

На правах рукописи

**КУЛАЕВ Константин Иванович**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО  
УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ  
ПРИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЛЁГКОГО**

14.01.12 – Онкология

Автореферат  
диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

27 06 2019



**008701004**

Москва – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

академик РАН, доктор медицинских наук,  
профессор, заслуженный врач РФ

**Важенни Андрей Владимирович**

**Официальные оппоненты:**

**Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич** - доктор медицинских наук, заместитель главного врача по организации онкологической и хирургической помощи Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы», заведующий кафедрой онкологии и гематологии ФПК МР РУДН, профессор кафедры онкологии и гематологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный научный сотрудник ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России»

**Коржева Ирина Юрьевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндоскопии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая отделением эндоскопии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение "Российский научный центр рентгенорадиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «16» 04 2019 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д.208.047.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского научно – исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 3) и на сайте <http://nmicr.ru>.

Автореферат разослан «18» 02 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
Доктор биологических наук

**Исметова Елена Романовна**

## Актуальность темы

Злокачественные новообразования (ЗНО) лёгких занимают в России третье место в структуре заболеваемости и составляют 10,2% впервые выявленных случаев онкологических заболеваний. Уровень заболеваемости в Российской Федерации с 2005 года по 2015 год вырос на 17,4%, с 78 до 91,6 случаев на 100 тыс. населения. Вместе с тем морфологическое подтверждение (верификация) клинического диагноза заболеваний трахеи, бронхов и лёгких в 2015 году проводилась только в 74,0% случаев [Каприн А.Д., и др. 2016]

Проблеме периферических новообразований лёгких посвящено достаточно большое количество публикаций, значительная часть которых касается применения диагностических процедур с целью визуализации и верификации опухолевого процесса [Бурдюков М. С., 2015; Вишнеvский А.А., и др., 1995; Вишнеvский А.А., и др., 2000; Пикин О. В., 2006; Жарков В. В. и др., 2016; Kurimoto N. Etal, 2017].

В 2000-х годах появляются ультразвуковые бронхоскопы и тонкие механические ультразвуковые зонды, которые проводятся через канал диагностического бронхоскопа, что позволило получить ультразвуковую картину интересующего нас объекта в лёгком, как при пристеночном прилежании патологического очага, будь то лимфатические узлы или новообразование, так и на периферии органа. Затем появляются работы о применении тонких ультразвуковых зондов с целью поиска и верификации периферических новообразований лёгких. Верификация злокачественных новообразований при таком методе обследования больного по данным различных авторов колеблется от 30,0 до 85,0% [Пикин О. В. 2006; Жарков В. В. и соавт.; Kurimoto N. et al. 1999; Kurimoto N. et al. 2004; Kurimoto N. et al. 2014; Kurimoto N. et al. 2007].

Столь значительные различия обусловлены целым рядом факторов, ключевым из которых является первоначальное расположение ультразвукового зонда по отношению к новообразованию. Так при ультразвуковом сканировании лёгкого патологический очаг не всегда возможно визуализировать с помощью ультразвукового датчика, и этим пациентам приходится выполнять более инвазивные манипуляции. В тех же случаях, когда ультразвуковая визуализация достигнута, сканирующий зонд может располагаться на границе с неизменённой паренхимой лёгкого или близко к ней, и биопсия может быть выполнена как из патологического очага, так и из паренхимы здорового лёгкого, что напрямую влияет на верификацию новообразований лёгкого. Данные проблемы требуют научного обобщения и анализа, что свидетельствует об актуальности темы исследования.

## **Цель исследования**

Повысить информативность эндоскопического ультразвукового исследования у пациентов с периферическими новообразованиями лёгкого.

## **Задачи исследования:**

1. Оценить точность эндоскопического ультразвукового исследования для морфологической верификации периферического рака легкого.

2. Оценить возможности использования стандартного тубус-проводника в верификации периферических новообразований лёгкого при расположении ультразвукового зонда в центре патологического очага и на границе с неизменённой лёгочной паренхимой.

3. Разработать методику и алгоритм получения материала позиционированием ультразвукового зонда на границе с неизменённой тканью лёгкого.

4. Модифицировать тубус-проводник ультразвукового зонда при красном расположении в патологическом очаге и оценить его эффективность.

## **Научная новизна**

Модифицирована методика получения материала из периферических новообразований лёгкого в случаях расположения ультразвукового зонда в патологическом очаге на границе с неизменённой паренхимой лёгкого.

Модифицирован тубус-проводник ультразвукового зонда (Патент на изобретение № 2591634 «Способ контролируемого раскрытия биопсийных щипцов при эндоскопической ультразвуковой диагностике периферических новообразований лёгких с краевым расположением сканирующего зонда» от 22.08.16г., выдан Федеральной службой по интеллектуальной собственности (РОСПАТЕНТ))

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Разработаны показания для проведения бронхоскопии с использованием ультразвукового сканирования в зависимости от размера и локализации опухоли.

2. Предложенная методика расположения ультразвукового зонда позволяет получить гистологический материал, выполнить таргетированную прицельную биопсию при расположении опухолевого очага на границе с неизменённой тканью лёгкого.

3. Доказана эффективность и безопасность использования разработанной методики и предложенного алгоритма проведения эндоскопического ультразвукового исследования лёгких в условиях поликлиники.

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

1. Модифицированная методика получения материала и алгоритм раскрытия биопсийных щипцов при краевом расположении ультразвукового зонда в патологическом очаге легкого.

2. Расширенные диагностические возможности периферических новообразований лёгкого в результате разработанной методики биопсии в зависимости от положения ультразвукового зонда.

3. Методика биопсии новообразований лёгкого при расположении ультразвукового зонда в патологическом очаге, но на границе с неизменённой паренхимой лёгкого, повышает уровень морфологической верификации периферических новообразований лёгкого и позволяет проводить манипуляцию в условиях поликлиники.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Проведен обзор научных публикаций по проблеме исследования, сформулированы цель и задачи, разработана программа, дизайн и алгоритм исследования. Автором разработаны методы исследования, выполнены все диагностические манипуляции и собран материал. Проанализированы и интерпретированы результаты эндоскопических исследований, а также патологоанатомические заключения.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – «Онкология». Результаты исследования соответствуют области исследования специальности (п. 1,3,7).

### **Апробация результатов исследования**

Доклады:

1. «Возможности эндосонографии в верификации периферических новообразований лёгких» Кулаев К.И., Суровцев И.Ю., Зуйков К.С. Юсупов И.М. - Общество онкологов Челябинской области, май 2014

2. «Эндоскопический ультразвук при диагностике периферических новообразований лёгких» Кулаев К.И., Зуйков К.С. Юсупов И.М. Общество онкологов Челябинской области, Март 2015

3. «Собственный опыт применения эндоскопических ультразвуковых зондов для диагностики периферических новообразований легких» // Кулаев К.И. / «IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии» / 5-17 июня, 2016 года Минск, республика Беларусь.

4. «Эндоскопическое ультразвуковое исследование периферических новообразований легких» // Кулаев К.И. / «IV Уральский съезд специалистов ультразвуковой диагностики», г. Челябинск 10-12 ноябрь 2016 год.

### **Сведения о публикациях по теме диссертации**

Соискатель имеет 29 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации - 4 научных работы, из них 3 работы опубликовано в рецензируемых научных изданиях, получен 1 патент.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы, двух глав собственных исследований, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 126 страницах текста компьютерной верстки. Текст иллюстрирован 20 таблицами и 41 рисунком.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы**

Работа выполнена на базе кафедры Онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБУЗ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения "Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины».

В качестве объектов исследования взяты пациенты с подозрением на периферический рак лёгкого, проходившие обследования и лечение в ГБУЗ "Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины» с 2009 по 2016 г. Проведен анализ материалов амбулаторных карт и историй болезни 129 больных с подозрением на периферический рак лёгкого.

При анализе амбулаторных и стационарных карт учитывались клинические данные: пол, возраст больных, локализация опухоли в органе, размеры опухоли. У пациента отсутствует выраженная сопутствующая патология, препятствующая проведению инвазивных диагностических процедур.

Анализировались результаты методов исследования: рентгенологического, компьютерной томографии лёгкого, бронхоскопии с применением эндобронхиального ультразвукового мипизонда.

Проанализированы результаты патоморфологического исследования операционного материала, включая оценку гистологической формы опухоли и степень дифференцировки опухолевых клеток.

В соответствии с целью работы, для решения поставленных задач пациенты были разделены на три группы в зависимости от возможности расположения зонда по отношению к опухолевой ткани.

В первую, контрольную группу наблюдения вошли пациенты (n=56) с самой благоприятной ситуацией с позиции диагностики новообразования – ультразвуковой зонд располагался в центре патологического очага и был окружён опухолевой тканью.

Во вторую, основную группу вошли пациенты (n=40), у которых ультразвуковой зонд располагался в патологическом очаге, но близко, либо на границе, с окружающей здоровой тканью органа. В этих случаях применялась другая методика забора материала - использовался модифицированный тубус-проводник для улучшения качества получаемого материала и, соответственно, повышения процента верификации злокачественных новообразований лёгкого.

Третью группу сравнения составили пациенты (n=33) у которых, как и в основной группе, ультразвуковой зонд расположен в патологическом очаге, но близко, либо на границе, с окружающей неизменённой тканью органа, но в отличие от второй группы для выполнения биопсии опухолевой ткани использовали стандартный тубус-проводник.

В работе были использованы классификация рака лёгкого (AJCC и UICC) по системе TNM - 7 (2010 года) и гистологическая классификация рака лёгкого. Распределение больных в соответствии с классификациями позволило установить диагностические возможности в зависимости от положения ультразвукового зонда в патологическом очаге и оценить эффективность предложенной нами методики забора материала в сложных случаях, что соответствует критериям доказательной медицины.

### Результаты исследования

В исследование включено 129 пациентов, 100 мужчин (77,5%) и 29 женщин (22,5%).

Распределение по полу в исследуемых группах представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение пациентов по полу в исследуемых группах

Пол пациентов	Исследуемые группы пациентов					
	Контрольная		Сравнения		Основная	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	42	75	26	78,8	32	80
Женщины	14	25	7	21,2	8	20
Итого	56	100	33	100	40	100

Средний возраст в контрольной группе составил 68±8,3 года. В группе сравнения средний возраст – 66±8,4 года. Средний возраст в основной группе составил 66±7,9 года.

Возрастной интервал находился в пределах от 40 до 86 лет. Распределение пациентов по возрасту представлено в таблице 2.

Таблица 2. Распределение пациентов по возрасту

Возраст пациентов	Структура пациентов	
	абс.	%
40 - 49	3	2,3

50 - 59	24	18,6
60 - 69	60	46,5
70 - 79	38	29,4
80 - 89	4	3,2
Итого	129	100

Данные, представленные в таблице 2. свидетельствуют о том, что среди пациентов с новообразованием лёгкого преобладали лица старше 60 года, составившие 79,8% от всех обследованных больных.

Распределение пациентов исследуемых групп по полу и возрасту свидетельствуют о том, что по гендерному признаку и возрастным категориям группы сопоставимы. Во всех группах мужчины составляют 75-80%, возраст 50 – 59 лет, 60 – 69 лет и 70 – 79 лет фактически составляет 95,0%.

По данным рентгенологических исследований в зависимости от размера новообразования в лёгком, пациенты были разделены на три группы: первая группа - размеры новообразования до 20 мм, вторая группа - размеры новообразования от 21 до 40 мм в диаметре, и третья группа - размеры новообразования свыше 41 мм. Проведен также углубленный анализ группы пациентов, которым была выполнена эндобронхиальная ультразвуковая бронхоскопия, в зависимости от расположения ультразвукового зонда внутри патологического очага с использованием модифицированного тубус-проводника.

Новообразования размерами до 20мм в диаметре диагностированы у 7 (5,0%) пациентов. У 47 (37,0%) пациентов размеры новообразования были от 21 до 40мм в диаметре. У 75 (58,0%) пациентов новообразование было более 40мм в диаметре. У пациентов с ателектазом той или иной доли легкого новообразование принималось за 100мм в диаметре.

Левое лёгкое опухолевым процессом было поражено у 63 (48,9%) пациентов. Правое лёгкое было поражено у 66 (51,1%) пациентов, что представлен в таблице 3.

Таблица 3. Распределение пациентов по локализации патологического процесса в легком

Локализация новообразования		Количество больных	
		абс.	%
Правое лёгкое	Верхняя доля	32	24,8
	Средняя доля	10	7,7
	Нижняя доля	24	18,6
Левое легкое	Верхняя доля	40	31,1
	Нижняя доля	23	17,8
Итого		129	100

Новообразования в верхней доле правого лёгкого выявлены у 32 (24,8%) пациентов. В средней доле правого лёгкого опухоль локализовалась у 10 (7,7%) пациентов. В нижней доле правого лёгкого новообразование выявлено у 24 (18,6%) пациентов. В верхней доле левого лёгкого опухоль локализовалась у 40 (31,1%) пациентов. В нижней доле левого лёгкого - у 23 (17,8%) пациентов.

Патогистологический диагноз установлен  $n=68$ .

Патогистологический диагноз не установлен  $n=61$

Распределение пациентов по результатам гистологического исследования представлено в таблицах 4 и 5.

Таблица 4. Гистологическая верификация злокачественного новообразования ( $n=68$ )

Гистологическая характеристика опухоли	Количество пациентов	
	абс.	%
Плоскоклеточный рак	24	18,6
Мелкоклеточный рак	8	6,2
Аденокарцинома	14	10,8
Немелкоклеточный рак	18	13,9
Нейроэндокринный рак	3	2,3
Крупноклеточный	1	0,7
Итого	68	52,5

Таблица 5. Распределение пациентов с предопухолевыми или воспалительными изменениями ( $n=61$ )

Результаты гистологического исследования	Количество пациентов	
	абс.	%
Предопухолевая патология, воспалительные или поствоспалительные изменения	49	38,2
Материал малонформативен	12	9,3
Итого	61	47,5

Диагноз злокачественного новообразования, таблица 4., был установлен у 68 (52,5%) пациентов. Чаще всего регистрировался диагноз плоскоклеточной карциномы различной степени дифференцировки. Данный вид злокачественного новообразования был верифицирован у 24 (35,2%) пациентов или 18,6% от 129 пациентов, принимавших участие в исследовании.

Второй по значимости была группа с мелкоклеточным раком лёгкого. Данный вид злокачественного новообразования был

зарегистрирован у 18 (26,4%) пациентов или 13,9% от всех злокачественных новообразований.

Третья по значимости была группа с аденокарциномой лёгкого. Данный вид злокачественного новообразования был зарегистрирован у 14 (20,5%) пациентов или у 10,8% от всех пациентов. Патогистологический диагноз «мелкоклеточный рак» был установлен у 8 (11,8%) пациентов или в 6,2% от всей группы пациентов. Нейроэндокринный рак был установлен у 3 (4,4%) пациентов или 2,3% от всех пациентов. Крупноклеточный рак лёгкого был зарегистрирован у 1 (1,4%) пациента или в 0,7% от всех пациентов.

Число больных с предопухоловой патологией, воспалительными, поствоспалительными изменениями или мало информативным материалом сведены в таблицу 5. Общее число пациентов составило 61 (47,5%) пациентов.

Гистологическое заключение «воспалительные или поствоспалительные изменения» в паренхиме лёгкого были диагностированы у 49 (38,2%) пациентов. У 12 (19,6%) пациентов материал был малоинформативен.

Как представлено в таблице 4. диагноз злокачественного новообразования с помощью эндоскопического ультразвукового исследования лёгкого на амбулаторном этапе был установлен у 68 (52,5%) пациентов, что позволило начать специализированное лечение в зависимости от установленной патологии. Ранее данным пациентам требовались более инвазивные манипуляции и диагностические операции.

### **Сравнительная оценка методики биопсии ультразвуковым зондом новообразований лёгкого**

Стандартная методика получения биопсии позволяет получить материал из патологического очага в тех случаях, когда ультразвуковой зонд расположен в центре новообразования. Однако эффективность данной методики заметно снижается, если ультразвуковой зонд расположен на границе с неизменённой паренхимой лёгкого. Проведено сравнение стандартной методики биопсии в ситуации, когда ультразвуковой зонд расположен в центре новообразования, на границе с неизменённой паренхимой лёгкого и модифицированной методики.

Сравнивались пациенты из контрольной группы, в которой первоначально ультразвуковой зонд располагался в центре патологического очага, группы сравнения, где первоначально ультразвуковой зонд располагался на границе со здоровой тканью лёгкого и основной группы, в которой использовался модифицированный тубус проводник, и ультразвуковой зонд располагался на границе с неизменённой паренхимой лёгкого или близко к ней.

Стандартная методика биопсии применялась нами в двух группах, контрольная группа и группа сравнения. Это группы, в которых у пациентов

было периферическое новообразование лёгкого. Проводилось ультразвуковое сканирование новообразования. В контрольной группе зонд располагался в центре патологического очага и был «муфтообразно» охвачен патологической тканью, а в группе сравнения ультразвуковой зонд располагался на границе с неизменённой паренхимой лёгкого или близко к ней. В этих группах использовался стандартный тубус-проводник.

В основной группе, где ультразвуковой зонд располагался на границе с неизменённой паренхимой лёгкого или близко к ней, применялась модифицированная методика получения материала с модифицированным тубусом проводником.

Сравнение частоты различных локализаций опухолей в органе по группам представлено в таблице 6.

Таблица 6. Локализация опухолей в лёгком по группам

Локализация в лёгком		Контрольная группа		Группа сравнения		Основная группа	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Правое лёгкое	Верхняя доля	15	26,7	8	24,2	9	22,5
	Средняя доля	3	5,3	2	6,2	5	12,5
	Нижняя доля	9	16,2	8	24,2	7	17,5
Левое легкое	Верхняя доля	18	32,2	10	30,3	12	30
	Нижняя доля	11	19,6	5	15,1	7	17,5
Итого		56	100	33	100	40	100

Сравнение данных таблицы 6 показывает, что во всех группах самой частой локализацией новообразования в органе были верхние доли. В совокупности поражение верхних долей обоих лёгких в группах зарегистрировано у 72 (55,8%) пациентов. Различия между поражением правого и левого легкого в группах статистически недостоверно ( $p > 0,05$ ).

Наиболее частая локализация опухоли в органе по группам - верхняя доля обоих лёгких; процентное соотношение данной локализации практически одинаковое. Средние доли в контрольной группе и группе сравнения были поражены у одинакового процента пациентов, но в основной группе процент поражения средней доли был в два раза выше. Новообразования в нижней доле правого лёгкого в контрольной и основной группе регистрировались реже, чем в группе сравнения.

В сравниваемых группах опухоли были подразделены по размеру до 20 мм, с 21 до 40 мм и более 41 мм. Распределение пациентов по размеру опухоли в сравниваемых групп приведено в таблице 7.

Самое большое количество новообразований (размером 41мм и более) отмечалось у 75 (58,2%) пациентов. Новообразования 21 - 40 мм определялись у 47 (36,4%) пациента, новообразования до 20 мм - у 7 (5,4%) пациентов.

В контрольной группе количество пациентов с новообразованием до 20 мм зарегистрировано у 4 (7,2%) пациентов, от 21 до 40 мм отмечено у 17 (30,3%) пациентов, и более 41мм - у 35 (62,5%) пациентов

Таблица 7. Распределение новообразования лёгкого по размеру опухоли (в мм) в группах пациентов

Размеры новообразования	Контрольная группа		Группа сравнения		Основная группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 20 мм	4	7,2	2	6,1	1	2,5
21 - 40 мм	17	30,3	14	42,4	16	40
Более 41 мм	35	62,5	17	51,5	23	57,5
Итого	56	100	33	100	40	100

В группе сравнения размеры до 20 мм зарегистрированы у 2 (6,1%) пациентов, 21 - 40 мм - у 14 (42,4%) пациентов и более 41 мм - у 17 (51,5%) пациентов.

В основной группе размеры до 20 мм зарегистрированы у 1 (2,5%) пациента, 21-40 мм - у 16 (40%) пациентов и более 41 мм - у 23 (57,5%) пациентов.

В контрольной группе количество пациентов, у которых определялось новообразование размером до 20 мм, было практически такое же, как в группе сравнения, соответственно 7,1% и 6,1%, но в основной данные размеры новообразования зарегистрированы в 2,5% случаев.

Новообразования размером 21-40 мм регистрировались в основной группе у 30,3% пациентов и одинаково в группе сравнения и основной группе, 42,4% и 40,0%, соответственно. Такая же тенденция сохраняется при размере новообразования более 41 мм: в контрольной группе - у 62,5%, в группе сравнения - у 51,5% пациентов в основной группе 57,5%. Различия по группам статистически недостоверными ( $p > 0,05$ ).

В контрольной группе средние размеры новообразования были  $53 \pm 23$ мм. В группе сравнения размеры новообразования были  $47 \pm 23$ мм. В основной группе размер новообразования  $49 \pm 18$ мм.

Сравнение результатов гистологического исследования представлено в таблице 8.

Количество пациентов, у которых был верифицирован плоскоклеточный рак: 12 (21,4%) в контрольной группе, 4 (15,1%) в группе сравнения и у 8 (20,1) в основной группе. Мелкоклеточный рак верифицирован у 6 (10,8%) пациентов в контрольной группе и у 2 (6,1%) в группе сравнения. Аденокарцинома верифицирована у 6 (10,8%) пациентов в контрольной группе, у 3 (9,1%) в группе сравнения и у 5 (12,5%) в основной группе. Немелкоклеточный рак верифицирован у 8 (14,2%) пациентов в контрольной группе, у 3 (9,1%) в группе сравнения и у 7

пациентов (17,5%) в основной группе. Нейроэндокринный рак верифицирован у 2 (3,5%) в контрольной группе и у 1 (2,5%) в основной группе. Крупноклеточный рак был отмечен только в одном случае - в группе сравнения у 1 (3,1%) пациента. Различия между группами статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ).

Таблица 8. Распределение пациентов по гистологическому ответу

Гистологический ответ	Контрольная группа		Группа сравнения		Основная группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Плоскоклеточный рак	12	21,4	4	12,1	8	20,1
Мелкоклеточный рак	6	10,8	2	6,1	0	-
Аденокарцинома	6	10,8	3	9,1	5	12,5
Немелкоклеточный рак	8	14,2	3	9,1	7	17,5
Нейроэндокринный рак	2	3,5	-	-	1	2,5
Крупноклеточный	-	-	1	3,1	-	-
Предопухоловая патология, воспалительные или поствоспалительные изменения	18	32,2	20	60,5	11	27,6
Малоинформативен	4	7,1	0	0	8	20,1
Итого	56	100	33	100	40	100

Диагноз «рак» на амбулаторном этапе так и не был верифицирован у ряда пациентов. В контрольной группе из 56 пациентов с предопухоловой патологией, воспалительными, поствоспалительными изменениями в паренхиме лёгкого зарегистрированы - 18 (32,2%) пациентов, материал был малоинформативен у 4 (7,1%) пациентов. В группе сравнения - у 20 (60,5%) пациентов. В основной группе из 40 пациентов, предопухоловая патология, воспалительные, поствоспалительные изменениями в паренхиме лёгкого зарегистрированы у 11 (27,6%) пациентов и у 8 (20,1%) пациентов материал был малоинформативен. Данные различия были статистически достоверными ( $p < 0,05$ ).

Средний возраст пациентов составил ( $68 \pm 8,3$  лет) в контрольной группе, ( $66 \pm 8,4$  лет) в группе сравнения и ( $66 \pm 7,9$  лет) в основной группе.

Сравнение групп пациентов по локализации опухоли в органе выявило, что самой частой локализацией были верхние доли обоих лёгких. Так средняя частота поражения верхних долей обоих лёгких колеблется около 29,4%, но если смотреть процентное соотношение поражения верхней доли правого и левого лёгкого, то поражения правого лёгкого составляют 25,4% против 31,1% в левом лёгком.

Сравниваемые группы имели отличия по частоте поражения нижних долей правого и левого лёгкого. Так если в среднем частота поражения нижних долей правого лёгкого в обеих группах - 20,2%, то средняя частота поражения нижних долей левого лёгкого составляет 17,3%.

По размерам новообразования в лёгком сравниваемые группы больших не имели существенных отличий.

Самые значимые отличия отмечены в гистологической структуре верифицированных новообразований. Так при плоскоклеточном раке в группе сравнения зарегистрировано на 9,3% меньше, нежели в основной группе. Немелкоклеточный рак в группе сравнения регистрировался на 5,1% реже, чем в контрольной группе и на 8,1% меньше чем в основной группе.

Мелкоклеточный рак в контрольной группе регистрировался на 4,7% чаще, чем в контрольной группе, в основной данная форма рака не зарегистрирована. В группе сравнения в одном случае зарегистрирован крупноклеточный рак, данная форма рака в других группах не регистрировалась.

Общий уровень верификации злокачественных новообразований в контрольной группе - 60,7%, в группе сравнения - 39,4%, в основной группе 52,5%. Высокий уровень верификации злокачественных новообразований в контрольной группе обусловлен положением биопсийных щипцов в патологическом очаге. Установленные различия статистически достоверны ( $p < 0,001$ ).

### **Характеристика стандартной и модифицированной методики биопсии периферического новообразования лёгкого**

Вопросы диагностики периферических новообразований лёгких является актуальной проблемой, так как большинство предлагаемых способов относятся к инвазивным. Одним из них является способ эндоскопического ультразвукового сканирования лёгочной ткани с целью поиска новообразования и забора материала для верификации злокачественных новообразований лёгкого. Однако, качество получаемого материала напрямую зависит от первичного расположения сканирующего зонда.

В тех случаях, когда ультразвуковой зонд расположен на периферии новообразования, открытие проведённых биопсийных щипцов не всегда происходит в сторону новообразования. Порой раскрытие происходит в неизменённую ткань лёгкого (Рисунок №1). Это может повлиять на качество получаемого материала и, как следствие, на процент верификации злокачественного новообразования в лёгком, этими факторами и может быть обусловлен такой разброс (55,0%) уровня верификации от 30,0 до 85,0%.

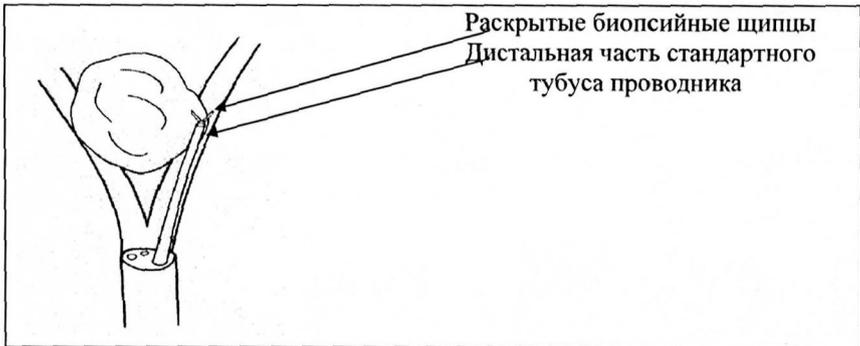


Рисунок №1. Раскрытые бранши биопсийных щипцов на границе с неизменённой паренхимой лёгкого

В результате выполненной работы впервые проведено сравнение предложенной методики с модифицированным тубусом-проводником. Модифицированная методика получения материала сопоставлена с группой, где расположение зонда в патологическом очаге было такое же, но использовался стандартный тубус-проводник.

Модифицированная методика получения материала.

Пациент, как и для выполнения бронхоскопии, усаживается в кресло, либо укладывается на кушетку на бок. Далее пациенту через рот или носовые ходы проводится бронхоскоп с широким каналом в интересующий нас сегмент лёгкого. Затем через канал бронхоскопа проводится тонкий ультразвуковой зонд с предварительно надетым на него модифицированным тубусом-проводником.

Сначала ультразвуковой зонд вводится внутрь тубуса-проводника до отметки, и на экране появляется эффект полусферы. Тубус-проводник начинают вращать двумя пальцами, не фиксируя при этом ультразвуковой зонд, и позиционируют его таким образом, чтобы полусфера, а именно её открытая часть, была направлена в сторону центра патологического очага, а опорная часть полусферы закрывала здоровую паренхиму лёгкого.

При достижении правильной позиции тубус-проводника его фиксирую с аппаратом. Ультразвуковой зонд аккуратно, чтобы не сместить тубус-проводник, извлекается из просвета тубуса-проводника. На верхней проксимальной части проводника имеется метка, совпадающая с центром усеченной сферы на нижней части проводника, которая находится в новообразовании лёгкого.

Затем проводятся биопсийные щипцы с нанесёнными на них метками таким образом, чтобы метки совпадали с метками на тубус-проводнике. Метки на биопсийных щипцах нанесены через каждые 10 см таким образом,

что линия их расположения совпадает с плоскостью открытия биопсийных щипцов.

Биопсийные щипцы вводят по тубус-проводнику до отметки и в результате, если нет перекоса проводника, бранши щипцов в дистальном отделе тубус-проводника совпадают с позицией, достигнутой при позиционировании тубуса-проводника, и, как следствие, открытие биопсийных щипцов происходит в сторону центра новообразования (Рисунок № 2, № 3).

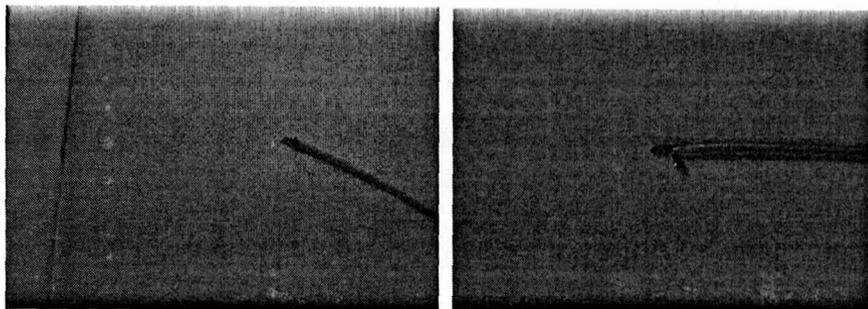


Рисунок № 2 и рисунок № 3. Плоскость открытия совпадает с изменённым тубусом-проводником (слева). Открытые биопсийные щипцы (справа).

Сравнение проводилось по основной группе - 40 пациентов, в данной группе использовалась модифицированная методика получения материала и группа сравнения - 33 пациента, в данной группе использовалась стандартная методика получения материала.

Размеры периферического новообразования в лёгком: в сравниваемых группах опухоли были подразделены по размеру до 20 мм, с 21 до 40 мм и более 41 мм. Распределение по размерам сравниваемых групп приведено в таблице 9.

Таблица 9. Распределение размеров новообразования лёгкого в миллиметрах и процентном отношении в трех группах больных

Размеры новообразования	Основная группа		Группа сравнения	
	абс.	%	абс.	%
До 20 мм	1	2,5	2	6,1
21-40 мм	16	40	14	42,4
Более 41 мм	23	57,5	17	51,5
Итого	40	100	33	100

Данные таблицы демонстрируют, что самое большое количество новообразований было размером от 41мм и отмечалась у 40 пациентов. Новообразования 21 – 40 мм определялись у 30 пациентов, новообразования до 20мм - у 3. В основной группе с модифицированным тубусом-проводником новообразования до 20мм определялись лишь у 1 пациента, новообразования размером 21-40 - у 16 пациентов, и более 41мм - у 23 пациентов. В группе сравнения со стандартным тубусом-проводником новообразования до 20мм зарегистрированы у 2 пациентов, 21-40мм - у 14 пациентов и более 41 - у 17 пациентов.

В основной группе количество пациентов, у которых определялось новообразование размером до 20 мм, было на 3,6 % меньше, чем в основной группе. Новообразования размером 21-40мм чаще регистрировались в основной группе у 40,0% пациентов по сравнению с группой сравнения - у 42,4% пациентов. Новообразования размером более 41 мм чаще регистрировались в основной группе у 57,5% пациентов по сравнению с группой сравнения, где данные новообразования были зарегистрированы у 51,5% пациентов. При статистическом анализе сравнения групп различия статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ), т.е. группы сопоставимы.

В основной группе, где использовался модифицированный тубус-проводник, средний размер новообразования  $49 \pm 18$  мм. В группе сравнения, где использовался стандартный тубус-проводник, размеры новообразования были  $- 47 \pm 23$  мм.

Во всех группах проводилась биопсия периферического новообразования лёгкого, полученный материал отправлялся на гистологическое исследование. Распределение пациентов в сравниваемых группах по гистологическому ответу представлено в таблице 10

Таблица 10. Распределение пациентов сравниваемых групп по гистологическому ответу

Гистологический ответ	Основная группа		Группа сравнения	
	абс.	%	абс.	%
Плоскоклеточный рак	8	20,1	4	12,1
Мелкоклеточный рак	0	-	2	6,1
Аденокарцинома	5	12,5	3	9,1
Немелкоклеточный рак	7	17,5	3	9,1
Нейроэндокринный рак	1	2,5	-	-
Крупноклеточный рак	-	-	1	3,1
Предопухолевая патология, воспалительные или поствоспалительные изменения	11	27,6	20	60,5
Малодифференцирован	8	20,1	0	0
ИТОГО	40	100	33	100

Данные таблицы демонстрируют, что плоскоклеточный рак был верифицирован у 8 (20,1%) пациентов в основной группе и 4 (12,1%), пациентов в группе сравнения. Мелкоклеточный рак верифицирован у 2 (6,1%) пациентов в группе сравнения, в основной группе данный тип рака не регистрировался. Аденокарцинома верифицирована только в основной группе у 5 (12,5%) пациентов, в группе сравнения - у 3 (9,1%) пациентов. Немелкоклеточный рак верифицирован у 7 (17,5%) пациентов в основной группе и у 3 (9,1%) пациентов в группе сравнения. Нейроэндокринный рак верифицирован только в основной группе у 1 (2,5%) пациента.

Диагноз «рак» на амбулаторном этапе так и не был верифицирован у ряда пациентов: в основной группе - у 19 (47,6%) пациентов. В группе сравнения со стандартным тубусом-проводником - у 20 (60,5%) пациентов.

Резюмируя проведенные сравнения двух групп больных по нескольким характеристикам опухолевого процесса, можно выделить признаки, по которым группы имели отличия.

Сравнение двух групп наблюдений по локализации опухоли в органе выявило, что самой частой локализацией опухоли в обеих группах больных были верхние доли обоих лёгких. Так средний уровень поражения верхних долей обоих лёгких в среднем около 26,2%, но, если рассматривать соотношение поражения верхней доли правого и левого лёгкого, то средний уровень поражения правого лёгкого составляет 22,5% против 30,0% в левом лёгком. Сравняемые группы имели различия по частоте поражения средней доли правого лёгкого. Так, поражения средней доли правого лёгкого в основной группе на 6,3% регистрировался чаще, чем в группе сравнения.

По размерам новообразования в лёгком сравниваемые группы больных имели незначительные отличия. Новообразования до 20 мм в основной группе выявлялись на 3,6% реже, чем в группе сравнения. Имевшиеся небольшие отличия группы по этому признаку были статистически недостоверны. В группе сравнения размеры новообразования более 41мм регистрировались на 6,0% чаще, чем в группе сравнения.

Самые значимые отличия были отмечены в гистологической структуре верифицированных новообразований. Так плоскоклеточный рак регистрировался на 8,0% чаще в основной группе нежели, чем в группе сравнения. Мелкоклеточный рак в основной группе не был зарегистрирован по сравнению с группой сравнения, где данный тип рака зарегистрирован у 2 пациентов. Немелкоклеточный рак зарегистрирован практически в 2 раза чаще в группе сравнения по сравнению с основной группой.

Верификация злокачественных новообразований в основной группе составила 52,5%, в группе сравнения - 39,4%.

Разница составляет 13,1%. Разработанная и апробированная методика обладает рядом преимуществ и позволяет повысить эффективность эндоскопического ультразвукового исследования на амбулаторном этапе.

Ранее, при отсутствии верификации, пациенты госпитализировались в стационар для проведения более инвазивных манипуляций, что затягивало время верификации новообразований лёгкого и было сопряжено с риском развития осложнений.

### **Заключение**

Злокачественные новообразования трахен и лёгких являются самой частой онкологической причиной смертности мужского населения. В 2015 году данный показатель составил 26,8% всех опухолей у мужчин. В России в 2015 году злокачественные новообразования лёгких заняли 3-е место и составляют 10,8% впервые выявленных злокачественных новообразований всех локализаций. При этом показатель морфологической верификации клинического диагноза заболеваний трахен, бронхов и лёгких в 2013 году составил не более 70,7% [Каприн А.Д. и соавт. 2016].

Многие авторы доказали эффективность ультразвуковых зондов при периферическом расположении патологического очага в лёгком, если ультразвуковой зонд проведен в центр новообразования [Huang C. T. Et al. 2012; Huang C. T. et al. 2017; Ito T. et al. 2017; Kurimoto N. et al. 2017].

Однако процент верификации значительно снижается, когда зонд с тубусом-проводником расположен на границе с неизменённой паренхимой лёгкого.

Нами была разработана и предложена новая методика получения материала из патологического очага при расположении ультразвукового зонда в новообразовании, но на границе с неизменённой паренхимой лёгкого, описана предложенная методика и изменения, которые внесены в тубус-проводник, способ позиционирования тубуса-проводника в патологическом очаге и методика проведения биопсийных щипцов.

Предложенная методика запатентована, получен патент № 2591634 от 22.06.2016 года.

В материалах собственного исследования достаточно подробно представлены все варианты применения стандартного тубуса-проводника в зависимости от положения в патологическом очаге.

По полу группы сопоставимы с преобладанием мужчин: 42 - в контрольной группе, 26 - в группе сравнения и 32 в основной группе. Пациентов – женщин было, соответственно, 14, 7 и 8. Различий групп по возрасту не отмечалось. Различия по полу статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ).

Группы сопоставимы по возрасту. Средний возраст больных в контрольной группе составил  $68 \pm 8,3$  года. В группе сравнения -  $66 \pm 8,4$  года. В основной группе составил -  $66 \pm 7,9$  года.

Имеются отличия по поражению правого и левого лёгкого. Так в контрольной группе левое лёгкое поражалось чаще, чем правое, а в группе сравнения чаще правое, чем левое. В основной группе поражение средней

доли регистрировалось в два раза чаще, чем в контрольной группе и группе сравнения.

Отличий в группах по размерам новообразования не отмечается. Средние размеры новообразования в контрольной группе были  $53 \pm 23$  мм. В группе сравнения были —  $47 \pm 23$  мм. В основной группе размер новообразования  $49 \pm 18$  мм. Данные результаты сопоставимы.

Суммируя общий уровень верификации злокачественных новообразований по группам, следует отметить, что в контрольной группе это - 60,7%, группе сравнения - 39,4% и основной группе 52,5%. Различия между двумя группами были статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

Резюмируя проведенные сравнения групп больных по нескольким характеристикам опухолевого процесса, можно выделить несколько признаков, по которым группы имели отличия.

По размерам новообразования в лёгком сравниваемые группы больших имели ряд несущественных отличий. Так, процентное соотношение в группе, где размеры новообразования были до 20 мм, в контрольной группе регистрировались на 4,7% чаще, чем в основной группе.

Новообразования размером 21 — 40 мм на 9,7% регистрировались чаще в основной группе, чем в контрольной. Образования свыше 41 мм в контрольной группе регистрировались на 5,0% больше, чем в основной группе. Имевшиеся небольшие отличия групп по этому признаку были статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ).

Самые значимые отличия были отмечены в гистологической структуре верифицированных новообразований. Мелкоклеточный рак в основной группе не был зарегистрирован по сравнению с контрольной группой. Имевшиеся небольшие отличия групп по этому признаку статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ).

Суммируя общий показатель верификации злокачественных новообразований по группам, следует отметить, что в контрольной группе - 60,7%, в основной группе - 52,5%. В контрольной группе верификация диагноза статистически достоверно выше, что обусловлено положением биопсийных щипцов в патологическом очаге ( $p > 0,05$ ).

В основной группе использовался модифицированный тубус-проводник, но предложенная нами методика получения материала из патологического очага, к сожалению, не позволила нам добиться тех же показателей верификации процесса, как в контрольной группе. Напомним, что верификация в контрольной группе — 60,7%, что на 8,2% больше, чем основной, где верификация составила - 52,5%.

Было проведено сравнение двух группы, когда ультразвуковой зонд расположен в патологическом очаге, но близко к здоровой паренхиме лёгкого или на границе с ней. Сравнивалась стандартная и модифицированная методика получения материала с использованием стандартного и модифицированного тубусов-проводников. Сравнение двух групп наблюдений по локализации опухоли в органе выявило, что самой

частой локализацией опухоли в органе в двух группах больных были верхние доли обеих лёгких.

Так средний уровень поражения верхних долей обеих лёгких в среднем около 26,2%, но если смотреть процентное соотношение поражения верхней доли правого и левого лёгкого, то средний уровень поражения правого лёгкого составляет 22,5% против 30,0% в левом лёгком. Сравнимые группы имели различия по частоте поражения средней доли правого лёгкого. Поражение средней доли правого лёгкого в основной группе на 6,3% регистрировалось чаще, чем в группе сравнения.

По размерам новообразования в лёгком сравниваемые группы пациентов имели незначительные отличия. Новообразования до 20мм в диаметре в основной группе регистрировались на 3,6% реже, чем в группе сравнения. Имевшиеся небольшие отличия групп по этому признаку статистически недостоверны. В группе сравнения размеры новообразования более 41мм регистрировались на 6,0% чаще, чем в группе сравнения. ( $P > 0,05$ ).

Самые значимые отличия были отмечены в гистологической структуре верифицированных новообразований. Так плоскоклеточный рак регистрировался на 8,0% чаще в основной группе нежели, чем в группе сравнения. Мелкоклеточный рак в основной группе не был зарегистрирован по сравнению с группой сравнения, где данный тип рака зарегистрирован у 2 пациентов. Немелкоклеточный рак зарегистрирован практически в 2 раза чаще в группе сравнения, чем в основной группе.

Верификации злокачественных новообразований по группам составила 52,5% в основной группе и 39,4% в группе сравнения. Самый большой уровень верификации злокачественных новообразований в основной группе. При статистическом анализе сравнения групп различия статистически не достоверны ( $p > 0,05$ ).

Резюмируя прямое сравнение двух методик получения материала из патологического очага, следует констатировать, что в основной группе верификация материала на 13,1% больше, чем в группе сравнения.

Таким образом, предложенные в результате исследования методики обеспечили повышение показателя морфологической верификации на 13,1%. Пациентам нет необходимости проводить инвазивные методы верификации диагноза, что сокращает время от получения диагноза до начала лечения.

Разработанная модификация методики применяется на амбулаторном этапе в условиях поликлиники, не требует значительных затрат времени и легко выполняется. Предложенный способ получения материала из периферических новообразований лёгкого позволяет повысить верификацию периферических новообразований лёгкого до 52,5%.

#### **Выводы:**

1. Применение эндоскопического ультразвукового исследования лёгких на амбулаторном этапе позволило обеспечить информативность

морфологической верификации периферических злокачественных новообразований лёгких в 52,7% случаев.

2. Верификация злокачественного новообразования лёгкого при использовании стандартного тубуса-проводника напрямую зависит от расположения ультразвукового зонда в патологическом очаге, и при центральном расположении зонда составляет – 60,7%, а на границе с неизменённой тканью лёгкого снижается до 39,4% ( $p < 0,001$ ).

3. Разработанная и апробированная методика эндоскопического ультразвукового исследования лёгкого в случаях расположения ультразвукового зонда на границе с неизменённой паренхимой лёгкого и алгоритм проведения биопсийных щипцов по модифицированному тубусу-проводнику позволяет повысить уровень верификации злокачественного новообразования лёгкого до 52,5%.

4. Применение модифицированного тубуса-проводника в случаях расположения ультразвукового зонда в патологическом очаге на границе с неизменённой тканью позволяет повысить уровень верификации периферических новообразований лёгкого на 13,1%.

### **Практические рекомендации**

При расположении ультразвукового зонда в патологическом очаге, но на границе с неизменённой лёгочной паренхимой необходимо использовать разработанную и апробированную нами методику, что позволяет контролировать и позиционировать бранши биопсийных щипцов и повысить «качество» получаемого материала и, как следствие, повысить уровень верификации патологического процесса.

Алгоритм использования методики:

1. Для верификации периферических новообразованиях лёгких на амбулаторном этапе рекомендуется применение эндоскопического ультразвукового исследования.

2. Стандартный тубус-проводник рекомендуется использовать в случаях, когда ультразвуковой зонд расположен в центре патологического очага.

3. При расположении ультразвукового зонда на границе с неизменённой тканью необходимо применять предложенную нами методику с использованием модифицированного тубуса-проводника.

**Список работ, опубликованных автором по теме диссертации:**

1. Кулаев, К.И. Эндобронхиальная ультрасонография в диагностике периферических новообразований легких //В.Н. Королев, А.В. Важенин, А.Ю. Киззерский, И.Ю. Суровцев, К.И. Кулаев // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2012. № 2. – С. 24-27.

2. Кулаев, К.И. Применение эндоскопических ультразвуковых зондов для морфологической диагностики периферических

новообразований лёгких // К. И. Кулаев, А. В. Важенин, Г. В. Сычугов, Е.Л. Казачков, А.Б. Семёнова, К.С. Зуйков, И.М. Юсупов / Уральский медицинский журнал 2017.-N 4 (148).- с. 42-45.

3. Кулаев, К.И. Модифицированная методика получения материала периферических новообразований лёгкого при EBUS-GS // К.И. Кулаев, А.В. Важенин, К.С. Зуйков, И.М. Юсупов. // Уральский медицинский журнал 2018.-N 1 (156).- с. 136-140.

4. Кулаев, К.И. Эндоскопическое ультразвуковое исследование периферических новообразований лёгких // К.И. Кулаев, А.В. Важенин, И.М. Юсупов, К.С. Зуйков // Сборник материалов конференции «Актуальные вопросы эндоскопии». г. Санкт-Петербург – 2017. – ст.133.

5. Пат. 2591634 Российская Федерация. Способ контролируемого раскрытия биопсийных щипцов при эндоскопической ультразвуковой диагностике периферических новообразований лёгких с краевым расположением сканирующего зонда / К.И. Кулаев, А.В. Важенин, К.С. Зуйков, И.М. Юсупов (РФ). - №2015118837; заявл. 19.05.2015; опубл. 13.07.2015, форма № 91. – 4 с.

Подписано в печать 11.02.2019  
Формат 60x84 1/16. Усл.п.л. 1,5. Тираж 50 экз. Заказ 340  
Отпечатано в типографии «Сити-Принт», ИП Мякотин И.В.  
454080, г. Челябинск, ул. Энгельса, 61А