

ЗАЙЦЕВ

Иван Александрович

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

3.1.9. Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

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

Официальные оппоненты:

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

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

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

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.065.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4, тел. (812) 775-75-55).

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

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Виноградова Татьяна Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Туберкулез остается одной из ключевых проблем современного здравоохранения, при этом согласно данным Всемирной организации здравоохранения (WHO Global Tuberculosis Report, 2024) только у 62% пациентов диагноз подтверждается бактериологически. Традиционные методы верификации, основанные на исследовании мокроты, часто неинформативны (Dabrowska M., 2019), что требует поиска альтернативных диагностических подходов. В этой связи особое значение приобретает диагностика туберкулеза при лимфаденопатии средостения (ЛАПС), которая может встречаться как в сочетании с изменениями в легких, так и изолированно, а также являться признаком и других заболеваний - саркоидоза, лимфопролиферативных заболеваний, нетуберкулезных микобактериозов, рака легкого, злокачественных новообразований средостения и т.д., отсутствие патогномоничных клинических симптомов и схожесть рентгенологических проявлений которых затрудняют их дифференциальную диагностику (Gaddey H.L., 2016; Valeyre D., 2023). Дополнительная информация относительно одно- и двусторонней лимфаденопатии, в т.ч. ее сочетания с изменениями в легких также не облегчает диагностический процесс (Navani N. et al., 2012; Evison M. et al., 2014). Именно поэтому, до настоящего времени морфологическая либо микробиологическая верификация туберкулеза оставалась единственным способом уточнения диагноза.

Широкое распространение открытой биопсии, видеоторакоскопии и медиастиноскопии в качестве методов инвазивной диагностики отчасти решило проблему верификации диагноза, но сопряжено с достаточно высоким риском как анестезиологических, так и хирургических осложнений (Яблонский П. и соавт., 2023; Das B., 2019; Rafieian S., 2021).

Одним из перспективных малоинвазивных методов верификации диагноза при ЛАПС является трансбронхиальная аспирационная биопсия под контролем эндосонографии (EBUS-TBNA), нашедшая распространение в онкологии при N-стадировании рака легкого (Sharples L.D., 2012; Chalian H., 2022). Единичные исследования посвящены изучению эффективности этого метода в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфоузлов (von Bartheld M.B., 2013; Wang L., 2015; Yan J.H., 2016) и повышении ее информативности: продемонстрировано сокращение времени установки диагноза при использовании ПЦР-диагностики (G. Yu, 2021) и повышение чувствительности с 57% до 85% при сочетании морфологического и молекулярно-генетического исследования материала (J.S. Eom, 2015).

Предпринимались попытки использования эндосонографической картины для дифференциальной диагностики заболеваний лимфоузлов средостения (Dhooria S., 2014; Lin C.K., 2018). Однако, четкие дифференциально-диагностические критерии туберкулезного поражения внутригрудных лимфоузлов (ВГЛУ) на основе эндосонографических данных пока не разработаны (Madan M., 2022). Тем не менее, создание алгоритмов дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза представляется особенно актуальным (Miranda L., 2021; Spagnolo P., 2023).

Таким образом, актуальность исследования заключается в комплексном изучении диагностических возможностей EBUS-TBNA для диагностики туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов.

Степень разработанности темы исследования

Анализ данных литературы свидетельствует, что вопросы применения трансбронхиальной аспирационной биопсии под контролем эндосонографии у пациентов с лимфаденопатией средостения (ЛАПС) остаются дискуссионными.

Единичные работы показывают возможность применения методики в дифференциальной диагностике туберкулеза у пациентов с лимфаденопатией средостения с высокой диагностической эффективностью, но и за рубежом, и в Российской Федерации результаты исследований 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

1. Изучить эффективность и безопасность трансбронхиальной аспирационной биопсии под контролем эндосонографии для верификации туберкулеза у пациентов с лимфаденопатией средостения.
2. Оценить основные клинко-рентгенологические и эндосонографические признаки туберкулезного поражения лимфоузлов средостения и их роль в дифференциальной диагностике туберкулеза.
3. Оценить роль морфологического и молекулярно-генетического исследований аспирата лимфоузлов средостения в дифференциальной диагностике туберкулеза ВГЛУ.
4. 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 исследования

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

Исследование носило ретроспективно-проспективный характер и было выполнено на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2010 по 2019 гг. Работа проведена в соответствии с требованиями Надлежащей клинической практики (ГОСТ Р 52379-2005) и одобрена Независимым этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (протокол № 53 от 22.11.2016 г.).

Методологической основой исследования послужил комплексный подход к дифференциальной диагностике лимфаденопатии средостения, направленный на повышение результативности верификации туберкулеза. Для достижения этой цели была проведена сравнительная оценка диагностической эффективности и безопасности трансбронхиальной аспирационной биопсии лимфоузлов под контролем эндосонографии (EBUS-TBNA) и видеоторакоскопической биопсии (референтный метод).

В ходе исследования осуществлялся поэтапный сбор и анализ следующих данных: клинических, рентгенологических (КТ органов грудной клетки), эндосонографических (при EBUS-TBNA), морфологических (цитологическое и гистологическое исследование биоптатов) и молекулярно-генетических (ПЦР на ДНК *M. tuberculosis*). Анализ данного комплекса данных позволил оценить возможность прямого подтверждения или исключения туберкулеза на основе специфических находок EBUS-TBNA (казеозный некроз, ДНК *M. tuberculosis*), а также разработать прогностические модели для дифференциальной диагностики туберкулеза, саркоидоза и негранулематозных поражений средостения.

Для оценки прогностической ценности разработанной модели была проведена ее валидация, по результатам которой модель для диагностики саркоидоза показала наибольшую эффективность и была рекомендована для дальнейшего использования. Итогом работы стала разработка комплексного диагностического алгоритма, интегрирующего прямые диагностические критерии EBUS-TBNA и валидированную прогностическую модель, с целью оптимизации процесса верификации лимфаденопатии средостения. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программ Microsoft Excel 2016, StatTech (версия 2.8.8), IBM SPSS Statistics (версия 23.0) и MedCalc (версия 18.9.1).

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 (229 пациентов), а также использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу Центра торакальной хирургии ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России.

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).

Материалы диссертации изложены в опубликованных соискателем 11 работах, из них 3 статьи в рецензируемых изданиях, в том числе 2 - индексируемые в международных базах данных Scopus. Получено 3 свидетельства о государственной регистрации баз данных, приравниваемым к публикациям, в которых излагаются основные результаты на соискание ученой степени кандидата наук (Постановление Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» от 24 сентября 2013 года N 842 (с изменениями на 16 октября 2024 года)).

Личный вклад автора

Автором 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 себя 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность исследования роли трансбронхиальной аспирационной биопсии в диагностике туберкулеза лимфоузлов средостения, определены цель и задачи работы, изложены научная новизна предложенного диагностического подхода, его практическая и теоретическая значимость, описаны методология и методы исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В главе 1 проведен анализ современной научной литературы по дифференциальной диагностике туберкулеза при лимфаденопатии средостения. Особое внимание уделено актуальным методам верификации диагноза, в том числе возможностям трансбронхиальной аспирационной биопсии под контролем эндосонографии. Выявлены существенные противоречия в опубликованных результатах применения данной методики, отмечено отсутствие общепризнанного алгоритма использования EBUS-TBNA у пациентов с лимфаденопатией средостения. Критически оценены имеющиеся подходы к прогнозированию характера поражения внутригрудных лимфатических узлов, указаны их ограничения в дифференциальной диагностике.

В главе 2 диссертации описаны материал и методы исследования. В ретроспективно-проспективном исследовании, проведенном на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации за период с 2010 г. по 2019 г. 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: возраст пациентов ≥ 18 лет; наличие по данным компьютерной томографии увеличенных лимфоузлов средостения (более 1,0 см в наименьшем измерении); информированное согласие пациента на проведение EBUS-TBNA и видеоторакоскопической биопсии. Всем пациентам перед включением в исследование проводилось стандартное обследование, включавшее микроскопическое исследование и ПЦР-РВ на ДНК МБТ в мокроте и бронхоальвеолярном лаваже (полученном при фибробронхоскопии), по результатам которого диагноз туберкулеза не был верифицирован.

Критериями исключения являлись: наличие в анамнезе или установленный до начала исследования диагноз активного туберкулеза, саркоидоза, онкологического заболевания или любого другого заболевания, являющегося подтвержденной причиной лимфаденопатии средостения; ВИЧ-инфекция; а также противопоказания к эндоскопическому вмешательству и анестезиологическому пособию. Характеристика обследованных больных по полу и возрасту представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика основной группы пациентов по полу и возрасту

Пол		18-44 лет	45-59 лет	60-74 лет	75-89 лет	Всего
Мужской	абс	74	20	4	1	99
	%	40,0	10,8	2,2	0,5	53,5
Женский	абс	42	35	8	1	86
	%	22,7	18,9	4,3	0,5	46,5
Всего	абс	116	55	12	2	185
	%	62,7	29,7	6,5	1,1	100,0

Из таблицы 1 видно, что наиболее многочисленной оказалась группа молодых пациентов в возрасте 18-44 лет, составляющая почти две трети от общего числа обследованных, причем в этой возрастной категории заметно преобладали мужчины. С увеличением возраста количество пациентов существенно снижалось, достигая минимума в старческом возрасте, что соответствует частоте лимфаденопатии в популяции.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

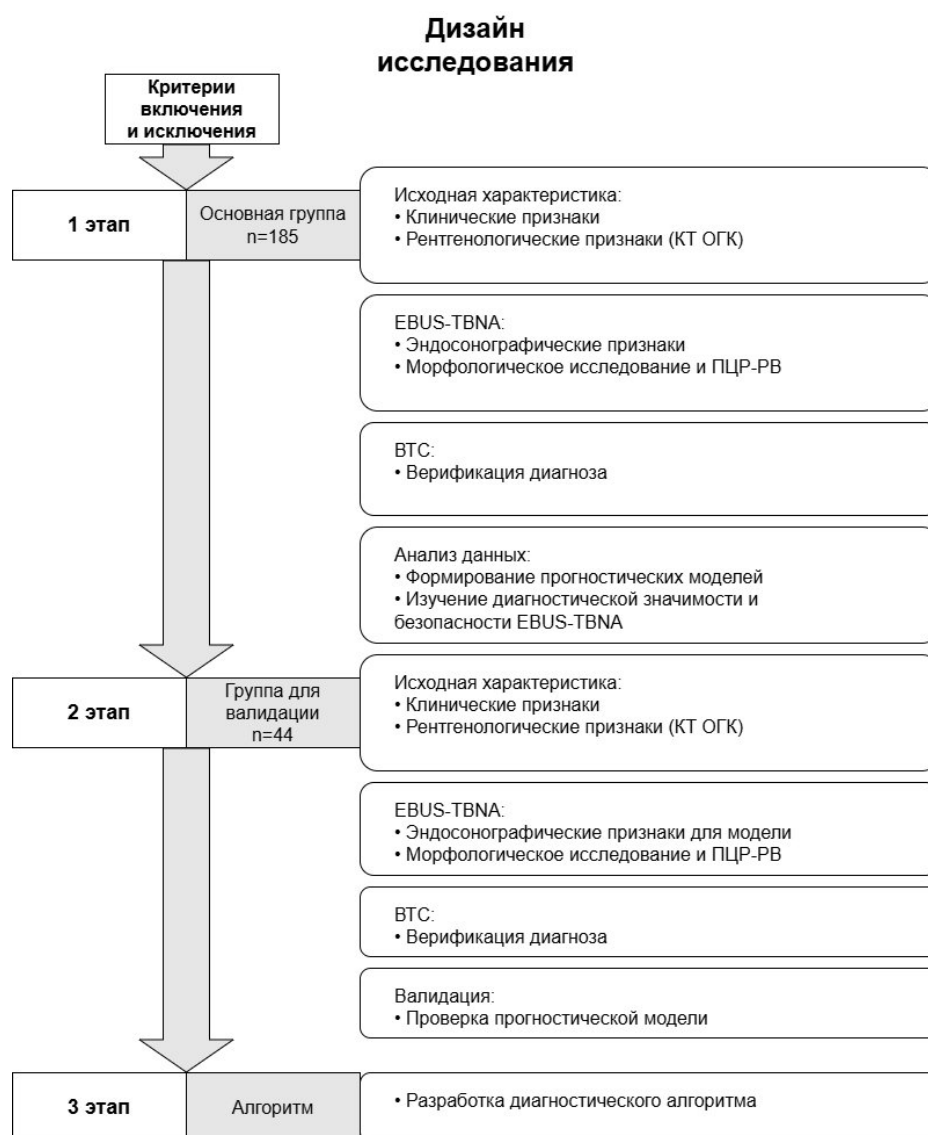


Рисунок 1 – Дизайн исследования

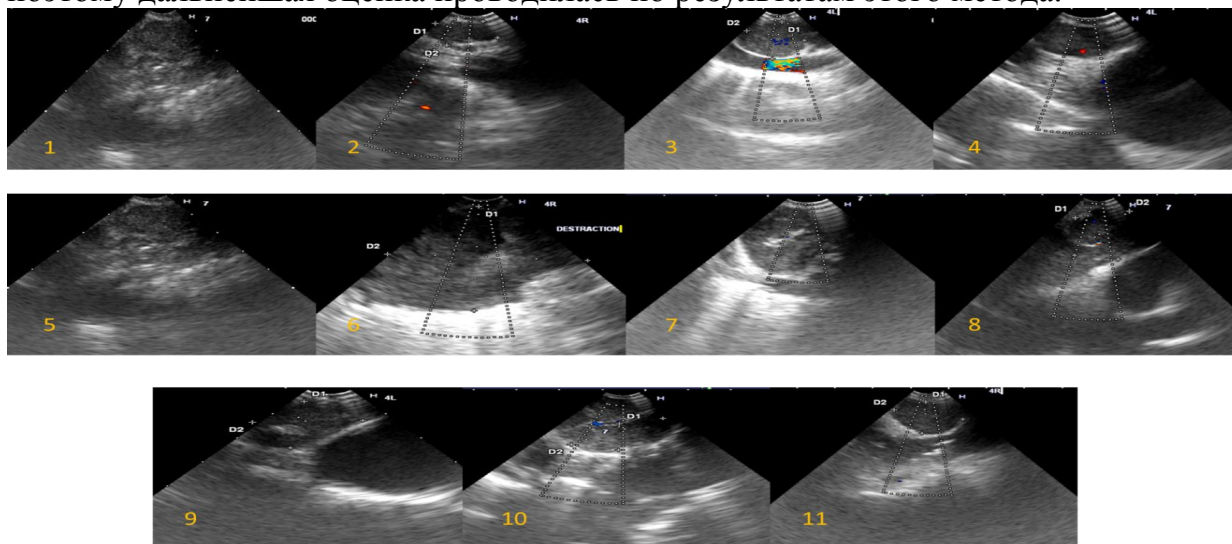
Исследование проведено в три этапа. На первом этапе основную группу (n=185) пациентов с лимфаденопатией средостения обследовали комплексно: клинические, функциональные и лабораторные показатели; КТ органов грудной клетки; EBUS-TBNA с оценкой эндосонографических признаков и анализом материала (морфологическое, микробиологическое и молекулярно-генетическое исследования). Для сравнительного анализа информативности EBUS-TBNA выполнялась видеоторакоскопия с биопсией лимфоузлов средостения и легочной ткани, на основе чего формировались прогностические модели.

КТ выполнялась с ангиоконтрастированием (Toshiba TSX-302A), оценка лимфоузлов проводилась по схеме IASLC 2014 с исследованием групп 7, 4R, 4L (средние размеры: $17,7 \pm 6,1$ мм, $14,2 \pm 5,0$ мм, $12,0 \pm 4,1$ мм). Рентгенологические изменения анализировались по рекомендациям Флешнеровского сообщества с использованием системы Node-RADS 1.0. У каждого пациента оценивался один целевой лимфоузел (95,1% – 4R группы, 4,9% – 7 группы).

EBUS-TBNA проводилась под общей анестезией с использованием ультразвукового видеобронхоскопа Pentax EB-1970UK (Pentax, Япония) и сканера HITACHI EUB 5000 Plus (Hitachi, Япония). После визуализации выполнялась пункция лимфоузлов. Видеоторакоскопическая биопсия проводилась в том же наркозе (48,1%) или отсрочено (51,9%).

При эндосонографии оценивались: диаметр, форма, края, наличие центральных структур, признаки некроза, слияния и кальцификации лимфоузлов. Использовалась модифицированная схема характеристик с добавлением неправильной формы лимфоузла.

Морфологическое исследование проводилось методом «клеточный блок» по стандартной методике, в 49,7% случаев дополнительно выполнялись мазки-отпечатки. Критерием адекватности материала считалось наличие лимфоцитов и/или специфических патологических изменений. Доля адекватных образцов при методе «клеточный блок» (81,9%) превышала информативность мазков-отпечатков (60,9%), поэтому дальнейшая оценка проводилась по результатам этого метода.



1 – нечеткие края; 2 – четкие края; 3 – круглая форма; 4 – овальная форма; 5 – неправильная форма; 6 – присутствуют признаки некроза; 7 – есть признаки кальцинации; 8 – есть признаки слияния лимфоузлов; 9 – присутствуют центральные структуры; 10 – гетерогенная эхогенность; 11 – гомогенная эхогенности.

Рисунок 2 – Примеры эндосонографических изображений

При морфологическом исследовании адекватного материала оценивалось наличие:

- эпителиоидно-клеточных гранулем без участков некроза;
- эпителиоидно-клеточных гранулем с очагами казеозного некроза;
- опухолевых клеток;
- неспецифических элементов тканей (лимфоциты, фиброз, макрофаги);
- других патоморфологических изменений.

Дополнительно всем пациентам проводилось исследование ПЦР-РВ на ДНК микобактерии туберкулеза после EBUS-TBNA и после ВТС. Выделение ДНК из аспиратов осуществлялось с использованием набора «Амплитуб-РВ», амплификация последовательности IS6110 проводилась по программе тест-системы «Синтол» с учетом результатов в программе ICyclerIQ5 (Соловьева Н.С., 2014; Кудряшов Г.Г., 2018).

После оценки результатов морфологического исследования в сочетании с результатами ПЦР-РВ аспирата, устанавливался предварительный вариант поражения лимфоузлов средостения. После проведения EBUS-TBNA выполнялся референтный метод – диагностическая видеоторакоскопическая биопсия лимфоузлов средостения (ВТС), которая проводилась по стандартной методике с биопсией легкого и лимфоузла средостения. Выполнялись морфологическое, молекулярно-генетическое и бактериальное исследования лимфоузла средостения. Операции EBUS-TBNA и ВТС в 96 (51,9%) случаях выполнялись в разные дни, остальные 89 (48,1%) последовательно в одном наркозе.

Критерии оценки материала, полученного при EBUS-TBNA и видеоторакоскопической биопсии:

1. Туберкулезное поражение ВГЛУ средостения предполагалось при:
 - эпителиоидно-клеточных гранулемах с казеозным некрозом или
 - гранулемах без некроза + положительный ПЦР-РВ/выделение ДНК МБТ
2. Саркоидоз органов дыхания 1-2 стадии предполагался при:
 - эпителиоидно-клеточных гранулемах без некроза + отрицательный ПЦР-РВ
3. Метастатическое поражение лимфоузлов предполагалось при:
 - обнаружении опухолевых клеток
4. Соответствующее заболевание предполагалось при:
 - выявлении элементов другого специфического поражения
5. Гиперплазия лимфоузлов средостения предполагалась при:
 - отсутствии специфических патологических элементов или
 - наличии фиброзной ткани, фибрина, элементов воспаления (макрофагов)

Верификация диагноза осуществлялась по результатам видеоторакоскопической биопсии как референтного метода.

На втором этапе для проверки разработанной прогностической модели была сформирована группа из 44 пациентов с лимфаденопатией средостения. Группа была отобрана по тем же критериям, что и основная группа, что обеспечило сопоставимость данных. Медиана возраста пациентов составила 49 лет (от 21 до 81 года), с небольшим преобладанием женщин (56,8%) над мужчинами (43,2%). Всем пациентам выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) с оценкой лимфатических узлов средостения и легочных изменений, эндосонографическое исследование с трансбронхиальной аспирационной биопсией, а также и

видеоторакоскопическая биопсия лимфоузлов средостения для верификации диагноза. Проводилась валидация полученной диагностически значимой модели.

На третьем этапе исходя из полученных данных формировался алгоритм диагностики с использованием трансбронхиальной аспирационной биопсии лимфоузлов средостения под контролем эндосонографии.

Статистическая обработка данных

Для статистической обработки использовались программы Microsoft Excel 2016, StatTech 2.8.8, IBM SPSS Statistics 23.0 и MedCalc 18.9.1. Перед анализом проверялось соответствие распределения количественных признаков нормальному закону (критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова). Количественные данные представлены как медиана (Me) с интерквартильным размахом (Q_1 - Q_3), категориальные – как абсолютные и относительные (%) величины. Для сравнения количественных признаков между группами применялся U-критерий Манна-Уитни, для категориальных – критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. Прогностические модели разрабатывались методом логистической регрессии с оценкой по коэффициенту R^2 Найджелкерка. Диагностическая значимость признаков определялась ROC-анализом с расчетом пороговых значений по индексу Юдена. Для оценки влияния факторов на точность диагностики рассчитывались относительный риск и отношение шансов. Эффективность EBUS-TBNA оценивалась по стандартным показателям (чувствительность, специфичность, ППЦ, ОПЦ) и площади под ROC-кривой. Частота осложнений EBUS-TBNA и BTC сравнивалась Z-тестом.

В главе 3 рассмотрены вопросы диагностической эффективности и безопасности трансбронхиальной аспирационной биопсии под контролем эндосонографии. Распределение пациентов по предполагаемому поражению после EBUS-TBNA и диагнозу после BTC (n=185) представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнение результатов EBUS-TBNA и BTC у пациентов основной группы (N=185)

Диагноз	EBUS-TBNA		BTC	
	абс.	%	абс.	%
Саркоидоз органов дыхания 1-2 стадии	85	45,9	137	74,1
Туберкулез внутригрудных лимфоузлов	16	10,3	23	12,4
Метастатическое поражение лимфоузлов средостения	8	3,8	11	5,9
Редкие патологии	0	–	3	1,6
Гиперпластическое увеличение лимфоузлов средостения	49	26,5	11	5,9
Диагноз не установлен	27	14,6	0	–
Итого	185	100	185	100

Анализ данных таблицы 2 выявил существенные расхождения между предполагаемыми диагнозами по EBUS-TBNA и окончательными по BTC. Так, саркоидоз был диагностирован по EBUS-TBNA у 45,9% пациентов, тогда как по BTC верифицирован у 74,1%. Наиболее выраженным расхождением было для гиперплазии лимфоузлов: по EBUS-TBNA она отмечалась у 26,5%, а по BTC верифицирована лишь у 5,9%. Эти различия указывали на необходимость дальнейшей верификации после EBUS-TBNA, поскольку значительная часть предварительных диагнозов при последующем исследовании методом BTC получала иные, специфические диагнозы. По результатам комплексного обследования группы для валидации модели после BTC диагноз саркоидоз был установлен у 31 пациента (70,4%), туберкулез ВГЛУ – у 3

пациентов (6,8%), метастатическое поражение – у 8 пациентов (18,2%), гиперплазия лимфоузлов – у 2 пациентов (4,5%).

Для оценки эффективности из 185 случаев отобрана группа из 157 пациентов с адекватным для анализа материалом, полученным при выполнении EBUS-TBNA. Для оценки информативности EBUS-TBNA в верификации туберкулеза внутригрудных лимфоузлов (ВГЛУ) рассчитывались показатели чувствительности, специфичности, прогностические значения положительного и отрицательного результата (ППЗ и ОПЗ), а также площадь под ROC-кривой (AUC) по сравнению с «золотым стандартом» – данными BTC. Сводные данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – 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 лимфоузлов средостения	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%
Гиперплазия лимфоузлов средостения	100,00%	74,50%	0,872	19,15%	100,00%
	66,37% до 100,00%	66,72% до 81,28%	0,810 до 0,920	15,25% до 23,76%	–

Анализ данных таблицы 3 продемонстрировал высокую диагностическую эффективность EBUS-TBNA для верификации туберкулеза внутригрудных лимфоузлов, достигая чувствительности 77,8% и специфичности 99,3%. Высокое отрицательное прогностическое значение (ОПЗ 97,2%) было особенно важным, поскольку позволяло с высокой долей вероятности исключать диагноз туберкулеза при отрицательных результатах EBUS-TBNA. Площадь под ROC-кривой (AUC=0,885) характеризовала EBUS-TBNA как диагностический тест «очень хорошего» качества. (Паклин Н., 2015)

Для саркоидоза органов дыхания EBUS-TBNA показала чувствительность 69,49% и специфичность 92,5% (AUC=0,81), что также свидетельствовало о высокой диагностической ценности метода. Однако, отрицательное прогностическое значение для саркоидоза составило лишь 50%, что указывало на ограничения EBUS-TBNA в исключении саркоидоза при отрицательном результате. При метастатическом поражении лимфоузлов EBUS-TBNA продемонстрировала высокую чувствительность (80%) и специфичность (100%, AUC=0,9), подтверждая отличное качество диагностики. В случае гиперплазии лимфоузлов средостения метод имел высокую чувствительность (100%) при низком положительном прогностическом значении (ППЗ 19,15%), что указывало на необходимость дальнейшего уточнения диагноза.

Оценка безопасности EBUS-TBNA

Для оценки безопасности EBUS-TBNA было проведено сравнение частоты осложнений после EBUS-TBNA и видеоторакоскопической биопсии (BTC)

внутригрудных лимфатических узлов. В исследование включили 96 пациентов, у которых процедуры выполнялись в разное время, что позволило независимо оценить риски осложнений. Осложнения классифицировались по классификации Clavien-Dindo (Clavien P.A. et al., 2009). Частота осложнений представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Частота осложнений после EBUS-TBNA и BTC (N=96)

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

Как показано в таблице 4, малые осложнения (I-II степени) при EBUS-TBNA зарегистрированы в 8,3% случаев, а при BTC — в 15,6%. Большие осложнения (III-A степени) при EBUS-TBNA отсутствовали, тогда как при BTC их частота составила 5,2%. Общее количество осложнений составило 8 для EBUS-TBNA и 20 для BTC, что соответствует 8,3% и 20,8% соответственно.

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 BTC.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что трансбронхиальная аспирационная биопсия лимфоузлов средостения под контролем эндосонографии является не только эффективным, но и безопасным методом верификации туберкулеза внутригрудных лимфоузлов.

Глава 4 посвящена изучению возможности прогнозирования саркоидоза, туберкулеза и негранулематозных поражений лимфоузлов средостения на основании комплексного анализа клинических, рентгенологических и эндосонографических характеристик в основной группе пациентов ($n=185$). Основные клинические симптомы, выявленные в исследуемой группе, представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Распределение основных клинических симптомов в исследуемой группе ($n=185$)

Клинические признаки	абс. (%)
Лихорадка $\geq 37^{\circ}\text{C}$ >3 дней	49 (24,9)
Кашель >2 недель	82 (41,6)
Одышка при нагрузке	35 (17,8)
Ночная потливость	32 (16,2)
Общая слабость >2 недель	41 (20,8)
Продукция мокроты >10 мл/сут.	30 (15,2)
Кожные высыпания	9 (4,6)
Контакт с больным туберкулезом	13 (6,6)

Анализ распределения клинических симптомов (таблица 5) показал их значительную неспецифичность и отсутствие патогномоничных признаков для лимфаденопатии средостения. Преобладание общих жалоб, таких как кашель и общая слабость, затрудняло первичную дифференциальную диагностику и обосновывало необходимость применения инструментальных методов исследования.

Патологические изменения органов грудной клетки по данным КТ у пациентов основной группы представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Патологические изменения органов грудной клетки по данным КТ у пациентов основной группы (n=185)

Категория	Признак	абс	%
Поражение легких	Отсутствие поражения	55	29,7
	Наличие поражения	130	70,3
Распределение изменений	Изолированная ЛАПС	55	29,7
	Односторонние изменения	28	15,1
	Двусторонние изменения	102	55,1
Симметричность процесса (n=102)*	Симметричный	66	64,7
	Асимметричный	36	35,3
Характер легочных изменений	Милиарные очаги	19	10,3
	Очаги 2-10 мм	84	45,4
	Очаги 10-30 мм	11	5,9
	Зоны консолидации	42	22,7
	Изменения по типу "матового стекла"	39	21,1
	Полостные изменения	7	3,8
Распределение очаговых изменений (n=96)**	Центрилобулярное	13	13,5
	Перилимфатическое	52	54,2
	Хаотическое	13	13,5
	Перифиссуральное	18	18,8
Дополнительные изменения	Гидроторакс	6	3,2
	Бронхоэктазы	8	4,3

Примечание: * – процент рассчитан от числа пациентов с двусторонними изменениями в легких; ** – процент рассчитан от числа пациентов с очаговыми изменениями.

Среди патологических изменений органов грудной клетки по данным КТ (таблица 6) у большинства пациентов (70,3%) отмечалось поражение легких, преимущественно двустороннее (55,1%) и часто симметричное (64,7% среди двусторонних). Наиболее частыми паттернами были легочные очаги 2-10 мм (45,4%), зоны консолидации (22,7%) и изменения по типу "матового стекла" (21,1%).

Характеристика поражения контрольного лимфатического узла по данным КТ представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Характеристика поражения контрольного лимфатического узла по данным КТ (n=185)

Характеристика	Варианты	абс (%)
Структура	Однородная	153 (82,7)
	Неоднородная	32 (17,3)
Контуры	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)

КТ-характеристики лимфатических узлов (таблица 7) показали преобладание однородной структуры (82,7%), ровных контуров (62,7%) и овальной формы лимфоузлов без жировых ворот (59,5%). У большинства пациентов (75,1%) отмечалась симметричная лимфаденопатия.

Эндосонографические характеристики лимфатических узлов представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Эндосонографические характеристики лимфатических узлов (n=185)

Признаки	Характеристика	абс (%)
Форма	Округлая	30 (16,2)
	Овальная	132 (71,4)
	Неправильная	23 (12,4)
Контур	Четкие	109 (58,9)
	Нечеткие	76 (41,1)
Эхоструктура	Гомогенная	83 (44,9)
	Гетерогенная	102 (55,1)
Признаки некроза	Присутствуют	13 (7,0)
	Отсутствуют	172 (93,0)
Кальцификация	Присутствует	17 (9,2)
	Отсутствует	168 (90,8)
Признаки слияния	Присутствуют	79 (42,7)
	Отсутствуют	106 (57,3)

Среди эндосонографических характеристик лимфоузлов (таблица 8) преобладали овальная форма (71,4%) и четкие контуры (58,9%), при гетерогенной эхоструктуре у большинства пациентов (55,1%). Признаки некроза (7,0%) и кальцификации (9,2%) встречались относительно редко, а признаки слияния – у 42,7% пациентов.

По результатам корреляционного анализа определены статистически значимые предикторы для каждой основной нозологической формы (таблица 9).

Таблица 9 – Значимые предикторы основных нозологических форм

Заболевание	Клинические признаки	Рентгенологические признаки	Эндосонографические признаки
1	2	3	4
Туберкулез ВГЛУ	Возраст (p=0,014)	Асимметричная лимфаденопатия (p=0,005)	Овальная/неправильная форма (p=0,009)
		Легочные очаги 10-30 мм (p=0,033)	Нечеткие контуры (p=0,012)
		Неоднородная структура (p=0,018)	Наличие некроза (p=0,038)
		Полостные поражения легких (p=0,042)	Наличие слияния (p=0,020)

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4
Саркоидоз	Отсутствие гипертермии (p=0,017)	Симметричная ЛАПС (p<0,001)	Овальная форма (p=0,009)
	Отсутствие кашля (p<0,001)	Однородная структура (p=0,012)	Четкие контуры (p=0,002)
	Отсутствие одышки (p<0,001)	Перилимфатическое распределение очагов (p=0,034)	Отсутствие некроза (p<0,001)
		Отсутствие легочных очагов 10-30 мм (p=0,008)	Отсутствие кальцинатов (p=0,037)
Негранулематозные поражения	Возраст (p=0,023)	Наличие гидроторакса (p=0,003)	Отсутствие некроза (p=0,006)
	Курение (p=0,002)		Отсутствие кальцинатов (p=0,044)
	Отсутствие кашля (p<0,001)		
	Отсутствие одышки (p<0,001)		

На основании выявленных предикторов (таблица 9) методом логистической регрессии разработаны формулы расчета вероятности наличия туберкулеза, саркоидоза а также вероятности других негранулематозных патологий. Для туберкулезного поражения лимфоузлов:

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

$$z = -2,019 + 2,191X_1 + 1,305X_2 - 1,035X_3, \quad (1)$$

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).

Модель туберкулеза, включающая три ключевых признака (наличие легочных очагов 10-30 мм, неоднородную структуру лимфоузлов и признаки их слияния), показала чувствительность 85,7% и специфичность 49,7% при пороговом значении 0,117 (AUC=0,737). Однако низкий коэффициент детерминации Найджелкерка (15,7%) указывает на то, что модель объясняет лишь небольшую часть наблюдаемой дисперсии, что ограничивает ее применение в клинической практике.

Для саркоидоза разработана более эффективная прогностическая модель, учитывающая комплекс признаков: возраст, отсутствие гипертермии, характеристики лимфоузлов по данным КТ и EBUS-картине. Модель продемонстрировала высокую диагностическую точность (AUC=0,841) с чувствительностью 77,42% и специфичностью 69,23% и коэффициентом детерминации Найджелкерка 43%.

Для негранулематозных патологий, несмотря на статистическую значимость модели (p<0,001), низкий коэффициент детерминации Найджелкерка (29,4%) в сочетании с недостаточной чувствительностью (52,0%) при высокой специфичности (95,0%) не позволяют рекомендовать использование данной модели в клинической практике.

Учитывая вышеуказанные данные об исключении туберкулеза при отсутствии казеозного некроза в адекватном аспирате и отрицательном ПЦР-РВ исследовании, особую роль играет формула вероятности саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии, представленная ниже.

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

$$z = 2,301 - 0,050X1 + 1,124X2 - 2,387X3 - 0,144X4 + 1,039X5 + 1,246X6 - 1,325X7 + 2,425X8, \quad (2)$$

где P2 – вероятность саркоидоза органов дыхания 1-2 стадии;

X1 – возраст, лет;

X2 – отсутствие лихорадки (0 – есть, 1 – нет);

X3 – наличие легочных очагов 10-30 мм (0 – нет, 1 – да);

X4 – поперечный размер лимфоузла по КТ, мм;

X5 – овальная форма лимфоузла по EBUS (0 – нет, 1 – да);

X6 – неправильная форма лимфоузла по EBUS (0 – нет, 1 – да);

X7 – нечеткие контуры лимфоузла по EBUS (0 – нет, 1 – да);

X8 – отсутствие некроза в лимфоузлах по EBUS (0 – нет, 1 – да).

Валидация математической модели

Для проверки диагностической эффективности разработанной модели прогнозирования саркоидоза была сформирована независимая группа из 44 пациентов с лимфаденопатией средостения. Пациенты отбирались по тем же критериям включения и исключения, что и в основной группе. Медиана возраста составила 49 лет (от 21 до 81 года), с небольшим преобладанием женщин (56,8%) над мужчинами (43,2%). Структура верифицированных диагнозов в группе валидации представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Структура верифицированных диагнозов в группе валидации (n=44)

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

Результаты показали преобладание саркоидоза органов дыхания (70,4%), значительную долю метастатического поражения (18,2%) при небольшом количестве случаев туберкулеза ВГЛУ (6,8%), что сопоставимо с основной группой. Детальная характеристика клинических симптомов представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Клинические симптомы в группе валидации (n=44)

Клинический признак	абс (%)
Лихорадка $\geq 37^\circ\text{C}$ > 3 дней	9 (20,5)
Кашель > 2 недель	18 (40,9)
Одышка при нагрузке	8 (18,2)
Ночная потливость	7 (15,9)
Общая слабость > 2 недель	9 (20,5)
Продукция мокроты > 10 мл/сут	13 (29,5)
Кожные высыпания	2 (4,5)
Контакт с больным туберкулезом	3 (6,8)

Оценка клинических симптомов в группе валидации (таблица 11) выявила преобладание кашля более 2 недель (40,9%) и продукции мокроты (29,5%), при этом лихорадка и общая слабость встречались у каждого пятого пациента (20,5%). Подробные характеристики лимфатических узлов по данным КТ представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Характеристика лимфатических узлов по данным КТ в группе валидации (n=44)

Характеристика	Варианты	абс (%)
Структура	Однородная	36 (81,8)
	Неоднородная	8 (18,2)
Контур	Ровные	27 (61,4)
	Неровные	17 (38,6)
Форма	С сохраненными жировыми воротами	8 (18,2)
	Овальная без жировых ворот	26 (59,1)
	Шаровидная без жировых ворот	10 (22,7)
Распределение	Симметричная лимфаденопатия	32 (72,7)
	Асимметричная лимфаденопатия	10 (22,7)
	Единичное увеличение	2 (4,6)

Рентгенологические характеристики лимфатических узлов в группе валидации (таблица 12) показали преобладание однородной структуры (81,8%), ровных контуров (61,4%) и овальной формы без жировых ворот (59,1%) с преобладанием симметричной лимфаденопатии (72,7%). Детальные эндосонографические характеристики представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Эндосонографические характеристики лимфатических узлов в группе валидации (n=44)

Признак	Характеристика	абс (%)
Форма	Округлая	7 (15,9)
	Овальная	29 (65,9)
	Неправильная	8 (18,2)
Контур	Четкие	26 (59,1)
	Нечеткие	18 (40,9)
Эхоструктура	Гомогенная	20 (45,5)
	Гетерогенная	24 (54,5)
Признаки некроза	Присутствуют	5 (11,4)
	Отсутствуют	39 (88,6)
Кальцификация	Присутствует	4 (9,1)
	Отсутствует	40 (90,9)
Признаки слияния	Присутствуют	19 (43,2)
	Отсутствуют	25 (56,8)

При анализе эндосонографических признаков лимфатических узлов в группе валидации (таблица 13) выявлено преобладание овальной формы (65,9%), четких контуров (59,1%) и гетерогенной эхоструктуры (54,5%), при этом признаки некроза встречались редко (11,4%).

При оценке диагностической эффективности модели получены следующие результаты:

- истинно положительные результаты – 24 случая (54,5%);
- ложноотрицательные результаты – 7 случаев (15,9%);
- истинно отрицательные результаты – 9 случаев (20,5%);
- ложноположительные результаты – 4 случая (9,1%).

Таблица 14 – Показатели диагностической эффективности модели в группе валидации

Показатель	Значение
Чувствительность	77,42%
Специфичность	69,23%
Положительная прогностическая ценность	85,71%
Отрицательная прогностическая ценность	56,25%
Диагностическая точность	75,00%
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,733

Полученные результаты (таблица 14) подтвердили достаточную диагностическую эффективность разработанной математической модели для прогнозирования саркоидоза у пациентов с лимфаденопатией средостения, что позволяет рекомендовать её для использования в клинической практике в качестве дополнительного диагностического инструмента.

Глава 5 посвящена анализу морфологического исследования аспирата, полимеразной цепной реакции и формированию диагностического алгоритма.

Результаты морфологического исследования аспирата

При анализе 141 адекватного образца определены следующие морфологические изменения:

- гранулематозное воспаление – 77 случаев (54,6%);
- лимфоциты без патоморфологических изменений – 30 случаев (21,3%);
- фиброз – 11 случаев (7,8%);
- опухолевые клетки – 8 случаев (5,7%);
- казеозный некроз – 7 случаев (5,0%);
- воспалительные элементы – 8 случаев (5,7%).

Полученные результаты показывают высокую диагностическую значимость:

- опухолевых клеток для верификации метастатического поражения (специфичность 100%, ППЗ 100%);
- казеозного некроза для диагностики туберкулеза (специфичность 99,2%, ППЗ 85,7%);
- гранулематозного воспаления для подтверждения саркоидоза (специфичность 82,9%, ППЗ 92,2%). (таблица 15)

Неспецифические изменения в виде лимфоцитов без патологических изменений, фиброза и воспалительных элементов могут встречаться при различных заболеваниях и требуют дополнительного обследования для верификации диагноза.

Таблица 15 – Диагностическая значимость морфологических признаков в аспирате ВГЛУ

Морфологические	Частота	Основной диагноз	Диагностические
-----------------	---------	------------------	-----------------

признаки (n=141)	выявления		характеристики
Гранулематозное воспаление (n=77)	54,6%	Саркоидоз – 71 из 106 случаев (67,0%)	Чувствительность 67,0%
		Туберкулез – 6 из 14 случаев (42,9%)	Специфичность 82,9%
			ППЗ 92,2%, ОПЗ 45,3%
			ОШ 12,0 (95% CI: 5,2-27,5)
Казеозный некроз (n=7)	5,0%	Туберкулез – 6 из 14 случаев (42,9%)	Чувствительность 42,9%
		Саркоидоз – 1 из 106 случаев (0,9%)	Специфичность 99,2%
			ППЗ 85,7%, ОПЗ 94,0%
			ОШ 89,3 (95% CI: 15,9-501,8)
Опухолевые клетки (n=8)	5,7%	Метастазы – 8 из 10 случаев (80,0%)	Чувствительность 80,0%
			Специфичность 100%
			ППЗ 100%, ОПЗ 98,5%
			AUC 0,900
Лимфоциты без изменений (n=30)	21,3%	Саркоидоз – 21 из 106 случаев (19,8%)	Чувствительность 19,8%
		Гиперплазия – 5 из 9 случаев (55,6%)	Специфичность 74,3%
		Туберкулез – 2 из 14 случаев (14,3%)	ОШ 11,7 (95% CI: 4,9-27,9)
		Метастазы – 2 из 10 случаев (20,0%)	
Фиброз (n=11)	7,8%	Саркоидоз – 9 из 106 случаев (8,5%)	Специфичность 94,3%
		Гиперплазия – 1 из 9 случаев (11,1%)	ППЗ 81,8%
		Редкие патологии – 1 из 2 случаев (50,0%)	
Воспалительные элементы (n=8)	5,7%	Саркоидоз – 4 из 106 случаев (3,8%)	Специфичность 96,2%
		Гиперплазия – 3 из 9 случаев (33,3%)	ОШ 12,7 (95% CI: 2,6-62,7)
		Редкие патологии – 1 из 2 случаев (50,0%)	
Примечание: ППЗ – положительная прогностическая значимость; ОПЗ – отрицательная прогностическая значимость; ОШ – отношение шансов; CI – доверительный интервал.			

Визуальный анализ морфологического материала представлен на рисунке 3.

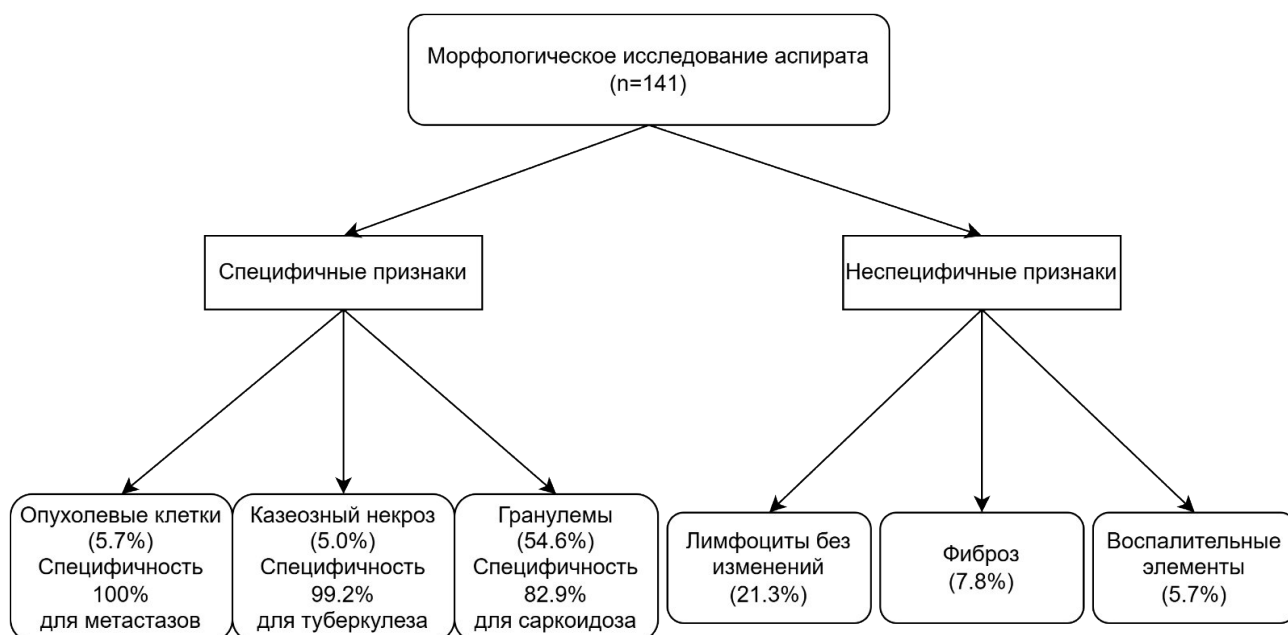


Рисунок 3 – Анализ морфологического материала

Проанализирована диагностическая ценность ПЦР-РВ исследования аспирата лимфоузла на ДНК *M. tuberculosis* у 185 пациентов (всей группы пациентов). Установлено, что ПЦР-РВ обладает высокой специфичностью (100%), но невысокой чувствительностью (39,1%) в верификации туберкулёза лимфоузлов. Вместе с тем, высокая прогностическая ценность положительного (100%) и отрицательного (92,05%) значения полимеразной цепной реакции в реальном времени позволяет рекомендовать данный метод в качестве дополнительного к морфологическому исследованию.

Разработка алгоритма диагностики туберкулеза лимфоузлов средостения с использованием трансбронхиальной аспирационной биопсии под контролем эндосонаграфии у пациентов с лимфаденопатией средостения.

На основании проведенного исследования разработан диагностический алгоритм. Первым этапом выполняется EBUS-TBNA. Аспирационный материал направляется на цитологическое исследование методом «клеточный блок» и на ПЦР-РВ для выявления ДНК *M. tuberculosis*.

При выявлении ДНК *M. tuberculosis* в аспирате устанавливается диагноз туберкулез лимфоузлов средостения, что обусловлено 100% специфичностью метода. При отрицательных результатах как цитологического, так и молекулярно-генетического исследований туберкулез лимфоузлов может быть исключен с высокой вероятностью (ОПЗ 97,2%).

Обнаружение в аспирате гранулематозного воспаления без некроза при отрицательном ПЦР-РВ исследовании указывает на вероятность саркоидоза (ОШ 12,0; $p < 0,0001$). При выявлении опухолевых клеток диагностируется метастатическое поражение (специфичность 100%).

В случаях, когда результаты неспецифичны (лимфоциты без изменений, фиброзная ткань), рекомендуется применение разработанной математической модели для расчета вероятности саркоидоза. При высокой вероятности саркоидоза пациенту рекомендуется динамическое наблюдение, что позволяет избежать необоснованной торакоскопии.

При получении неадекватного материала показано выполнение повторной EBUS-TBNA или диагностической торакоскопии.

Таким образом, разработанный алгоритм, основанный на последовательном цитологическом, молекулярно-генетическом и математическом анализе материала, полученного при EBUS-TBNA, демонстрирует высокую эффективность в дифференциальной диагностике туберкулеза лимфоузлов средостения и позволяет снизить количество инвазивных вмешательств.

Графическое представление алгоритма представлено на рисунке 4.

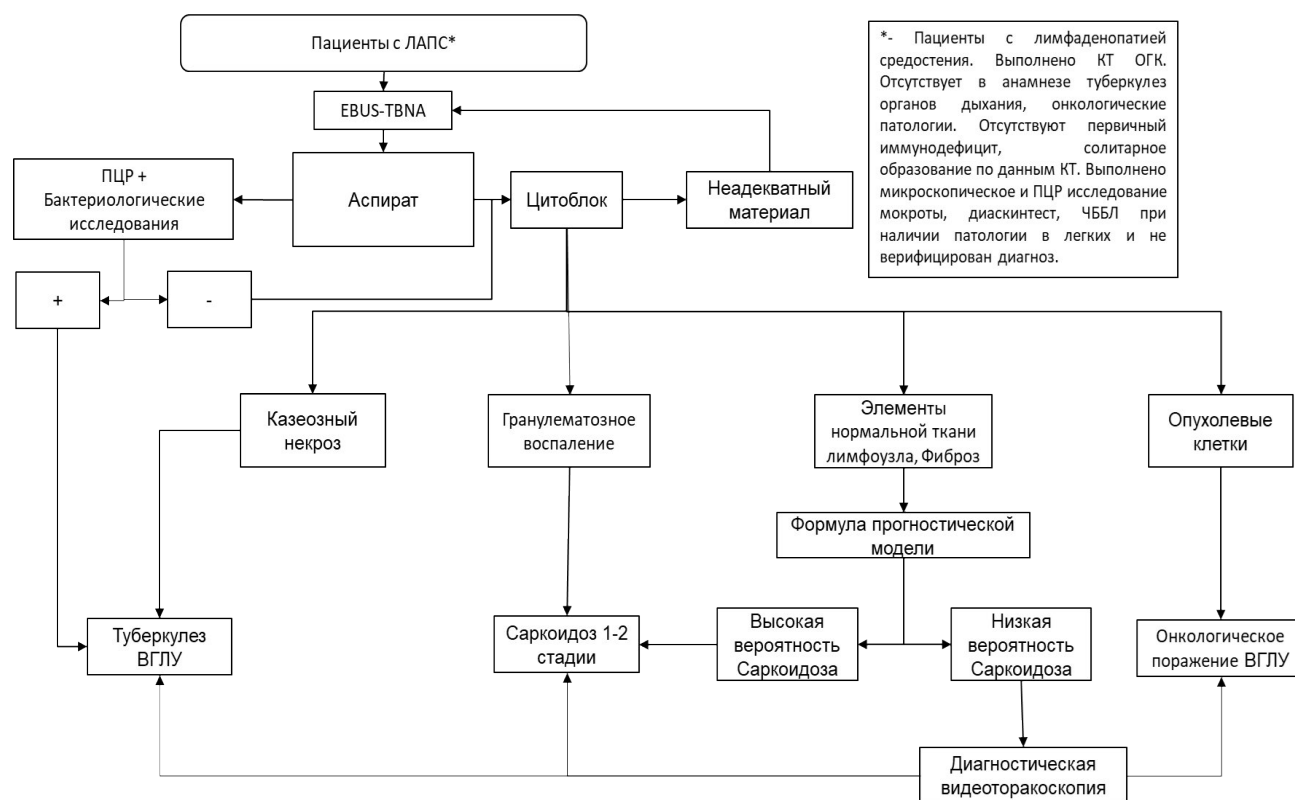


Рисунок 4 – Алгоритм диагностики туберкулеза лимфоузлов средостения с использованием трансбронхиальной аспирационной биопсии под контролем эндосонографии и ПЦР исследованием аспирата

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование подтвердило высокую диагностическую значимость EBUS-TBNA в выявлении туберкулеза лимфоузлов средостения ($AUC=0,885$). Особенно важным является высокое отрицательное прогностическое значение (97,2%), позволяющее исключить туберкулез при отсутствии в аспирате казеозного некроза и ДНК МБТ.

Сравнительный анализ показал безопасность EBUS-TBNA по сравнению с ВТС (частота малых/больших осложнений: 8,3%/0% против 15,6%/5,2%, $p<0,05$).

Идентифицированы ключевые клиничко-рентгенологические и эндосонографические предикторы туберкулеза, саркоидоза и негранулематозных патологий. Разработанная прогностическая модель для саркоидоза продемонстрировала высокую диагностическую эффективность (чувствительность 77,4%, специфичность 69,2%), что было подтверждено при валидации на независимой выборке.

Анализ морфологического материала выявил высокую значимость обнаружения казеозного некроза и ДНК МБТ для подтверждения туберкулеза (специфичность 99,2% и 100% соответственно), а также гранулематозного воспаления без некроза для диагностики саркоидоза (специфичность 82,9%).

Разработанный алгоритм дифференциальной диагностики пациентов с лимфаденопатией средостения с использованием EBUS-TBNA и прогностической модели вероятности саркоидоза позволяет оптимизировать диагностический процесс и сократить количество инвазивных вмешательств.

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. Применение разработанной прогностической модели, основанной на возрасте пациента, размере, овальной или неправильной форме лимфоузла, отсутствии гипертермии, легочных очагов 10-30 мм и эндосонографических признаков некроза, позволяет с высокой степенью достоверности диагностировать саркоидоз 1-2 стадии и сократить количество инвазивных диагностических процедур у пациентов 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

В результате проведенного исследования установлены основные клиничко-рентгенологические и эндосонографические паттерны туберкулеза внутригрудных лимфоузлов, знания о которых могут быть использованы в процессе машинного обучения систем искусственного интеллекта. Полученные данные открывают перспективы для оптимизации подходов к инвазивной диагностике лимфаденопатии средостения в широкой клинической практике. Результаты исследования могут быть использованы в системе организации медицинской помощи для усовершенствования клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи.

Перспективы дальнейшей разработки могут находиться в плоскости детализации паттернов, которые могут быть использованы для неинвазивной диагностики.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации:

1. Васильев И.В., **Зайцев И.А.**, Кудряшов Г.Г. Васильев, И. В., Зайцев, И. А., Кудряшов, Г. Г., Ли В. Ф., Новицкая Т. А., Соколов Е. Г., Яблонский П. К. Десятилетний опыт применения трансбронхиальной эндосонографии в одном центре // Инновационная медицина Кубани. - 2021. - Т. 22. - № 2. - С. 6-13. S
2. Васильев И.В., **Зайцев И.А.**, Яблонский П.К. Влияние технологических параметров выполнения трансбронхиальной аспирационной биопсии лимфатических узлов средостения под контролем эндосонографии на ее чувствительность в диагностике лимфаденопатии средостения // Эндоскопическая хирургия. - 2021. - Т. 27. - № 3. - С. 12-17.
3. **Зайцев И.А.**, Васильев И.В., Маменко И.С., Яблонский П. К. Трансбронхиальная эндосонография лимфоузлов средостения в дифференциальной диагностике туберкулеза и других заболеваний // Медицинский альянс. - 2025. - № 2. - С. 23-30.

Результаты интеллектуальной деятельности

4. Васильев И.В., **Зайцев И.А.**, Гаврилов П.В., Соколов Е.Г., Яблонский П.К. Клинические, рентгенологические и лабораторные параллели у пациентов с лимфоаденопатией средостения за 2010-2018 гг. Свидетельство о регистрации базы данных 2020622456, 30.11.2020.
5. Васильев И.В., **Зайцев И.А.**, Соколов Е.Г., Яблонский П.К. Взаимосвязь технологических параметров и информативности трансбронхиального эндосонографического исследования при различных патологических состояниях органов грудной полости. Свидетельство о регистрации базы данных 2020622596, 10.12.2020.
6. Васильев И.В., **Зайцев И.А.**, Соколов Е.Г., Яблонский П.К. Взаимосвязь эндосонографических паттернов, выявляемых при трансбронхиальной

эндосонографии, и диагноза у пациентов с лимфаденопатией средостения. Свидетельство о регистрации базы данных 2020622793, 23.12.2020.

Работы, опубликованные в других изданиях

7. Кудряшов Г.Г., Васильев И.В., **Зайцев И.А.**, Новицкая Т.А., Журавлев В.Ю., Арчакова Л.И., Аветисян А.О., Козак А.Р., Яблонский П.К. Использование трансбронхиальной аспирации лимфатических узлов средостения под контролем ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике туберкулезного лимфаденита у больных с лимфаденопатией средостения // Медицинский альянс. - 2017. - № 2. - С. 35-42.
8. Скороход А.А., Козак А.Р., Васильев И.В., Нефедов А.О., **Зайцев И.А.**, Атюков М.А., Петров А.С., Яблонский П.К. Эндобронхиальная ультрасонография с аспирационной биопсией лимфоузлов средостения и видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия в выявлении «скрытого» n2-n3 метастазирования у больных немелкоклеточным раком легкого // Медицинский альянс. - 2020. - Т. 8. - № 1. - С. 43-53.
9. **Зайцев И.А.**, Васильев И.В., Яблонский П.К. Роль эндосонографических критериев лимфатических узлов в дифференциальной диагностике туберкулеза ВГЛУ и саркоидоза при лимфаденопатии средостения // Медицинский альянс. - 2019. - № S3. - С. 111-113.
10. **Zaitcev I.**, Vasilev I., Ermakov P., Yablonskii P. The value of endosonographic criteria of lymph nodes in the differential diagnosis of the mediastinal lymphadenopathy // European Respiratory Journal, Supplement. - 2019. - 54(S63). - PA4775.
11. Vasilev I., **Zaitcev I.**, Yablonskii P. Diagnostic criteria of EBUS-TBNA in the differential diagnosis of mediastinal lymphadenopathy in routine practice // Chest. - 2020. - Vol. 157. - № S6. - P. A182.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВГЛУ	– внутригрудные лимфатические узлы
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
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)