1165-1167. – doi: 10.1136/thx.51.11.1165.
118. Sivokozov, I. Role of Bronchoscopy in Diagnostics and Treatment of Tuberculosis / I. Sivokozov, A. Ergeshov // *Tuberculosis: Integrated Studies for a Complex Disease Cham.* – Springer International Publishing, 2023. – P. 151-173.
119. Sodsri, T. Diagnosis of pulmonary sarcoidosis in tuberculosis endemic area – a narrative review / T. Sodsri, R. Baughman, T. Sriprasart T. // *Journal of Thoracic Disease*. – 2023. – Vol. 15. – P. 5760-5772.
120. Sonographic features of endobronchial ultrasonography predict intrathoracic lymph node metastasis in lung cancer patients / L. Wang, W. Wu, Y. Hu [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2015. – Vol. 100, № 4. – P. 1203-1209. – doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.04.143.
121. Sotgiu, G. Is tuberculosis elimination a reality? / G. Sotgiu, G.B. Migliori // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2014. – Vol. 14, № 5. – P. 364-365.
122. Spagnolo, P. Sarcoidosis / P. Spagnolo, N. Bernardinello // *Immunology and Allergy Clinics*. – 2023. – Vol. 43, № 2. – P. 259-272.
123. Spectrum of high-resolution computed tomography imaging in occupational lung disease / B. Satija, S. Kumar, U.C. Ojha, D. Gothi // *The Indian journal of radiology & imaging*. – 2013. – Vol. 23, № 4. – P. 287-296. – doi: 10.4103/0971-3026.125564.

124. Su, W. Recent advances in the molecular diagnosis of tuberculosis / W. Su // *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*. – 2002. – Vol. 35, № 4. – P. 209-214.
125. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience / P.A. Clavien, J. Barkun, M.L. De Oliveira [et al.] // *Annals of surgery*. – 2009. – Vol. 250, № 2. – P. 187-196.
126. The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease / Z.T. Hammoud, R.C. Anderson, B.F. Meyers [et al.] // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 1999. – Vol. 118, № 5. – P. 894-899. – doi: 10.1016/S0022-5223(99)70059-0.
127. The diagnostic performance of novel skin-based in-vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon- $\gamma$  release assays: a systematic review and meta-analysis // M. Krutikov, L. Faust, V. Nikolayevskyy [et al.] // *The Lancet. Infectious diseases*. – 2022. – Vol. 22, № 2. – P. 250-264. – doi: 10.1016/S1473-3099(21)00261-9.
128. The Diagnostic Yield of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration (EBUS-TBNA) Technique in Assessment of Mediastinal Lymph Nodes / S. Rafieian, R. Ershadi, H. Ebrahimpoor [et al.] // *SN Comprehensive Clinical Medicine*. – 2021. – doi: 10.21203/rs.3.rs-901191/v1.
129. The Great Italian Masquerade / L. Miranda, S. Gilani, L. Han, O. Epelbaum // *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. – 2021. – Vol. 11. – P. 220-223. – doi: 10.1080/20009666.2020.1866263.
130. The incidence of hoarseness after mediastinoscopy and outcome of video-assisted versus conventional mediastinoscopy in lung cancer staging / A. Sayar, N. Çitak, S. Büyükkale [et al.] // *Acta Chirurgica Belgica*. – 2016. – Vol. 116, № 1. – P. 23-29. – doi: 10.1080/00015458.2015.1136483.
131. The relationship between mediastinal lymph node attenuation with parenchymal lung parameters in silicosis / C.G. Ooi, P.L. Khong, R.S. Cheng [et al.] // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2003. – Vol. 7, № 12. – P. 1199-1206.

132. The role of mediastinoscopy for the diagnosis of mediastinal tuberculous lymphadenopathy and sarcoidosis / X. Liu, D. Zhang, D. Lin [et al.] // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. – 1999. – Vol. 22, № 3. – P. 156-158.
133. The role of mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy / H. Porte, D. Roumilhac, L. Eraldi [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 1998. – Vol. 13, № 2. – P. 196-199. – doi: 10.1016/s1010-7940(97)00324-2.
134. The utility of sonographic features during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lymph node staging in patients with lung cancer: a standard endobronchial ultrasound image classification system / T. Fujiwara, K. Yasufuku, T. Nakajima, M. Chiyo // *Chest*. – 2010. – Vol. 138, № 3. – P. 641-647. – doi: 10.1378/chest.09-2006.
135. The utility of ultrasound elastography to differentiate tuberculosis and sarcoidosis during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) / M. Madan, S. Mittal, P. Tiwari [et al.] // *Lung India*. – 2022. – Vol. 39. – P. 532-536. – doi: 10.4103/lungindia.lungindia\_214\_22.
136. Thoracic lymphadenopathy in Asians resident in the United Kingdom: role of mediastinoscopy in initial diagnosis / P.R. Farrow, D.A. Jones, P.J. Stanley [et al.] // *Thorax*. – 1985. – Vol. 40, № 2. – P. 121-124. – doi: 10.1136/thx.40.2.121.
137. Thoracic lymphadenopathy in benign diseases: A state of the art review / C.S. Nin, V.V. de Souza, R.H. do Amaral [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2016. – Vol. 112. – P. 10-17. – doi: 10.1016/j.rmed.2016.01.021.
138. Thoracic sarcoidosis: radiologic-pathologic correlation / B.H. Miller, M.L. Rosado-de-Christenson, H.P. McAdams, N.F. Fishback // *Radiographics*. – 1995. – Vol. 15, № 2. – P. 421-437. – doi: 10.1148/radiographics.15.2.7761646.
139. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries / K. Lönnroth, G.B. Migliori, I. Abubakar [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2015. – Vol. 45, № 4. – P. 928-952. – doi: 10.1183/09031936.00214014.

140. Transbronchial needle aspiration in diagnosing intrathoracic tuberculous lymphadenitis / S. Bilaçeroğlu, O. Günel, N. Eriş [et al.] // *Chest*. – 2004. – Vol. 126, № 1. – P. 259-267. – doi: 10.1378/chest.126.1.259.
141. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of endobronchial malignant lesions: a 3-year experience / B. Caglayan, U.A. Akturk, A. Fidan [et al.] // *Chest*. – 2005. – Vol. 128, № 2. – P. 704-708. – doi: 10.1378/chest.128.2.704.
142. Transbronchial needle aspiration: initial experience in routine diagnostic bronchoscopy / K.L. Khoo, G.S. Chua, A. Mukhopadhyay, T.K. Lim // *Respiratory Medicine*. – 2003. – Vol. 97, № 11. – P. 1200-1204. – doi: 10.1016/s0954-6111(03)00230-0.
143. Tuberculosis: a radiologic review / J. Burrill, C.J. Williams, G. Bain [et al.] // *Radiographics*. – 2007. – Vol. 27, № 5. – P. 1255-1273. – doi: 10.1148/rg.275065176.
144. Tuberculosis elimination: theory and practice in Europe / L. D'Ambrosio, M. Dara, M. Tadolini [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2014. – Vol. 43, № 5. – P. 1410-1420. – doi: 10.1183/09031936.00198813.
145. Tuberculosis / M. Pai, M.A. Behr, D. Dowdy [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers*. – 2016. – Vol. 2. – P. 16076. – doi: 10.1038/nrdp.2016.76.
146. Uniportal video-assisted thoracic surgery in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy of unknown aetiology / F. Faso, L. Bertolaccini, F. Davoli [et al.] // *VATS*. – 2017. – Vol. 2. – P. 27-27.
147. Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) and additional value of cell block in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy / N. Mittal, B. Das, M. Mendiratta [et al.] // *Indian Journal of Immunology and Respiratory Medicine*. – 2019. – Vol. 4, № 2. – P. 118-122. – doi: 10.18231/J.IJIRM.2019.027.
148. Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with tuberculous intrathoracic lymphadenopathy: a multicentre study / N. Navani, P.L. Molyneaux, R.A. Breen [et al.] // *Thorax*. – 2011. – Vol. 66, № 10. – P. 889-893. – doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200063.