



Медицински университет – София

Медицински факултет

Катедра по белодробни болести

МБАЛББ „Света София” ЕАД



Д-р Теодора Здравкова Михалова

Ултразвуково изследване в диагнозата на плевралните заболявания

Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен

„ДОКТОР”

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление: 7.1. Медицина

Докторска програма: Белодробни болести

Научен ръководител: проф. д-р Росен Емилов Петков, дм.

София, 2021г.

Съдържание

1. Въведение _____	стр. 4
2. Литературен обзор _____	стр. 5
2.1. Плевралните заболявания в съвременната пулмологична практика _____	стр. 5
2.2. Място и диагностично значение на други образни методи и интервенционални техники _____	стр. 7
2.3. Въведение в торакалната ехография и основни принципи _____	стр. 8
2.4. Ултразвуково изследване при заболявания на плеврата _____	стр. 14
2.5. Роля на трансторакалното ултразвуково изследване в диагностиката на малигнени плеврални изливи _____	стр. 34
2.6. Плеврални изливи с неясна етиология – помощни диагностични похвати и ролята им в окончателната диагноза _____	стр. 39
2.6.1. Биохимични и имунологични маркери – нови хоризонти и промяна алгоритмите _____	стр. 39
2.6.2. Микробиологично изследване на плевралната течност _____	стр. 45
2.7. Ехографска оценка на околните на плеврата структури _____	стр. 46
2.8. Контраст – усилена ехография на торакс в помощ на пулмолога _____	стр. 56
3. Цели и задачи _____	стр. 62
4. Материали и методи _____	стр. 63
5. Резултати _____	стр. 70
5.1. Причини, довели до инвазивните изследвания _____	стр. 72
5.2. Ехография на торакс _____	стр. 81
5.3. Интервенционалните манипулации _____	стр. 107
5.3.1. Ехографски – контролирана трансторакална режещ тип иглена биопсия _____	стр. 107
5.3.2. Торакоцентеза _____	стр. 140
5.3.3. Фибробронхоскопии _____	стр. 158
5.3.4. Хирургични интервенции и други мероприятия за диагностично уточняване _____	стр. 160
5.4. Усложнения от ехографски – контролираните интервенционални манипулации _____	стр. 162

6. Обсъждане _____	стр. 164
7. Заключение _____	стр. 183
7.1. Изводи _____	стр. 183
7.2. Препоръки _____	стр. 187
8. Приноси _____	стр. 189
8.1. Списък на научните публикации, свързани с дисертационния труд _____	стр. 190
8.2. Списък на научните съобщения, свързани с дисертационния труд _____	стр. 191
9. Приложения _____	стр. 193
10. Библиография _____	стр. 207

Използвани важни съкращения:

AD – Angio Doppler – съдов Доплер

ADA – аденозин деаминаза

БТЕ – белодробен тромбемболизъм

CD – Color Doppler – цветен Доплер

CEUS – contrast enhanced ultrasound – контраст - усилена ехография

ЕК – ехографски – контролиран

КТ – компютърна томография

КУБ – киселинно - устойчиви бактерии

LDH – лактат дехидрогеназа

PD – Power Doppler – мощностен Доплер

TE – time to enhancement – време на контрастно усилване

ТТАБ – трансторакална тънкоиглена аспирационна биопсия

ТТРБ – трансторакална режещ тип иглена биопсия

УЗ - ултразвук, ултразвуков

УЗИ - ултразвуково изследване

VATS – video assisted thoracoscopic surgery – видеоасистирана торакоскопска хирургия

ЯМР – ядрено - магнитен резонанс

1. Въведение

Ултразвуковото изследване (УЗИ) на торакс е динамично развиващ се образен метод, който използва ултразвукови (УЗ) вълни с цел генериране на образи на нормални и патологични структури в гръдния кош и контролирано извършването на инвазивни диагностични и терапевтични процедури. Методът е с нарастващо клинично значение поради широката си достъпност, възможността да бъде използван при критично болни, липсата на лъчево натоварване и способността за съчетаване с интервенционални манипулации в реално време (1). За пръв път неврологът Karl Dussik прилага УЗ с медицински цели – през 1942г. за диагностика на мозъчни тумори при хора (2). Оттогава полето на приложение на УЗ вълни в медицината става все по-широко. Фактите, че УЗ вълни се поглъщат напълно от костни структури на гръдния кош и се отразяват от съдържащия въздух белодробен паренхим, години наред поддържат представата за неприложимост на метода за диагностични цели в торакалната медицина (3). Дълго време е считано, че този метод не е информативен за целите на диагностиката в пулмологията. Дори навлизането на контраст - усилената ехография (CEUS) се развива встрани от заболяванията с интраторакална локализация и в различни ръководства е определяна като подходяща за приложение само в определени ситуации (4). С напредването на технологиите и развитието на медицинската практика тези схващания са на път да се променят изцяло. УЗИ на торакс търпи прогресивно развитие, в резултат на което възможностите му като диагностичен метод постоянно се разширяват. Характеризира се със сравнително ниска цена; позволява извършване на преглед „до леглото на пациента“ в реално време, при спешни ситуации когато пациентът е в критично състояние и нетранспортабилен; отличава се с бързина на изпълнение и възможност за повторемост; подпомага извършването на различни минимално - инвазивни манипулации при нисък клиничен риск от усложнения (5). Недостатък на метода е неговата зависимост от уменията на оператора, качествата и параметрите на използваната техника и анатомичните особености на конкретния пациент. Настоящият дисертационен труд ще разгледа мястото на ултразвуковото изследване и актуалните постижения на методиката в диагностичния процес при плеврални заболявания.

2. Литературен обзор

2.1. Плевралните заболявания в съвременната пулмологична практика

Заболяванията на плеврата представляват към настоящия момент предизвикателство в пулмологичната практика, както в диагностичен план, така и в определянето на последващите терапевтични мероприятия при конкретния пациент.

Плеврата най - често реагира на различни бенигнени или малигнени процеси чрез натрупване на патологично количество течност в плевралната кухина (плеврален излив), възпалителна реакция на плевралните листове (плеврит), вторична инвазия от различни интра - или екстраторакални малигнени заболявания и не на последно място – сами по себе си структурите ѝ могат да бъдат първоизточник на неопластична патология.

Плевралните болести са честа патология в развитите страни - до 3/1000 (6), като най - висока е честотата на плеврални изливи при сърдечна недостатъчност, следвана от злокачествени болести, пневмонии и белодробен тромбоемболизъм (БТЕ). Честотата на туберкулозните изливи в тези страни е относително ниска, докато в слабо развитите страни тя е доста по - висока (7). **Анализът на заболяемостта при пациенти с плеврален излив с неясна етиология сочи, че около 40 до 50% от тях са впоследствие диагностицирани като такива с неопластична генеза (8). В около половината от случаите малигнените изливи са с произход от карцином на млечна жлеза или бял дроб, след което в низходящ ред се нареждат неопластичните заболявания на яйчници, гастроинтестинален тракт, лимфоми, мезотелиом и др. (9,10). За България заболяемостта от най – честите злокачествени процеси, проявяващи се с наличие на малигнен плеврален излив, са съответно: за карцинома на млечната жлеза - 1.2/ 100 000 мъже и 98.8/ 100 000 жени, с пик за възрастта 60 - 64г. и за белодробния карцином - 84.1/ 100 000 мъже и 21.9/ 100 000 жени с пик за възрастта 65 - 69г. по данни от Националния раков регистър към 2016г. Изброените онкологични заболявания се характеризират с висока социална значимост, като белодробният карцином обхваща 18.8% от новодиагностицираните злокачествени патологии при мъжете, с дял от 27.5% в причините за смърт сред онкозаболяванията при тях, а при жените основно място се отнежда на карцинома на млечната жлеза с 26.3% от новодиагностицираните заболели и с дял от 17.9% при смъртността от неоплазии към 2016г. (11). Установяването на първопричината за наличие на плеврален излив е с особена важност, защото прецизира последващите лечебни мероприятия при пациента и има прогностично значение.**

Плевралните изливи с малигнен характер стадират онкологичното заболяване в иноперабилен стадии, насочват лечението в насока палиативни манипулации и намаляват периода на преживяемост.

Малигненият мезотелиом е солиден тумор, произхождащ в около 80 % от плевралната обвивка и над 80% от пациентите с тази онкопатология са мъже (12,13). Заболяването е официално признато като асоциирано с експозиция на азбест – професионална или от обкръжаващата среда (14). Заболеваемостта в световен мащаб е **0.1-0.2/ 100 000** души население годишно, като нараства повече от 40 пъти в популациите с експозиция на азбест (12,15). Друг рисков фактор, за който също се подозира участие в карциногенезата на малигнения мезотелиом, е йонизиращата радиация, като повишена заболеваемост се наблюдава при болни, предходно подложени на радиотерапия на медиастинума по повод друго злокачествено заболяване (16,17). Рискът за развитието на плеврален мезотелиом е 10 пъти по - висок над 60 - годишна възраст (15). Заболеваемостта при жени е относително стабилна, като през 2006г. е около 0.2/ 100 000 за света и 0.3/ 100 000 за България. **При мъжете заболеваемостта от малигнен мезотелиом през 2006г. е двойна: около 0.4/100 000 за света и около 0.6/100 000 за България (18).** За 2016г. данните от Националния раков регистър сочат обща заболеваемост от 0.5/ 100 000 за неоплазии засягащи сърце, медиастинум и плевра в България, като за отделните полове това са съответно 0.8/ 100 000 мъже и 0.3/ 100 000 жени с пик във възрастта 60 - 69г. (11). Заболеваемостта от малигнен мезотелиом нараства в Европа, Япония и Австралия с прогнозиран пик през 2015 - 2025г. и намалява в САЩ (12). **За САЩ пикът на заболеваемост за мъжете е през 1995 - 2000г., което съответства на максимална професионална експозиция на азбест в периода 1930 - 1960г.. За Европа се наблюдава тенденция за удвояване на заболеваемостта през последните 20 години, следвайки пика индустриалното приложение на азбест преди 30 години (19).** Превид най - често неспецифичните начални оплаквания при болните, диагнозата се отлага във времето обичайно с около 6 мес. (20). **В 84 – 92% от случаите заболяването протича с плеврален излив (21,22).** Прогнозната преживяемост е от порядъка на 4 - 12 мес. и само около 12% преживяват повече от 1г., като предимство в прогнозата имат жени, болни < 75г. възраст и с епителоиден вариант (23). **Към момента заболяването няма ефективно, дефинитивно лечение, поради което важно за прогнозата и за провеждане на адекватно симптоматично лечение се явява поставянето на своевременна и акуратна морфологична диагноза (24).**

2.2. Място и диагностично значение на други образни методи и интервенционални техники

Различни неинвазивни методи на изследвания като рентгенография на торакс, УЗИ, КТ и ЯМР могат да бъдат използвани с оглед първоначална ориентация в диагностичния процес при наличие на плеврална патология.

Често стандартната фасова рентгенография е първият образен метод, използван при болния. УЗИ е чувствителен метод и е в състояние да се доближи като чувствителност, а дори и да превъзхожда рентгенографското изследване при наличие на малък пневмоторакс и малък плеврален излив. За визуализация на бронхо-плеврална фистула като метод на избор обичайно се прилага КТ.

Чрез КТ освен наличието на плеврален излив и разпространението на туморната формация, ангажираща плеврата, могат да бъдат оценени лимфните възли и респективно процесът да бъде стадирен, а ЯМР претендира да бъде отличен метод за визуализиране на инвазия в гръдната стена и диафрагмата. За откриване на дистантни метастази изборът на образни методи, в т.ч. неинвазивни такива, е голям – абдоминално УЗИ, ЯМР, PET/CT, като стадирването зависи от находката от образното изследване и хистопатологичния вариант на заболяването и се извършва по TNM – системата (25,26).

Трансторакалното УЗИ позволява оценка на плеврата, установява наличието на плеврален излив и подпомага контрола при изпълнение на минимално-инвазивни манипулации като торакоцентеза и плеврална биопсия (25). Възможностите на методиката напрекъснато нарастват, в т.ч. в оценката на периферни лимфни възли и тяхното ангажиране от патологичен процес, а също така и по отношение на визуализацията на диафрагмата и нейната подвижност. Диагностичната торакоцентеза при мезотелиом установява в не повече от 50% от случаите наличие на атипични клетки в плевралната течност в зависимост от подтипа на тумора (27). Чувствителността на цитологичното изследване е доста лимитирана – около 60% за доказване на неопластична генеза на излива и едва 26% при цитологична диагноза на малигнен мезотелиом (10,22,28,29,30,31). Негативен резултат в цитологичната проба не отхвърля работната диагноза.

Перкутанната иглена плеврална биопсия без контрол от образен метод (т.е. „сляпа“, с биопсични игли на Abrams или Core) е със сензитивност за малигнени плеврални заболявания от 48 до 56% (32,33,34) и от 21 до 43% за верификация на малигнен мезотелиом (31,35,36). Естествено е тази методика на „сляпа“ биопсия да е с ниска ефективност при огнищно болестно ангажиране на плеврата (24). Приложението на УЗИ или КТ покачва сензитивността ѝ до 77 - 87% при 100% специфичност (37). В проучване на Adams RF образно – контролирана (чрез рентген или КТ) ТТАБ на плеврата

установява сензитивност от 78% при малигнени заболявания и само около 50% при малигнен мезотелиом на плеврата (38). Единични проучвания за приложение на КТ и УЗ контрол при извършване на ТТРБ на плеврата съобщават за чувствителност на методиката при приложение на УЗ в порядъка на около 77 – 88% при ЕК – ТТРБ (при специфичност 88%), дори до 93% в малко проучване с 14 пациента. **Описаната честота на усложнения (частичен пневмоторакс, неголям хематом на гръдна стена) е около 3% (38,39,40,41,42,43).**

След 1990г. VATS се превръща в предпочитан диагностичен метод при заболявания на плеврата, налагащи морфологична верификация и негативни резултати от цитологичното изследване на плевралния пунктат и „сляпата“ плеврална биопсия (24). В много от съвременните ръководства VATS се препоръчва като основна техника за диагностично уточняване на плеврални изливи с неясен произход. VATS се характеризира с високата сензитивност на метода от 91 - 98% при малигнена етиология на излива и възможността при нужда манипулацията да се съчетае с терапевтична плевродеза. За диагностициране на мезотелиом на плеврата чувствителността е около 95 - 98% при 100% специфичност. Като предимства на VATS се изтъкват възможността за директно визуално наблюдение от страна на хирурга на таргетната патология, взимането на биопсичен материал, оценка на резектабилността на процеса и съчетаване на диагностичната интервенция при необходимост с терапевтична плевродеза или с извършване на декортикация (44,45). Основни недостатъци на методиката са приложението на обща анестезия с оглед осъществяването ѝ и лимитираността за използване на същата при болни в увредено общо състояние. Също така **около 19% от пациентите с малигнен мезотелиом развиват имплантационни метастази на местата на извършените иглени торакоцентези, поставяне на торакопотрове, плеврални дренажи и хирургически инцизии (38).** При такива манипулации и диагностициран малигнен мезотелиом, пациентите по правило се насочват за локална рентгенова терапия на тези области, поради което възниква необходимостта от ограничаване на изпълнението им и евентуалната им замяна с интервенции, носещи по – малък риск за възникване на имплантационни дисеминации (24).

2.3. Въведение в торакалната ехография и основни принципи

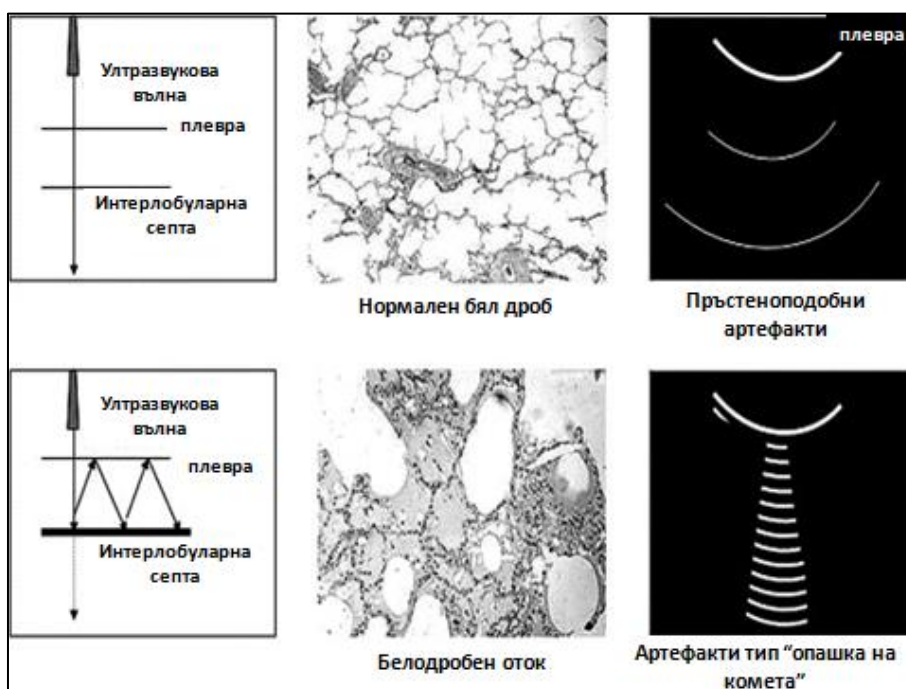
УЗИ на торакални структури се извършва основно чрез трансторакален достъп, като съществуват разработени трансдюзери и за ендоскопски достъп – ендобронхиален (EBUS) и трансезофагеален (EUS). Трансторакално **УЗИ на гръден кош се извършва посредством конвексни (с честота 3.0 - 5.0MHz), секторни (2.0 - 3.5MHz) и/или линейарни трансдюзери (5.0 до 12.0MHz), с Color (CD), Angio (AD) и pulse-wave (PW) Doppler**

възможности (1)(**фиг. 1**). Посоката на разпространение на вълните спрямо равнината на кристалите е вертикална за линейните сектори и радиална за конвексните и секторните (46). Ендобронхиалните трансдюсери са с много по-висока работна честота, респективно по - малка дължина на вълната и се прилагат за визуализиране на ендо - и перибронхиални лезии (1,47).

Трансдюсер	MHz	Изглед	Приложение
Секторен	2.0 – 3.5 MHz		Сърце Плеврални лезии Бели дробове – периферни лезии
Конвексен	3.0 – 5.0 MHz		Абдомен Плеврални лезии Бели дробове – периферни лезии
Линеарен	5.0 – 12.0 MHz		Малки частици Съдове Гръдна стена Лимфни възли Плеврални лезии
EBUS •радиален •конвексен	20.0 MHz		Ендобронхиално – за перибронхиални лезии и лимфни възли

Фигура 1. Видове трансдюсери и приложението им в торакалната ехография (модифицирано по 1,46,47).

При среща с тъканите на човешкото тяло УЗ вълни претърпяват: **отразяване** (рефлектиране - връщане под форма на ехо в огледален вид); **пречупване** (рефракция-промяна на посоката на вълната поради промяна в скоростта при преминаване от една среда в друга); **разсейване** (разпространение във всички посоки след среща с малки структури); и **поглъщане** (като загубената енергия се превръща в топлина) (46,48,49). При интерфериране със структури, които са силни рефлектори, същите отразяват многократно УЗ вълни и отразените еха се приемат обратно от трансдюсера във вид на т.нар. **реверберационни артефакти (49)(фиг. 2)**. При контакт с непроницаеми за УЗ вълни прегради (напр. кости) се получават **акустични сенки** – ехо - свободни зони, ориентирани винаги по посоката на разпространение на вълните (46). **Феномен на акустично усилване** се визуализира като хиперехогенна зона зад структура, обикновено течно - еквивалентна, която свободно провежда УЗ вълни и слабо интерферира с тях (1,46).



Фигура 2. Реверберационни артефакти при: нормален бял дроб – успоредни на плеврата А - линии; при белодробен оток – вертикални В - линии тип „опашка на комета“ (50).

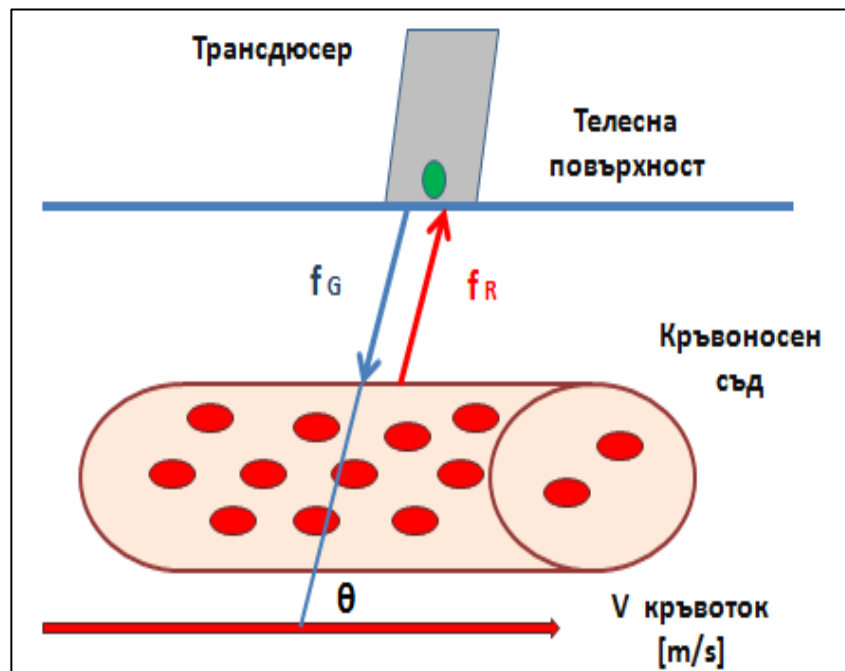
Образът при УЗИ се изобразява в сивата скала. Най - силните еха се изобразяват с бял цвят, докато отсъствието на еха (анехогенността) се представя с черен цвят. Модел за анехогенен обект (с черен на цвят) са течните лезии, в торакалната ехография: плевралният излив, кистозните образувания, венозните и артериални съдове. Като изоехогенни се определят обекти с еха, еднакви по интензитет с тези на тъканите на паренхимните органи, напр. черен дроб, слезка. Като хиперехогенни се дефинират структури (напр. париетална и висцерална плеври) с еха с по-силен интензитет (по-бели) от тези на референтни структури. Хипоехогенни са обектите с еха, по-слаби (по-тъмни) от тези на еталонните тъкани.

При отражение на ултразвуковите вълни от движещ се обект (напр. кръв в кръвоносен съд) се наблюдава промяна в честотата на отразения сигнал. Този физичен феномен се нарича **ефект на Доплер** и може да се използва за определяне на скоростта на кръвния ток и направлението на потока (51). Разликата между честотата на генерирания (f_G) и честотата на приемания (f_R) УЗ се нарича **изместване на Доплер (Doppler shift - f_D)** (фиг. 3).

$$f_D = f_G - f_R = 2 \cdot f_G \cdot V/C \cdot \cos\theta$$

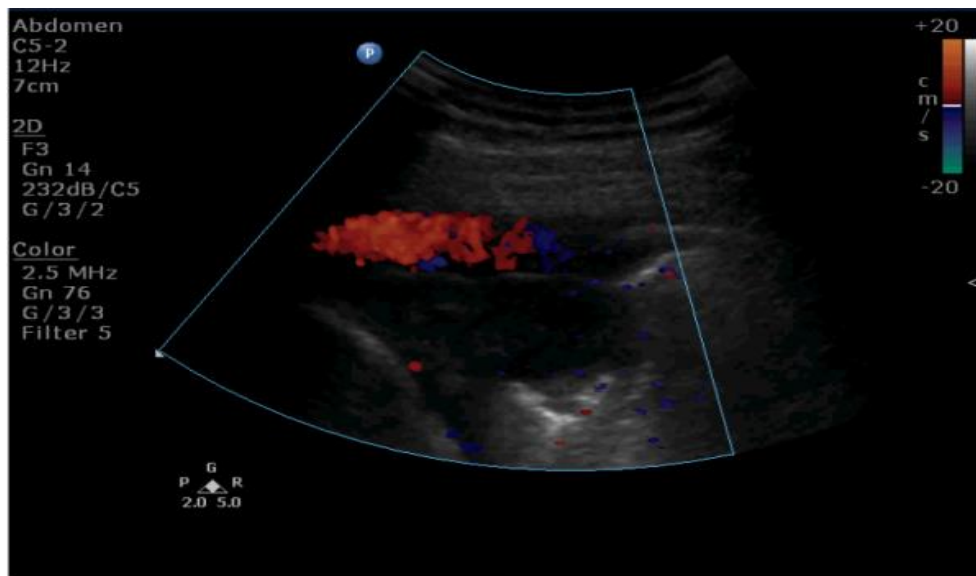
където V е скоростта на движещия се отражател (кръв); C е скоростта на УЗ вълни; θ е ъгълът между направлението на падащия УЗ лъч и направлението на отражателя

(кръвотока). Доплеровото изместване (f_D) е пропорционално на скоростта на кръвотока. За коректното определяне на скоростта на кръвотока е необходимо $\theta < 60^\circ$.



Фигура 3. Ултразвуково изследване и Doppler ефект. (Т - трансдюсер; f_G - честотата на генерирания УЗ и f_R - честотата на приемания; θ е ъгълът между направлението на падащия УЗ лъч и направлението на отражателя - кръвотока).

При цветно Доплер УЗИ (**color Doppler - CD**) се получава цветна карта на кръвотока в съдовете, отразяваща посоките и скоростите му, която се наслажда в реално време върху черно - белия В - mode образ. В зависимост от посоката на кръвотока в съда към или от трансдюсера, той цветово се кодира в червен или син цвят. CD - УЗИ освен за съдова диагностика се използва и за диагностициране на малки несепарирани плеврални изливи. При тях респираторните движения на диафрагма и гръдна стена и/или пулсациите на сърцето индуцират раздвижване на течността на излива с определена скорост, което цветово се регистрира като „**fluid color sign**” (фиг. 4)(52). CD методът е изключително полезен при УЗ контрол на интервенционални манипулации (пункции, дренажи, биопсии) в близост до съдови структури (53). Мощностният Доплер тип УЗИ (Power Doppler или Angio Doppler - AD) може да регистрира кръвоток с по-ниска скорост в сравнение с color Doppler метода. AD - УЗИ представя едноцветна картина на кръвотока, като нюансите в цвета се обуславят от обема на движещата се кръв, а не от направлението или скоростта ѝ и респективно не се влияе от ъгъла на сканиране. Съответно AD е подходящ за откриване на кръвоток в дадена лезия, докато с CD може да се определи типът кръвоснабдяване, което да е решаващо при избора на прецизна локализация на дадена интервенционална манипулация.



Фигура 4. Дуплекс УЗИ: **Color Doppler** визуализация на малък плеврален излив (fluid color sign) около паренхимна консолидация (23).

УЗИ на торакални лезии среща трудности поради специфичните свойства на УЗ вълни да се отразяват от въздух - съдържащия белодробен паренхим и костните структури (ребра, скапули, гръбначен стълб). Доброто познаване на нормалните артефакти в торакалната ехография, използването на целия набор техники и достъпи за изследване на пациента намалява значително риска от грешни интерпретации.

Компютър томографското (КТ) и магнитно резонансното (ЯМР) изследвания на гръден кош обичайно се извършват в легнало по гръб положение на пациента. За разлика от тях при УЗИ на торакс няма стандартизиран алгоритъм за получаване на образи от таргетните обекти, съществуват няколко разработени протоколи за изследване в условия на спешност, но не и единен протокол за изследване в планови условия. По тази причина репродуцируемостта на образите и резултатите от УЗИ не е така висока както при КТ и МР. Постигането на оптимални ехографски образи и резултати е компонентен процес, зависи от избора на подходящи: ехографски достъп (прозорец), вид трансдюсер с оптимална работна честота, настройки на ехографската апаратурата, прецизирана употреба на CD/AD, PW Doppler, евентуално и на контраст - усилено УЗИ (CEUS), опит и квалификация на оператора, избор на подходяща за изследването позиция на пациента, конкретната му анатомия и т.н.

УЗИ на торакс се извършва посредством стандартно ехографско оборудване - стационарни или портативни ехографски апарати. Изследването на гръдна стена, аксиларни и надключични области се извършва обичайно с линейрен трансдюсер с честота 5-12 MHz, който по - добре и в детайли визуализира повърхностни структури. При ехографското изследване на плевра, бял дроб и медиастиnum се препоръчва използване на секторни и конвексни трансдюсери с честота от 3.5 до 5 MHz, но линейрният трансдюсер

също намира приложение при визуализиране на плевра, особено когато трябва да бъде измерена нейната дебелина или да се търси наличие на пневмоторакс. При тесен УЗ прозорец (тясна зона на контакт на образуването към гръдна стена или при тесни междуребрива) се предпочита секторен трансдюсер (2.5 - 3.5 - 5 MHz). При систематичен оглед и ангулация на трансдюсера успешно може да се визуализира почти цялата плевра и евентуално наличните периферните пулмонални консолидации или лезии. Винаги се изследват зоните на торакса симетрично. Оглеждат се последователно гръдна стена, периферни лимфни възли, плеврална кухина, бял дроб, медиастинум, след което се преминава към подробен оглед на обекта на интерес. Като отчита локализацията на таргетния обект от изходните образни методи (рентгенография, КТ и др.), опитът на изследващия определя как ще разположи пациента, какъв достъп ще използва, как ще ориентира и придвижва трансдюсера. Основните акустични прозорци за ултразвуково изследване на торакс са представени на **(фиг. 5)**. Пациентите се изследват в седнало или легнало положение, с ротация на тялото в зависимост от локализацията на обекта на интерес. Интраторакалните органи, лезии и плевралната течност се изместват при промяна на позицията на тялото и при дихателните екскурзии. Седящата позиция се предпочита при локализиране на малки плеврални изливи. При пациент в интензивна клиника и принудително легнало положение, плевралният излив следва да се търси каудално, като трансдюсерът да се постави максимално близо до повърхността на леглото. При необходимост за подобряване на образа пациентите могат да се ротират и заемат косо легнало положение. Вдигането на ръцете и кръстосването им зад главата разширява максимално междуребривите пространства. В седнало положение на изследвания визуализацията на зоните под скапулите се подобрява, когато пациентът постави съответната ръка на контралатералното рамо. Преди извършването на интервенционална манипулация пункция, дренаж, биопсия задължително е прецизното топографско анатомично позициониране на таргетния обект спрямо критични околни структури (магистрални съдове, перикард, сърце, диафрагма, черен дроб, **слезка, стомах**).

Торакалната ехография съчетава в себе си множество предимства и недостатъци. Оборудването, необходимо за извършване на УЗИ, все още не е достатъчно широко достъпно, само по себе си изисква инвестиция както в техниката, така и в квалификацията опериращия с нея персонал при ниска себестойност на самото изследване. Торакалната ехография е подходяща за бърза оценка на състоянието на болния в условия на спешност и нетранспортабилност, остра дихателна недостатъчност и/или хемодинамична нестабилност. Изследването може да бъде повторено многократно с възможност за серийно проследяване, без рентгеново натоварване за пациента, оператора и обслужващия персонал. То е своеобразен мултидисциплинарен диагностичен подход, тъй като може да бъде извършвано от лекари с различна квалификация и тясна специалност, но съответно носи и риска от субективност – силно зависи от уменията и квалификацията на оператора, както и от конкретните анатомични параметри на пациента и възможността за разпознаване на различните артефакти. Основното предимство, което ще бъде разгледано в детайли в настоящия труд, е

възможността за приложение на методиката за контрол в реално време на минимално-инвазивни трансторакални манипулации.

Техники при трансторакално УЗ-изследване:

- **Позиция на пациента:**
 - ✓ **седаща/легнала**
- **Акустични прозорци:**
 1. Супраклавикуларен
 2. Югуларен
 3. Парастернален
 4. Интеркостален
 - ✓ **преден**
 - ✓ **дорзален**
 - ✓ **латерален**
 5. Субкостален
 6. Заден паравертебрален



The image is a chest X-ray showing the thoracic cavity. Six numbered points are marked on the image to indicate acoustic windows for ultrasound: 1. Supraclavicular window (top left), 2. Jugular window (top center), 3. Parasternal window (left side, upper), 4. Intercostal window (right side, upper), 5. Subcostal window (bottom center), and 6. Posterior paravertebral window (right side, lower).

Фигура 5. Акустични прозорци при трансторакално УЗИ (по 1,3).

2.4. Ултразвуково изследване при заболявания на плеврата

Динамичното развитие на торакалната ехография в последните десетилетия поставя този образен метод на едно от първите места при изследване на пациенти с плеврални заболявания. УЗИ на плеврата може да помогне на клинициста както в спешни ситуации, така и при сложни диференциално - диагностични казуси - доставя специфична допълнителна диагностична информация, често пъти недостъпна с другите образни изследвания (рентгенография, КТ, ЯМР). Недостатък на техниката е фактът, че е оператор-зависима – влияе се от опита на лекаря, боравещ с нея, както и технологично и анатомично зависима – може да визуализира около 70% от плевралната повърхност в отсъствие на големи плеврални изливи (5,54). За всички плеврални лезии с неопластична и възпалителна генеза критично важно за прогнозата и за провеждането на адекватно лечение е поставянето на своевременна и точна морфологична диагноза, като огромна роля в този процес имат торакалното УЗИ и ехографски - контролираните (ЕК) интервенции (55).

УЗИ при плеврални заболявания е ориентирано основно към откриване на плеврални изливи, пневмоторакс и солидни плеврални лезии, такива които произхождат първично от висцералната и париеталната плеври или ги ангажират вторично. Обикновено за достъп се използват интеркосталните или субкосталните акустични прозорци, по - рядко супраклавикуларните (5). Изследването обичайно се извършва със секторен трансдюсер (честота 3.0 - 5.0 MHz), осигуряващ по - широко поле на сканиране и по - голяма дълбочина на проникване, позволяващ по - лесно откриване на интраторакални абнормалности. При тънка гръдна стена и проксимално локализирана таргетна лезия (париетална/висцерална плевра), за по - детайлна визуализация може да се използва линеарен трансдюсер (**честота 5.0 - 12.0 MHz**). При тесен акустичен прозорец и лезии в по-голяма дълбочина по-добър образ дава секторният трансдюсер (с работна честота 2.0 - 3.0 MHz)(1). Съществуват и т. нар. мултифреквентни микроконвексни трансдюсери (**широк диапазон на честоти 3.5 - 8.0 MHz**), които са с **относително малко чело и могат да се използват съответно при малък акустичен прозорец. Подходящи са за оглед както на проксимални (плеврални), така и на локализирани в дълбочина структури (46).**

При оглед на гръдната стена се най-повърхностно се визуализират хипоехогенните тъкани на подкожието и мускулите, последвани от изображенията на ребрата. **При сагитален срез** нормалният сонографски образ е тип „**крила на прилеп**” (т.нар. белег „**bat view**“) и се обуславя от наличието на **зони на акустична сянка** зад ребрата, като между тях се изобразяват плевралните листове, приплъзващи се един спрямо друг при респираторните движения, с подлежащия белодробен паренхим (1,3). Нормалните плеврални листове са с дебелина от около 0.2 - 0.4mm и се визуализират като тънки светли (ехогенни) линии, интерпонирани между гръдната стена и белия дроб (**фиг. 6 А,Б**)(3,46). Висцералната плевра се визуализира по-добре като тънка хиперехогенна проблясваща линия, която нормално е включена в линията на тотално отражение на УЗ вълни от аерирания бял дроб и е подвижна при респирация спрямо неподвижната париетална плевра – наблюдава се т.нар. „**sliding sign**” или „**белег на приплъзването**” (3,46) (**фиг. 6 Б**) . По-доброто ѝ изображение се дължи на анатомичното ѝ разположение на границата между 2 среди с различна акустична плътност – течната среда на плевралната кухина и въздушната среда на белия дроб (3). Малки неравности по висцералната плевра водят до реверберации, наречени „**comet tail artifacts**” – артефакти тип „**опашка на комета**”. Подобни реверберационни явления се установят и при заболявания, ангажиращи белодробния интерстициум или при застой (**т.н. интерстициален синдром**), като са резултат от повишено количество течност/ фибрин или съединителна тъкан в интерлобуларните септи (5,56).

Аерираният бял дроб е мощен рефлектор на УЗ вълни и създава типични акустични реверберационни артефакти – А, В, Z – линии (46). Те се визуализират като повтарящи се ярки еха, паралелни на повърхността на плеврата и на еднакво разстояние едно от друго - линии А. При здрави хора в базалните сегменти на белите дробове се

визуализират единични линии В - “Lung rockets” до 1 - 2 в едно междуреброе, които са вертикално ориентирани хиперехогенни артефакти, подобни на „опашки на комета”, започват от висцералната плевра и достигат до края на екрана. Важна особеност е, че припокриват линиите А. Линиите В са резултат от на усилване на границата на две фази с различни акустични свойства: въздух и течност в интерстициума. Визуализирането им, както и установяването на белега на приплъзването, напълно изключва наличието на пневмоторакс (1). Нормално се изобразяват до 3 В – линии в междуреброе, които съответстват на интерлобуларните септи. Ехографското изобразяване на 3 и повече на брой В - линии в няколко междуреброя е патологична находка, среща се при т.нар. **интерстициален синдром**, резултат от увеличено количество течност (застой, оток, лимфостаза), фибрин или съединителна тъкан (фиброза) в белодробният интерстициум (интерлобуларните септи)(57). Z – линиите са артефакти - част от нормалния образ, с начало от плеврата. Те се изчерпват след няколко сантиметра, като не припокриват А - линиите. **Структури, локализирани в дълбочина под нормално аериран белодробен паренхим, не могат да се визуализират ехографски. Своеобразни ултразвукови „прозорци” могат да се образуват в зоните на консолидация на белодробен паренхим и/или при наличие на плеврален излив между изследваната лезия и гръдната стена, които да позволят проникване на ултразвуковите вълни в дълбочина и визуализация на лезии в белодробния паренхим (1).**



Фигура 6. Нормален образ, т.н. “bat view”. **А.** Режим B-mode, сагитален срез: акустични сенки от ребрата; **Б.** Интеркостален срез: визуализация на париетална и висцерална плевра (хиперехогенна линия, приплъзване) и на подлежащ нормален белодробен паренхим с хоризонтални реверберации (А-линии) (модифицирано по 50).

Плевралната кухина във физиологични условия съдържа минимално количество течност – 0.26 ml/kg телесно тегло, с дебелина на слоя между плевралните листове около 10 µm (7). Париеталната плевра се изобразява като фина слабо ехогенна линия, плътно прилепнала към външната ендоторакалната фасция и гръдната стена. Висцералната плевра е граница между две среди с различна плътност и акустичен импеданс (течна и въздушна), поради което силно рефлектира УЗ вълни и е много по-добре ехографски видима от париетална плевра (3,46). При сканиране в режим М - mode се визуализира т.н. белег на „морския бряг” – „seashore sign” (5)(фиг. 7А). Наличието му е резултат от съхраненото респираторно приплъзване между двете плеври, което на практика изключва пневмоторакс.

Важен елемент на УЗИ е отдиференцирането на позицията на **диафрагмата**, представяща се като дъговидна ехогенна линия, контурираща вдясно черния дроб, вляво - слезката, от ехогенния (въздухоносен) белодробен паренхим. Необходимо е да се отчете наличната респираторната подвижност и инспираторно задебеляване на диафрагмата. Затруднения има при пациенти с екстремно затлъстяване, силно развита мускулатура, изразен едем меките тъкани, които влошават качеството на ехографския образ и затрудняват оператора да получи адекватна, детайлна визуализация на плеврата и плевралната кухина (46). Наличието на подкожен емфизем прави невъзможно УЗ изследване на локализираните в дълбочина обекти.

Какво можем да видим при ултразвуковото изследване на плеврата?

УЗИ на плеврата е изключително чувствителен образно - диагностичен метод – може да визуализира плеврални задебелявания над 2 - 3 мм и минимални количества плеврални изливи, превъзхождайки стандартните рентгенологични методи (5,46). На **табл. 1** са представени основните патологични единици, в диагностиката на които УЗИ намира приложение.

Таблица 1. Плеврални лезии, достъпни за УЗИ (модифицирано по 3).

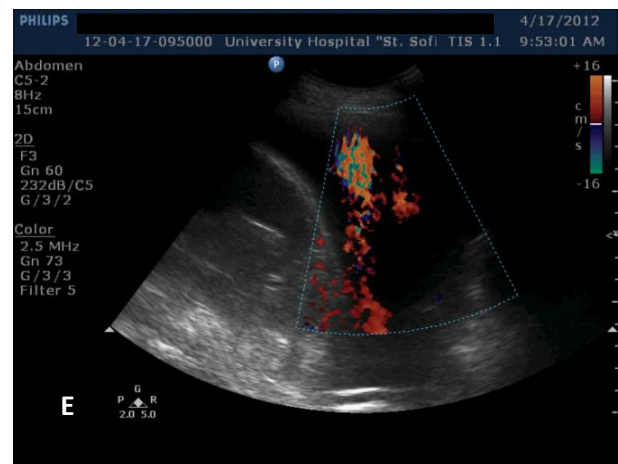
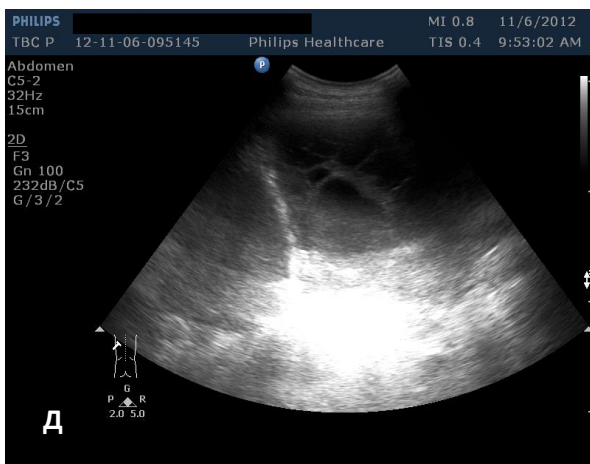
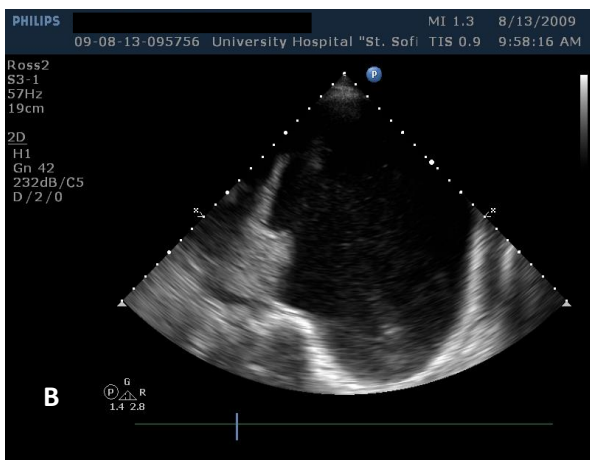
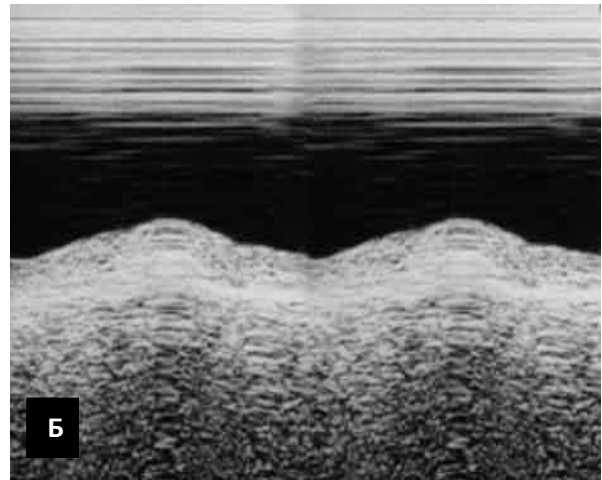
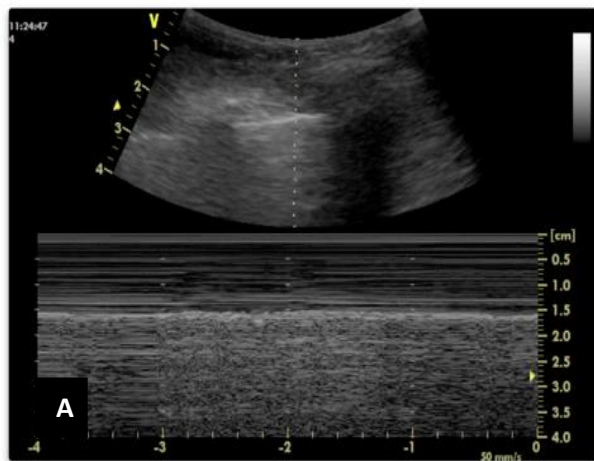
Дифузно плеврално задебеляване	Фокално плеврално задебеляване	Плеврални маси
Фиброторакс	Плеврит (активно възпаление)	Бенигнени плеврални тумори
Плеврит (активно възпаление)	Плеврални плаки (фиброза) >2мм	Плеврални метастази
Малигнени лезии		Плеврален мезотелиом
		Трансплеврален растеж на тумори

- **Ултразвуково изследване при плеврални изливи**

УЗИ дава много характерни ехографски образи, които спомагат да бъде идентифицирано наличието на патологично количество течност между двата плеврални листа. Диагностиката на големи плеврални изливи обикновено е сравнително лесна, но малки изливи, капсулирани изливи или случаи с плеврално задебеляване могат да създадат диагностични затруднения (5). Свободният плеврален излив се акумулира в най-декливните зони на гръдния кош, като позицията му може да се променя с промяната на позицията на пациента. От първостепенно значение е да бъдат огледани всички зони на гръдния кош, защото така могат да бъдат открити локализирани капсулирани изливи (напр. интерлоб или костална плевра), които не могат да следват движенията на тялото – т.нар. „инкапсулирани“ плеврални изливи. Затруднения се създават и при пациенти в легнало положение на апаратна вентилация, при които операторът започва изследването, поставяйки трансдюсера в задна аксиларна линия при максимално доближаване на тялото до ръба на леглото. Първо трябва да бъдат отдиференцирани анатомичните граници на плевралния излив – да се идентифицират гръдната стена, диафрагмата, субдиафрагмалните органи (черен дроб, слезка, бъбреци) и да се визуализира белият дроб (46).

Ехографските белези на плеврален излив са: (по 3,5,46)

- **Анехогенна**, често хомогенна зона, разделяща висцералната и париеталната плевра;
- Анехогенната зона е с променяща се форма при дишане. В режим M - mode респираторните движения на висцералната плевра, описващи вълнообразна крива, се визуализират като т.нар. **“белег на синусоидата” (фиг. 7Б);**
- При наличие на микро - или макро - преципитати в плевралния излив (хилозен, псевдохилозен, хеморагичен, емпием) УЗИ установява наличието им като плаващи ехогенни частици - **“симптом на планктона” (фиг. 7В);**
- При голям излив с компресивна ателектаза на подлежащия белодробен паренхим последната се визуализира при УЗИ като респираторно подвижен обект сред течността, т.нар. – симптоми на **„медузата“ или на „махачата ръка“ (“jelly - fish” или „waving hand” signs) (фиг. 7Г);**
- При наличие на много фибрин в плевралния излив той се представя при УЗИ като подвижни при дишане фибринови септи в плевралното пространство във вид на **“симптом на паяжината” (фиг. 7Д).** При наличие на голямо количество фибринови септи, оформящи картината на плеврален излив тип „пчелна пита“, при масивни фибринови отлагания по висцерална плевра, белият дроб е блокиран, т.е. плевралната кухина не променя формата си при дишане;

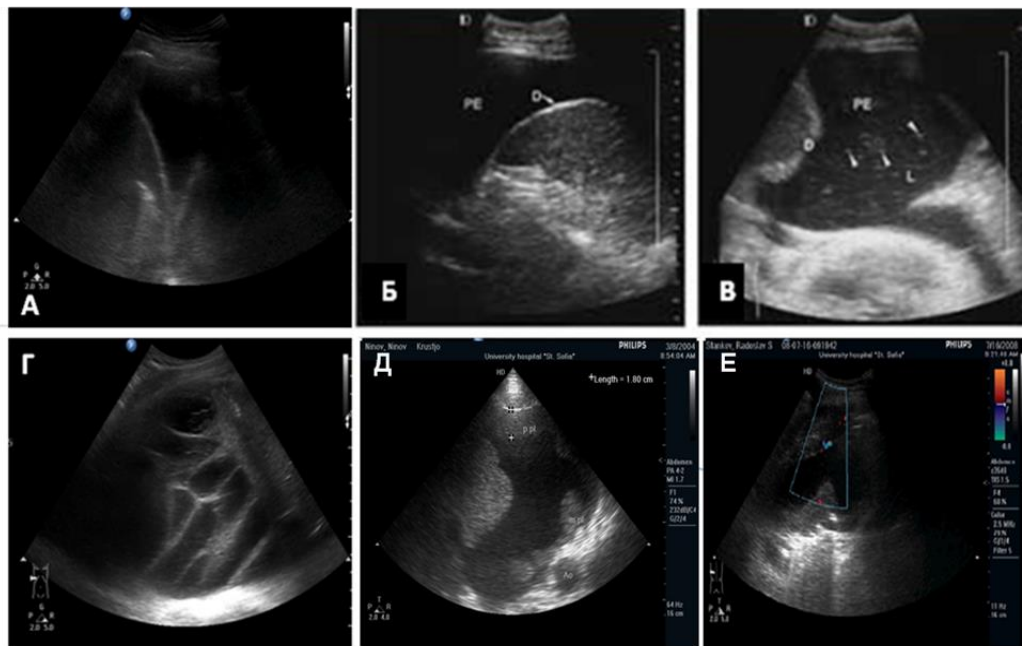


Фигура 7. Ехографски маркери в норма и при плеврален излив: **А** – „белег на морския бряг”, нормална ехографска находка; **Б** – „белег на синусоидата” (58); **В** – „симптом на планктона” и „белег на хематокрита” в гравитационно - зависимата част на излива; **Г** - „белег на махщата ръка”, компресионна ателектаза на белия дроб с фибринови повлекла (мостове); **Д** - „симптом на паяжината”; **Е** – анехогенната зона между двата плеврални листа с „fluid color sign” (23).

- „**Hematocrit sign**” – „**белег на хематокрита**”: обичайно видим при изливи с високо клетъчно съдържание, при които клетките се утаяват в гравитационно зависимите части на плевралната кухина (46);
- **“Fluid color” sign** (52): при цветен Doppler – УЗ сканиране (**фиг. 7Е**) се визуализира променливо оцветяване на зоната на плевралния излив, резултат от респираторно или от сърдечните пусации индуцирано движение на течността. Сензитивността на този белег за откриване на малки изливи е 89.2%, при специфичност 100% (59,60).

При наличие на малки инкапсулати в костална плевра или интерлоб и при силно фибринозен, сепариран излив, “fluid color” белег най-често не се установява. Нито един от изброените по-горе симптоми не трябва да се абсолютизира, а следва да се интерпретира комплексно с останалите.

Ехографската класификация на плевралните изливи се базира на тяхната ехогенност и на структурите, които включват. Основно се подразделят на 4 типа (**фиг. 8**): **анехогенен, комплексен несептиран, комплексен септиран и хомогенно ехогенен** (5). Ехогенността има клинично значение и може да ориентира за причината за излива (46).



Фигура 8. А и Б – анехогенен излив; В – комплексен несептиран излив с микропреципитати; Г – комплексен септиран излив; Д – метастатични лезии по плеврата; Е – малигнен плеврален мезотелиом (1,5,55).

Трансудатите се представят като анехогенни, несептирани свободни изливи. Ексудативните изливи съдържат протеини, фибрин, възпалителни клетки, кръвни клетки и могат да се изобразят като комплексни несептирани, ехогенни или комплексни септирани изливи. Възпалителните изливи често са с наличие на ехогенни септирания (фибрин), подвижни при дишане (5). Хетерогенно ехогенни изливи с включен детрит, преципитати, септи и други ехогенни структури най - често са в резултат на усложнен парапневмоничен излив или емпием (46). Хомогенно ехогенни изливи обичайно са предизвикани от хемоторакс, хилоторакс или емпием. Малигнените изливи често са съпътствани от плуващи ехогенни микропреципитати и метастатични нодули по плеврата с различна големина (5). **Ехографският образ обаче има ориентируващ характер, диференцирането между трансудат и ексудат се базира на констелацията от биохимични показатели (Light`s критерии).**

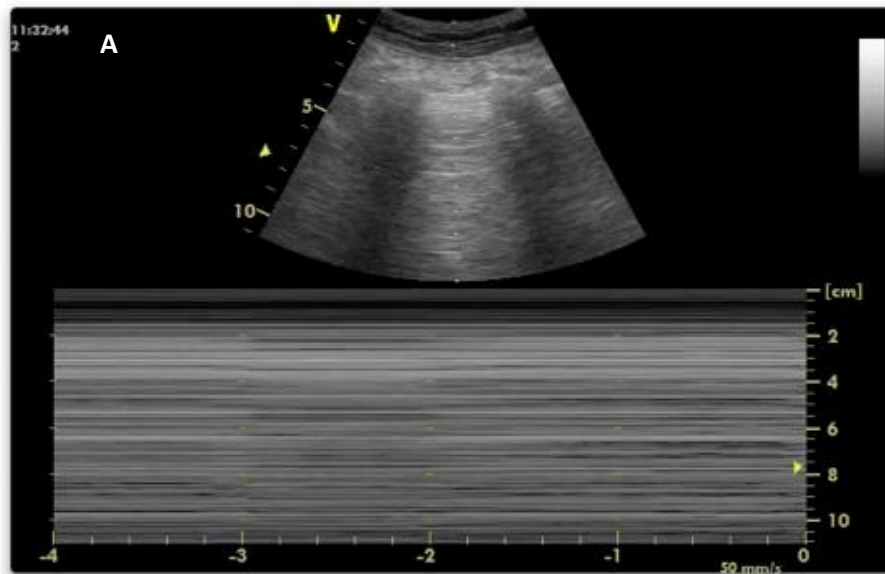
- **Ултразвуково изследване при пневмоторакс**

Пневмотораксът е заболяване, което може успешно да бъде диагностицирано с помощта на УЗИ при леглото на болния и то с доста по - голяма чувствителност от рентгенографията на торакс (3,5). Налични са относително специфични В - mode и М - mode белези за тази нозология:

- **Липса на респираторното „приплъзване“ на плеврите в зоната на пневмоторакс;**
- **Отсъствието на респираторен „sliding“ обуславя в М - mode режим на изследване наличие на феномен на „бар код“ или симптом на „стратосферата“ (фигура 9А);**
- **Отсъствие на В - линии (3,5);**
- **При частичен пневмоторакс се установява наличие на т.нар. “lung point” - респираторно подвижната точка, в която зоната на съхранено приплъзване между двете плеври преминава в зона на въздушно разслояване (фигура 9Б).**

Отсъствието на „приплъзването“ между париетална и висцерална плеври е важен, но не специфичен само за пневмоторакс белег. Установява се също при ателектаза, в зони около туморна инфилтрация на плеврата, екстензивна белодробна фиброза, масивни фибринови адхезии и/или плеврални сраствания. Поради тази причина диагнозата пневмоторакс следва да се базира не само на един, а на комплекс от няколко диагностични критерия, а описаният белег може да бъде използван като критерии за вторично ангажиране на плеврата от други процеси, в т.ч. злокачествени. При съмнение за пневмоторакс УЗИ задължително включва оглед на апикалните зони на торакса, двустранно, където въздухът се обичайно се събира поради гравитационните сили (3). В тази зона наличието на малък частичен пневмоторакс би могло да бъде пропуснато от

фасовата рентгенография, поради наслагването си с подлежащия белодробен паренхим. Техниката е много подходяща и за визуализация на резидуален пневмоторакс след дренаж (46).



Фигура 9. Пневмоторакс: А – „белег на стратосферата” (58);



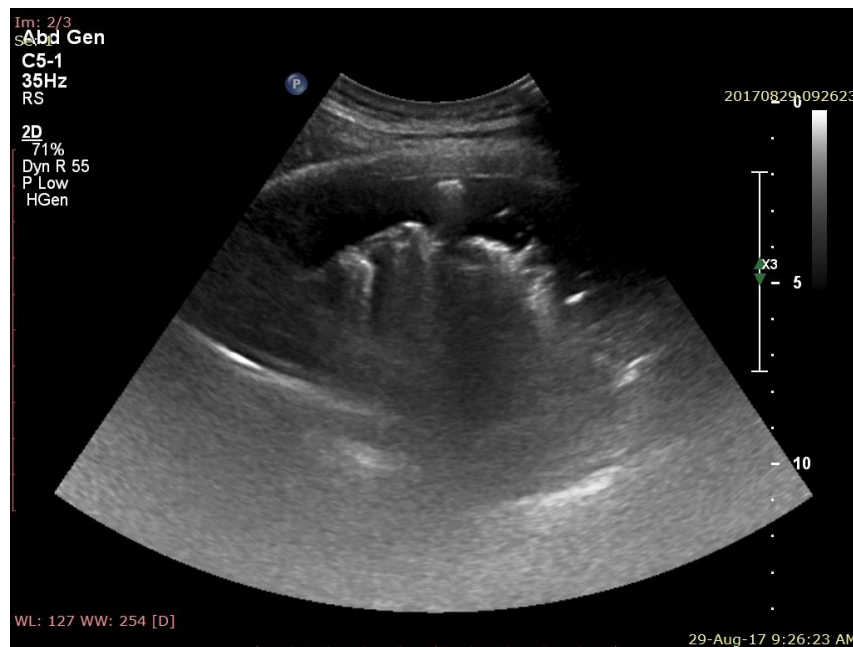
Фигура 9. Пневмоторакс: Б – “lung point” (23).

По - труден за разпознаване е хидропневмотораксът - там важна роля играе анамнезата за преживяна гръдна травма, скорошна торакоцентеза, инвазивни манипулации в плевралната кухина или пневмоторакс (5). Обикновено е налице е плеврален излив с плуващи хиперехогенни частици, кореспондиращи с въздушни мехурчета, или плеврален излив, съчетан с отсъстващо приплъзване на плеврите по

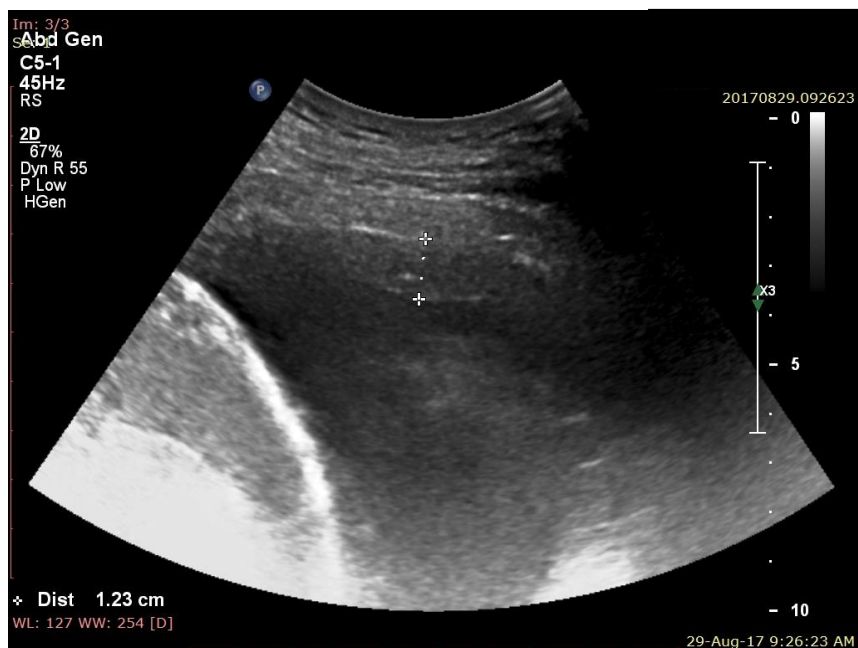
съседство, евентуално се установява белегът на „стратосферата“/„бар код“ в М - mode режим на изследване.

- **Ултразвуково изследване при задебеляване и тумори на плеврата**

Солидните плеврални лезии (**фиг. 10**) могат да бъдат резултат от развитие на бенигнени плеврални тумори, първични злокачествени плеврални тумори (напр. малигнен мезотелиом), плеврални метастази, както и да са причинени от трансплеврална инвазия от тумори на околни структури (гръдна стена, белодробен паренхим и др.)(3). Плевралните задебелявания могат да бъдат фокални или дифузни (**фиг. 11**). Дифузните се причинени от плеврална фиброза, инфилтрация, първични неопластични плеврални заболявания или метастатично ангажиране. Плевралните плаки са елипсовидни хипоехогенни лезии с дебелина над 2mm и обикновено са негативни при изследване с **fluid color sign**. Хиперехогенни депозити (калцификати) в плеврата обикновено са асоциирани с прекарана туберкулоза или емпием и дават акустични сенки. Наличен плеврит освен че води до задебеляване на плеврата и отлагане на фибрин по нея, променя гладкостта ѝ и води до неравности по плевралните листове, често съпътствани от малки изливи или субплеврални консолидации в паренхима на подлежащия бял дроб (5).



Фигура 10. Солидна плеврална лезия с нерезки граници към околния белодробен паренхим.

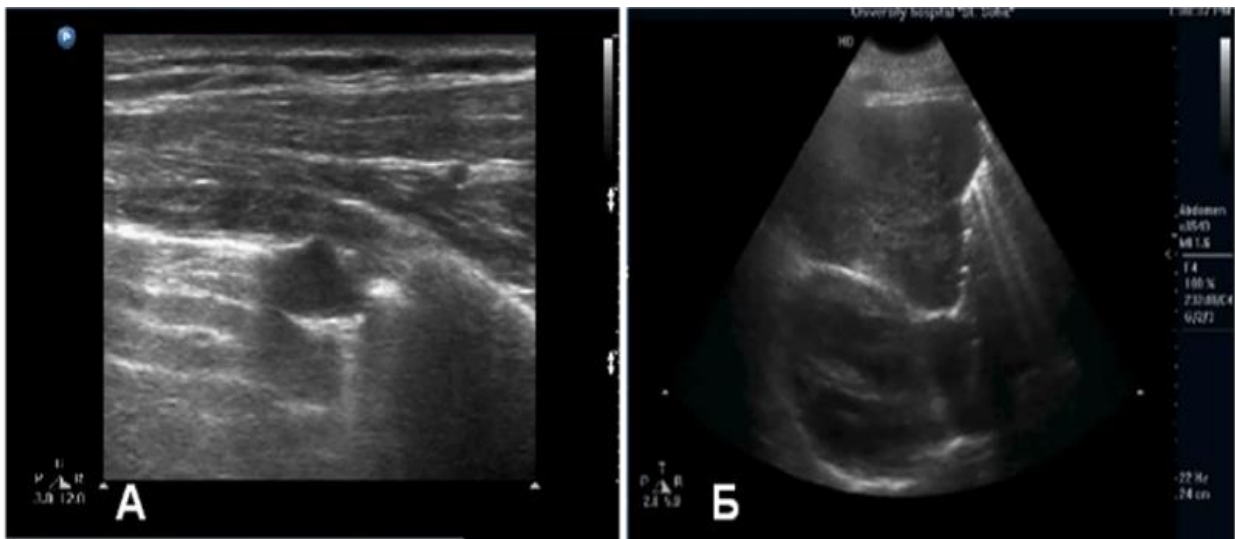


Фигура 11. Плеврално задебеляване.

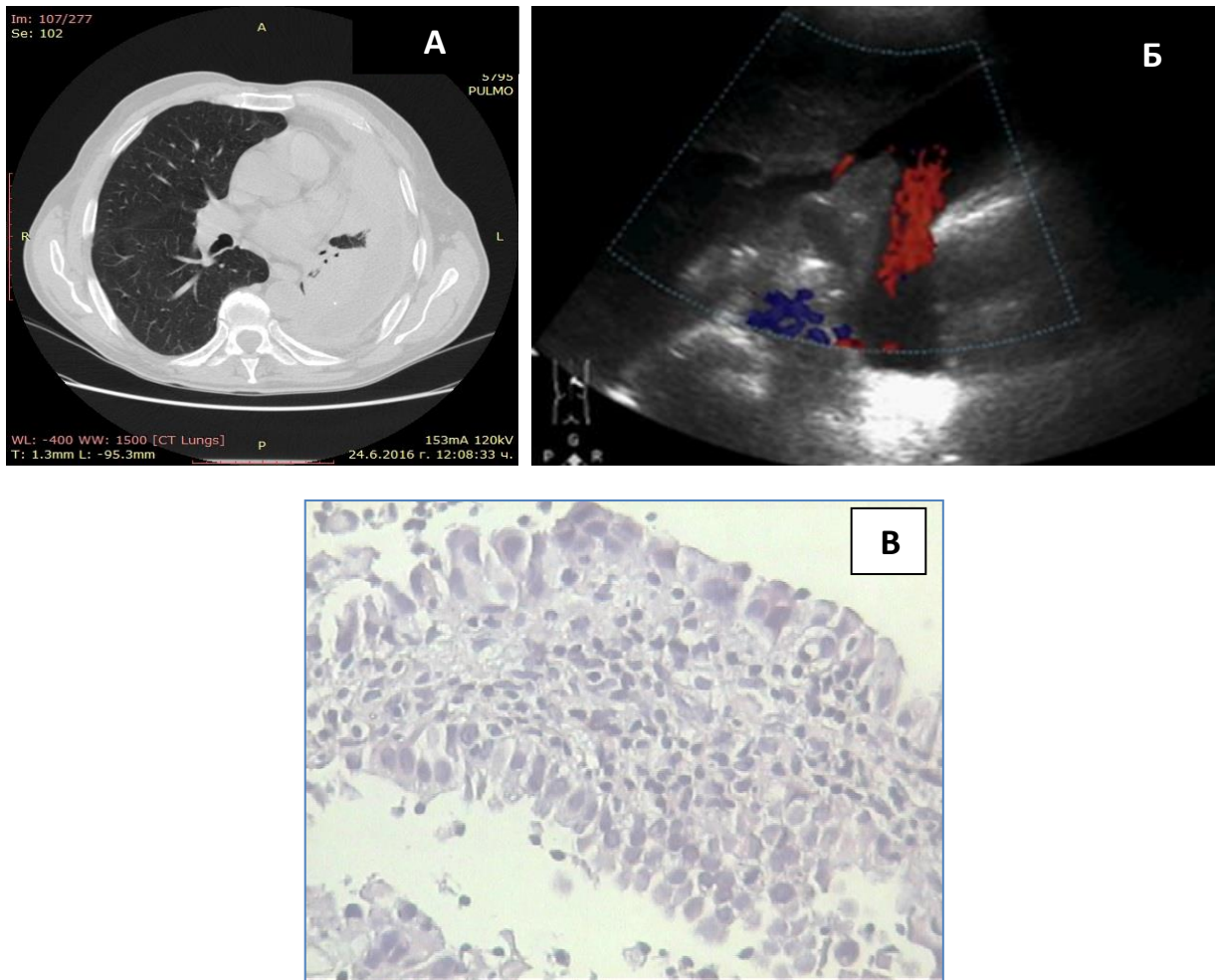
По данни на Chira, Reuss и Brant (5,59,61) плевралните тумори са бенигнени в около 5 % от случаите и малигнени в 95%. Доброкачествените плеврални тумори са редки - **около 5%**, като най – често това са солитарни фиброзни тумори, липоми, хондроми, невриноми. Те са овални, добре отграничени лезии, хипоехогенни, сключващи тъп ъгъл с гръдната стена, обикновено капсулирани с фина капсула (**фиг. 12А,Б**). Много важен белег е, че белият дроб е със запазена респираторна и пулсативна подвижност спрямо евнтуално бенигнената лезия. При CD сканиране бенигнените лезии са слабо васкуларизирани, като най - често се установява единичен хранещ съд. Мултифокалният и дисперсен (хаотичен) тип кръвоснабдяване е по - характерен за малигнените лезии. Големите бенигнени тумори могат да дислоцират околните структури (перикард, магистрални медиастинални съдове и др.), но не ги инфилтрират. Възможно е да се установи придружаващ малък плеврален излив, при налична респираторна подвижност на диафрагмата.

Злокачествените тумори на плеврата са значително по-чести - **около 95%**. Сред първичните малигнени плеврални тумори най - чест е малигненият мезотелиом (**фиг. 13А,Б,В**), при УЗИ обикновено представящ се като плеврално дифузно (86%) или фокално (25%) задебеляване над 7 – 10mm, рядко с калцификати (в около 20%). В 74% малигнените плеврални тумори се асоциират с наличен плеврален излив. Много често контурите на неопластичните плевралните лезии са неправилни, с неравни граници и белези на инфилтрация на прилежащите бял дроб, гръдна стена, перикард, медиастинални съдове, диафрагма. Находки от УЗИ, суспектни за инфилтрация са: нарушаване на гладкостта

плевралните листове, изчезване на белега на приплъзване, деосификация на ангажираните костни структури на гръдна стена, изчезване на пулсативната подвижност на перикард и/или прилежащи медиастинални съдове. Рядко (в до 20%) от случаите в зоната на туморна инфилтрация могат да се установят калцификати (5), най - често резултат от предходен прекаран възпалителен процес. Съмнителна за злокачествена при УЗ сканиране е всяка плеврална лезия с неправилни очертания, инвазираща бял дроб, гръдна стена, перикард, диафрагма, с липсваща респираторна или пулсативна подвижност спрямо изброените структури (3,5).



Фигура 12. А. УЗИ при пациент с добре отграничена лезия на париетална плевра с размери 15мм. Гладък контур и съхранена респираторна подвижност на висцерална плевра, без излив. С ЕК - ТТРБ е верифициран фибром. **Б.** Голяма туморна формация, свързана с париетална плевра, добре отграничена от перикард и диафрагма. С ЕК - ТТРБ е верифициран фибром (23).

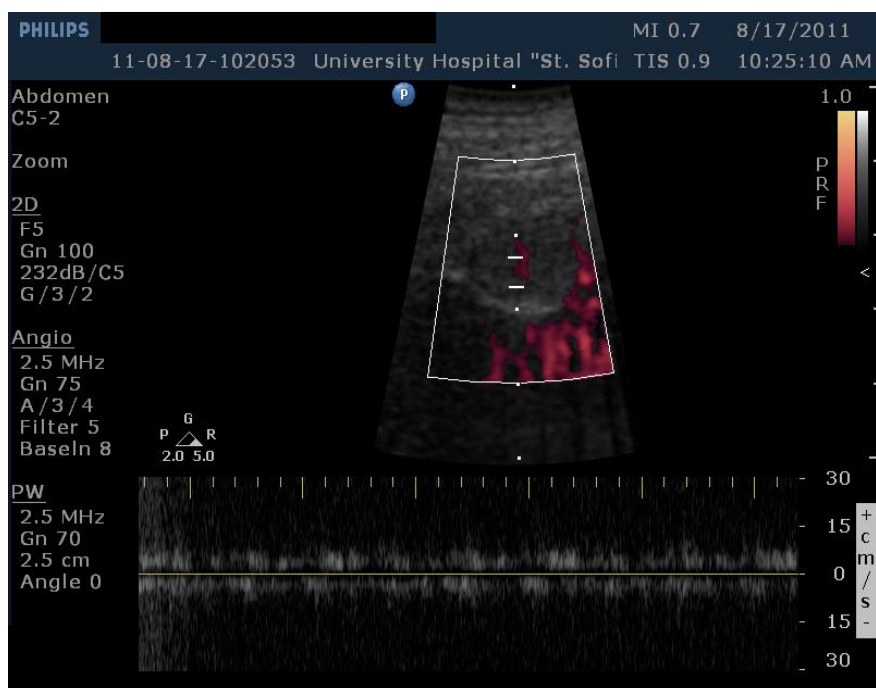


Фигура 13. Малигнен плеврален мезотелиом: **А.** КТ образ; **Б.** Ехографски образ; **В.** Хистология, ХЕ (снимката е предоставена от проф. д-р Я. Славова, дм) (23).

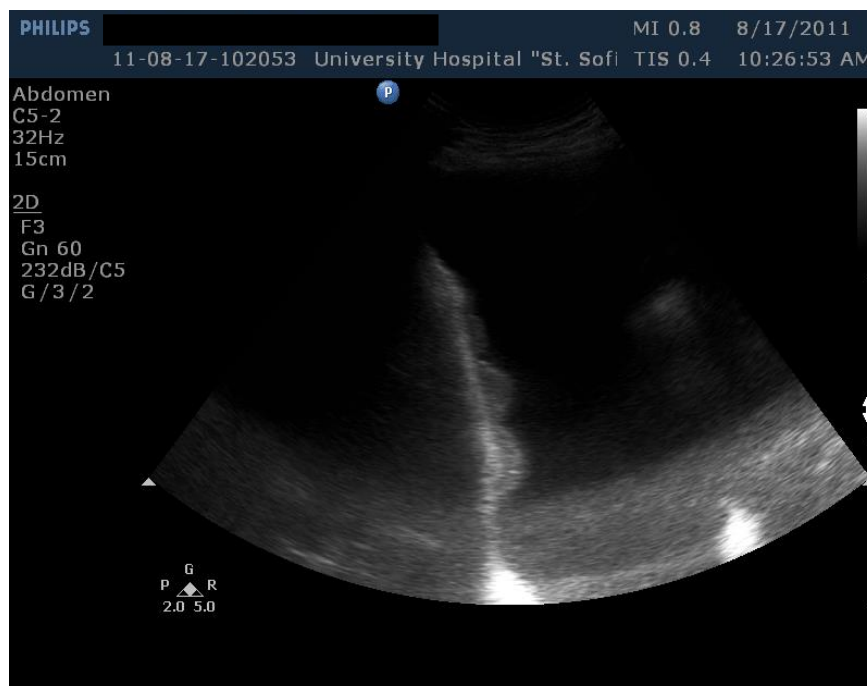
Плевралните метастази (фиг. 14А,Б,В) са най - честият вид на малигнено (вторично) ангажиране на плеврата. Най - често се срещат при карцином на бял дроб, гърда, малигнени лимфоми, гастро - интестинален тракт, бъбреци, яйчници. Метастазите се представят във вид на малки нодули (често с размер до 5mm, поради което съществува риск да бъдат пропуснати), хипо - /хиперехогенни, съпътствани от различни по големина плеврални изливи. При нарастване на размерите на метастатичните лезии структурата им става по - нехомогенна (поради поява на зони на разпад). По - големите метастатични лезии (> 10mm) обикновено се визуализират като солитарни или конfluиращи помежду си нодули по париеална, висцерална и/или диафрагмалната плевра. Ясно се отграничават от обкръжаващата ги по съседство плевра и плеврална течност (3,5). Откриването на множествени плеврални нодули в контекст на плеврален излив прави тези нодули силно подозрителни за метастази, а плевралния излив - за метастатичен. Чрез УЗИ може да се контролира вземането на биопсичен материал от лезиите за хистологичната верификация (46).



Фигура 14А. Солитарна нодуларна метастатична лезия по диафрагмалната плевра (23).



Фигура 14Б. Нодуларна метастатична лезия – увеличен образ с визуализация на кръвоток тип „ниска съдова резистентност”, индикация за неоангиогенеза (23).



Фигура 14В. Множествени ноуларни метастатични лезии върху диафрагмалната плевра (23).

Ехографски контрол на интервенционални манипулации в плевралното пространство

Изборът на трансдюсер варира според вида на таргетната лезия и дълбочината ѝ. За повърхностни лезии се предпочита линейрен, за по - големи и локализирани в дълбочина лезии – конвексен, а при тесен ехографски прозорец – секторен или микроконвексен трансдюсер. Огромно предимство на УЗ контрол е възможността манипулацията да бъде прецизно контролирана в реално време, включително при „трудни“ за достъп лезии. Постоянното ехографско наблюдение осигурява максимална сигурност и ефикасност на процедурата (3). Практическото отсъствие на ятрогенни компликации при ЕК - контролираните интервенционални манипулации, позволява извършването им извън специализирани операционни зали.

• Торакоцентеза

- Първата стъпка е ехографската визуализация диафрагмата и определяне на локализираната течност като плеврален излив (1).
- Необходимо е маркиране на безопасно място, ъгъл и дълбочина на плеврална пункция или дренаж в съответното междуреброе.
- Манипулацията трябва да се извърши веднага – на място (без отлагане).

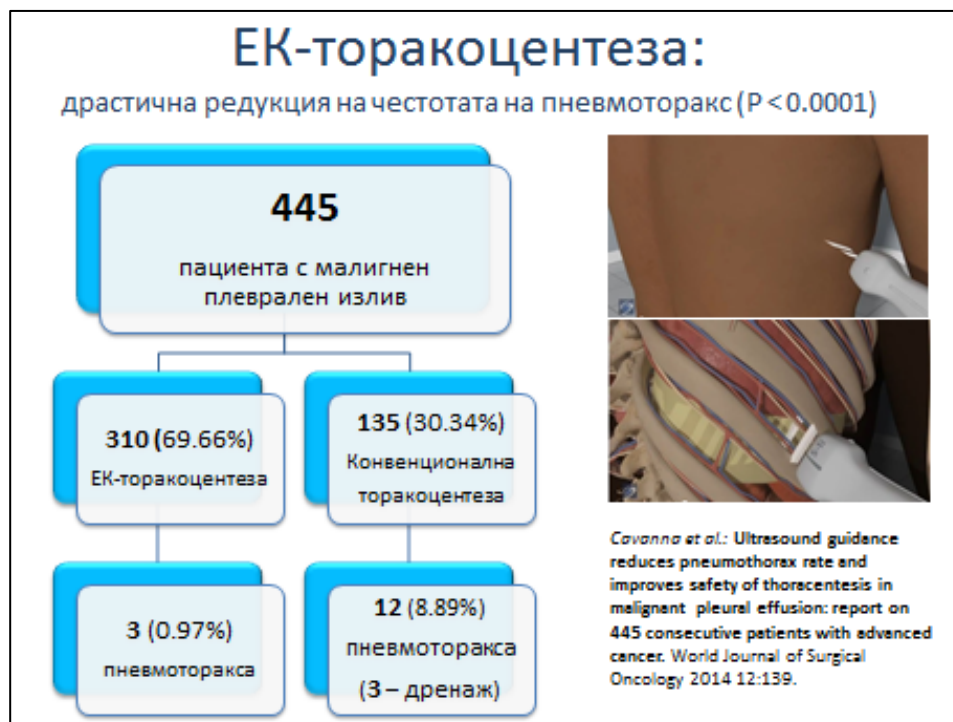
- При малки изливи или неуспешен предходен опит е уместен в реално време УЗ контрол на точната позиция на иглата за торакоцентеза и на металния водач при дренаж по Seldinger.
- След манипулацията (торакоцентеза/дренаж) е задължително провеждането на контролно образно изследване (УЗ или рентгенография) за изключване на ятрогенни усложнения.

Грешки винаги са възможни, а рискът за тях намалява с опита и квалификацията на оператора. Грешно определяне на дълбочината на пункцията може да настъпи при дебела гръдна стена, оточност, употреба на голямо количество локален анестетик, което увеличава обема на инфилтрираната тъкан и променя първоначално отчетените размери. Не трябва да се забравя, че промяна на положението на пациента след маркирането е най - честата причина за "грешно" обозначаване на мястото за плеврална пункция. Препоръчително е торакоцентезата да се извърши веднага след ехографска локализация на излива. Опитен оператор може да извърши безопасна диагностична пункция при над 10mm разслояване между париетална и висцерална плевра. Надценяването на обема на излива крие риск от нараняване на подлежащия белодробен паренхим (1). Обикновено се използва игла 22G за диагностична торакоцентеза, но ако изливът е твърде вискозен или фибринозен, след проверка на коректната позиция на иглата, при необходимост може да се използва игла 20 или 18G. По литературни данни инцидентите на пневмоторакс се движат между 0 - 3 % (3).

Проучване на италиански автори (62) демонстрира значителна редукция на честотата на пневмоторакс при ЕК торакоцентеза в сравнение с конвенционална. Докладвани са 445 случая с малигнени плеврални изливи, от тях 310 подложени на ЕК и 135 на конвенционална торакоцентеза (**фиг. 15**). Иглата за торакоцентеза (14G) е поставяна под ехографски контрол в реално време с възможност за визуализация в динамика и прецизиране на локализацията. Екипът достига до извода, че ЕК торакоцентеза драстично редуцира честотата на пневмоторакс ($p < 0.0001$) и постига значително по-големи средни обеми на евакуираната течност в сравнение с конвенционалната (1100ml срещу 750ml, $p = 0.447$).

Плевралната пункция с цитологично изследване на плеврална течност е със сензитивност от около 60% за метастатични изливи и едва 26% за цитологична диагноза на малигнен мезотелиом. В световната литература са съобщавани най - различни стойности на диагностична успеваемост от цитологичното изследване на плеврална течност в случаи, съмнителни за малигнитет. Торакоцентезата с цел добиване на материал от плевралната течност е обичайно първото и най - минимално инвазивно изследване, което се предприема. Докладваните данни са за чувствителност от порядъка на 50 - 60% (63,64), дори до 60 - 90% (65,66) в зависимост от степента на ангажиране на плеврата от метастатичния процес и типа на първичното злокачествено заболяване. Няма обаче диагностична яснота по въпроса какъв обем от плеврална течност трябва да бъде

обработен и дали това влияе върху диагностичната точност (67). Маркер за малигнитет е самото установяване на атипични клетки при цитологичното изследване, но дори и тогава може да се наложи пристъпване към други патоанатомични методи за потвърждаване на малигнения характер на клетките предвид възможността дегенеративно променени нормални клетки да изглеждат като атипични по време на светлинно - микроскопското изследване.



Фигура 15. Пневмоторакс при ехографски - контролирана и конвенционална торакоцентеза (62).

- **Поставяне на плеврален дренаж**

Дренажът на големи плеврални изливи може да се изпълни като аспирационната игла се замени с катетър, което намалява риска от травмиране на подлежащия бял дроб. Най - често се прилагат меки флексибилни катетри – 7F, като процедурата е безопасна, ефикасна и с нисък разход. УЗ контрол може да оптимизира позиционирането на дренажния катетър, вкл. в капсулирани „джобове“ от течност и да мониторира евакуацията на течността и остатъчното ѝ количество. При емпием и комплициран парапневмоничен излив успехът на манипулацията се влияе от ехографската характеристика - за анехогенни, комплексни несептирани и комплексни септирани изливи е съответно 92.3%, 81.5% и 62.5% (68). При лечение на персистиращи малигнени изливи се предпочитат използване на катетри с по - голям лумен > 30F, които позволяват инстилация

на склерозиращ агент – тетрациклин, доксициклин, блеомицин, стерилен талк. Правени са проучвания и с по - малки катетри (7 - 24F), поставяни под УЗ контрол, като не се установява сигнификантна разлика в отговора към лечението спрямо по - големите катетри. За сравнение малките са доста по - добре толерирани от пациентите и с много по - малко усложнения (69).

- **Трансторакална плеврална биопсия**

По литературни данни сензитивността на сляпата плеврална биопсия варира между 40 - 75% и зависи от степента на ангажиране на париеталната плевра от дадения процес, количеството и адекватността на взетите биопсии и опита на (9,30,70,71,72). Установено е, че плевралните метастази първоначално атакуват медиастиналната и диафрагмалната плевра, впоследствие се разпространяват апикално по косталната (73). При сравнително проучване на материали от плеврална цитология, перкутанна сляпа плеврална биопсия и медицинска торакоскопия при 208 пациента, чувствителността по отношение на диагностициране на малигненост е съответно 62%, 45% и 97% (74). Комбинирането на плеврално цитологично изследване с плеврална биопсия увеличава диагностичната точност до 72%, но това вече демонстрира етап на авансирало метастатично засягане на плеврата.

Образно контролираната (КТ или УЗ) трансторакалната биопсия на плеврални лезии се разделя на два основни 2 вида – **тънкоиглена аспирационна (ТТАБ)**, осигуряваща материал за цитология, и **режеща (ТТРБ)** – за хистология. Тънкоиглената аспирация (игли 20 - 22G) е с по - малка диагностична стойност в откриването на плеврални туморни заболявания, особено при първични неоплазии като мезотелиом (75). Режещ тип иглена биопсия (игли 14 - 18G) осигуряват по - голяма точност в диагностицирането на плеврални тумори и дифузни плеврални задебелявания (36,53,75). По отношение плеврален мезотелиом в проведени проучвания са докладвани чувствителност на метода 77 - 93% и специфичност съответно 88 - 100% (36). Присъствието на плеврален излив не е задължително условие за извършване на манипулацията, нито повлиява диагностичната ефективност (3,53,76). Описани са и разнообразие от усложнения – вазовагални реакции, хематом на гръдната стена, подкожен емфизем, инфекции, хемоторакс, въздушен емболизъм, лацерация на подлежащия бял дроб, нараняване на слезка, черен дроб и стомах. ЕК плеврална биопсия редуцира риска от усложнения на 0 - 5%, особено в присъствие на плеврален излив (36), като най - срещаното усложнение е пневмотораксът (между 0 - 9%) – най - често малък и самоограничаващ се (75).

Проучването на Diacon et al. (77), сравнява успеваемостта на ЕК - ТТАБ (игла 22G) и ЕК - ТТРБ (игла 14G), направени от пулмолог, при торакални лезии. Като задължителна необходимост за изпълнение на интервенционалните манипулации авторите изтъкват, че

УЗ контрол може да бъде приложен само при лезии с видим контакт с плеврата. Докладвани са данни при 155 пациента – с белодробни лезии, разпространяващи се към плеврата (n = 115, 74%), плеврално базирани лезии (n = 18, 12%), медиастинални лезии (n = 17, 11%) и лезии, ситуирани в гръдната стена (n = 5, 3%). Окончателна диагноза е постигната при 147 пациента (95%), като при 32 (21%) изобщо не е предприета ЕК - ТТРБ поради технически причини или тежко общо състояние на пациента и неприемлив клиничен риск от процедурата. И двете манипулации са извършени при общо 123 лезии, с диагностична точност както следва: за ЕК - ТТТАБ – 82%, ЕК - ТТРБ – 76% и комбинацията от двата метода – 89%. Не е отчетена статистически значима разлика в чувствителността по отношение на получаването на диагностични биопсични материали, постигната само с един от двата метода. ЕК - ТТТАБ е доста по - точна когато става въпрос за белодробен карцином (95 срещу 81%, p = 0.006), но ЕК - ТТРБ е много по - диагностична при неепителни тумори и бенигнени лезии (85 срещу 55%, p = 0.056). Авторите приемат, че ЕК - ТТТАБ е по - безопасна процедура, защото причинява по - малка тъканна увреда, като предлагат приложението ѝ при белодробни лезии, докато за лезии, произхождащи от гръдната стена, плеврата и медиастинума, особено нямащи непосредствен контакт с белодробна тъкан и неподвижни при респирация, считат ЕК - ТТРБ за достатъчно безопасна (77). Основно предимство, което се изтъква за ЕК - ТТРБ, е възможността за добиване на биопсичен материал, който цялостно показва хистологичната архитектура на изследваната тъкан и съответно е от огромно значение за класификация на даден тумор (78). От съвременна гледна точка ЕК - ТТТАБ има този огромен недостатък, че полученият материал подлежи на цитологично изследване, като броят атипични клетки може да бъде крайно недостатъчен за категорично определяне на типа на тумора, както от светлинно -микроскопско изследване, така и при имунохистохимично такова. Именно тогава на преден план излиза предимството на ЕК - ТТРБ с получаването на достатъчно материал вкл. за имунохистохимия. В описаното проучване е взето решение от извършващия манипулацията оператор при определен контингент пациенти, покриващи критерии за високорискови, този тип биопсично изследване да не се предприема. Съобщените усложнения са съответно: пневмоторакс (n = 2, 1.3%, като при 1 е наложен дренаж = 0.6%); леко кървене на мястото на биопсичната интервенция (n = 4, 2.6%); постпроцедурна болка, налагаща медикация (n = 2, 1.3%); вазо-вагална реакция (n = 2, 1.3%); транзиторна лека хемоптиза (n = 1, 0.6%) (77).

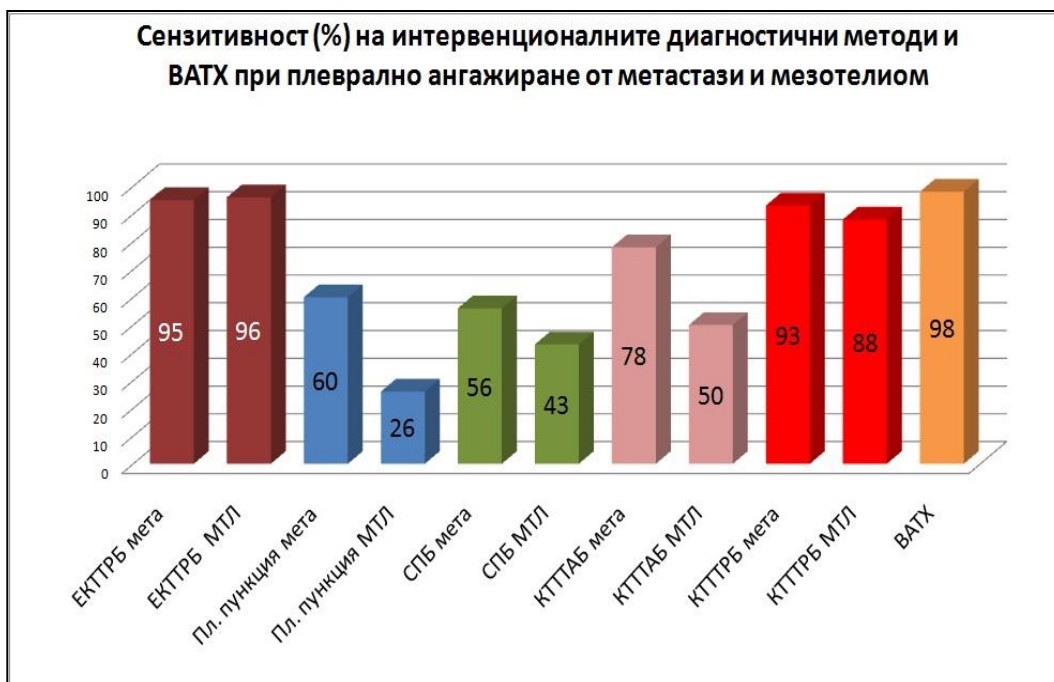
За България данни за ЕК - ТТТАБ са публикувани за пръв път през 1994г. от Д. Петров, Р. Петков и съавт. Извършени са 29 ЕК - ТТТАБ на 22 пациента (средно 1.32 на болен). Морфологична диагноза е получена при 19 от болните (86%). Критерии за включване на пациентите в проучването са:

- *Стенодопирност на изследваната формация;*
- *Мекотъканно еквивалентна ехографска плътност;*
- *Диаметър на формацията > 25мм;*
- *Възможност за скениране от минимум 2 полета.*

Хистологична диагноза е постигната в 5 случая, цитологична – също при 5, а цитологична и хистологична едновременно – при 9. При 10 биопсии взетият материал не спомага за поставяне на диагнозата. Съобщената диагностична точност на метода е 86.38%, като не се съобщава за настъпили усложнения (79).

В дисертационния труд на Р. Петков (23) при пациенти с периферни пулмонални лезии (n=720) е налице статистически достоверна разлика между общата сензитивността на ЕК - ТТРБ (94%) и сензитивността на ЕК - ТТАБ (74%), при $p < 0,001$. Проучвана е също и диагностичната стойност и усложненията на ЕК - ТТРБ при пациенти с плеврални заболявания с или без наличие на плеврален излив. Изследване на Р. Петков и съавт. обхваща 135 пациента (83 мъже и 52 жени) с плеврални лезии за периода м.01.2006г. – м.12.2012г. (55). Плевралните лезии са с размер над 5mm ($x = 25\text{mm} \pm \text{SD } 26\text{mm}$). 106 пациента имат съпътстващ плеврален излив, а при 29 е налице само лезия на плеврата без плеврален излив. PW Doppler е приложен с цел да се визуализира по -добре типът на васкуларизацията на лезиите. При всички пациенти е проведена ЕК - ТТРБ с игли 14 или 18 G под локална анестезия с 10 – 20ml 1% разтвор на Lidocaine. Биопсичният материал е изследван светлинно микроскопски, при необходимост и имунохистохимично. Методът осигурява материал за коректна хистологична диагноза при 129 от пациентите (95.6%). Сензитивността (Se) при малигнени плеврални заболявания (n = 85) е 93%, при специфичност (Sp) - 100%, акуратност (Acc) – 96%, позитивна предсказваща стойност PPV – 100%, негативна предсказваща стойност NPV – 89%; за доброкачествени плеврални лезии (n = 50) резултатите са съответно Se - 98% и Sp - 93%. Усложнения от ЕК -ТТРБ при проучването не са наблюдавани, като методът показва висока ефективност, надеждност и безопасност за хистологична верификация на достъпни за ехографска визуализация плеврални лезии. При сравнение с резултати от приложени алтернативни диагностични техники, ЕК - ТТРБ превъзхожда сляпата плеврална биопсия и се конкурира успешно с КТ - контролираната режещ тип биопсия и VATS (**фиг. 16**). Предимство е липсата на лъчево натоварване, избягването на обща анестезия и намаленият процент на усложнения. Не са наблюдавани случаи на имплантационни метастази (23,55).

В заключение може да се отбележи, че УЗИ на торакс е важен образно - диагностичен метод при плеврални заболявания. Неговата приложимост все повече нараства в условията на планови и спешни клинични ситуации, решение на диференциално - диагностични проблеми, контрол в изпълнението на интервенционални манипулации. В много отношения конкурира познатите досега образни методи и е най - добрата техника за контрол при изпълнение на торакоцентеза, плеврален дренаж и трансторакална биопсия на плеврални лезии. Методът се утвърждава като високо надежден и ефективен при нисък процент на усложнения.



Фигура 16. Сравнение между диагностичната чувствителност на различните биопсични техники (23,55). Съкращения: EK - ТТРБ – ехографски - контролирана трансторакална режещ тип иглена биопсия; пл.пункция – плеврална пункция; СПБ – сляпа плеврална биопсия; КТ - ТТАБ – компютър - томографски контролирана трансторакална тънкоиглена аспирационна биопсия; VATX – видеоасистирана торакоскопска хирургия; мета – метастази; МТЛ – мезотелиом.

2.5. Роля на трансторакалното ултразвуково изследване в диагностиката на малигнени плеврални изливи

Трансторакалното УЗИ заема важно място в диагностичния процес при плеврални изливи, съпътстващи малигнени заболявания с интраторакална локализация и в определянето на последващото терапевтично поведение. Чрез използване на УЗИ като диагностичен метод могат да бъдат прецизно изследвани малигнени процеси, ангажиращи първично и вторично висцералната и париеталната плевра и влиянието им върху нея, както и да се извършва ехографска оценка на околните на плеврата тъкани и структури - гръдна стена, белодробен паренхим, медиастинум. Методът намира приложение при контролирано изпълнение на минимално - инвазивни манипулации в плевралната кухина с оглед получаване на материал за патоморфологична верификация,

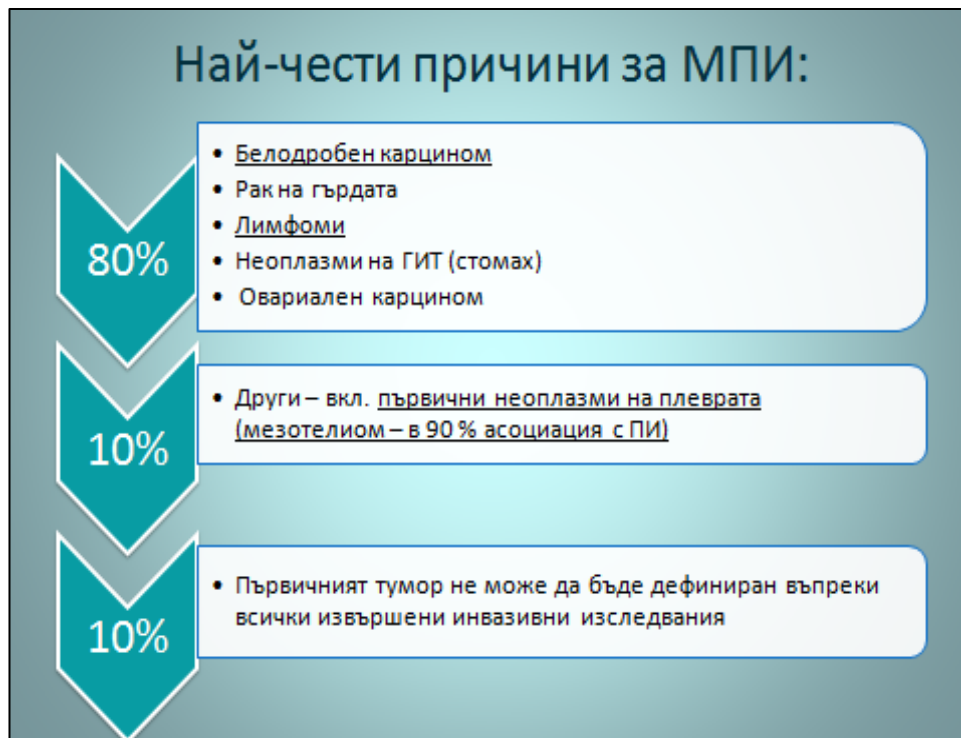
биохимични, микробиологични, имунологични и др. изследвания и в подпомагане на етапите на диагностичния процес.

- **Малиген плеврален излив – предизвикателство при ултразвуково изследване**

Огледът на плеврата и околните на нея структури като гръдна стена, диафрагма, белодробен паренхим и др. може съществено да подпомогне клинициста в диагностичния процес и да улесни пътя до окончателната клинична диагноза. УЗИ на плеврата е изключително чувствителен образно - диагностичен метод – може да визуализира плеврални задебелявания над 2 – 3mm и минимални количества плеврални изливи (< 50ml), превъзхождайки стандартните рентгенологични методи (5,46). Прецизно извършеното УЗИ често може да ориентира клинициста за причината за поява на плевралния излив и да локализира мястото на последващите инвазивни мероприятия в плевралната кухина.

Малигнен плеврален излив се дефинира като акумулация на значително количество плеврална течност (**с биохимични характеристики на ексудат**) в плевралната кухина с наличие на неопластични клетки или туморна тъкан в нея (80,81). Въпреки напредъка в лечението на злокачествените заболявания, малигненият плеврален излив определя лоша прогноза и преживяемост: 3 - 12 месеца в зависимост от клетъчния тип на тумора (82). Плеврални изливи, съпътстващи известен неопластичен процес, но без наличие на туморни клетки в течността, се определят като **парамалигнени** (80,83), като в зависимост от патофизиологичния механизъм на образуване същите могат да бъдат ексудати или трансудати. Най – честите злокачествени заболявания с интра - и екстраторакална локализация, водещи до образуване на малигнени плеврални изливи, са показани на **фиг. 17**.

Малигнените плеврални изливи са сериозен клиничен проблем, тъй като поставят пациентите с онкологично заболяване в последен клиничен стадий. В 7 - 10% от случаите първичният тумор е неизвестен в момента на установяване на излива, но самото наличие на плеврален излив е индикация за неоперабилност. Именно поради тази причина е важно да бъдат отличени бързо, точно и по възможно най - много диагностични критерии малигнен от парамалигнен съпътстващ плеврален излив, с оглед прецизно стадиране на болестта и ясно определяне на последващото терапевтично поведение (7).



Фигура 17. Най - чести причини за малигнени плеврални изливи (МПИ) – вкл. интра- и екстра- торакални заболявания (модифицирано по 80). *Съкращения: ГИТ – гастро-интестинален тракт; ПИ – плеврален излив.*

- **Малигнени плеврални изливи - ехографски особености**

През 2008г. NR. Qureshi et al. (84) демонстрират ролята на трансторакалното УЗИ за отдиференциране на малигнени от бенигнени плеврални изливи в проучване с 52 пациента. Резултатите от УЗИ са съпоставени с информацията от извършена КТ с контрастна материя при всеки един от пациентите и с предходно дефинирани КТ - критерии за малигнитет (**табл. 2**)(85). При болните, при които окончателната диагноза е била несигурна, е извършено и клинично проследяване за 12 месеца. Дефинитивно диагностициране на злокачествено заболяване е постигнато в 91% (30/33) от хистологичното изследване и в 9% (3/33) чрез клинично и КТ - проследяване. Бенигнени са лезиите при 19 пациента. В проучването чрез трансторакално УЗИ е диагностициран малигнитет коректно в 26 от 33 случая (сензитивност Se - 73%, специфичност Sp - 100%) и бенигнено заболяване в 19 от 19 случая. В заключение Qureshi et al. предлагат за диагностични маркерите:

- *Плеврално задебеляване >10mm (за париетална плевра, впоследствие и за висцерална);*
- *Нодуларни лезии по париеталната костална и диафрагмална плевра (фиг. 14 А,Б,В);*

- *Задебеляване на диафрагмата >7mm;*
- *Чернодробни метастази.*

Таблица 2. Сензитивност (Se) и специфичност (Sp) на детерминираниите чрез УЗИ и КТ критерии в полза на малигени плеврални заболявания (по 85).

	Qureshi et al.		Leung et al.	
Брой пациенти	52		74	
Използвана техника	УЗВ		КТ	
	Se	Sp	Se	Sp
Задебеляване на париеалната плевра > 1cm	42%	95%	56%	88%
Нодуларно плеврално задебеляване	42%	100%	36%	85%
Задебеляване на висцералната плевра	15%	100%	Не е оценено	
Диафрагмално задебеляване > 7mm	42%	95%	Не е оценено	
Разслояване на диафрагмалните слоеве	30%	95%	Не е оценено	
Нодули по диафрагмата	30%	100%	Не са оценени	
Общо	79%	100%	72%	83%

Нормално висцералната и париеалната плевра са с дебелина около 0.2 - 0.3mm (24). В гореспоменатото проучване задебеляване на париеалната плевра се среща както при малигени, така и при бенигнени лезии, но при бенигнените е хипоехогенно в сравнение с интеркосталните мускули. По наблюдения на Wu et al. задебеляването на париеалния плеврален лист в зависимост от своята ехогенност може да се визуализира трудно в някои случаи, особено когато липсва плеврален излив, поради възможно сливане на ехографските образи на плевралната лезия, екстраплевралната мастна тъкан и границата бял дроб – плевра (52). Задебеляването на висцералната плевра е наблюдавано при 5 пациента от Qureshi et al. - всички със злокачествено заболяване, дори когато париеалната плевра не е била засегната. Подобни резултати са докладвани и от аутопсии, при които се установява много по - често засягане на висцералната отколкото на париеалната плевра от метастатичния процес (67). По отношение на визуализацията на нодуларни лезии по диафрагмата, същите са докладвани от Qureshi et al. само при пациенти с малигнитет и не са открити при нито един от пациентите с доброкачествено заболяване. Допълнително извършено в проучването УЗИ на екстраторакални структури също е било с ключов принос за диагнозата при визуализация на цервикална и супраклавикуларна лимфаденопатия, чернодробни метастази и други мекотъканни лезии

(84), поради което целенасоченото им търсене при УЗИ с визуализация на плеврален излив е приоритет.

Bughalo et al. изследват с помощта на трансторакална ехография 133 пациента с плеврален излив с неясна етиология – 66 (49.6%) са диагностицирани като малигнени и 67 (50.4%) като бенигнени. Резултатите, съобщени от тях, са съответно със Se - 80.3%, Sp - 83.6%, PPV - 82.8%, NPV - 81.2% за отдиференциране на малигнени плеврални изливи. Проучването потвърждава силно изразената асоциация между малигнени плеврални изливи и наличие на нодуларни лезии по костална и диафрагмална париеална плевра (OR = 29.02 и 95% CI 7.65-110.01), но в противоречие на проучването на Qureshi et al. такива са открити и в 9% от доброкачествените плеврални изливи (туберкулозни и парапневмонични). Според Bughalo et al. по - често бенигнени по характер са белодробни лезии със съхранена въздушна бронхограма, както и плеврални изливи със септиран характер, а патогномонични за малигнитет са:

- *Инвазия на гръдната стена от интраторакалния процес;*
- *Периферна белодробна лезия, асоциирана със съответния плеврален излив и чернодробни метастази.*

Извършеното УЗИ е пропуснало 1 от 5 малигнени плеврални излива в проучването на Bughalo et al., като не е установен ехографски маркер с достатъчно висока негативна предиктивна стойност, който да премахне необходимостта от последващи диагностични мероприятия при бенигнен плеврален излив. В заключение авторите препоръчват извършването на трансторакално ехографско изследване в съчетание с анализ на проба от плевралната течност (86). Предимство на УЗИ е възможността за контрол в реално време при осъществяването на минимално - инвазивни манипулации с цел получаване на материали от плевралната течност и от самата плевра – съответно торакоцентеза и плеврална биопсия, като би могло да прецизира локацията и да подпомогне избора на типа биопсично изследване в случай, че ехографските характеристики на плевралната патология са силно подозрителни за малигнитет (87,88).

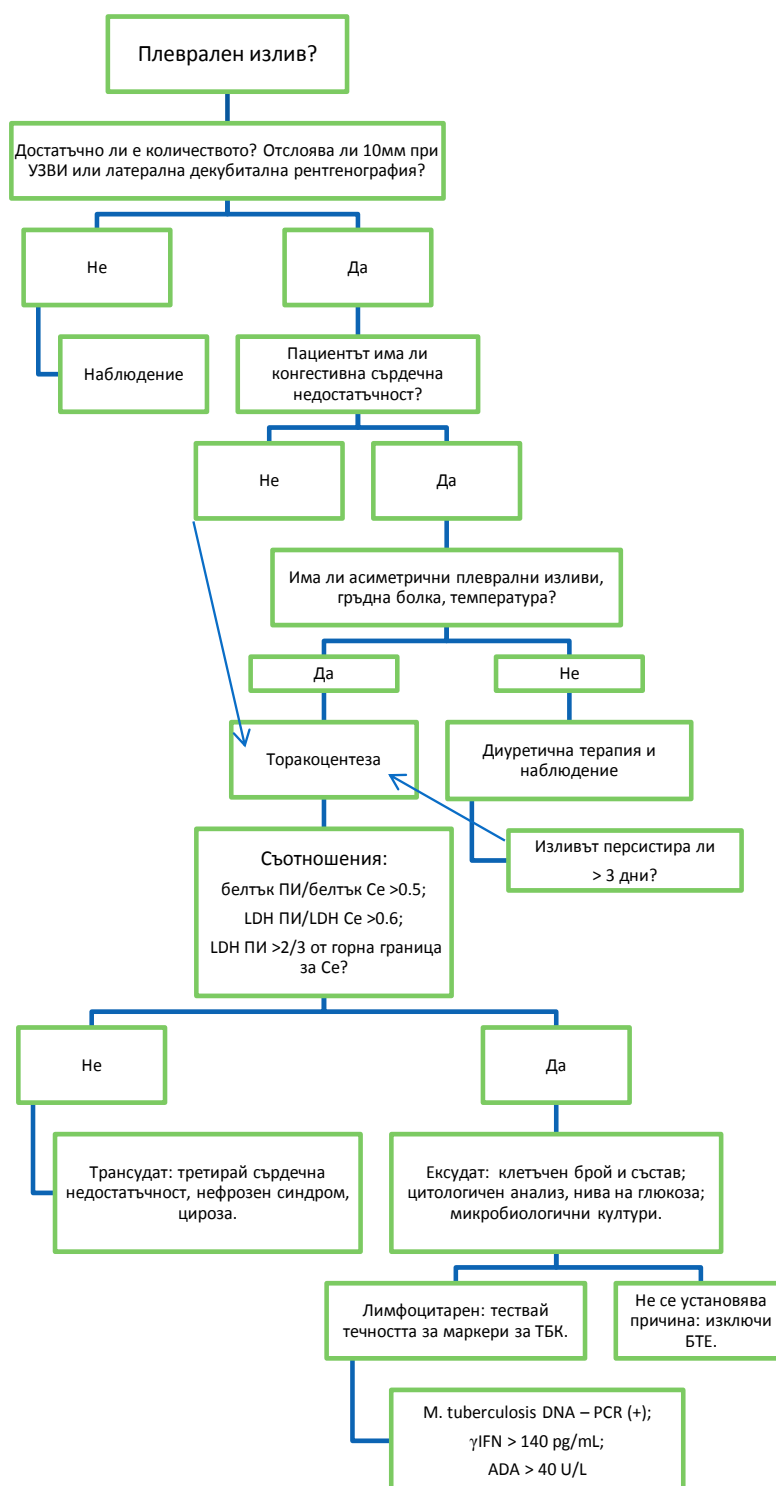
В заключение за УЗИ на торакс може да се каже, че представлява метод, подходящ за първоначална ориентация за наличие на малигнен плеврален излив и оценка на структури като плевра, гръдна стена, белодробен паренхим и диафрагма при липса на лъчево натоварване за пациента. Установени са различни ехографски маркери, патогномонични за малигнитет, като до момента няма сигурен белег, по който малигненият или бенигненият характер на даден плеврален излив да бъде установен с абсолютна сигурност. Добре изпълнено УЗИ на торакс подпомага преценката на клинициста за последващите диагностични мероприятия в насока постигане на дефинитивна окончателна диагноза.

2.6. Плеврални изливи с неясна етиология – помощни диагностични похвати и ролята им в окончателната диагноза

2.6.1. Биохимични и имунологични маркери – нови хоризонти и промяна в алгоритмите

Честотата на патологията и необходимостта за диагностициране на неясни плеврални изливи е в основата на множество клинични проучвания и разработване на различни алгоритми на поведение. Задължителен елемент от диагностичния процес е извършването на торакоцентеза с оглед получаване на плеврална течност за биохимично, микробиологично, цитологично и имунологично изследване. Уточняването на етиологията е задължително при всички пациенти, при които торакоцентезата е показала ексудативна плеврална течност. В някои случаи диагнозата може да бъде доста трудна и да наложи използването на различни диагностични тестове (7). В 78% клиничната диагноза може да бъде поставена базата на данните от цитологията на плевралната течност, биохимичните показатели и клиничната картина при дадения пациент (89). Важна е съвкупността от получените резултати от изследванията, а не отделният параметър от даден тест сам по себе си. За да бъдат избегнати диагностични грешки и евентуалното започване на грешно лечение, интерпретацията на изследванията винаги трябва да се извършва в контекста на клиничната картина, анамнестичните и физикалните данни.

Един от най - широко използваните алгоритми за поведение при плеврални изливи е този на Light et al., своеобразен „златен стандарт”, публикуван през 1972г., актуален и в наши дни. Light и съавт. разработват диагностични биохимични критерии в плевралния пунктат за разграничаване на ексудат от трансудат и отдиференциране на различните видове ексудати един от друг (**фиг. 18**)(90). Опорен пункт в този алгоритъм заемат показателите **белтък и LDH** в плевралната течност, съотнесени към стойностите на същите параметри в серума. По отношение на плеврални изливи при системни съединително - тъканни и някои малигнени заболявания обаче са нужни допълнения към този алгоритъм и специално внимание към някои от показателите. LDH като показател при малигнени плеврални изливи е съобщен за пръв път през 1958г. Тогава са установени много високи нива на ензима в плеврални изливи, съдържащи малигнени клетки, като тези нива многократно са надвишавали серумните (91). Впоследствие е установено, че LDH - активността се завишава при всички възпалителни състояния на плеврата – в т.ч. парапневмонични, туберкулозни и системни съединително - тъканни (92,93). Дори е изказано предложение през 1969г. от Chandrasekhar et al. (94) LDH да се прилага като по - чувствителен маркер от белтъка в плевралната течност за отдиференциране на ексудати от трансудати.



Фигура 18. Диагностичен алгоритъм на Light et al. за поведение при плеврални изливи. Съкращения: УЗВИ – ултразвуково изследване; ПИ - плеврален излив; Се – серум; БТЕ – белодробна тромбемболия (90).

Остри и рецидивиращи ексудативни плеврити, манифестиращи се с оскъдно до умерено количество течност се срещат при ревматоиден артрит, системен лупус еритематодес (предимно при жени), дерматомиозит (по - често удебеления и фиброза), склеродермия (7). Неспецифичен перикардит и плеврит се установяват в 25 - 40% от аутопсираните болни с най - честото системно съединително - тъканно заболяване - ревматоиден артрит, в някои съобщения честота на малки плеврални изливи достига до 50 -70% (95,96). Това налага включването на системните автоимунни заболявания и в частност ревматоидния артрит в диференциално - диагностичния план при всички неясни полисерозити/плеврити (97). Засягането на плеврата се манифестира по разнообразен начин - плеврит, плеврален излив, плеврално задебеляване и пневмоторакс, но като симптомно изявена клинична проява на болестта се среща в около 5% от пациентите (98,99,100). Проведено проучване от Juric et al. (101) демонстрира засягане на плеврата, видимо при рентгенографии на торакс в 24% от мъжете и 16% от жените с ревматоиден артрит, изразяващо се в излив или задебеляване на плеврата. Обикновено патологично акумулиране на плеврална течност се появява в хода на вече диагностициран ревматоиден артрит, но може да бъде и първа проява на заболяването още преди появата на ставната симптоматика (при 10 - 20% от болните)(96).

По същество образуването и акумулирането на плеврална течност при системни автоимунни заболявания се дължи на възпалителния процес, който променя пропускливостта на капилярите в субплевралната белодробна тъкан или на самата плевра. Според продължителността на протичането си плевралният излив се подразделя на транзитoren, рекурентен и хроничен, като в последния случай същият персистира с години (102).

Според някои автори нарастват доказателствата, че ревматоидният артрит може да започне с ангажиране на белите дробове и плеврата при пациенти с висок титър на антитела срещу цитрулинирани С - пептиди (**anti CCP - AT**), които все още нямат ставна симптоматика (103,104). Тези антитела могат да са налични в серума няколко години преди клиничната изява на заболяването (105,106). Противно на това, често изследваният показател **Ревматоиден фактор (RF)** не е достатъчно специфичен маркер - често се регистрира повишаване на стойностите му при редица инфекциозни, злокачествени заболявания и метаболитни нарушения на щитовидната жлеза. Levine et al. (107) отчитат високи стойности на RF (титър над 1:160) при 15 - 45% от пациентите с туберкулоза, неоплазми и бактериална пневмония. По отношение на търсенето на автоимунни системни заболявания в критериите за диагностицирането им обичайно се включват определен вид или комплекс от антитела, поради което е уместно при плеврален излив с неясна етиология да се предприеме и скринингово изследване на серум. Постижими за рутинно лабораторно изследване и начална ориентация за наличие на системно заболяване са антинеутрофилните антитела **ANA – общ титър, ANA – профил** с изследване на различните фракции на анителата; антинеутрофилните цитоплазматични антитела **ANCA – със съответните фракции pANCA и cANCA**, както и някои други по - рядко

прилагани маркери (криоглобулини, фракции на комплемента и т.н.). Позитивирането на някой от тези компоненти в констелация с клиничната картина, ехографските маркери от проведеното трансторакално УЗИ и установените биохимични, имунологични и цитологични параметри в плевралната течност, могат с висока степен на точност да поставят окончателната диагноза.

Проучване на Pettersson et al. (108) през 1982г. подробно анализира различни биохимични и имунологични маркери и ролята им в диагнозата на плеврални изливи. При 122 пациента е извършена торакоцентеза, като при подозрение за грануломатозно заболяване - сляпа плеврална биопсия с игла на Abrams. Плевралната течност е описана биохимично като ексудат, проследени са нива на глюкоза, рН, LDH непосредствено след торакоцентезата; измерени са нива на имуноглобулините IgG, IgA, IgM, както и компоненти на комплемента – C3 и C4. Авто – IgG - антитела (RF) са отчетени по метода на Waaler-Rose, който и до момента е широко приложим в клиничната практика за изследване на RF в серум. Измерено е наличието на хидроксипролин (маркер, характеризиращ локалното производство и деструкция на зрял колаген) в плевралната течност и плазмата, както и тяхното съотношение. В проучването е обърнато особено внимание на пациенти със системни съединително - тъканни заболявания, в частност – ревматоиден артрит. Всички пациенти (общо 7) с плеврално ангажиране при ревматоиден артрит са мъже. Нивата на C4 са силно занижени и RF е позитивен в серума при всички 7 човека, а при 6 също и в плевралната течност, като при 5 от тях серумните и плевралните титри са над 1:1000. Наличието на RF в плевралния пунктат при отрицателни стойности в серума е обяснено от авторите с вероятен локален синтез в плеврата, тъй като е открит при пациенти, при които плевралният излив е бил единствената проява на ревматоиден артрит. По - късни проучвания (109) предлагат логично обяснение на този феномен - самата възпалена плеврална тъкан и мононуклеарните клетки в плевралната течност са в състояние да синтезират RF, докато кръвните моноцити не могат. Наблюдаваните от финландския колектив нива на хидроксипролин са по - високи в плевралния излив, отколкото в серума. По отношение на **глюкозата** – ниските нива успешно диференцират изливите при ревматоиден артрит и емпиемите от другите заболявания (в т.ч. други системни съединително - тъканни заболявания, където глюкозата е в референтни граници), като при емпиемите наблюдаваните в проучването стойности на рН са значително по - ниски, отколкото при ревматоидния излив. За показателя **LDH – активност** проучването демонстрира в пъти по - високи стойност за ревматоидния артрит в сравнение с останалите заболявания. Определянето на имуноглобулини не е било диагностично, тъй като отклонения са открити и при малигнени изливи. В заключение са предложени като най - информативни за диагнозата **плеврален излив при ревматоиден артрит** показателите: **ниво на глюкоза, рН и C4 в плевралната течност** – съответно силно занижени при това автоимунно заболяване (108). Ниските нива на C3 и C4 в плевралния пунктат се наблюдават заедно с високи стойности на SC5b - 9 – продукт от патологичен път на активация на системата на комплемента, заемаща ключово място в автоимунния процес (110).

Параметърът в плевралната течност, който заслужава допълнително внимание, е ензимът аденозин деаминаза (**ADA**). ADA участва в метаболизма на пуриновите нуклеозиди аденозин и 2'деоксиаденозин съответно до инозин и 2'деоксиинозин и се освобождава в екстрацелуларната среда при възпаление. Аденозинът е ефективен медиатор, който увеличава антиинфламаторните цитокини, модулира поведението на моноцитите и макрофагите и регулира инфламаторната функция на ендотелните клетки. 2'деоксиаденозинът от своя страна е с важна роля за правилното функциониране на имунните клетки (111,112,113). В множество публикации е отбелязана високата чувствителност и специфичност на ензима в ранната диагностика на туберкулозни полисерозити (114,115,116). При туберкулозната инфекция ADA - активността се увеличава в зависимост от степента на стимулация на Th - лимфоцитите с микобактериални антигени и последващата им бластна трансформация. Плевралният излив при ревматоиден артрит обаче не може да бъде разграничен от туберкулозен само на базата на този тест (111). I. Osana et al. извършват проучване за определяне на ADA - активност в плеврални изливи, като в групата с ревматоиден артрит (общо 9 пациента – 8 мъже и 1 жена) регистрират завишена такава. Завишените стойности на ADA са обяснени като резултат от стимулация на Th - лимфоцити в отговор на активиран клетъчно - медиран имунитет, който се разгръща при туберкулозни и ревматоидни изливи, с разликата, че при ревматоидните тригериращият агент е неизвестен (111). Търсейки обяснение на феномена на увеличаване на ADA, авторите изучават поведението на 2 изоформи на ензима: нискомолекулярна (каталитична единица на ADA или **изоформа ADA2**) и високомолекулярна (каталитична единица в комплекс с ADA - свързващ протеин, **изоформа ADA1**). Когато общата ADA активност при дадена група болни с ревматоиден артрит е ниска във всички биологични течности (плазма, плеврална течност, синовиална течност и др.), тя се представя от високомолекулярната форма т.е. каталитичната единица + свързващия протеин, ADA1 (117). В проучване на Antonyan et al. изразеното увеличаване на общата ADA - активност при случаи на възпалително променена синовиална течност е главно за сметка на освобождаване на вътреклетъчна ниско - молекулярна ADA (ADA2). Увеличаването на ADA2 настъпва, когато тези клетки са инфектирани с интрацелуларни живи микроорганизми според С. Gakis (118), но проучването на Antonyan et al. (112) в синовиална течност ясно показва, че такава се регистрира и при клетъчна смърт от възпалителен процес, в случая – ревматоиден артрит. Във връзка с повишението на различните изоформи на ADA са установени следните констелации (**табл. 3**)(118):

Изследването на изоформи на ADA според Mohammadtaheri et al. (119) е подходящо основно за страни с ниска честота на туберкулоза като напр. САЩ, а причината, поради която тестът не намира широко клинично приложение, е твърде високата му цена. Проучването на иранския колектив регистрира завишени стойности на ADA2 при всичките си туберкулозни плеврални изливи (n = 31), но и при 2 фалшиво позитивни случая – 1 при лимфом и 1 при ревматоиден артрит. Съответно възниква въпросът доколко е приложим един тест за изследване на изоформи на ADA при системни аутоимунни заболявания (в частност ревматоиден артрит) и туберкулоза, ако същият е

твърде скъп и не може със сигурност да ги отдиференцира помежду им, както и от малигнени състояния.

Таблица 3. Изоформи на ADA в диагностиката на отделни заболявания - по Gakis (118).

Активност на ADA в серума при референтни ст-ти 18 ± 7 IU/L	Съотношение ADA1/ADA2	Заболявания, при които е характерно
Висока	ADA1/ADA2 < 0.45 ↑ADA2	Тиф, рикетсиоза, висцерална лайшманиоза, бруцелоза, остра токсоплазмоза, хепатит А и В, мононуклеоза, варицела; туберкулоза
Ниска / около нормалната		Изключва в повечето случаи инфектиране с интрацелуларни микроорганизми
Висока	ADA1/ADA2 > 0.45 ↑ADA1	Малигнени заболявания, емпием

Макар че плевралното ангажиране при системни съединително – тъканни заболявания не е казуистика, по - често е засягането на плеврата от малигнени заболявания и туберкулоза и именно те трябва да бъдат изключени в хода на диференциално - диагностичния процес. Обичайно след щателно изследване на плевралния пунктат се пристъпва към инвазивен диагностичен метод за добиване на материал за патохистологично изследване – сляпа плеврална биопсия, ехографски – контролирана трансторакална режещ тип иглена биопсия (ЕК - ТТРБ), торакоскопия, видеоасистирана торакоскопия (VATS). При системни съединително - тъканни болести в частност ревматоиден артрит невинаги обаче тези биопсични методи са диагностични (102), а патоморфологичната находка демонстрира често картината на неспецифичен възпалителен процес в плеврата. Към плеврална биопсия обичайно се пристъпва в случаите със силно съмнение за специфичен или неопластичен процес, когато необходимостта от патохистологична диагноза е наложителна с оглед определяне на последващите терапевтични мероприятия.

2.6.2. Микробиологично изследване на плевралната течност

Важна стъпка от диагностичния процес при плеврален излив с неясна етиология е получаване на материал от плевралната кухина (плеврална течност или тъкан от самата плевра), който да бъде подложен на микробиологично изследване. Средно около 40% от пациентите с бактериална пневмония развиват придружаващ плеврален излив, но само при приблизително 10% се налага инвазивна интервенция за неговото обратно развитие. Всеки плеврален излив, асоцииран с бактериална пневмония, белодробен абсцес или бронхиектазна болест във възпалителен тласък е с характеристики на парапневмоничен. Честотата на парапневмоничните изливи се различава в различните части на света – 36 - 57% по рентгенови данни, като те варират и по тежест – от неусложнени до плеврален емпием (7,120). Често преди да бъде извършена диагностична плеврална пункция вече е било приложено и някакво емпирично антибактериално лечение. От значение са също така правилното вземане на материал в условия на стерилност, навременният му транспорт до микробиологична лаборатория и адекватното му съхранение при необходимост. Рутинно от изпратената течност се изготвят препарати за директна микроскопия, оцветени по Ziehl - Neelsen и Gram, но тъй като при обикновеното светлинно - микроскопско изследване откриването на бактериална флора и особено на киселинно – устойчиви бактерии (КУБ) е трудно (121), се правят посявки на хранителни среди – за нетуберкулозна бактериална флора (аеробна и при необходимост - анаеробна) и за КУБ - задължително на 2 различни среди: течна MGIT среда и твърда среда на Löwenstein - Jensen.

Микробиологичното изследване при диагностична торакоцентеза на туберкулозни плеврални изливи според различните докладвани в световната литература данни постига успех в **10 - 35%** (29,122,123), но дори въвеждането на MGIT не допринася тази успеваемост да се качи > 50%. Комбинацията сляпа плеврална биопсия с културелно + хистопатологично изследване на биопсичния материал и културелно изследване на плевралния пунктат поставят диагнозата „туберкулозен плеврит“ в 70 - 90% (124). Директното сравнение между торакоскопия и сляпа плеврална биопсия + плеврална пункция обаче дава успеваемост съответно **94% срещу 38%** при патоморфологичното изследване и **78% срещу 39%** при културелното микробиологично изследване на материалите, което поражда въпроса как да бъде увеличена прецизността на минимално инвазивните методики с оглед получаване на адекватен материал за микробиологични тестове (125). Напредък е и въвеждането на бързи real - time PCR - базирани тестове за диагностициране на плеврална туберкулоза, които постигат чувствителност на методиката **42.8%** при специфичност **94.2%**, позитивна предиктивна стойност **93.3%** и негативна предиктивна стойност – **48.5%**, като значително скъсяват срока за поставяне на окончателната диагноза (126).

2.7. Ехографска оценка на околните на плеврата структури

При данни от УЗИ за наличие на плеврален излив, както и ангажиране на париеталната или висцералната плевра от даден процес, с оглед получаване на допълнителна информация и прецизиране на диагнозата и последващите инвазивни диагностични мероприятия, е уместно да бъдат изследвани чрез УЗ околните на плеврата структури – гръдна стена, белодробен паренхим, диафрагма. Цялостното УЗИ никога не трябва включва само една интраторакална структура, тъй като не би донесло пълна и коректна информация. Допълнителни данни може да предоставят и УЗ оглед на периферните лимфни възли, както и на абдоминални органи за визуализация напр. на дисеминационни лезии и свободно подвижна течност.

- **Ултразвуково изследване на бял дроб**

При здрав бял дроб нормалната ехографска находка демонстрира А, В и Z-линии и образа “bat view” поради рефлектиране на УЗ вълни от аерираната му структура и акустичната сянка, създадена от ребрата. Визуализира се и „белегът на приплъзването” между париеталната и висцералната плевра, които при нормални условия са гладки. Гладкостта на висцералната плевра може да се наруши от всеки един процес, развиващ се в белия дроб, но за да бъде определен характерът на същия е необходима оценка както на самия белодробен паренхим, така и на интрапулмоналното кръвоснабдяване. Патологичните белодробни процеси могат да бъдат визуализирани когато достигнат плеврата при наличен ултразвуков прозорец, чрез който УЗ вълни да проникнат до таргетния обект (3). Белият дроб е орган с двойно кръвоснабдяване: функционално от пулмоналните артерии и нутритивно от бронхиалните артерии. Бронхиалните артерии произхождат директно от аортата и се разклоняват паралелно на бронхиалното дърво. Между функционалното и нутритивното кръвообращение съществуват физиологични анастомози. Артериалните съдове както на нутритивното, така и на функционалното кръвообращение, могат да бъдат оценени посредством триплекс УЗИ (В - mode режим, цветен Doppler и PW спектрална крива) (127)(табл. 4).

При УЗИ на пациенти с **пневмоничен инфилтрат или ателектаза** (компресивна или обструктивна) се наблюдава **хепатизация** на белодробния паренхим (ехографско изображение, при което белият дроб напомня изгледа на черен дроб) при съхранени бронхиален рисунък (въздушна бронхограма или течна бронхограма при резорбция на въздушното съдържимо в бронхите) и съдов рисунък с ветрилообразно пропагиращи пулмонални артерии, в които се регистрира кръвоток с висока съдова резистентност (**фиг. 19 и 20**). Патологични процеси с инфилтративен растеж (основно тумори и по - рядко някои възпалителни процеси като актиномикоза, нокардиоза, туберкулоза или гнойно -

некротични възпаления) водят до дезорганизация на нормалната съдова архитектура на белодробния паренхим и загуба на въздушната бронхограма. При злокачествените заболявания, ангажиращи белия дроб, кръвоснабдяването в т.ч. туморната неоангиогенеза се извършва от разклонения на бронхиалните артерии (127,128,129). Пулмоналните артерии са с нисък капацитет за ангиогенеза (128). Използването на цветен Doppler (CD) в ехографското изследване и PW Doppler за спектрален анализ (триплекс изображение) разширява диагностичните възможности на УЗИ и позволява прецизна неинвазивна оценка на кръвотока в хепатизиран бял дроб – в случаите на „консолидация“, когато белият дроб е патологично уплътнен от течност или клетъчна маса, т.е. описаната зона е почти напълно или напълно обезвъздушена. Диференциална диагноза на процеси, предизвикващи ехографски образ на белодробни консолидации, са представени на **табл. 5**.

Много заболявания засягат белодробния интерстициум, като УЗИ може да бъде приложено за оценка на белодробните поражения при т.нар. „**интерстициален синдром**“ (**фиг. 21**). Съществуват определени ехографски образи, които в допълнение към клиничната картина подпомагат клинициста в достигането на окончателна диагноза и предприемането на правилни терапевтични мероприятия. Като основен ехографски белег на интерстициалния синдром се описват **В - линиите**, които са резултат от акустичните характеристики на белите дробове (130). **За патология се счита наличието на над 3 В - линии в поне 2 междуребрива**. Редукцията в пулмоналната аерация при наличие на течност, матриксни компоненти или клетъчна маса в интерстициума променя физичното акустично взаимодействие между УЗ вълни и белия дроб, като резултира в повишена проникваемост на УЗ и генериране на В линии. Изгледът на висцералната плеврална линия при интерстициален синдром може да допринесе за изясняване на етиологията на В - линиите. При остро белодробно увреждане/ остър респираторен дистрес синдром (ALI/ARDS) и дифузни интерстициални белодробни болести (ILD), висцералната плевра е с неравен контур като непосредствено зад нея се визуализират малки хипо/анехогени зони – УЗ образ на миниатюрни периферни консолидации (131). При застойна сърдечна недостатъчност и други състояния, водещи до акумулиране на трансудат поради промени в онкотичното налягане, висцералната плевра е свършено гладка, а В – линиите са мултиплени.

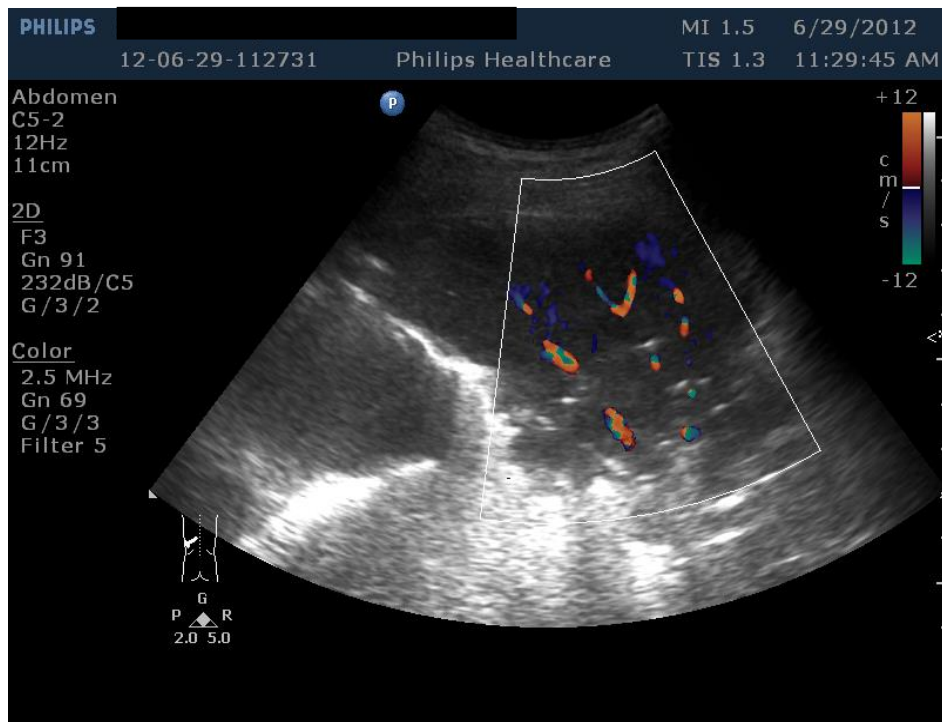
УЗИ е сензитивен метод за верификация на инфилтративен растеж на торакални формации. Може да установи инвазия на таргетната лезия към критични околни структури: висцерална и париетална плевра, гръдна стена, перикард, магистрални медиастинални съдове. Изследването в реално време позволява установяване наличие/отсъствие на респираторна и/или пулсативна подвижност (свързана със сърдечната дейност) спрямо околните структури **фиг. 22**(132). Счита се, че комплексното УЗИ превъзхожда по прецизност КТ и МР по отношение верификация на туморната инвазия на плевра и гръдна стена, особено когато се съчетае с извършване на ЕК иглена биопсия (133,134,135,136).

Таблица 4. Ултразвукови характеристики на белодробното кръвообращение.

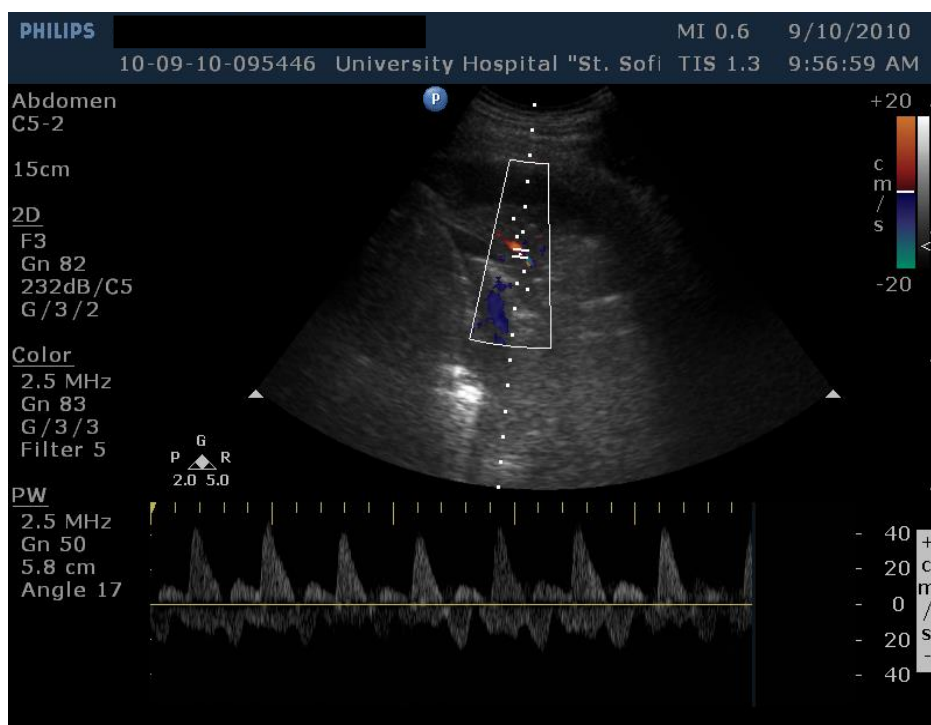
Разклонения на пулмоналните артерии	Разклонения на бронхиалните артерии
Интрапулмонална локализация	Интрапулмонална локализация
Дървовидно разклонени – с ветрилообразен ход на потока от хилуса към периферията	Направление на потока с променлив ход - перибронхиално
Кръвоток тип “висока съдова резистентност”	Кръвоток тип “ниска съдова резистентност” - без систолно-диастолни вариации

Таблица 5. Диференциална диагноза на белодробни консолидации (модифицирано по 3,127,137).

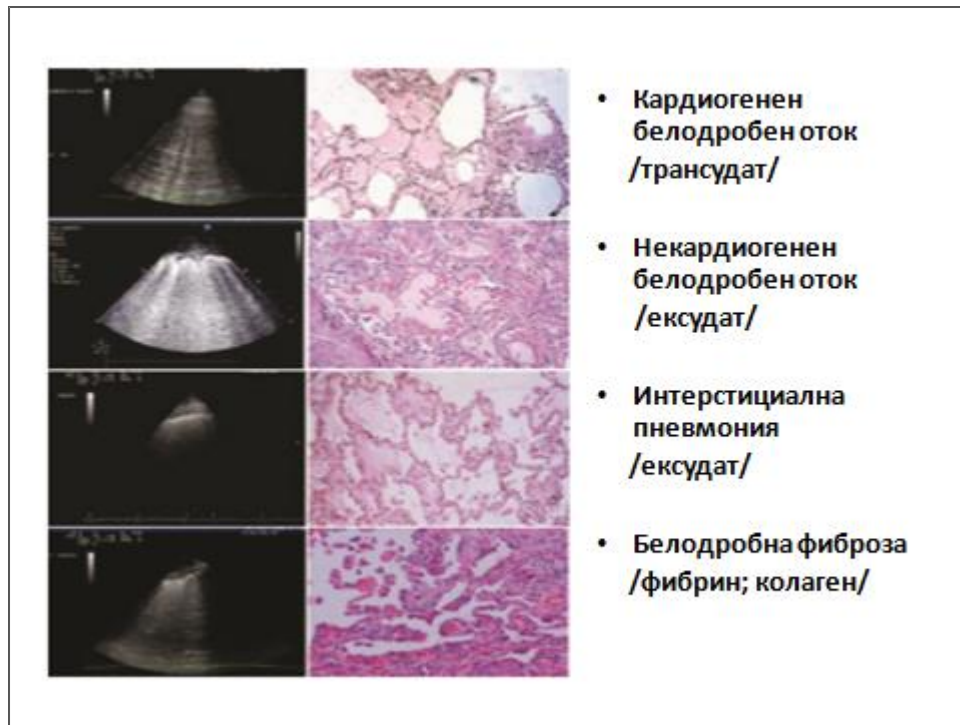
Пневмония	Туберкулоза	БТЕ	Карцином
<ul style="list-style-type: none"> • Хепатизация в ранните стадии • Въздушна бронхограма • Лентовидно субплеврално задържане на въздух • Течна бронхограма (при обструкция) • Неравна висцерална плевра • Реверберации в границите • Хипоехогенни зони на разпад, формиране на микроабсцеси 	<ul style="list-style-type: none"> • Плеврална течност • Фрагментиране на висцерална плевра • Субплеврални инфилтрати с различни форми, калцификати • Въздушна бронхограма при големи инфилтрати • Артефакти при наличие на каверни 	<ul style="list-style-type: none"> • Хипоехогенни • Добре отграничени • Размер средно 1-3 см • С основа към плеврата • С триъгълна/ овална форма • Централен бронхиален рефлекс • Аваскуларни • 2,5 лезии на пациент средно • 2/3 дорзобазално локализирани • Плеврални изливи 	<ul style="list-style-type: none"> • Хипоехогенна, нехомогенна • Кръгловата, полициклична • Разграничена от околния паренхим • Инфилтративен разстеж • Повлекла към околния паренхим • Неправилна васкуларизация, предимно от БА



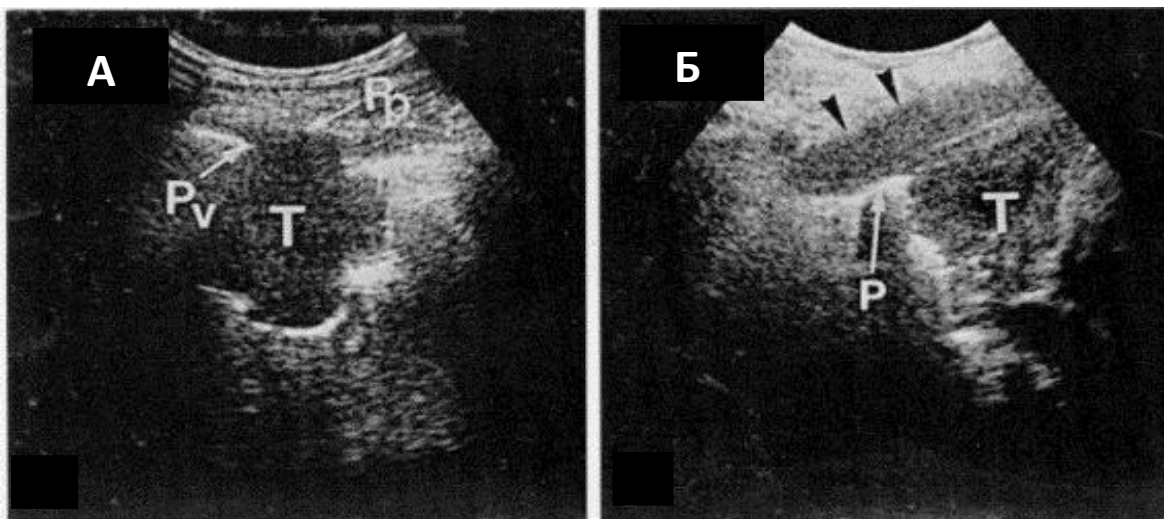
Фигура 19. Пневмония – хепатизиран бял дроб със съхранен пулмонален артериален и венозен кръвоток (23).



Фигура 20. Възпалителен инфилтрат в белия дроб и малък плеврален излив - хепатизиран паренхим с въздушна бронхограма и съхранен съдов рисунок с PW Doppler кръвоток тип „висока съдова резистентност“ (23).



Фигура 21. Интерстициален синдром – най - чести етиопатогенетични причини (по 127).



Фигура 22. А. Туморен процес с ангажиране на висцералната плевра – загуба на гладкостта на контура ѝ при съхранена респираторна подвижност спрямо париеалната плевра. Б. Туморен процес, ангажиращ висцералната и париеалната плевра – липса на респираторна подвижност между двата плеврални листа и силно задебеляване на париеалната плевра, обозначено със стрелки. (Съкращения: Т – тумор; Pv – висцерална плевра, Pr – париеална плевра, P – бял дроб) (по 132).

- **Ултразвуково изследване при заболявания на гръдна стена**

Гръдната стена в цялата си площ е достъпен обект за УЗИ с изключение на зоните в акустичната сянка на ребрата, скапулите и клавикулите. Използването на линейни трансдюсери (5 - 12MHz) позволява визуализация и прецизна оценка за всяко патологично образуване (възпалително или туморно) на меките тъкани и костите.

➤ ***Изследване на меките тъкани***

1. Течни колекции

При травма акумулирането на кръв в меките тъкани и/или плеврата (хематом) се представя като хипоанехогенна зона, често пъти с фини преципитати. При обособяване на коагулум могат да бъдат налични и по - плътни зони. Постоперативно, напр. след аксиларна или супраклавикуларна лимфна дисекция, е възможно оформяне на анехогенни течни колекции в меките тъкани, флукуиращи при компресия – сероми или лимфатични кисти. Формата им е неправилна, често окръглена, без капсула, възможна е визуализация на фибринови повлекла. При абсцедиране се наблюдава ехорафската картина на хипоехогенна зона с вътрешни еха, макро - или микропреципитати, повлекла фибрин. Може да се установи налична капсула, евентуално реактивно увеличени регионални лимфни възли. Диагнозата се потвърждава при аспирация на лезията (138).

2. Тумори

Липомите и фибромите са доброкачествени тумори, представящи се при УЗИ като хипоехогенни, понякога относително хиперехогенни лезии, най - често отграничени от околната тъкан. Може да се установи капсула при някои от тях. Важна част от УЗИ е CD - оценката на васкуларизацията на таргетната лезия и типа кръвоток при PW - Doppler изследването. При бенигненни лезии CD съдовите сигнали са оскъдни, най - често кръвоток тип "висока съдова резистентност".

При малигнените тумори на гръдната стена растежът е инфилтративен към околните тъкани, без ясно демаркирани граници. Най - често те са хипоехогенни, но може да бъдат хетерогенни с анехогенни зони на разпад и/или с хиперехогенни фокуси. CD изследването обичайно установява белези на неоваскуларизация: хаотична, дисперсен тип васкуларизация, с атипично нагънати съдове. При спектрален анализ с PW Doppler кръвотокът е с ниска съдова резистентност (лентовиден). Оценката на васкуларизацията, локализацията на съдовите структури в и около лезията, а така също и зоните на некроза, са важна част от извършването на информативна, ЕК - контролирана в реално време, *аспирационна* или *режещ* тип биопсия (138).

➤ Костна част на гръдна стена

Сензитивността на УЗИ при диагностициране на лезии на ребрата е два пъти по - висока от тази на рентгенографията (136), особено по отношение на травматични ребрени фрактури. Рентгенографията често не обективизира недислоцирана фрактура на ребро. Типичните сонографски белези на фрактура са прекъснат кортикален рефлекс, разместване на фрагментите, хематом на меките тъкани с или без плеврален излив, евентуален пневмоторакс (**фиг. 23**)(139).

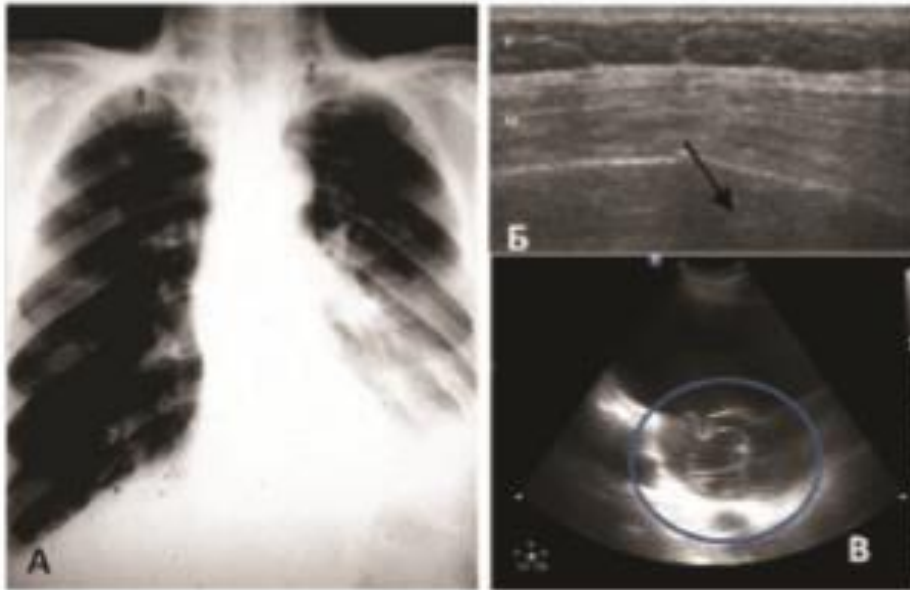
Остеолитичните костни метастази, инфилтрати (лимфом, плазмоцитом) водят до нарушаване на нормалната костна структура с прекъсване на кортикалния рефлекс на УЗ отражение. Остеолитичните лезии обичайно са добре отграничени, с хипоехогенна, нехомогенна плътност. CD УЗИ установява белези на неоваскуларизация – наличие на съдове с неправилен ход и кръвоток тип „ниска съдова резистентност” (**фиг. 24**)(23,138).

В много от случаите при малки остеолитични лезии (размери 10 – 15mm) ЕК - ТТАБ/ТТРБ в реално време може да се затрудни от частично съхранена компакта на костта. Динамичните проби по време на УЗИ - респираторна/пулсативна подвижност на таргетната лезия спрямо париетална/висцерална плевра, съдова стена (напр. на а./v. subclavia), перикард, позволяват:

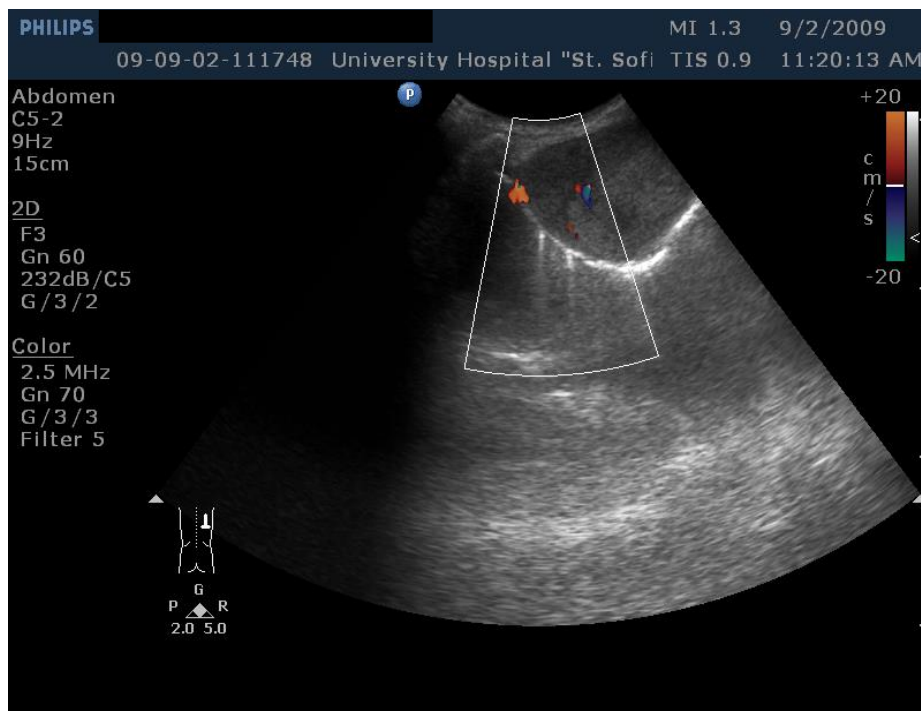
- *Прецизно диагностициране на ангажиране на париетална плевра/гръдната стена от туморни лезии, изхождащи от бял дроб и медиастиnum;*
- *Диагностициране на ангажиране на висцерална плевра, бял дроб, перикард, медиастинални структури от инвазия на торакални туморни образувания.*
- *Диагностициране на ангажиране на аа. и vv. subclaviae/axilaris, plexus brachialis от образувания на гръдна стена и бял дроб (134,140).*

- **Ултразвуково изследване на диафрагмата**

Оценката на диафрагмалната подвижност е задължителна част от УЗИ на торакс. Парализираната диафрагма се представя с по - висок стоеж, неподвижност (< 5mm амплитуда на движение) или парадоксална подвижност при вдишване или „sniff test“, а така също с отсъствие на инспираторно задебеляване (норма > 20%). Наличието на плеврален излив очертава по - добре хиперехогенната линия на диафрагмата. При отсъствие на излив диафрагмата е частично достъпна за визуализация. От субкостален достъп през черния дроб вдясно или слезката вляво може да се проследи респираторната подвижност и на двата купола. При руптура на диафрагмата интраторакално могат да се визуализират абдоминални органи (138).



Фигура 23. А. Рентгенография на пациент с гръдна травма – фрактура на ребра и хемоторакс. Б. УЗИ на гръдната стена в зоната на фрактурирано ребро – прекъснат кортикален контур (стрелка). В. Плеврален хематом с течна и коагулирала част (маркирана с елипса)(23).



Фигура 24. Мекотъканна формация с размери до 45/50mm, не инфилтрира плеврите, неоваскуларизирана. Под нея се визуализира а. intercostalis dex. ЕК - ТТРБ верифицира малигнен миелом (23).

- **Ултразвуково изследване на шийни, надключични и аксиларни лимфни възли**

УЗИ на лимфни възли включва оценка на следните параметри: размер, морфология, ехогенност и CD характеристика на кръвотока. В норма лимфните възли са с овална, удължена форма, хипоехогенна ехографска плътност на периферията и хиперехогенен хилус. За шийните лимфни възли хиперехогенният хилус е с по - малък размер, докато при аксиларните и ингвиналните може да обхваща по - голямата част от тях. Късият диаметър на (D1) на шийните лимфни възли обичайно е под 8mm, като отношението къс/дълъг диаметър (**D1/D2**) е под **0.75**. При CD УЗИ лимфните възли в норма са слабо васкуларизирани, като съдовите сигнали се регистрират хилусно и имат „дървовиден“ тип на разклонение към периферията.

Реактивните и възпалителни лимфни възли в шийна, надключична и аксиларна област са честа находка. Те са с леко увеличени размери, съхранена типична триъгълна или овална форма, при доминиращ надлъжен над напречен размер $D1/D2 < 0.75$. При възпалителни процеси в лимфните възли, протичащи с некроза, УЗИ може да установи хипо - и анехогенни фокуси. В повечето случаи централният ехогенен рефлекс е съхранен, като CD УЗИ установява нормална или леко увеличена васкуларизация от хилусен тип (3,138).

Малигнено ангажираните лимфни възли се характеризират със следните белези при УЗИ:

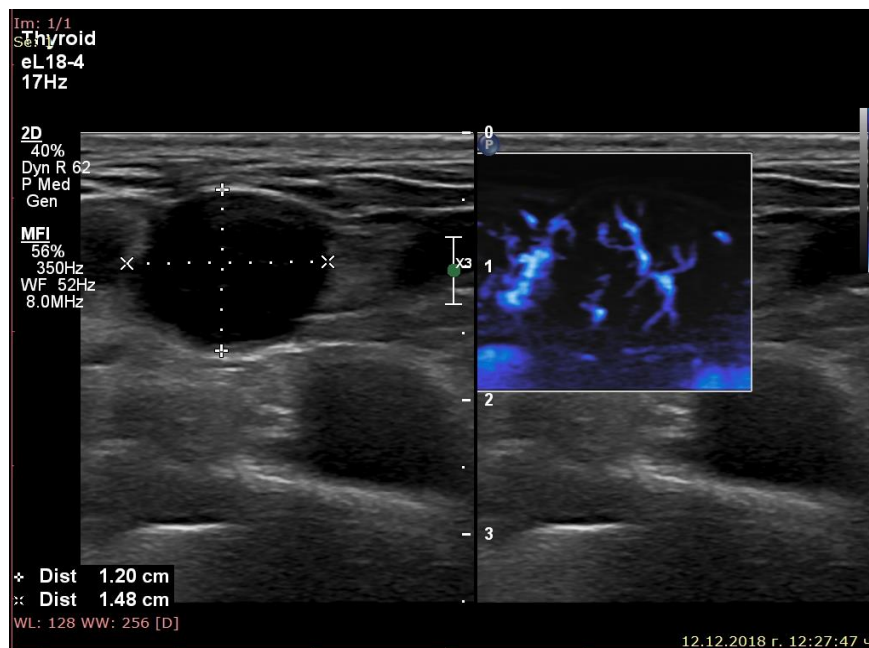
- *Увеличен размер по късата ос ($D1 > 8 - 10mm$), окръглена форма, като $D1/D2 > 0.75$ (последният критерий не се прилага при субмандибуларни лимфни възли, които са с кръгла форма);*
- *Загуба на централния ехогенен рефлекс на хилусната мастна тъкан;*
- *Нехомогенна ехографска структура на кортекса: с поява на анехогенни зони на некроза, кистични промени, калцификати и/или зони на хиперехогенност;*
- *Неправилен контур на лимфните възли с неясна граница към околните тъкани (при ангажиране от туберкулоза или туморна инфилтрация);*
- *CD неоваскуларизация с периферен тип кръвоснабдяване, дезорганизиран ход на съдовете и наличие на т.н. хаотична съдова мрежа в лимфните възли (фиг. 25).*

Окръглянето на даден лимфен възел с поява на патологичен индекс на ексцентричност $D1/D2 > 0.75$ е с чувствителност за малигнено ангажиране **71%**, докато $D1/D2 < 0.5$ предполага със сензитивност **84%** възпалително ангажиране (141). Комбинацията от позитивни белези от двуразмерната ехография с тези от CD/AD УЗИ е със 100% чувствителност за метастатично ангажиране (142). УЗИ (по горните критерии) на супраклавикуларни, югуларни, латерални шийни и аксиларни области при пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином установява в **11.5%** от случаите патологична

лимфаденомегалия, пропусната при клиничен преглед (23). Проведените ЕК - режещ тип биопсии верифицират метастатично ангажиране на лимфни възли и престадират заболяването при **9,8%** от пациентите (23). УЗИ на периферни лимфни възли с присъщата му ефективност и достъпност следва да е част от набора изследвания, стадиращи малигнените заболявания на глава, шия, гърда, бял дроб, малигнени лимфоми.

В последните години като част от ехографската диагностика на лимфни възли успешно се прилага и **еластометрията**. При нея посредством ултра - бързи образи количествено се определя механичното свойство на тъканите да се деформират под действие на външна сила. **Сензитивността на метода според някои автори достига до около 90%, при специфичност от около 95% (143).**

В обобщение на гореописаното ехографското изследване на торакс представлява комплексен образно - диагностичен метод, който в ръцете на опитен оператор може да отговори на редица диференциално - диагностични въпроси, да скъси времето на диагностичния процес и да подпомогне правилното изпълнение на интервенционални манипулации. УЗИ не само ориентира за възможната етиология на даден процес – в т.ч. бенинген или малигнен, може да промени стадирането при малигнитет, подпомага прецизирането на локализацията на таргетната лезия с оглед получаване на адекватен хистологичен/цитологичен/микробиологичен материал при ЕК биопсични интервенции, но също така е щадящ за пациента и редуцира клиничния риск от усложнения при инвазивни интервенции.



Фигура 25. В. Патологичен лимфен възел с ехографски данни за неоваскуларизация предимно в периферията при липсващ централен ехогенен рефлекс и данни за хаотичен тип на неоваскуларизация.

2.8. Контраст – усилен ехография на торакс в помощ на пулмолога

Контраст - усилената ехография (CEUS) се основава на усилването на УЗ сигнал в резултат на взаимодействието му с контрастен агент във формата на микросфери, намиращ се строго интраваскуларно. По този начин се различава сигналът, идващ от кръвоносните съдове и създаден от вибрацията на микросферите в отговора на удара от УЗ вълни, от този, който е отразен от околните тъкани. CEUS може да бъде особено полезна за оценка на тъканната перфузия в торакални органи и структури със съдове с **диаметър < 2mm**, където Color и Power Doppler – изследванията са с ниска чувствителност (144). Самата контрастна материя се състои от твърда или флексибилна обвивка (съответно денатуриран албумин или фосфолипиди), обкръжаваща ядро от инертен газ и е с размери от около **2 - 6µm (табл. 6)**. Попаднали веднъж в организма след интравенозна апликация, обвивката се метаболизира в черния дроб и се елиминира през бъбреците, а инертният газ се издишва през белия дроб 10 – 15min след инжектирането (144).

През 2004г. е публикувано и първото ръководство за добра клинична практика и приложение на CEUS, фокусиращо се върху черен дроб (145). През 2008г. се появяват насоки и препоръки за използване и при други органи (4,146) като дори в последното публикувано ръководство (2011г., с допълнение през 2017г.) на приложението на CEUS при белодробни лезии е обърнато съвсем малко внимание. Белият дроб, подобно на черния, е орган с двойно кръвоснабдяване и последващи многобройни проучвания на немски, италиански и китайски авторски колективи демонстрират, че приложението на метода в торакалната медицина в никакъв случай не е за пренебрегване, и че публикуваните до момента „ръководства“ се нуждаят от сериозно обновяване и надграждане. Първата българска публикация за приложение на CEUS в пулмологията е от 2012г. – „Трансторакално контраст - усилено ултразвуково изследване на пулмонални лезии“, Р. Петков и съавт., където е подробно е анализирано приложението на контрастна материя при 30 клинични случая (147).

Основните параметри, с които CEUS борави, са: **Wash-in-time** – времето, за което контрастната материя навлиза в таргетната тъкан, ако е налично запазено артериално кръвоснабдяване на същата; **Wash-out-time** – времето, за което контрастът се отмива от тъканта; **Time to enhancement (TE)** – време за контрастно усилване; **Extent of enhancement (EE)** – време, в което тъканта остава контрастирана, т.е. разпространението на „усилването“; **Pattern of enhancement (PE)** – характер/вид на „усилването“; **Extent of wash-out (EW)** – характер/вид на отмиването на контраста от тъканта (4,148). В официално издаденото и прилагано и до момента ръководство на Европейската Федерация на Асоциациите по Ултразвук в Медицината и Биологията (EFSUMB) е интерпретирано „усилването“ по отношение на белия дроб, като директно се изхожда от физическото

време, което отнема на контрастната материя пътуването в пулмоналните съдови структури (**фиг. 26**) (**149**). Контрастиране преди 10-та секунда се счита за **ранно** и е индикация за пулмонално артериално кръвоснабдяване, докато контрастиране след 10-та секунда, **късно**, е индикация за кръвоснабдяване от бронхиалните артерии. В някои случаи на белодробни/сърдечни заболявания този маркер "10sec" обаче е относителен. Интерпретацията на контрастирането при проучените до момента на издаване на ръководството пулмонални лезии е представена на **табл. 7.** (4), впоследствие след различни проучвания са публикувани и по - прецизирани данни за параметрите на CEUS при приложение за оценка на белия дроб (**табл. 8**).

След издаването на официалното ръководство, регламентиращо приложението на CEUS и по отношение на белодробни процеси, развитието на тази методика започва стремително да нараства и приложението ѝ в пулмологията добива все по - широки мащаби. Görg и съавт. публикуват през 2005г. данни за приложение на CEUS в диференциално -диагностичния процес при 25 пациента, при които са налице плеврални изливи и фокални плеврални лезии с неустановена причина. Авторският колектив наблюдава подробно артериалната фаза (2 – 30sec) и паренхимната фаза (1 – 5min) при контрастирането на пулмоналните и плевралните лезии. При 12 пациента първопричината за плевралните изливи е диагностицирана като пневмония – при всички тези случаи пневмоничните инфилтрати са показали кратко време на усилване на сигнала TE = 1 – 6sec и са останали контрастирани (хиперехогенни) по време на артериалната и паренхимната фаза. При останалите 13 случая или лезиите не са усилвали сигнала, или са имали късно време на усилване TE > 6sec. Съответно при тези 13 пациента са диагностицирани 7 случая на БТЕ, 2 с лимфом; 2 с плеврални метастази; 1 случай с гранулом и при 1 пациент причината е останала неустановена (150). По - късно (2006г.) следва подробен анализ на перфузионните особености при пациенти с ателектаза на белия дроб, като Görg и съавт. описват 30 случая на компресионна и обструктивна ателектаза, характеристиките им при извършване на трансторакална CEUS и ехографските маркери, по които могат да бъдат различени (**табл. 9**)(151). Същият авторски колектив впоследствие прави няколко по - големи проучвания с 350 пациента с периферни пулмонални лезии - в т.ч. плеврално базирани, като подробно описва наблюденията си върху параметрите TE – време за контрастно усилване и EE – време, в което пулмоналните лезии остават усилени, съответно и характера на разпространението на усилването. **Изводът от тези проучвания е, че чрез CEUS успешно може да бъде отличено пулмонално артериално от бронхиално артериално кръвоснабдяване и съответно да бъде предположен малигнен или бенигнен характер на дадена пулмонална лезия съобразно перфузионните ѝ характеристики** (152,153).

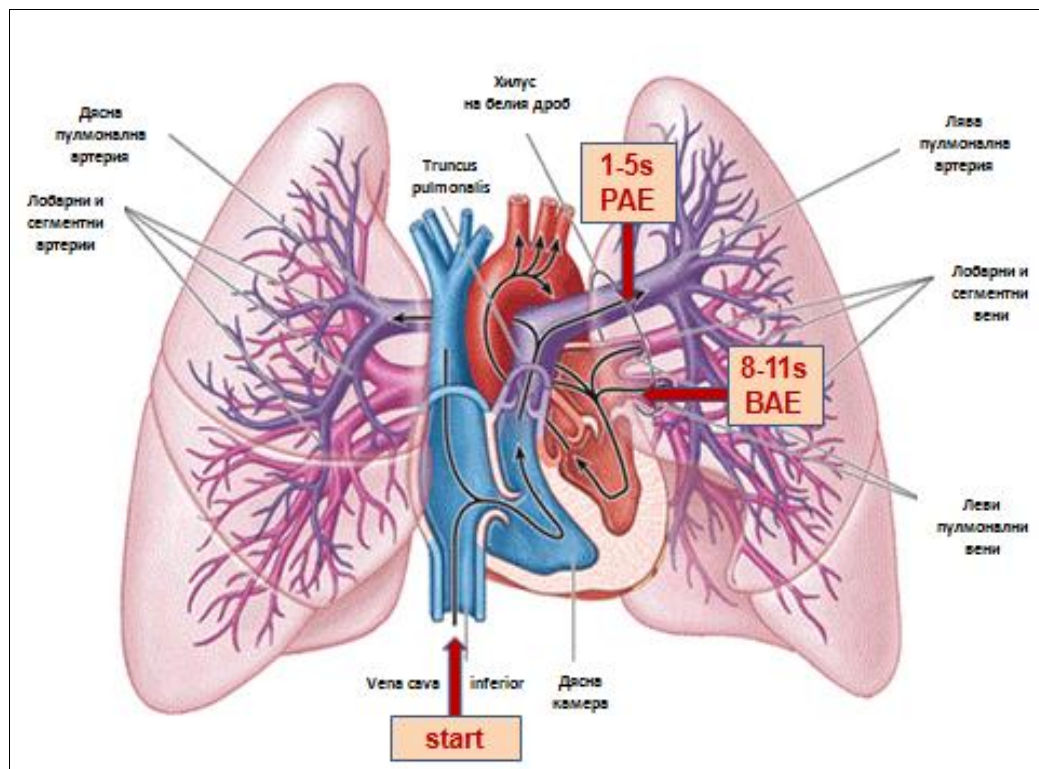
Sartori и съавт. публикуват единични клинични случаи, при които CEUS се съчетава с инвазивно биопсично изследване на даден патологичен белодробен процес, като работата на този колектив е насочена основно към абсцедирани лезии с разпад. Използвайки характеристиките на натрупването на контрастна материя в нормалния

белодробен паренхим, възпалителните изменения с нормално кръвоснабдяване и зоните на малигнитет с неонагиогенезно кръвоснабдяване от бронхиалните артерии, съответните могат да бъдат отличени от зоните на разпад, в които липва контрастно усилване. Некротичните площи по този начин могат да бъдат избегнати при осъществяване на ЕК - ТТРБ или ЕК - ТТАБ и така да бъде получен хистологичен материал, който да бъде диагностично информативен поради по - прецизно изобразяване на таргетните тъкани (154,155). **CEUS се оказва особено полезна при лезии с големи некротични зони, където недиагностичните биопсии могат да достигнат между 9 - 26% (156,157).** През 2013г. Sartori и съавт. представят даните от приложение на CEUS при 100 пациента с периферни плевро-пулмонални лезии, като целта на проучването е да установи каква е диагностичната точност на изследване в условия на контрастно усилване при отдиференцирането на бенигнени от малигнени процеси. Сравнено е изображението на лезиите с CEUS с подробен анализ на параметрите на контрастно усилване с последваща хистологична диагноза от биопсично изследване или проследяване на болните в продължение на 15 месеца. Включени са разнообразни интраторакални процеси – белодробни консолидации с и без плеврален излив, както и различни процеси, ангажиращи плеврата (**фиг. 27А и Б**). Установени са 53 злокачествени и 42 доброкачествени процеса, като 5 пациента не са довършили проучването. Резултатите, постигнати от екипа са обнадеждаващи по отношение на параметъра **TE – отложеното време на усилване в артериалната фаза показва Se - 94.32%, Sp – 95.2%, PPV – 96.2%, NPV – 93% за идентифициране на неопластични лезии.** Останалите параметри на CEUS сами по себе си не показват задоволителни стойности на чувствителност, специфичност или и двете за различаване на доброкачествени от злокачествени формации (148).

В заключение за УЗИ, съчетано с апликация на контрастен агент, може да се изтъкне, че същото допринася много за отличаване на бенигнени от малигнени интраторакални лезии и би могло да бъде от голяма помощ на пулмолога в диференциално -диагностичния процес. CEUS е с много добра поносимост от пациентите, като при почти всички публикувани до момента проучвания не са докладвани странични реакции от използваните контрастни материи. Образите, получавани при CEUS, ориентират за характера на торакалната лезия чрез прецизно изобразяване на перфузионните ѝ особености и могат да изиграят важна роля при точното определяне на мястото на биопсия, избора на вида на интервенционално биопсично изследване и дори при взимането на решение дали такова да се предприема изобщо.

Таблица 6. Видове контрастни агенти (по 4 и 144).

Представител	Обвивка 10-200nm	Ядро 2-6 mkm
	твърда – албумин флексибилна – фосфолипиди	инертен газ
Definity (Lantheus Medical Imaging)	phospholipid	perfluorocarbon (perfluorobutane)
Sonazoid (GE Healthcare)	phospholipid	perfluorocarbon (perfluorobutane)
Optison (GE Healthcare)	albumin	perfluorocarbon (octafluoropropane)
SonoVue (Bracco)	phospholipid	sulfur hexafluoride



Фигура 26. Контрастно усилване в съдовата система на белите дробове. Пулмоналната артериална система е отговорна за газообмена (функционално кръвообращение), а бронхиалната артериална система кръвоснабдява бронхите, пулмоналните съдове, алвеолите, интерстициалната тъкан и висцералната плевра (нутритивно кръвообращение). Съкращения: PAE – *pulmonary arterial enhancement*, усилване в пулмоналната артерия и нейните сегменти; BAE – *bronchial arterial enhancement* – усилване в участъците, кръвоснабдени от бронхиалните артерии (модифицирана фигура на 149).

Таблица 7. Контрастно усилване на пулмонални лезии (по 4).

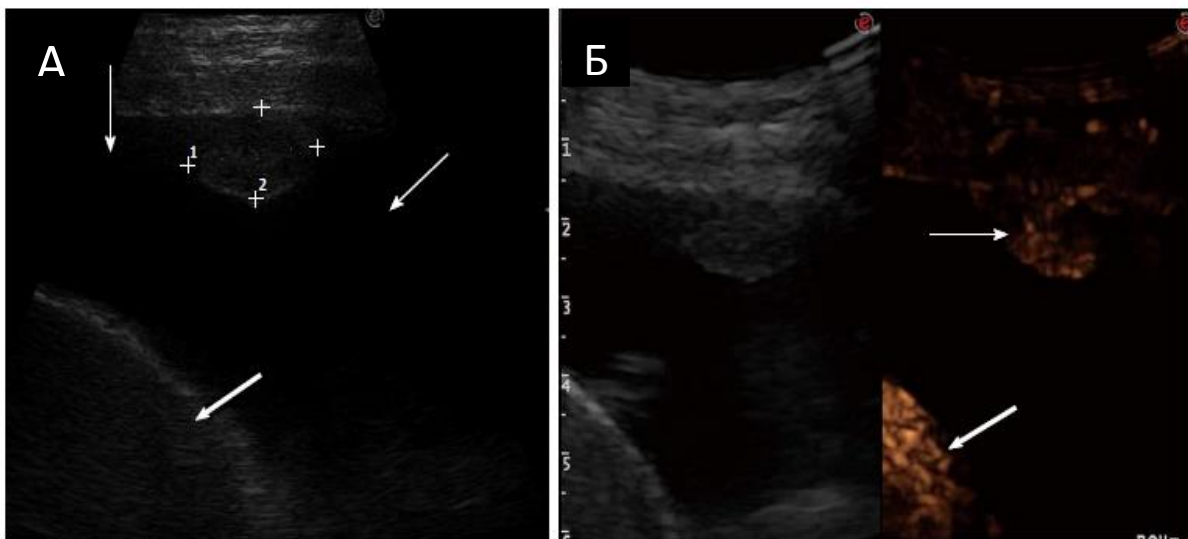
Патологичен белодробен процес	Характер на контрастното усилване
Пневмония	Контрастът пристига рано (TE < 10s) и се задържа дълго – т.е. има плато-фаза на натрупване поради наличието и на пулмонален, и на бронхиален артериален кръвоток.
Абсцедиране / некроза	Липса на контрастно усилване.
Белодробна тромбемболия	Отложено пристигане на контраста и минимално усилване в първите 30s. Прогресивно възстановяване на кръвотока в динамика.
Белодробен карцином и метастази	Некротични зони с невитална тъкан; Късно контрастиране поради кръвоснабдяване от бронхиалните артерии.

Таблица 8. Основни параметри за оценка на образа при CEUS. Съкращения: TE - Time to enhancement, време за контрастно усилване; EE - Extent of enhancement, време, в което тъканта остава контрастирана, т.е. разпространението на „усилването“; PE - Pattern of enhancement, характер/вид на „усилването“; TW - Wash-out-time, времето, за което контрастът се отмива от тъканта; EW - Extent of wash-out, характер/вид на отмиването на контраста от тъканта (4, 148).

	TE		EE		PE	TW		EW		
	Ранно до 0-1s след усилването на нормален бял дроб	Късно $\geq 2s$ по-късно от усилването на нормален бял дроб, или едновременно с това на гръдна стена, слезка, черен дроб	Изразено	Умерено	Хомогенно	-	-	-	-	-
Усилване е налично						-	-	-	-	-
Усилване не е налично	Параметрите на CEUS да не се оценяват		Параметрите на CEUS да не се оценяват		-	-	-	-	-	-
Отмиване						Ранно (< 60s)	Късно ($\geq 60s$)	Изразено	Слабо	Отсъстващо

Таблица 9. Ехографски характеристики на белодробна ателектаза при трансторакална CEUS. (Съкращения: TE – време за усилване; EE – време, в което лезията остава усилена) (по 151).

	Обструктивна ателектаза	Компресионна ателектаза
Брой случаи (n = 30 общо)	N = 17	N = 13
Параметри на CEUS	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Възможно удължено TE ➢ Предимно редуцирано EE ➢ Предимно хипоехогенни в артериалната и паренхимната фаза, възможни различни образи в двете фази ➢ Предоминиращо бронхиално артериално кръвоснабдяване - неонаптогенеза 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Кратко TE ➢ Маркирано EE ➢ Изо/хиперехогенни в артериалната и паренхимната фаза ➢ Предоминиращо пулмонално артериално кръвоснабдяване
TE		
*кратко < 6s		
*късно > 7s		
EE		
*артериална фаза 2-30s		
*паренхимна фаза 1-5 min		



Фигура 27. А. УЗИ, показващо изоехогенна плеврална нодуларна лезия, плеврален излив (маркиран с тънки стрелки) и слезка (маркирана с дебела стрелка). Б. УЗИ в условията на CEUS, показващо отложено контрастиране в артериалната фаза на плевралната лезия, с нехомогенен характер на усилването (маркирано с тънка стрелка), което настъпва едновременно с това на слезката (маркирана с дебела стрелка), но е доста по - слабо от нейното. Окончателна диагноза – плеврална метастаза от дебелочревен карцином (148).

3. Цели и задачи

Целта на дисертационния труд е да изследва както **диагностичната стойност** на торакалния ултразвук при заболявания на плеврата, така и **приложението му** за прецизен контрол на извършване на минимално - инвазивни манипулации, което да дефинира мястото на УЗИ в съвременния диагностичен алгоритъм при заболявания на плеврата.

За изпълнение на гореизброените цели си поставихме следните **основни задачи**:

1. Да се изследва диагностичната стойност на УЗИ като допълнителен образен метод при заболявания на плеврата, със или без наличие на плеврален излив;

2. Да се установи има ли взаимовръзка между ехографския образ на даден торакален патологичен процес и последващите резултати от патоморфологични, микробиологични, биохимични, имунологични изследвания върху материал, взет от лезията, както и с какво ехографското изследване допринася като информация в повече в сравнение с останалите образни изследвания;

3. Да се проучи до колко комплексното ехографско изследване с използване на цветен и пулс Doppler може да ориентира относно бенигнения или малигнен характер на таргетните плеврални лезии;

4. Да се проучи възможно ли е УЗИ да ни ориентира, самостоятелно и в комбинация с други изследвания, относно малигнения или респективно бенигнен характер на плевралния излив, както и за възможния риск от морталитет при болния;

5. Да установи до колко прецизността на УЗИ позволява избор на оптимална диагностична, минимално - инвазивна или хирургична биопсична техника, които да позволят бързо и прецизно достигане до окончателна диагноза;

6. Да се проучи до каква степен торакалната ехография (в т.ч. с апликация на контрастна материя) може да прецизира избора на оптимална позиция и да осигури адекватен контрол в реално време за извършване на инвазивни диагностични манипулации;

7. Да се установи има ли показатели от ехографското изследване, биохимичните, имунологичните, патоморфологичните и др. изследвания, които корелират с преживяемостта или смъртността при изследваните пациенти;

8. Да се изработи алгоритъм за клиничен подход при заболявания на плеврата, със или без съпътстващи плеврални изливи, с цел бързо и прецизно диагностициране на същите при минимизиране на клиничния риск от усложнения.

4. Материали и методи

Проучването се реализира за периода 01.05.2016г. – 01.05.2019г., в условията на Многопрофилна болница за активно лечение на белодробни заболявания „Света София“ (МБАЛББ „Света София“ ЕАД), решение на етичната комисия № 42/04.01.2017г.. От 01.05.2016г. до 01.01.2017г. същото беше обсервационно ретроспективно, а впоследствие - проспективно.

Включени бяха пациенти с лезии, достъпни за ехографска визуализация, ангажиращи висцералната и/или париеталната плевра, с или без плеврален излив. В част от случаите лезиите произхождаха субплеврално и съответно ангажираха белодробния паренхим и/или гръдната стена. Всички пациенти бяха проследени до м.12.2019г. – т.е. 6 месеца след приключване на срока на проучването.

В проучването бяха включени **271** пациента. Торакално УЗИ при **250** от тях се извърши без апликация на контрастен агент, а при **21** се използва ехографски контраст серен хексафлуорид (SonoVue) и/или ажитиран високомолекулярен инфузионен агент Gelofusine 4%.

При **262** пациента се извършиха инвазивни ЕК интервенционални манипулации: ЕК торакоцентеза и/или трансторакална режещ тип иглена биопсия на интраторакална лезия. При 1 пациент се предпочете КТ - контролирана трансторакална биопсия и при 8 пациента не се предприе инвазивна манипулация по преценка на лекуващия екип. Всички включени в проучването пациенти са подписали информирано съгласие.

След анализ на клиничната информация и данните от другите образни методи (рентгенография, КТ, ядрено - магнитен резонанс (ЯМР) или ПЕТ/КТ - изследване), пациентът се позиционираше съобразно локализацията на таргетните лезии. Целта беше максимално добра ехографска визуализация, през оптимален ехографски прозорец, което да позволи и добър контрол в реално време при изпълнение на евентуални инвазивни манипулации.

Основна индикация за извършването на ЕК интервенционални диагностични манипулации беше необходимостта от постигане на хистологична верификация при диагностично неуточнени лезии. Ехографските критерии за селекция на пациенти с потенциално малигени лезии бяха:

- *Неправилни очертания, неравномерен контур на лезията с инвазия на съседни структури в т.ч. гръдна стена, диафрагма и т.н.;*
- *Липса на респираторна подвижност („приплъзване“) между париетална и висцерална плеври в зоната на евентуалните плеврални, пулмонални и/или на гръдна стена лезии;*

- Плеврално задебеляване – локално в зоната на лезията, или дифузно, излизащо извън границите на лезията, в т.ч. и на диафрагмалната плевра;
- Нодуларни образувания по париетална и/или висцерална плеври и/или перикарда;
- Цветен Doppler (CD) белези за неоваскуларизация на лезията;
- Контраст - усилена ехография с данни за неоваскуларизация (отложено TE) и/или зони на некроза.

Изследванията, необходими за включване на пациентите в проучването, бяха: рентгенография и/или КТ на торакс и/или изотопно изследване (PET/CT, SPECT/CT); изследване на ПКК; хемостаза; потвърдена лабораторно кръвна група; пулсоксиметрия и/или кръвно - газов анализ; ЕКГ и консултация с кардиолог с разрешение за извършване на инвазивна торакална манипулация.

При извършване на инвазивни манипулации под локална анестезия, пациентът задължително попълваше допълнително информирано съгласие. Всеки пациент имаше осигурен периферен венозен път с абократ, а при аплициране на контрастна материя същият трябваше да е снабден и с трипътно кранче. След извършване на биопсичната манипулация, ако същата е била свързана с взимане на материал от бял дроб, плеврална кухина, медиастинална лезия или евакуация на голямо количество плеврална течност, освен последващ ехографски контрол, се извършваше и контролна рентгенография на торакс предвид риска от евентуални ятрогенни усложнения. При настъпили такива се предприемаха съответните мерки за овладяването им. След манипулациите пациентите бяха наблюдавани в стационарни условия в продължение на 24 часа.

Контраиндикации за извършване на ЕК инвазивни манипулации:

- Некоригируеми отклонения в коагулацията: $INR > 1.4$; $Thr < 50 \times 10^9/L$; $aPTT > 1.4$ пъти над нормата ($> 50sec.$) или отклонения в показателите на време на кръвене ($> 5min$) и време на съсирване ($> 10min$);
- Пациенти с лезии, недостъпни за ултразвукова визуализация;
- Пациенти, за които при предходно извършени кардиологичен преглед манипулацията е била категорично противопоказана от страна на сърдечно - съдовата система.

Използвани бяха ехографски апарати PHILIPS EnVisor HD 11 XE (**фиг. 28А**), оборудван със секторен (2.0 - 3.5MHz), конвексен (3.0 - 5.0MHz) и линеарен (5.0 - 12.0MHz) трансдюсери, Color, Angio и pulse wave Doppler опции, и ехографски апарат PHILIPS Affiniti 70G (**фиг. 28Б**), снабден със специален софтуер за визуализация и обработка на образи при приложение на контрастна материя.

Инвазивните манипулации се извършваха под локална анестезия с 10ml 1% разтвор на Lidocaine. При торакоцентеза се използваха 14G и 20G игли. ЕК трансторакални

биопсии се извършваха с полуавтоматични, режещ тип, хистологични игли 18 и 16G (бял дроб) и 14, 16 и 18G (плевра), едно - или дву - стъпални, с възможност за отрязване съответно на 10 или 20mm тъкан (фиг. 29). При показани пациенти предприехме контраст - усилено ехографско изследване (CEUS), като използвахме ехографски контраст серен хексафлуорид (SonoVue) или Gelofusine 4%, смесен с физиологичен разтвор в определена пропорция и ажитиран.



Фигура 28 А и Б. Апаратите, използвани в проучването.



Фигура 29. Биопсични игли за осъществяване на ЕК трансторакална режещ тип иглена биопсия (23).

По отношение на **контрастните матери**, използвани в проучването, може да се каже, че серният хексафлуорид е доста широко прилаган за торакална CEUS в световен мащаб и е с добре проучени свойства. Той позволява оценка на всички параметри на CEUS, респективно наблюдение в артериална, паренхимна и венозна фаза след i.v. апликацията. За разлика от него, Gelofusine е сукцинилан желатин (т.е. изменен течен желатин), чието молекулно тегло варира между 23 000 – 30 000 Da. Основното медицинско приложение на 4% разтвор на Gelofusine е като колоиден плазмен обемозаместител. Като контрастна материя е прилаган с успех в кардиологията в агитиран вид. След i.v. инфузия той бързо се разпределя интраваскуларно, но и частично в интерстициума поради нискомолекулната си фракция. Целта при приложението на Gelofusine 4% при нашите пациенти беше да установим най - оптималното съотношение Gelofusine : NaCl : въздух и да стандартизираме условията на агитиране с оглед изпитване на качествата му като контрастен агент и установяване на евентуалната му полза при контрастиране на пулмонални и плеврални лезии (**табл. 10**). Необходимо беше да се сравни със серния хексафлуорид с оглед търсене на предимствата и недостатъците му при извършване на торакална CEUS предвид доста по - лесното му осигуряване като медикамент и несъразмерно по - ниската му цена.

Таблица 10. Технология на агитиране на Gelofusine 4% р - р с оглед приложението му като контрастен агент при торакална CEUS. Най - добри параметри демонстрират съотношенията Gelofusine 4% : NaCl – 2:1 и 3:1 с 1.5ml въздух, като последното съотношение е доста трудоемко за изпълнение, поради което в настоящето проучване предимно беше предпочитано съотношението 2:1.

Gelofusine 4% + физ. р-р			
Съотношение	1:1 5mL Gel. + 5ml NaCl	2:1 10mL Gel. + 5ml NaCl	3:1 15mL Gel. + 5ml NaCl
Количество въздух	20 движения за агитиране и отчитане на времето (min) на пълно избистряне при вертикална спринцовка		
0.5mL въздух	2:00	2:44	3:05
1.0mL въздух	2:40	2:55	3:50
1.5mL въздух	2:50	3:00	4:20

Биопсичните манипулации се извършваха при следните ехографски техники на контрол:

1. Техника на свободната ръка (фиг. 30А)

А. Пункция/биопсия със свободна ръка след предварителна визуализация на таргетната лезия чрез ултразвуково изследване; маркиране на зоната на стенодопирност към гръдна стена, дефиниране на мястото, посоката и дълбочината на манипулацията, като при интервенцията не се налага ехографски контрол в реално време. Тази техника е приложима при обекти с голям размер, ангажиращи париетална и висцерална плевра, поради което същите не са респираторно подвижни.

Б. Пункция/биопсия със свободна ръка при УЗ контрол в реално време на манипулацията: предпочита се при малки лезии, повърхностно локализирани (гръдна стена, плевра, субплеврална зона), респираторно подвижни. След избор на оптимална входна точка на гръдна стена, ехографският контрол в реално време позволява промяна на траекторията на иглата по време на манипулацията с цел избягване на потенциално опасни съдови/нервни структури и/или зони на некроза и ликвификация. При респираторна подвижност на обекта се изисква кооперативност от страна на пациента по отношение евентуално задържане на дишането във фаза на инспириум или експириум докато манипулацията бъде осъществена.

2. Фабрична система за контрол с "биопсичен водач" (фиг. 30Б). Представява техника за контрол чрез използване на външен водач, прикрепващ се към избрания трансдюсер, в конкретните случаи - абдоминален. Поради фиксирания ъгъл на въвеждане на биопсичната игла, определен от водача, очакваният път се трасира върху В - mode образа; визуализират се както иглата в хода на манипулацията, така и таргетният обект в реално време.



Фигура 30А. Техника на свободната ръка. **Фигура 30Б.** Фабричен биопсичен водач (23).

Биопсичните материали се поставяха непосредствено след получаването им в контейнер с 10ml формалин и се предаваха в патологоанатомичната лаборатория на МБАЛББ „Св. София“ за последваща обработка и фиксация, етикетиращи. При част от пациентите се правеха намазки върху предметни стъкла за цитологично изследване, като същите се поставяха в пластмасова защитна обвивка до предаването им в лабораторията. Патологоанатомичната обработка включваше фиксация и задължително оцветяване с хематоксилин - еозин, при необходимост допълнителни оцветявания съобразно обсервираната диагноза (оцветявания за гъби, еластични влакна, туберкулозни микобактерии, паразити и др.). За прецизиране на хистологичния вариант на тумора в множество случаи се налагаха и допълнителни имунохистохимични изследвания.

При торакоцентеза **плевралният пунктат** бе диагностично обработван:

1. За микробиологично изследване се предаваше в стерилни контейнери – 2бр., съдържащи по 2 - 3ml пунктат, за осъществяване на директно микроскопско изследване за бактериална флора и КУБ, с последващи посевки върху хранителни среди [за КУБ съответно в течна (MGIT) и твърда (Löwenstein - Jensen)];

2. За биохимично изследване: 10ml се отделяха в контейнер и се предаваха за изследване на рН, относително тегло, проба на Rivalta, глюкоза, белтък, амилаза, LDH, в определени случаи – ADA (клинично суспектни за болни от туберкулоза пациенти, суспектни за малигнен забоявания на лимфната тъкан или за наличие на системно съединително - тъканно забояване);

3. За цитологично изследване 5ml течност се смесваше с 1.5 - 2ml фиксатор (натриев цитрат) в стерилен контейнер и се предаваше директно в лабораторията.

Всички проби щателно се етикетираха след взимането им и бяха придружени със съпроводителни фишове до лабораториите.

След извършването на ЕК манипулация обемът на същата се отразяваше в детайлен протокол в историята на забояването на пациента, който съдържаше датата на извършване, подробно описание на манипулацията, изпратените материали, изразходваните консумативи, наличието/липсата на ятрогенни усложнения и назначените контролни изследвания и медикации при съответния пациент.

Статистически методи за обработка на получените данни:

Данните от анамнезата, обективното състояние, лабораторните, образните изследвания и получените патоморфологични резултати (хистологични и цитологични) бяха обработени чрез таблично представяне на формат **Microsoft Office Excel 2007**. Цифровите образни данни от извършените ехографии на торакс, в т.ч. в условия на CEUS,

бяха съхранени във формат **DICOM**, обработени впоследствие с програми **RadiAnt** и **Windows Live Movie Maker** с цел получаване на необходимите образи за илюстрация на настоящия дисертационен труд.

За изчисляване на показателите чувствителност (Se), специфичност (Sp), позитивна и негативна предиктивна стойност (PPV и NPV) и акуратност (Acc) използвахме общоприетите статистически формули.

В анализа на данните се приложиха следните статистически методи: Дескриптивна статистика; Графичен анализ с визуализация на посочените резултати; Оценка на разпределението на вариационните (количествени) признаци посредством Shapiro - Wilk W - тест (при $n < 50$) и Kolmogorov – Smirnov (при $n > 50$); Статистика за проверка на вероятностите; Статистиката за проверка на хипотези: за вариационни признаци с нормално разпределение - Student t - тест; за признаците с разпределение различно от нормалното - непараметрични методи на Kruskal-Wallis тест и Mann-Whitney rank U - тест. χ^2 тестът се използва за проверка на хипотези за наличие на връзка при категорийни признаци. За изчисляване на релативен риск и odds ratio бяха използвани “two by two” contingency tables с последваща обработка с Fisher’s exact test за неголеми групи, подлежащи на изчисление, при които се търсеше статистически значима разлика по отношение на експресирани маркер. Стойности на $p < 0.05$ се приемаха за статистически сигнификантни. Фигурите с графично изображение на данните се конструираха с програма **Microsoft PowerPoint 2007 и 2010**.

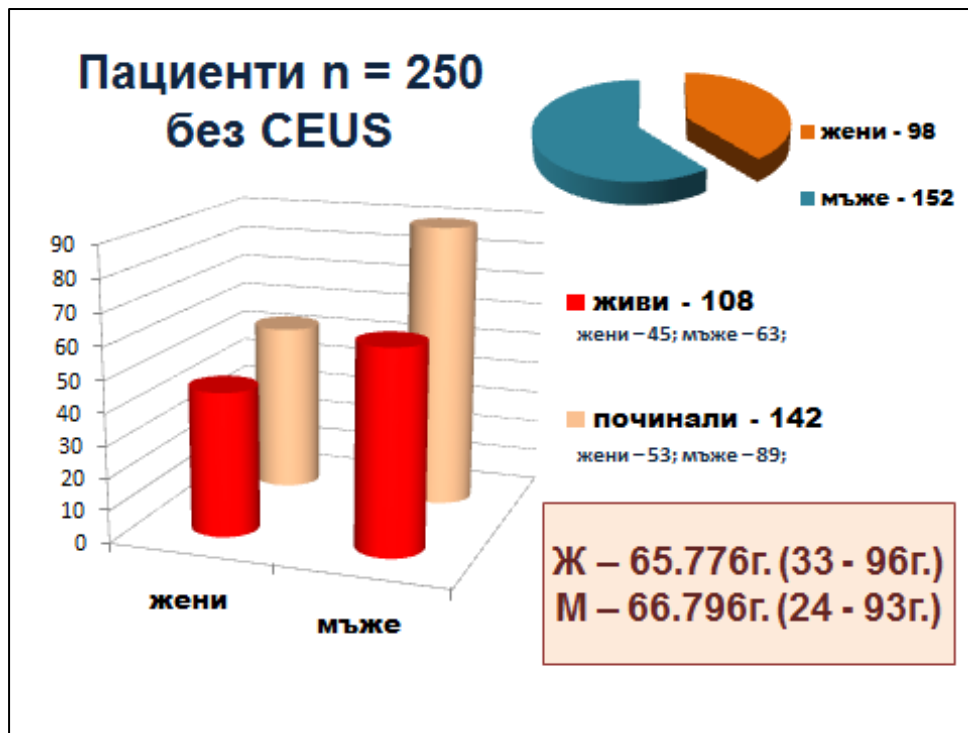
5. Резултати

За периода 01.05.2016г. – 01.05.2019г. в проучването бяха обхванати общо **271** пациента – **168 мъже и 103 жени**. Възрастта на пациентите беше от **24г. до 96г., средна за мъжете – $66.51 \pm SD = 11.35г.$, средна за жените – $65.78 \pm SD = 12.55г.$** . Всички са били лежащо болни в МБАЛББ „Света София“. При пациентите бяха извършени ехография на торакас и интервенционални манипулации под ехографски контрол, като без апликация на контрастна материя бяха обработени общо 250 човека – 152 мъже и 98 жени, а в условия на контрастно усилване с контрастен агент – общо 21 човека – 16 мъже и 5 жени. По отношение на групата с апликация на контрастна материя резултатите бяха сравнени с предходно проучване в България за периода 2011 - 2012г. на екипа на доц. д-р Росен Петков, дм, с използване на серен хексафлуорид за пулмологични цели. В нашата страна липсват други разработки от този род.

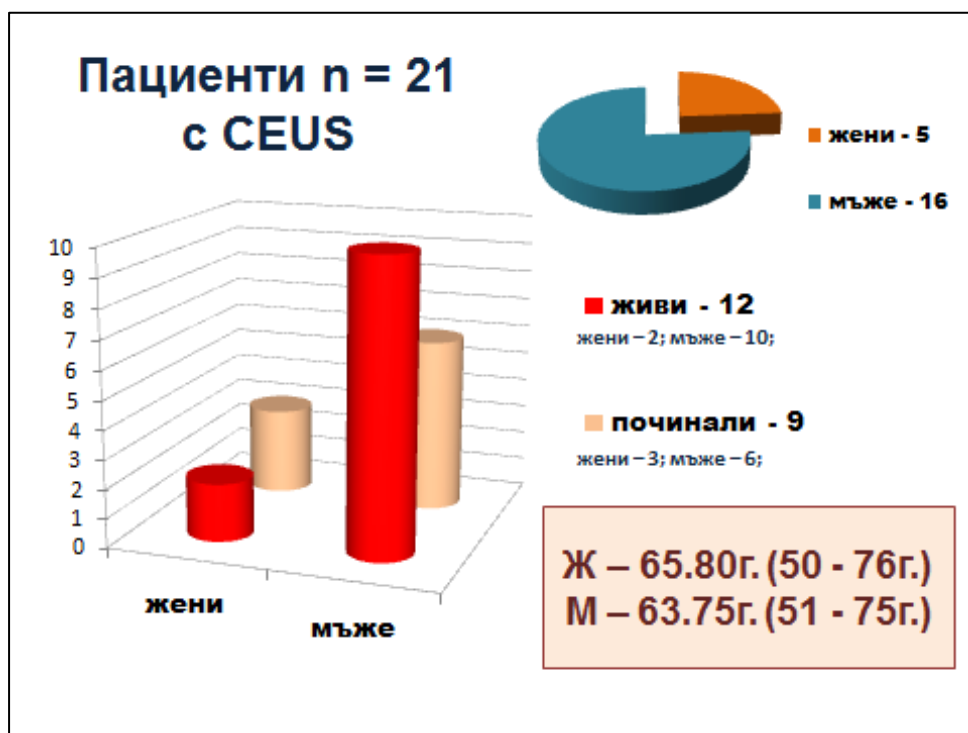
При 152 мъже и 98 жени бе проведено торакално ехографско изследване чрез 2D, Color, Angio и Power Doppler. Средна възраст в групата е 66.796г. за мъжете и 65.776г. за жените (**фиг. 31**). При последващо проследяване от тази група пациенти са починали общо 142 човека – 89 мъже и 53 жени. Проследяването им е осъществено на базата на данните за наличието на здравни осигуровки по справка от доброволно предоставените от пациентите лични данни (в случая ЕГН), при пълна анонимност на получената информация, като е извършено 6 месеца след финалната дата на проучването. При заличаване на лицето поради смърт от регистъра на Националната осигурителна агенция същото фигурира като „Липсващо лице с въведените идентификатори“ при проследяване на статуса му чрез въвеждане на ЕГН.

В групата с апликация на CEUS (16 мъже и 5 жени), изследването е предприето поради това, че стандартното нативно УЗИ не е било достатъчно категорично за диференциране на малигнена от бенигна лезия, било е необходимо по - прецизно визуализиране на лезиите с определяне на перфузионните им характеристики в зона на ателектатичен паренхим и/или с оглед избягване на некротични зони. От подложените на CEUS пациенти общо 16 са мъже и 5 са жени, при средна възраст съответно 63.75г. и 65.80г. (**фиг. 32**). Починали в тази група към срока на проследяване (6 месеца след приключване на проучването), са общо 6 мъже и 3 жени.

Установява се, че към датата на проследяване на статуса на пациентите „жив/починал“ 151 души са починали и 120 души са живи. Починали са общо 95 мъже и 56 жени, на средна възраст съответно $67.31 \pm 9.5г.$ и $67.48 \pm 12.51г.$. Преживели са общо 73 мъже и 47 жени, на средна възраст съответно $65.47 \pm 13.38г.$ и $63.74 \pm 12.43г.$.



Фигура 31. Разпределение на пациентите без апликация на контрастен агент по пол и преживяемост и средна възраст на същите.



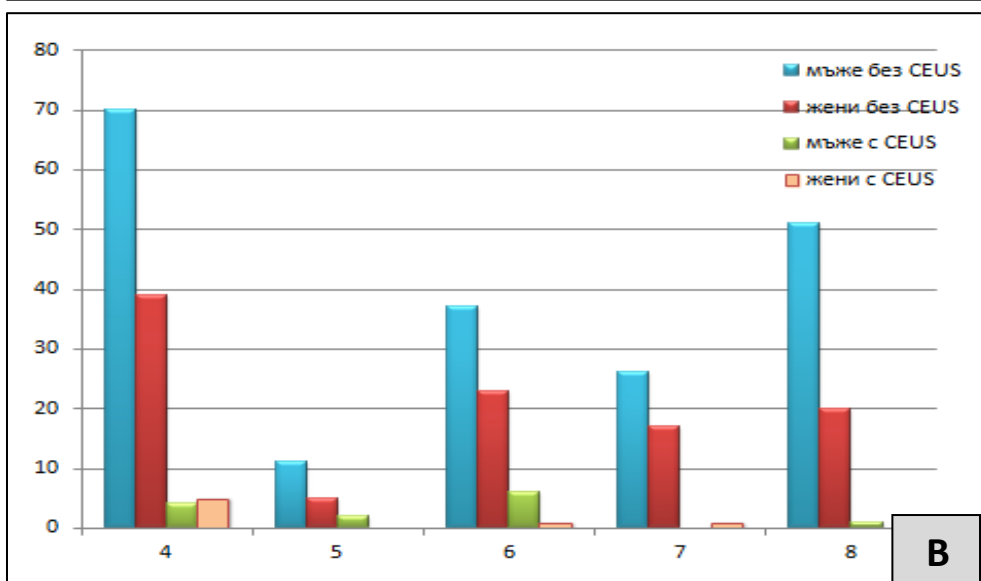
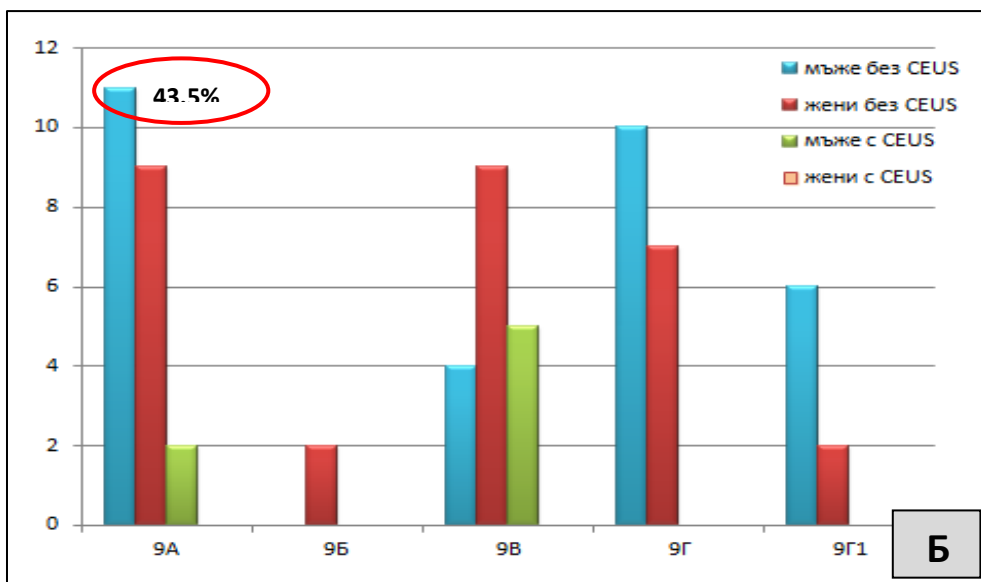
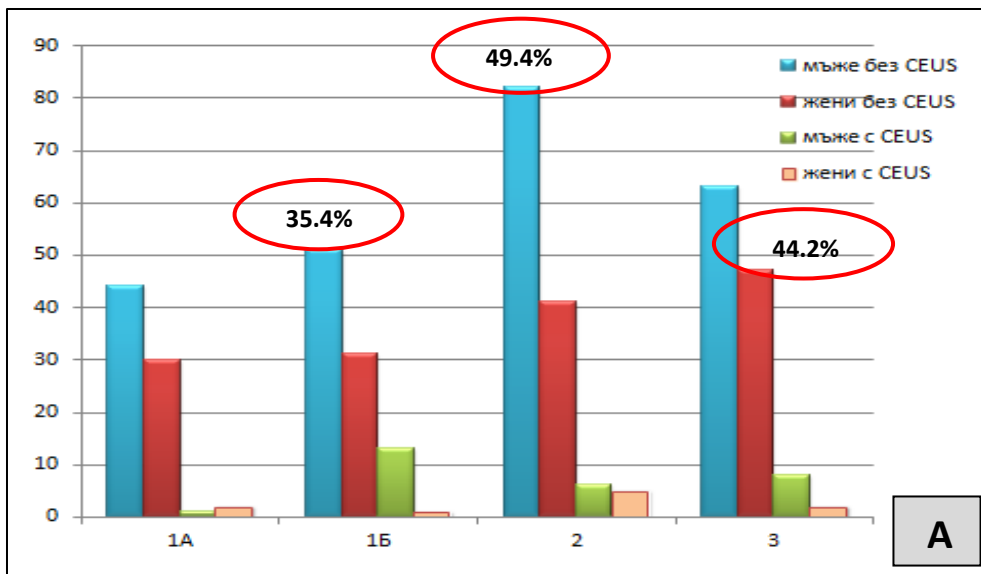
Фигура 32. Разпределение на пациентите с апликация на контрастен агент (CEUS) по пол и преживяемост и средна възраст на същите.

5.1. Причини, довели до инвазивните изследвания

На пациентите, включени в проучването, е снета **анамнеза** и е извършено **физикално изследване**. Основните симптоми, които пациентите изброяват, са: **1** - кашлица – **А.** със затруднена или без експекторация; **Б.** с експекторация в т.ч. кръвохрачене; **2** - задух; **3** - бодежи или респираторно зависими болки в гърдите; **4** - отпадналост; **5** – повишено изпотяване; **6** – наличие на фебрилитет; **7** – анамнестични/документални данни за рецидивиращ плеврален излив; **8** – консумативен синдром; **9** – други данни, най -разнообразни и възможни паранеопластични такива, като в тях влизат: **А.** ставен болков синдром; **Б.** обривни единици по кожата и лигавиците; **В.** анамнестични данни за визуализация на лезията като случайна рентгенова находка; **Г.** неврологична симптоматика - било от страна на централната или периферната нервна системи, в т.ч. промяна в гласа (**Г1**). Резултатите са представени на **фиг. 33А, Б и В** и на **табл. 11**.

От представените в графична и таблична форма данни прави впечатление, че пациентите се хоспитализират основно с оплаквания от кашлица с експекторация, в т.ч. с кървави примеси, наличие на задух, респираторно зависима болка в гърдите и отпадналост – т.е. картината е **неспецифична** и на пръв поглед не би могла да отличи малигнен от бенигнен характер на заболяването. **Това налага предприемането на последващи инвазивни и неинвазивни изследвания за прецизиране на диагнозата, особено ако е налице съмнение за неоплазма – лабораторни, образно - диагностични и интервенционални мероприятия.** Интересно е наблюдението при пациентите в проучването по отношение на случайното откриване на патологичната лезия при рутинна рентгенография на торакс – то се наблюдава при едва 17 пациента от общо 271 (**6.27%**). Анамнестичните и документални данни за персистиращ във времето или рецидивиращ плеврален излив се откриват при 44 пациента от 271 (**16.24%**). Оттук възниква и въпросът при колко пациенти има ангажиране на плеврата с или без плеврален излив от дадена патология, без това на тях да им е известно.

Давността на оплакванията също има различен спектър и е от голямо значение за навременното диагностициране на даден патологичен процес. Пациентите основно се подразделят на такива, които са съобщили за давност на оплакванията < 1мес., давност между 1 - 3 мес., между 3 – 6 мес. и такава > 6 мес. Точни данни липсваха при 17 от 271 пациента (**6.27%**), като тази неточност се дължи както на неспособността на болния да отдиференцира началото на заболяването във времето, така и на неточности в събирането на анамнестичните данни от лекаря по време на хоспитализацията. Прави впечатление, че повечето от болните попадат в група с начало на оплакванията **до 3 мес.** преди срещата с лекар – 45.8% от общия брой са с кратка давност на същите (под 1 мес.) и 23.6% са с давност между 1 и 3 мес. Съответно 47.58% (59 от 124) от болните с анамнеза за давност на симптомите в групата < 1 мес. не оцеляват впоследствие, докато за останалите



Фигура 33 А, Б и В. Основни симптоми, с които пациентите се хоспитализират за диагностично уточняване (1А – 9Г1 пояснени по-горе в текста).

Таблица 11. Основни оплаквания на пациентите при хоспитализацията (1А – 9Г1 пояснени по - горе в текста).

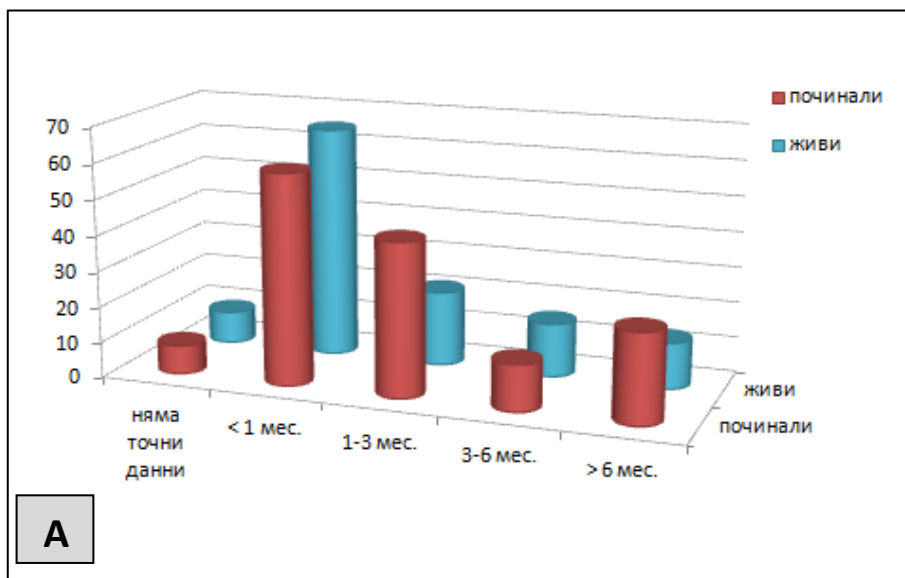
Оплаквания	Мъже без CEUS	Жени без CEUS	Мъже с CEUS	Жени с CEUS	Общ брой	% от общия брой	Мъже	Жени
1А	44	30	1	2	77	28.413	45 (16.605%)	32 (11.808%)
1Б	51	31	13	1	96	35.424	64 (23.616%)	34 (12.546%)
2	82	41	6	5	134	49.446	88 (32.472%)	46 (16.974%)
3	63	47	8	2	120	44.280	71 (26.199%)	49 (18.081%)
4	70	39	4	5	118	43.542	74 (27.306%)	44 (16.236%)
5	11	5	2	0	18	6.642	13 (4.797%)	5 (1.845%)
6	37	23	6	1	67	24.723	43 (15.867%)	24 (8.856%)
7	26	17	0	1	44	16.236	26 (9.594%)	18 (6.642%)
8	51	20	1	0	72	26.568	51 (18.819%)	20 (7.380%)
9А	11	9	2	0	22	8.118	13 (4.797%)	9 (3.321%)
9Б	0	2	0	0	2	0.738	2 (0.738%)	0 (0%)
9В	4	9	4	0	17	6.273	8 (2.952%)	9 (3.321%)
9Г	10	7	0	0	17	6.273	10 (3.690%)	7 (2.583%)
9Г1	6	2	0	0	8	2.952	6 (2.214%)	2 (0.738%)

групи това са съответно – 67.19% (43 от 64) за 1 - 3 мес., 46.43% (13 от 28) за 3 - 6 мес. и 65.79% (25 от 38) за > 6 мес. история. Оттук биват очертани две по - рискови за намалена преживяемост групи – **тези болни, при които давността на симптомите е 1 – 3 мес. и тези > 6 мес. (табл. 12 и фиг. 34 А и Б).** Именно в тези две групи се отчита, че починалите впоследствие болни са почти двойно повече от преживелите и че почти всички от починалите болни загиват от малигнено заболяване – 90.698% (39 от 43) в групата 1 - 3 мес. и 96% (24 от 25) в групата > 6 мес. В групата с оплаквания, датиращи за период 3 - 6 мес. преди хоспитализацията за диагностично уточняване също 92.3% от починалите са

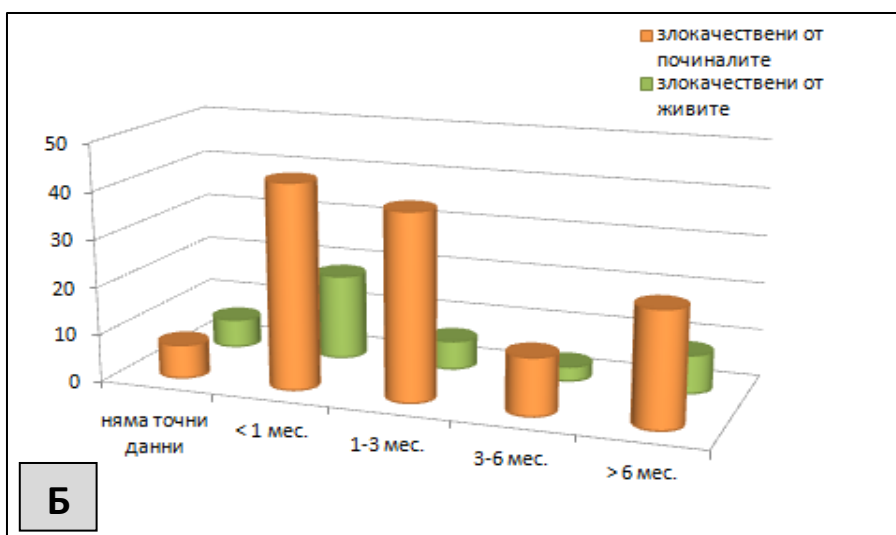
със злокачествена патология (12 от 13), но за разлика от останалите групи броят на засегнатите от малигнитет преживели болни е най - нисък – 20% (3 от 15), т.е. много повече от преживелите имат бенигнено заболяване в сравнение с другите групи.

Таблица 12. Давност на оплакванията и оформяне на рискови групи.

Давност на с - ми	Брой пациенти общо	%	Починали	Живи	Злокачествени от починалите	Злокачествени от живите
Няма точни данни	17	6.3	8	9	7	6
< 1 мес.	124	45.8	59 (47.6%)	65	43 (73%)	18 (27.7%)
1 – 3 мес.	64	23.6	43 (67.2%)	21	39 (90.7%)	6 (14%)
3 – 6 мес.	28	10.3	13 (46.4%)	15	12 (80%)	3 (20%)
> 6 мес.	38	14.0	25 (65.8%)	13	24 (96%)	8 (61.5%)

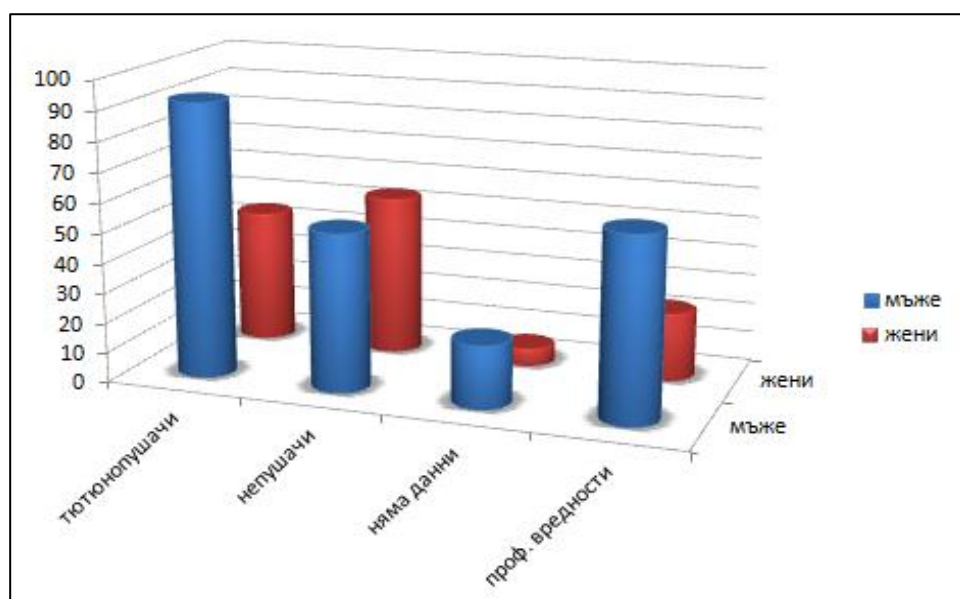


Фигура 34. А - Обща преживяемост при болните и разпределение по давност на оплакванията.



Фигура 34. Б - Преживяемост при болните с малигнени заболявания и разпределение по давност на оплакванията.

В анамнестичните данни фигурират още **тютюнопушене и професионална експозиция на вредности (фиг. 35)**, като резултатите показват следното: 137 души (92 мъже и 45 жени; общо 50.55%) са съобщили за експозиция на тютюнопушене в различни времеви интервали и пакетогодини, 107 (53 мъже и 54 жени; общо 39.48%) са отrekli за наличие на такова, при 27 (21 мъже и 6 жени; общо 9.96%) тези данни за събрани неточно по вина на пациента или приемащия лекар. Общо 84 болни (61 мъже и 23 жени; т.е. 30.99%) са съобщили за експозиция на професионални вредности, в т.ч. оказващи влияние на дихателната система.



Фигура 35. Тютюнопушене и експозиция на професионални вредности.

В анамнезата за **придружаващи заболявания (фиг. 36А и Б)** се наблюдава голямо присъствие сред болните на социално - значими болести като артериална хипертония, сърдечни заболявания (в т.ч. ИБС, анамнеза за преживян остър коронарен синдром, ритъмно - проводни нарушения, заболявания на клапния апарат и перикарда), мозъчно - съдова болест, захарен диабет, ГЕРБ, предходно известен малигнитет, за който болният е провеждал оперативно, химио - (вкл. хормонално) или лъчелечение. Малък е делът на пациенти без придружаваща патология – 17 човека (**6.27%**), докато 254 пациента (**93.73%**) съобщават за поне едно придружаващо заболяване, от тях – 43 (**15.87%**) с вече известен малигнитет на един или повече органи. 43 пациента (**15.87%**) имат придружаваща бронхообструктивна патология – ХОББ или бронхиална астма, 16 (**5.9%**) са боледували и лекувани за туберкулоза, 9 (**3.32%**) са преживяли плеврит с или без плеврален излив, който в миналото не е подложен на диагностично уточняване и 29 пациента (**10.7%**) имат в анамнезата си епизод на БТЕ, дълбока венозна тромбоза или варикоза с хронична венозна недостатъчност на крайниците. Само 4 (**1.48%**) болни съобщават за доказано системно - съединително тъканно заболяване – трима със серопозитивен ревматоиден артрит и един болен с васкулит, в миналото с ангажиране на бъбреците и белия дроб.

Физикалното изследване при постъпването демонстрира при **20** пациента нормален респираторен статус и при **251** отклонение при извършването на перкусията и аускултацията. Скъсен перкуторен тон с кореспондиращо отслабено везикуларно дишане са установени при **89** болни, а при **162** има аускултаторна хрипова находка и/или плеврално триене.

По отношение на входящите параметри на кислородната сатурация 49 (18%) пациента демонстрират при **извършени КГА или пулсоксиметрия** SatO₂ < 94%, от тях - 27 мъже и 22 жени. **Инвазивните манипулации в настоящето проучване не са сметени за контраиндицирани при наличие на дихателна недостатъчност.** При съответните пациенти същите са били изпълнени при предприети мерки: кислородотерапия, осигуряване на екип от анестезиолог и/или гръден хирург.

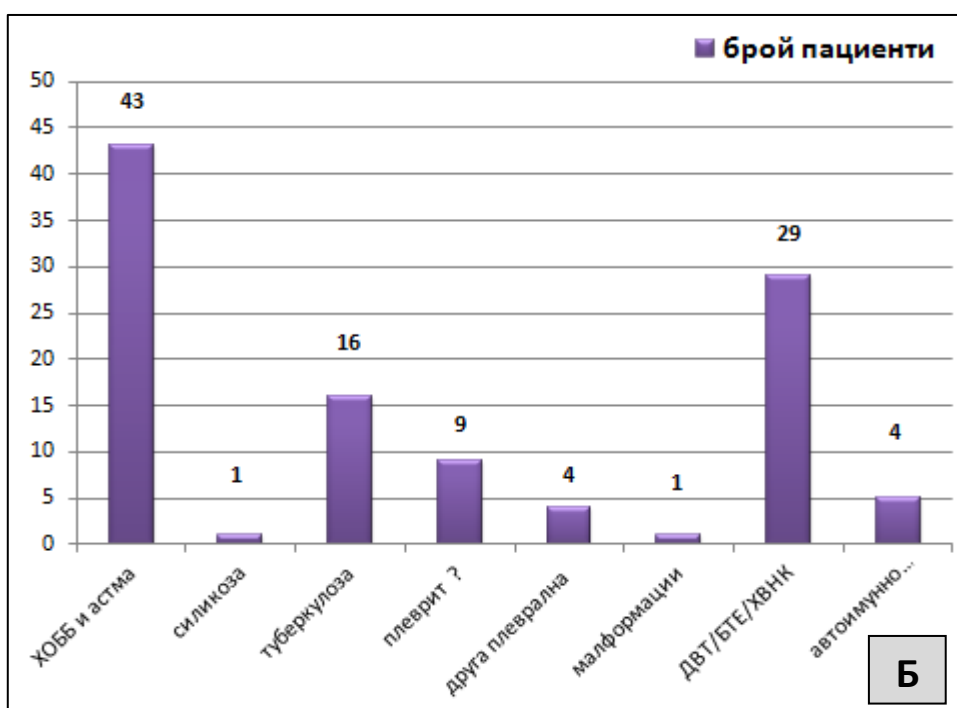
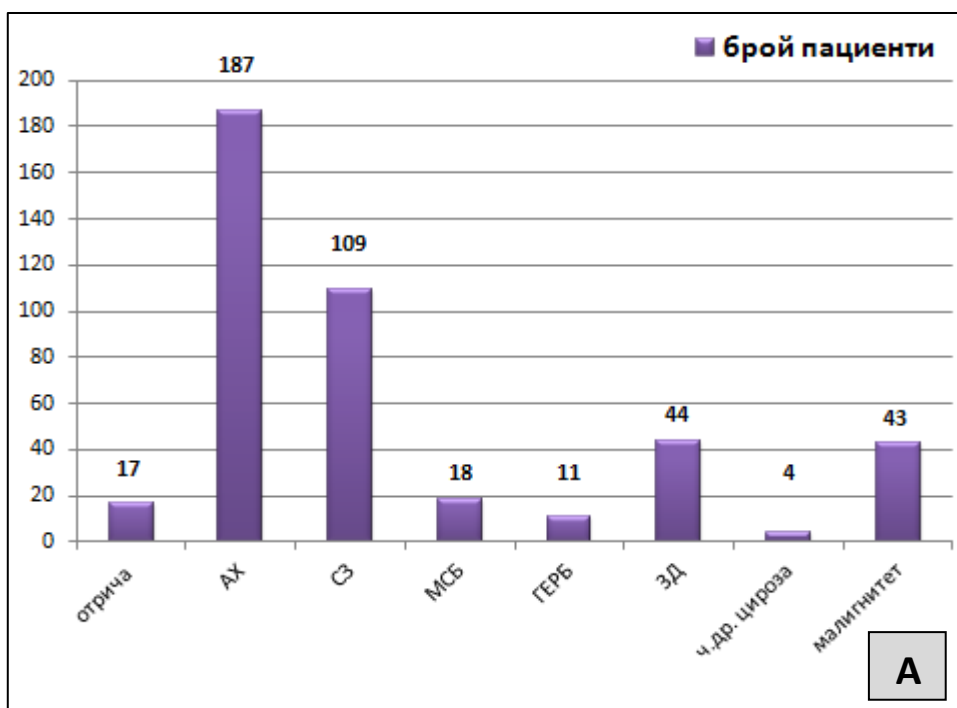
След обработка на данните от входящите лабораторни изследвания се установи, че повечето от **починалите пациенти** се характеризират със сериозни отклонения в параметрите от пълната кръвна картина (ПКК) и скоростта на утаяване на еритроцитите (СУЕ). Наблюдаваше се тенденция при тези пациенти да бъдат **отклонени минимум 2 главни параметъра**, които ние стартово изследвахме при хоспитализацията: скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ), хемоглобин (Hgb), левкоцити (Leuc), тромбоцити (Thr). Пациентите с отклонени минимум 3 от тези 4 параметъра се характеризираха с още по - голяма смъртност. Общо при 30 пациента тези 4 главни параметъра бяха в норма за

съответния пол, от тях 9 са екзитирали (30% от групата). 157 пациента се характеризираха с отклонени 1 или 2 параметъра, от тях – 88 починали (56.1% от групата). 84 пациента имаха отклонения във всичките 4 параметъра, от тях 56 починали (66.7% от групата). **Изчисленият релативен риск за смъртност при отклонени поне 3 параметъра беше RR = 1.189 (>1), при odds ratio OR = 1.568 (>1).** Не бива да се забравя и фактът, че множество бенигнени патологии с нефатален изход също реактивно променят тези биохимични показатели от лабораторните кръвни изследвания. **Разликата в броя екзитирали между тези пациенти с отклонени до 2 параметъра и тези с отклонени поне 3 параметъра, не беше статистически значима – p = 0.1298 (p > 0.05, Fisher's exact test).**

В групата с отклонени поне 3 параметъра в настоящото проучване се установиха следните средни стойности за тези показатели: $CV\bar{E} - 68.44 \pm SD = 26.9 \text{ mm/h}$ (5 - 115), $Hgb - 115.5 \pm SD = 20.8 \text{ g/L}$ (70 - 177), $Leuc - 13.73 \pm SD = 5.83 \times 10^9/L$ (2.0 - 37.9), $Thr - 439.9 \pm SD = 151 \times 10^9/L$ (77 - 1030).

Пациентите в настоящето проучване са хоспитализирани за диагностично уточняване с предходно извършени **образни изследвания** – КТ на торакс, изотопно изследване (PET/CT или SPECT/CT) или рентгенография на торакс, в една или друга степен съмнителни за малигнитет. Тази работна диагноза е трябвало с диагностични мероприятия да бъде потвърдена или отхвърлена.

В проучването **227** от пациентите имат стартова налична КТ на торакс, **1** пациент има ЯМР, **6** пациента имат изотопно изследване – PET/CT или SPECT/CT. При **37** пациента КТ или изотопно образно изследване не са предприети, като при тях входящото образно изследване е само рентгенография на торакс. Общо **18** пациента имат едновременно КТ и PET/CT или SPECT/CT, като **2** са го придобили впоследствие след интервенционалните процедури с оглед необходимост от прецизно стадиране на онкозаболяване и преценка на възможността за последващо оперативно лечение на същото. Рентгенографии на торакс имат направени общо **265** пациента в проучването.



Фигура 36 А и Б. Придружаващи заболявания при болните.

В резултат на извършените при пациентите в настоящето проучване диагностични мероприятия, в т.ч. анамнеза, физикално изследване, лабораторни и образни изследвания и инвазивни манипулации (торакоцентеза, ЕК - ТТРБ, КТ - контролирана ТТРБ, ФБС, хирургични интервенции) са постигнати **следните 271 окончателни диагнози (фиг.**

37): при **117** пациента са верифицирани първични белодробни неоплазми, при **35** – метастатични неоплазми от извънбелодробен произход, при **15** – малигнени мезотелиоми на плеврата (при 1 – на перикарда с ангажиране на плеврата); при **10** – БТЕ; при **14** – туберкулозен процес или микобактериоза (специфичен процес). При **80** пациента хистологията не доказва малигнен характер на заболяването. При **63** пациенти се верифицират истински бенигнени неспецифични възпалителни заболявания, а при **17** диагнозата неоплазма не е отхвърлена и остава водеща, въпреки липсата на патоанатомична верификация, при 8 от болните - с ендоскопска находка от ФБС в полза на работната диагноза малигнитет. 12 от тези 17 съмнителни за онкоболни пациенти са починали в рамките на проучването и последвалия 6 - месечен проследяващ период. От общо 63 - те пациента с бенигнени заболявания при 8 е останало клинично съмнение за специфичен процес (1 пациент е насочен за лечение с туберкулостатици и при 2 има кореспондираща находка при ФБС – ендоскопска или от биопсичните материали), а при 1 – клинично съмнение за БТЕ и е проведено съответното антикоагулантно лечение. **Или обобщено – диагнозата не е патоморфологично категорична в общо 26 от случаите след приложени всички възможни за интервенционалната пулмология инвазивни диагностични методи, като за работните клинични диагнози бенигнен процес е предприето кореспондиращото консервативно лечение.**



Фигура 37. Окончателните диагнози на болните, участвали в проучването.

5.2. Ехография на торакс

Изпълниха се при 250 пациента изследвания в условия на нативно УЗ скениране и при 21 пациента УЗИ в условия на CEUS, от които 17 с контрастна материя SonoVue и 4 с Gelafusine 4% самостоятелно или паралелно със SonoVue.

Основните ехографски маркери, които проследявахме, бяха следните:

- *Наличие на ехографски видима таргетна лезия с торакална локализация, която да бъде евентуално подложена на биопсично изследване, както и определяне на размерите ѝ. Особен интерес представляваха трудни за биопсия лезии с малки размери (< 30 mm), в т.ч. субплеврални белодробни консолидации и плеврални формации;*
- *Белези на инвазия в съседни на лезията структури – прорастване в гръдна стена, диафрагма, ребра, други съседни органи;*
- *Липса на респираторна подвижност (приплъзване) между таргетната лезия и париеталната плевра, вероятно ангажиране на париеталната плевра;*
- *Промени в париеталната плевра по типа на локално или дифузно задебеляване или солидни формации;*
- *Промени във вида и гладкостта на висцералната плевра – неравности, хиперехогенност, задебеляване;*
- *Наличие на нодуларни лезии по плеврата и перикарда; отличаване на същите от фибринови отлагания и септи;*
- *Наличие на плеврален и/или перикарден излив;*
- *Ателектаза – по възможност чрез УЗИ да се отличи нейният компресионен или обструктивен характер;*
- *Белодробни изменения тип „консолидация“;*
- *Белези на неоангиогенеза – характеристики на перфузията с Doppler УЗИ, характеристики при извършване на CEUS;*
- *Оформяне на зони на некроза в таргетната лезия;*
- *Наличие на патологични периферни лимфни възли, които съответно да променят стадия на даден процес (особено неопластичен);*
- *Лезии с характеристики на метастатични в други органи – торакални или екстраторакални.*
- *Други ехографски находки с роля в диагностичния процес.*

Ехографското изследване служеше както за клинична ориентация относно работната диагноза при даден болен, така и за оценка на възможността визуализираната таргетна лезия да бъде биопсично изследвана в опит процесът да се верифицира

хистологично. Основно изискване беше таргетните лезии да са достъпни за ехографско изследване, т.е. да бъдат „видими“ при УЗИ. Малкият размер на лезиите не беше считан за контраиндикация за извършване на ЕК интервенция, а само определяше риска от същата. Така бяха впоследствие биопсирани както огромни лезии на гръдна стена, плевра, бели дробове, медиастинум, така и малки плеврални и субплеврални лезии и периферни лимфни възли с размери до 10mm. В 52 от случаите инвазивна манипулация се извърши върху лезия на бял дроб, плевра или гръдна стена с размери под 30mm, като средните размери на формациите в тази група пациенти бяха $x \pm SD = 23.41/23.49 \pm 5.064/5.551\text{mm}$ (1.30 - 35.0/1.49 - 35.0mm). Мултиплени субплеврални консолидации се наблюдаваха при общо 13 пациента.

Ангажиране на париеталната плевра се наблюдаваше при **169 от общо 271** пациента (**62.36%**), от които 9 преминаха УЗИ с CEUS (**табл. 13**). Такова ангажиране нямаше при **102** пациента (**37.64%**), от които 12 преминаха изследване с CEUS. Париеталната плевра се считаше за патологично променена когато е задебелена – дифузно или неравномерно, ако са налични нодуларни лезии, ако същата е изцяло унищожена/инфилтрирана, ако се визуализира солидна лезия, при наличие на калцификати, при визуализация на фибринови повлекла и отложен фибрин, при които изниква необходимостта да бъдат отличени от нодуларни лезии. **Ангажиране на висцералната плевра** представляваше всяко нарушение в гладкостта на контура ѝ и нейната ехогенност – неравност, хиперехогенност, задебеляване, унищожаване на същата, формиране на нодуларни лезии, отлагане на калцификати, формиране на адхезии. УЗИ на торакс демонстрираше ангажиране на висцералната плевра при **241** пациента (**88.93%**), вкл. при всички 21, на които се изпълни CEUS (**табл. 14**). Висцералната плевра не се установи да е засегната при общо **30** пациента (**11.07%**).

Като suspectни за засягане на плеврата от **злокачествен процес** се интерпретираха маркерите, предложени от Qureshi et al., упоменати в изложението по - горе, а именно – **плеврално задебеляване (париетална и/или висцерална костална плевра > 10mm и > 7mm за диафрагмална); нодуларни лезии по париеталната костална и диафрагмална плевра; чернодробни метастази**. Към тях бяха добавени още маркерите: бързо нарастващ плеврален излив; нодуларни лезии по висцералната плевра; липса на респираторна подвижност между висцералната плевра в зоната на таргетната пулмонална лезия и париеталната плевра, с особено внимание когато структурите на плеврата са заличени; солидна туморна плеврална лезия с неравни граници; категорични данни за инфилтрация на таргетната лезия в съседните структури и органи; таргетна лезия с Doppler и CEUS данни за неоангиогенеза съгласно перфузионните характеристики; наличие на патологични периферни лимфни възли. За висцералната плевра беше доста по - трудно да се установи засягането ѝ от неопластични процеси, поради факта, че същата демонстрираше промени при всички патологични процеси на белодробния паренхим – бенигни и малигни, като съответно се налагаше детайлно УЗ охарактеризиране на подлежащите структури.

Таблица 14. Ангажиране на висцералната плевра: #Нодуларни лезии – верифицирани при пациент със злокачествено заболяване; ##Калцификати – само при специфичен процес. Маркираните в червено белези, определят повишена вероятност за малигнен характер на лезията.

Ангажиране на висцерална плевра	Общ брой пациенти n = 241	От тях изследвани с CEUS
Неравна хиперехогенна	164	19
Задебелена	51	4
Нодуларни лезии #	1	0
Изцяло унищожена/ инфилтрирана	61	2
Калцификати ##	2	0
Адхезии само в КДС	4	1
Адхезии на всички нива в торака	24	

Представените в таблична форма резултати за ангажиране на париеталната плевра посредством наличие на един или няколко от гореизброените суспектни за „злокачествено ангажиране“ маркери **определиха ехографското съмнение за малигнитет в общо 126 пациента от тези 169, проявяващи данни за патологични изменения на париеталната плевра (и/или перикарда) и в общо 58 от тези 241 пациента с промени по висцералната плевра.** 87 пациента имаха промени само по висцералната плевра, без такива да се наблюдават по париеталната, а 17 имаха точно обратния феномен – изразени изменения по париеталната плевра, без да се наблюдават ехографски кореспондиращи подобни изменения по висцералната.

Маркерът на ангажиране (патологични промени) на париеталната плевра не демонстрираше висок релативен риск за последваща смъртност – **RR = 0.458 (<1), при odds ratio OR = 0.11 (<1), но пък се отчиташе статистически значима разлика между екзитиралите с маркера и преживелите – p < 0.00001 (p < 0.05, Fisher’s exact test).** Самата париетална плевра е в състояние да реагира при всякакъв род патологични процеси, поразяващи нея или белодробния паренхим, както злокачествени, така и доброкачествени, и двата вида с възможен фатален изход. Но ангажирането на париеталната плевра, сметено за такова от малигнитет въз основа на комбинация от параметри (неравномерно задебеляване, нодуларни или солидни лезии, инфилтрация на околни структури със загуба на „приплъзване“ – ММ маркери) демонстрираше **Se =**

82.19%, Sp = 52.83%, PPV = 70.59%, NPV = 68.29%, Acc = 69.84% (табл. 15). Т.е. в около 70% от случаите би могло да се разпознае коректно малигнитет при детайлен оглед на париеталната плевра.

Релативният риск за фаталитет при ехографски видимо неопластично ангажиране на париеталната плевра беше изчислен на RR = 1.6398 (>1), odds ratio OR = 2.6 (>1) при p = 0.0218 (p < 0.05), което практически означава по - голяма вероятност за смъртност при болни, при които париеталната плевра е засегната от дадената патология (работна диагноза малигнитет), с отчитане на статистически значима разлика между починалите с този маркер и преживелите. Разбира се, някои от параметрите в детайл се отличаваха с това, че се срещат предимно при малигнени заболявания и то при пациенти, които впоследствие загиват. Напр. „унищожаването“ на плеврата в т.ч. както нейната париетална, така и висцерална компонента и изчезването на „белега на приплъзването“ при респирация, се наблюдаваше при 56 пациента с онкозаболявания, от които впоследствие 41 са екзитирали (73.21%) и при 1 пациент с бенигнено заболяване – пневмония в организация. Релативният риск при наличие на маркера „загуба на приплъзване“ за последващо фатално събитие при болния (морталитет) беше изчислен съответно на RR = 1.374 (>1), при odds ratio OR = 2.333 (>1), с p = 0.0103 (p < 0.05), което приложено в практиката означаваше много по - голяма вероятност за даден пациент да загине от малигнитет, ако ехографски този маркер се установи, със статистически значима разлика между проявяващите маркера екзитирали и преживелите.

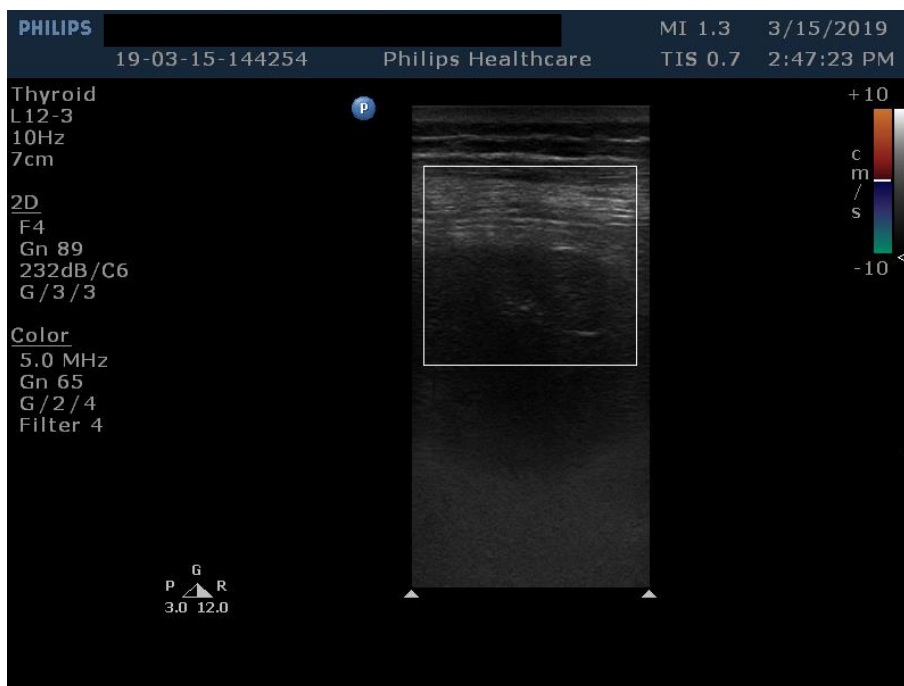
Таблица 15. Ангажиране на париеталната плевра с работна диагноза „малигнено ангажиране“ и разпределение на болните. TP – true positive; TN – true negative; FP – false positive; FN – false negative.

Ангажиране на париеталната плевра, съмнително за малигнитет	TP неоплазма е доказана	TN неоплазма е отхвърлена	FP погрешно определено като неоплазма	FN неоплазма не е доказана, но е възможно налична
Общ брой на пациентите n = 271, като n = 126 са суспектни за неоплазма	60	28	25	13
От тях починали	48 (80%)	6 (21.43%)	3 (12%)	9 (69.23%)
Алтернативни причини за грешката		Недоказани неоплазми, ДКСН	6 пациента със специфичен процес; 1 пациент с неоплазма, но недоказана.	8 пациента с фибринови отлагания; 5 с дебелина на плеврата 3 - 5mm.

Задебеляването на плеврата > 10mm (фиг. 38 и 39) в настоящето проучване наблюдавахме при 19 пациента, от тях – 9 впоследствие екзитирали (**47.37% от групата**). Релативният риск за морталитет на този маркер беше изчислен съответно **RR = 0.8289 (<1)** при **odds ratio OR = 0.675 (<1)**, **p = 0.4751 (p > 0.05)**, без статистически значима разлика за наличие на маркера между преживелите и починалите. Прави впечатление в тази група, че впоследствие при обработката на хистологичните резултати се доказва засягането на плеврата да е бенигнено в 8 от случаите, а в 9 то е причинето от малигнено заболяване (фиг. 40 и табл. 16).

Нодуларни лезии с вид на метастази само по париеталната плевра имаше при 26 болни; по париетална плевра и едновременно по перикарда имаше при 4 пациента (фиг. 40,41 и 42А,Б,В). Нодуларни лезии само по перикарда без съответно наличие по плеврата ехографски се установи при 5 пациента. От тези общо 35 пациента с нодуларни лезии по торакалните серозни обвивки 32 впоследствие се оказват с онкозаболяване и 3 с бенигнена патология – 2 хронични неспецифични плеврити и 1 болен с туберкулоза, с ангажиране и на перикарда, впоследствие екзитирал. 26 от тези 32 болни с малигнитет също екзитират или общата смъртност на болните с този белег е **27 от 35 = 77.14%**. Случаят, при който се установиха нодуларни лезии по висцералната плевра, се характеризираше също с така наличие на такива и по париеталната, като беше верифициран първичен белодробен аденокарцином като първопричина за тях, впоследствие с летален изход за болния. **Релативният риск при наличие на този маркер за последващо фатално събитие при болния беше изчислен съответно на RR = 1.4448 (>1)**, при **odds ratio OR = 2.946 (>1)**, **p = 0.0099 (p < 0.05)**, което практически означаваше изключително голяма вероятност за морталитет при болния, ако ехографски този маркер се установи. Подобна беше картината и при солидни туморни плеврално базирани лезии – 14 в настоящето проучване, при последваща смърт на 11 от болните (**78.57%**). Изчислени **RR = 1.422 (>1)** и **OR = 2.969 (>1)** също показваха много голяма вероятност болният да загине при ехографска визуализация на маркера, но разликата между починалите с маркера и преживелите не се установи да е статистически значима – **p = 0.1024 (p > 0.05)**, възможно поради твърде малката група болни проявяващи маркера и наличието респективно и на бенигнени солидни лезии.

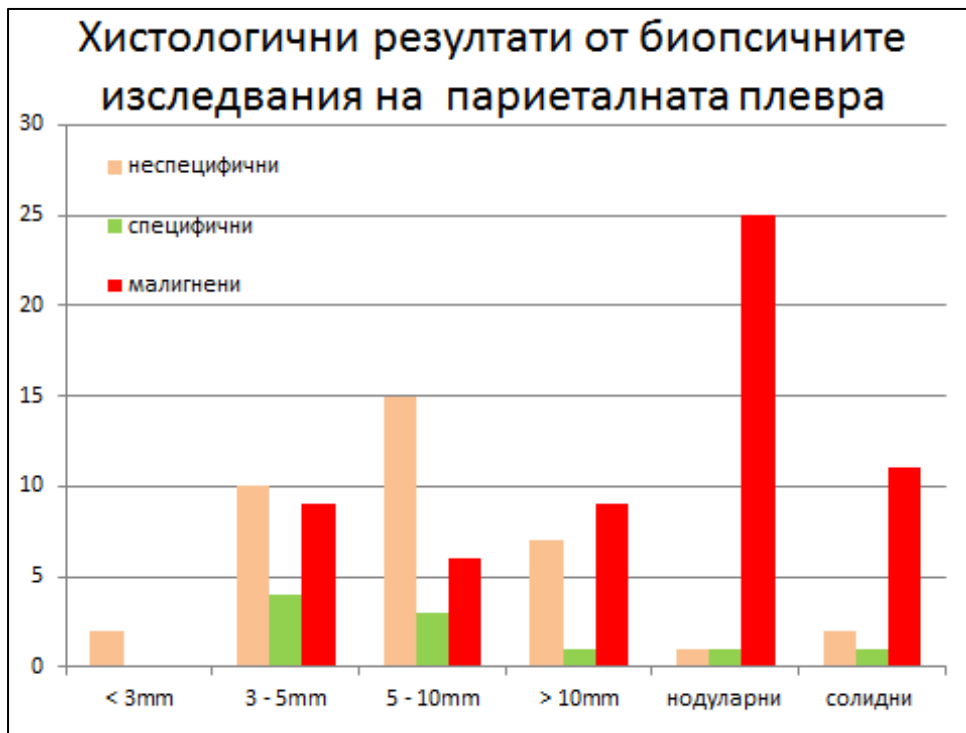
Обобщено, морталитетът, за който дискутираните по - горе маркери предразполагаха в настоящето проучване, беше респективно **47.37%** за болните, проявяващи наличие на задебелена плевра > 10mm (по - ниският морталитет може да се обясни с бенигнени патологии, които водят също до задебеляване на плеврата, което съответно прави този маркер недостатъчно сигурен за малигнитет); **73.21%** при заличен плеврален контур от патологичен процес и липса на белега на „приплъзването“; **77.14%** за нодуларните лезии по париеталната плевра (и/или перикард едновременно) и **78.57%** при солидни туморни плеврални лезии. **За всички бяха отчетени високи RR и OR > 1 и p < 0.05, с изключение на маркера за задебеляването на плеврата.**



Фигура 38. Дифузно задебелена париетална плевра – метастатично ангажирана от неоплазма със съпътстващ малигнен плеврален излив. Верифицирано чрез ЕК - ТТРБ ангажиране от карцином на гърда.



Фигура 39. ЕК - ТТРБ на фокална плеврална лезия - верификация на метастаза от ниско диференциран карцином.



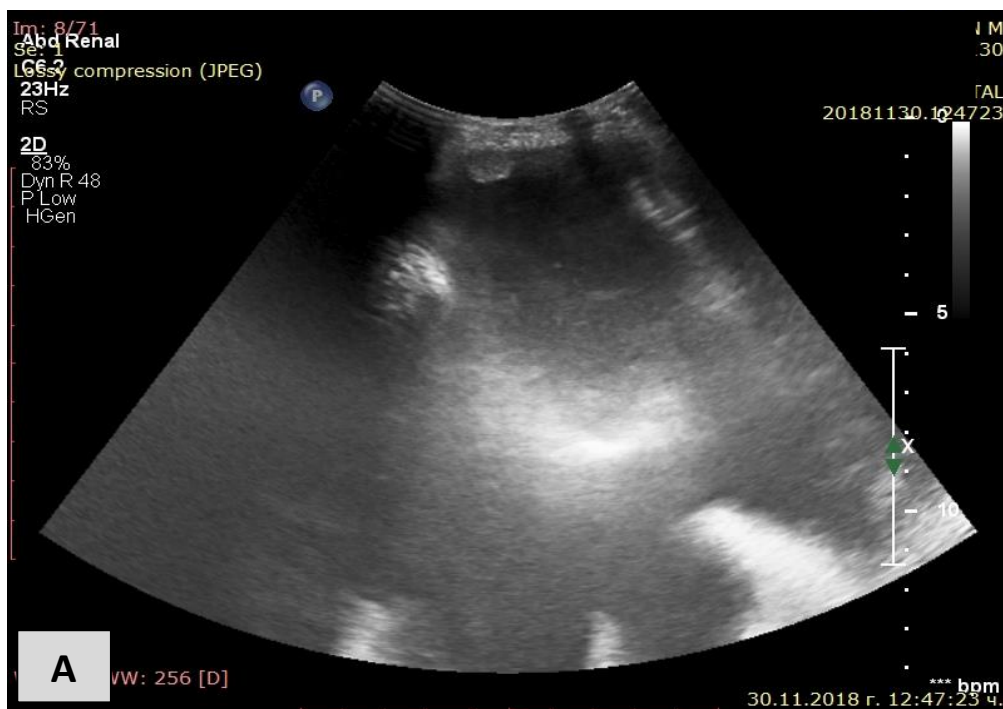
Фигура 40. Хистологични резултати от извършените ЕК – ТТРБ на плевралните лезии в зависимост от типа на плевралното ангажиране. При появата на нодуларни лезии, както и при солидни плеврални такива в много повече от случаите се доказва онкологично заболяване.

Таблица 16. Верификация на различните патологични процеси от извършените ЕК – ТТРБ на париеталната плевра в зависимост от вида на промените, визуализирани ехографски. Съкращения: ПППР – парапневмонична плеврална реакция; ММП – малигнен мезотелиом на плеврата, преобладаващ хистологичен вид при солидните туморни лезии на плеврата.

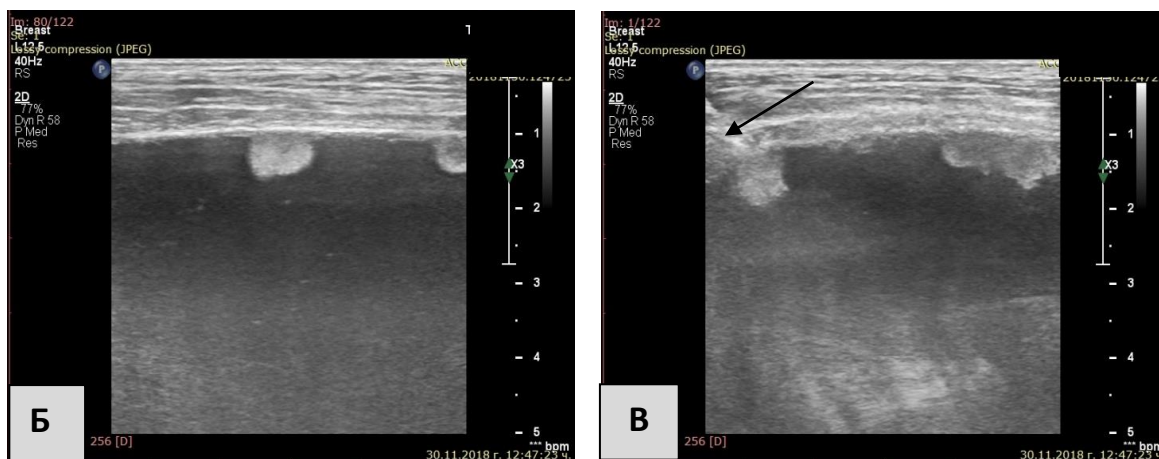
Промени по париетална плевра	Неспецифична бенигнена патология	Специфична бенигнена патология	Малигнитет
< 3mm	2 (ПППР)	0	0
3 - 5mm	10	4	9 (от тях 2 ММП)
5 - 10mm	15	3	6
> 10mm	7	1	9 (от тях 4 ММП)
нодуларни лезии	1	1	25 (от тях 2 ММП)
солидни Ту формации	2	1	11 (от тях 7 ММП)



Фигура 41. ЕК - ТТРБ на нодуларна лезия по диафрагмална плевра – метастаза от бъбречно - клетъчен карцином.



Фигура 42 А. Голям малигнен плеврален излив с микропреципитати и компресионна ателектаза на белодробния парнхим. Визуализира се нодуларна лезия по косталната париеална плевра, същата силно задебелена.



Фигура 42 Б и В. Детайлно изображение на париеталната костална плевра при същия пациент – визуализират се множество нодуларни метастатични лезии с размери около 1 см. Изпълнение на ЕК - ТТРБ на една от тези лезии (черна стрелка – биопсичната игла).

Патологични изменения на висцералната плевра, както вече споменахме, се срещаше при много широк спектър заболявания, в проучването общо при **241 пациента**, като при част ($n=16$) от тези 30, при които нямаше видими ехографски белези за нарушаване на контура, ехогенността, дебелината и нормалната структура на висцералната плевра, също се установи малигнено ангажиране. Това бяха най - често централно локализиращи белодробни пролиферативни процеси, при които измененията не бяха видими при УЗИ.

Маркерът на патологично променена висцералната плевра въз основа на комбинация от параметри демонстрираше наличие на болестен процес със **Se = 90.50%**, **Sp = 95.45%**, **PPV = 97.59%**, **NPV = 83.17%**, **Acc = 92.13%** (табл.17). От една страна висцералната обвивка реагира при всякакъв тип патологични процеси, ангажиращи белите дробове, което прави промените неспецифични. От друга висцералната плевра е в състояние да не покаже ехографски промени при екстраторакални процеси, водещи до патологична акумулация на течност в плевралното пространство: пример в настоящето проучване бяха лимфопролиферативни процеси с плеврални изливи на лечение с таргетна химиотерапия, а така също и процеси непроменящи пропускливостта на капилярите на плеврата (пациентите със сърдечна или чернодробна недостатъчност, при които висцералната плевра се визуализираше съвършено гладка). Правят впечатление и недоказаните 5 неоплазми, при които се установиха изменения на висцералната плевра, но процесите останаха недиагностицирани с приложените фибробронхоскопски и трансторакални иглени биопсични методи за инвазивна диагностика. При 16 пациенти с централно локализиращи или екстраторакални неоплазми и без засягане на висцералната плевра диагнозата се установи с ФБС, хирургични интервенции или други биопсични техники. **Общо за патологичното засягане на висцералната плевра и рискът от фаталитет се отчиташе голяма вероятност – RR = 1.983 (>1) при OR = 4.2637 (>1), p < 0.00001 (p <**

0.05), без да може конкретно да се говори за разпознаваемост на малигнитет само на базата на огледа на висцералната плевра, но със статистически значима разлика при експресия на белега и смъртност срещу преживяемост.

Единствено заличаването на структурата на висцералната обвивка и появата на нодуларни лезии по нея бяха „сигурни маркери“ за малигнитет. Гореизчислените рискови параметри говореха в полза на това колко фатален (авансирал) може да бъде даден процес при вече ангажирана висцерална плевра – в 163 от случаите имаме подозирана ехографски неоплазма, в 17 недоказана такава с УЗИ само на плеврата, което налагаше оглед и на други структури и коректно подбиране на диагностичната интервенция за доказване на работната хипотеза. В 5 от случаите с никаква минимално инвазивна биопсична техника не бе доказан подозиран пролиферативен процес, независимо дали имаше или не патологични промени по висцералната плевра. Висцералната плевра се наблюдаваше променена при много повече от пациентите в проучването – 241, но неизменно засегната от бенигнени и малигнени заболявания. Абсолютизиране само на промените на висцерална плевра може да ни въведе в заблуда, ако не се извърши комплексна оценка и на париеталната плевра, подлежащия белодробен паренхим и околните органи и структури (периферни лимфни възли, коремни органи).

Таблица 17. Ангажиране на висцералната плевра и разпределение на болните. *ВП – висцерална плевра; TP – true positive; TN – true negative; FP – false positive; FN – false negative.*

Ангажиране на висцерална плевра	TP неоплазма е доказана	TN неоплазма не е доказана	FP погрешно определена като неоплазма	FN неоплазма не е доказана с УЗИ, но е възможно наличието ѝ
Общ брой на пациентите n = 271, като n = 241 със засягане на ВП	162	74 със засягане на ВП 14 без засягане на ВП	4	17 без засягане на ВП
От тях починали	116 (71.60%)	15 (17.85%)	0 (0%)	13 (76.47%)
Алтернативни причини за грешката		5 недоказани неоплазми	1 БТЕ; 1 пневмония в организация; 1 миофибробластен тумор след туберкулоза	1 плеврален излив при лечение с ALB -киназен инхиб. при хрон. миелоидна левкемия; 16 неоплазми

Маркерът **инфилтрация/прорастване в съседни структури** при УЗИ определяше таргетната лезия категорично като малигнена. Наблюдаваше се при **70** пациента (**25.83%**), 4 от които впоследствие подложени на CEUS. Маркерът липсваше при **201** пациента (**74.17%**), от които 17 изследвани с CEUS. При тези пациенти беше налице тотална липса на респираторна подвижност, причинена от инфилтрация на околните структури от таргетната формация. В **24** от случаите се установяваха само плеврални адхезии на всевъзможни нива в торакса, ограничаващи респираторната подвижност. На представената по - долу **табл. 18** данните се демонстрират детайлно, като при много от пациентите е наблюдавано съчетание от повече от 1 белег:

Таблица 18. Маркер „инфилтрация” на околни структури и органи при 70 от пациентите.

Инфилтрация	Общо n = 70 пациента
деосификация на ребра	32
ангажиране на меки тъкани на гръдната стена	52
ангажиране на гръбначен стълб	1
ангажиране на горна торакална апертура	3
ангажиране на диафрагма	3
ангажиране на медиастинални структури	4
ангажиране на големи торакални съдове	6
инвазия на белодробен паренхим по съседство	3
ангажиране на перикард	4

Маркерът за наличие на **инфилтрация/прорастване в съседни структури** при ангажиране от патологични процеси, в по - голямата част - злокачествени (**фиг. 43 и 44 А,Б,В**), се отличаваше с отлични параметрични характеристики: **Se = 100%, Sp = 98.05%, PPV = 94.29%, NPV = 100%, Acc = 98.52%** (**табл. 19**). Това означава, че при верификация на този ехографски белег точността на предвиждане на малигнено ангажиране е много голяма. Грешка може да се наблюдава най-вече при туберкулозен процес, при който също може да има инвазивен растеж и неоваскуларизация. Наличието на този белег и последващ морталитет при болния също са във висока степен свързани и акуратно предвидими: **RR = 1.4357 (>1) при OR – 2.605 (>1), със статистически значима разлика между преживелите и екзитиралите - p = 0.0013 (p < 0.05).**

Таблица 19. Маркер „инфилтрация“ с разпределение на болните. *TP* – true positive; *TN* – true negative; *FP* – false positive; *FN* – false negative.

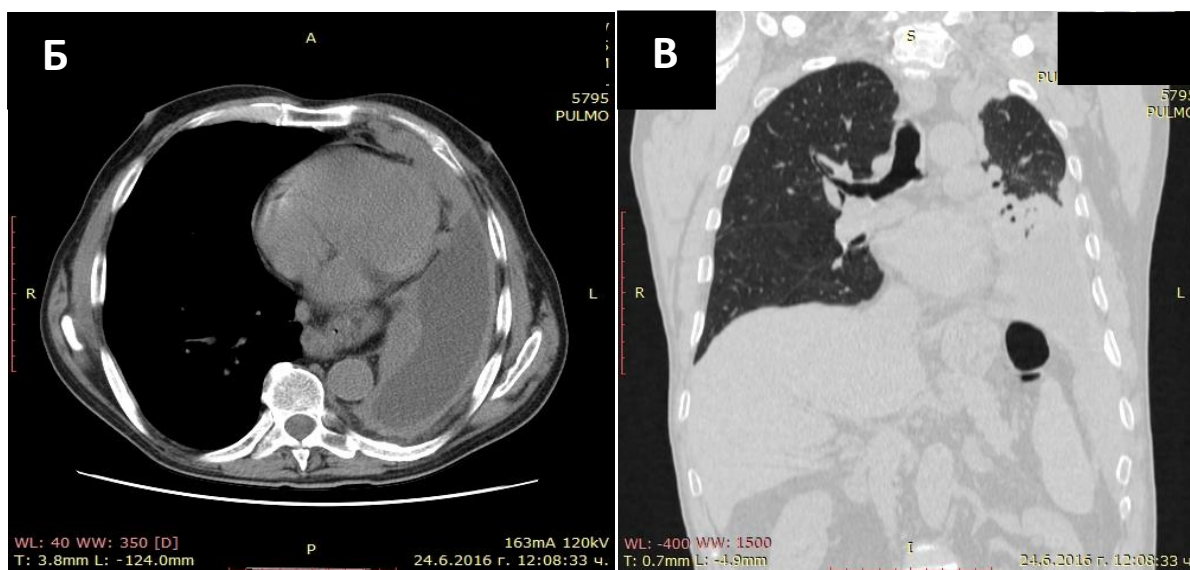
Инфилтрация/ прорастване в съседни структури	TP неоплазмата демонстрира белега	TN неоплазмата не показва белега	FP лезия, погрешно определена като неоплазма	FN неоплазма не е доказана при наличието на белега
Общ брой на пациентите n = 271 при n = 70, проявяващи белега	66	201	4	0
От тях починали	50 (75.76%)	93 (46.27%)	1 (25%)	0 (0%)
Алтернативни причини за грешката		Неоплазми без въпросния белег	Миофибробластен тумор след ТБК; туберкулозен плеврит със засягане на гръдна стена; белодробна туберкулоза; съединителна тъкан с хиалинизация.	



Фигура 43. Силдна плеврална лезия с инфилтрация на гръдната стена и белодробния паренхим – верифициран малигнен мезотелиом на плеврата.



Фигура 44. А: ЕК - ТТРБ на мезотелиом на плеврата с инфилтрация на околните структури на гръдната стена и белодробния паренхим.



Фигура 44. Б и В: КТ на торакс на същия пациент, хистологично верифициран впоследствие.

Плеврален излив се установи чрез УЗИ на торакс при **167** от 271 пациента (**61.62%**), от които 10 преминаха CEUS изследване. От пациентите без плеврален излив **n=104 (38.38%)**, при 11 се предприе CEUS. Микро - и макропреципитации в течността се установиха ехографски в 5 случая, 3 от които бяха подложени на CEUS впоследствие.

Въз основа на представените данни, установяването на един или няколко ехографски белези за висока вероятност за малигнен характер на излива, а именно:

задебелена париетална плевра > 10mm и диафрагмална > 7mm, нодуларни лезии по плевралните листове, белези на инфилтративен растеж с унищожаване на плевралните компоненти и видими солидни туморни лезии, наличието на същите налага агресивно диагностично поведение за морфологична верификация на излива.

Ателектаза на прилежащия белодробен паренхим се установи при общо **112** пациента (**41.33%**) от всички включени в проучването, като при 10 се извърши CEUS. Компресионната ателектаза при плеврален излив е честа находка при УЗИ. В нашето изследване компресионни ателектази се установиха при **108 (64.7%)** от 167 пациента с излив. При **4** пациента се установиха обструктивни ателектази на базата на централен пролиферативен процес с кореспондиращи промени в перфузионните характеристики на белодробния паренхим и липса на адекватно разгъване на белия дроб след евакуация на течността.

При **64 (57.1%)** от пациентите с ателектаза впоследствие се верифицира неоплазма, а при **48 (42.9%)** пациента процесът беше бенигнен.

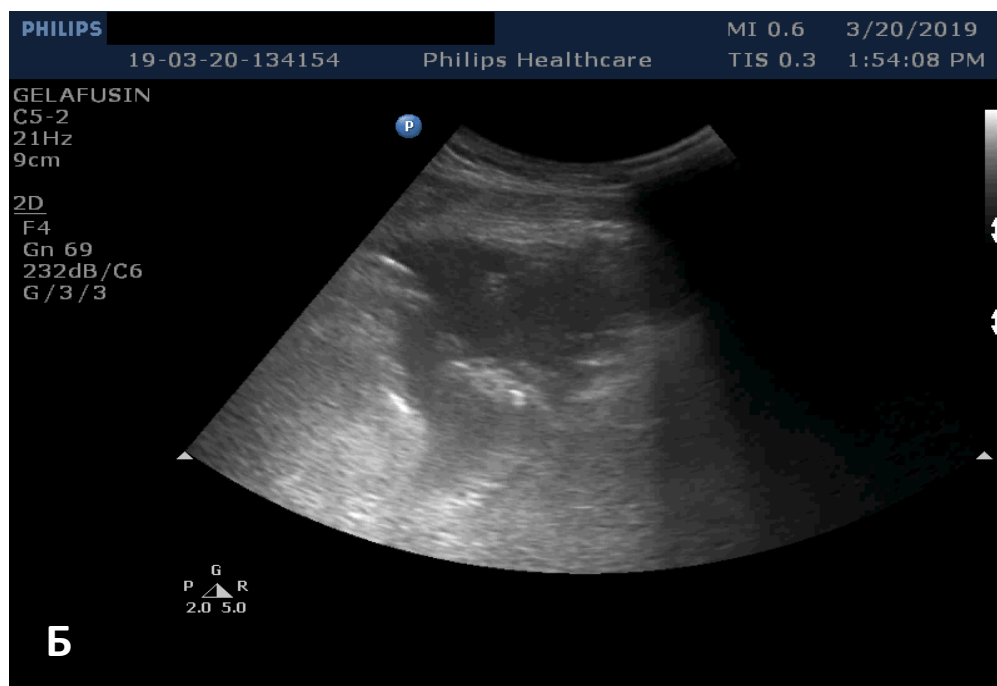
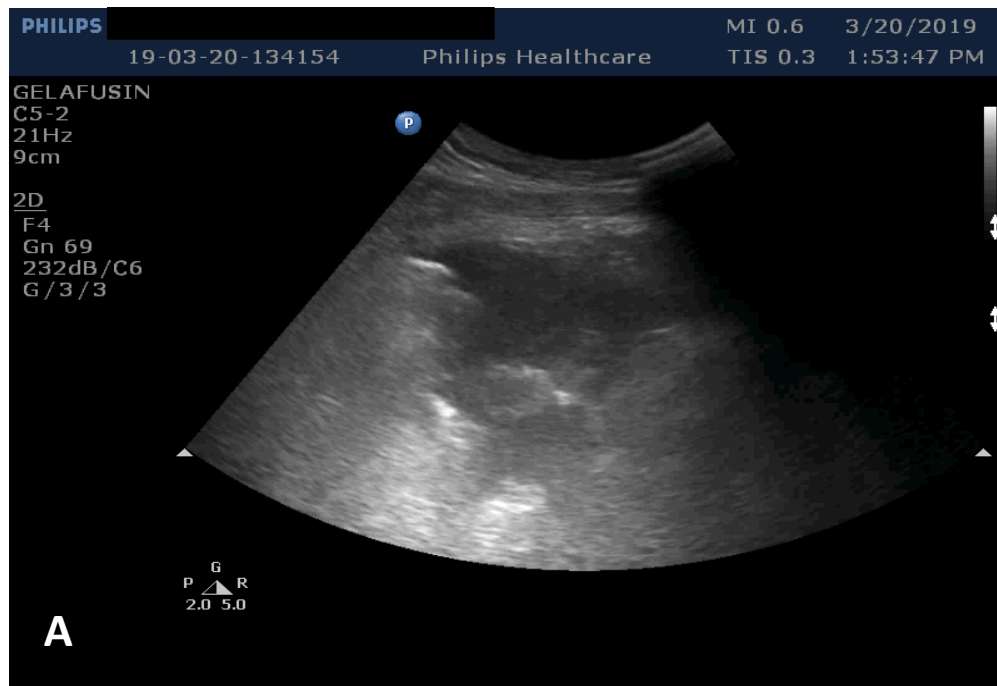
Изменения на белодробния паренхим тип „консолидация“ бяха установени при **168** пациента (**61.99%**), от които 19 преминаха CEUS изследване. При **103** пациента (**38.01%**) такива не се изобразиха при УЗ скениране. Самото наличие на **„консолидация“** (уплътняване, хепатизация на белодробния паренхим с визуализация на въздушна и/или течна бронхограма, възможно с дезорганизация на структурите му) не може да говори в полза на малигнено или бенигнено заболяване, ако не се разгледат в детайли различните характеристики на описаното патологично изменение – в т.ч. наличието и характера на въздушна и течна бронхограма, съхранение на архитектурата или дезорганизация на нормално съществуващите белодробни паренхимни структури в т.ч. съдови, вид (скорост и систолен пик) на кръвотока и съдова резистентност, некроза и ликвификация, белези на прорастване в съседни тъкани и органи. Общо екзитирали са 90 пациента, проявяващи този маркер.

Маркерът за **наличие на белодробни изменения тип „консолидация“** се отличаваше също с добри ехографски параметрични характеристики: **Se = 100%, Sp = 62.79%, PPV = 88.65%, NPV = 100%, Acc = 90.48%** за наличие на активен патологичен процес в белодробния паренхим (**табл. 20**). Но за да бъде отграничена бенигнена от малигнена такава, беше наложително обработка на структурите на въпросната консолидация в детайл по време на ехографското изследване – т.е. разполагане с целия набор възможности на Doppler – УЗИ, а при изчерпване на възможностите на същото – преминаване към работа в условия на CEUS (**фиг. 45 А - Е и фиг. 46**). При налични **„консолидации“** се отчитаха **RR = 0.8759 (<1)** и **OR = 0.7326 (<1)** за вероятност от фаталитет при болния, **като между екзитиралите с маркера и преживелите не се отчиташе**

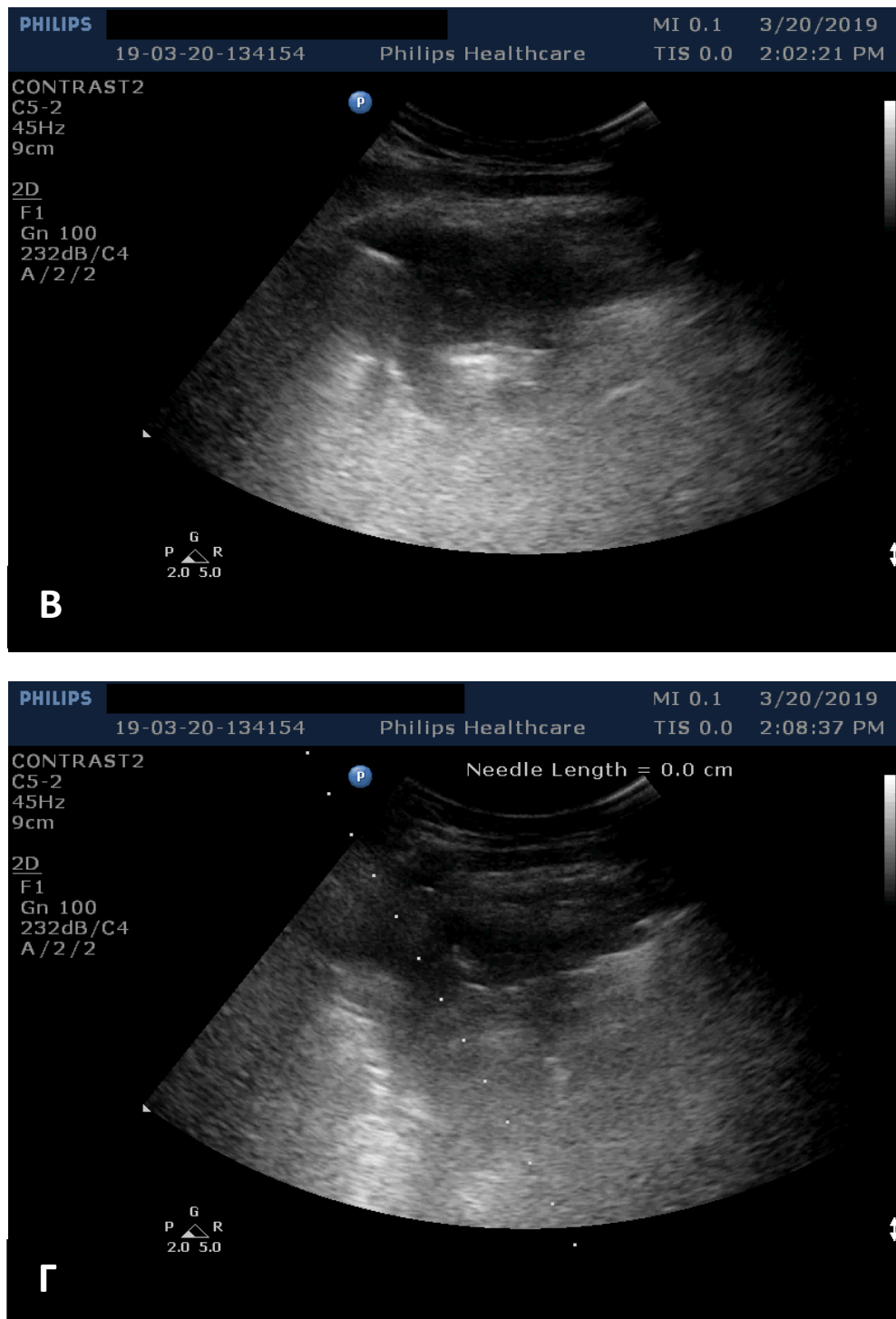
статистически значима разлика: $p = 0.2564$ ($p > 0.05$). Логично обяснение представлява фактът, че белият дроб реагира с консолидиране (хепатизация) при широк тип патологични процеси, в т.ч. бенигни и самият ехографски маркер без детайлна визуализация на подлежащите структури не може да е показателен за малигнитет.

Таблица 20. Маркер „консолидация на белодробния паренхим“ и разпределение при пациентите. *TP – true positive; TN – true negative; FP – false positive; FN – false negative.*

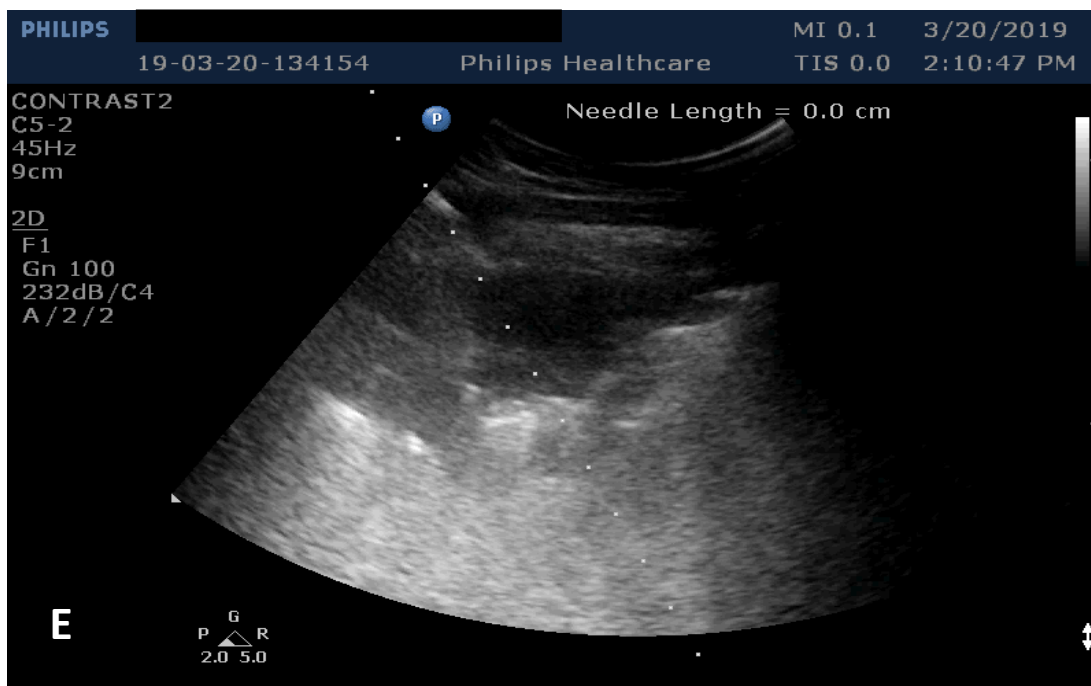
Белодробни изменения тип „консолидация“	TP определени като неоплазма	TN определени като бенигни	FP лезия, погрешно определена като неоплазма	FN неоплазма не е доказана при наличието на белега
Общ брой на пациентите $n = 271$ при $n = 168$, проявяващи белега	125	27	16	0
От тях починали	87 (69.6%)	3 (11.11%)	0 (0%)	0 (0%)
Причини		1 туберкулоза, 1 пневмония, 1 БТЕ		



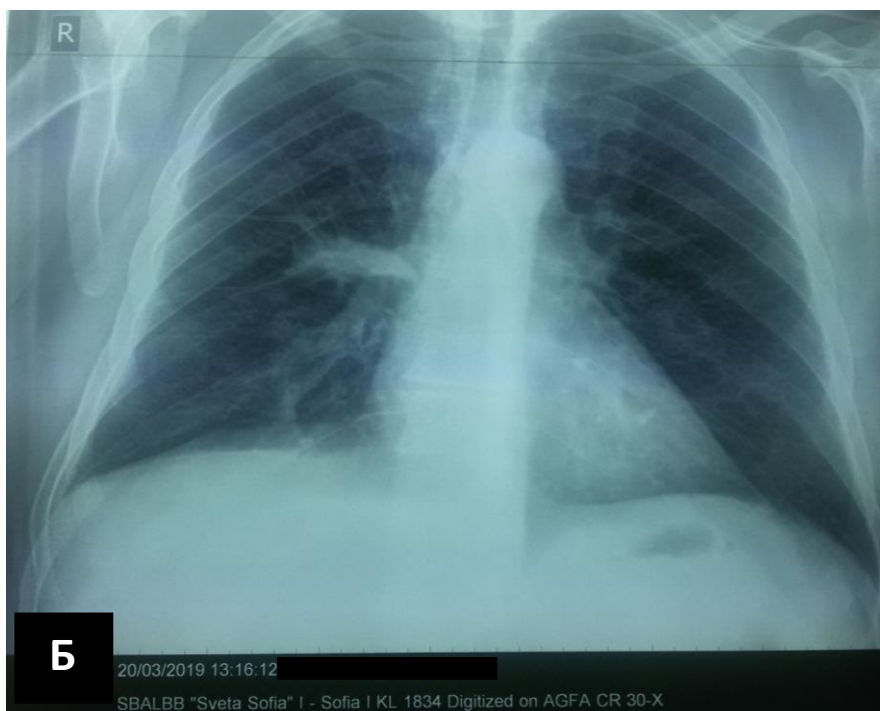
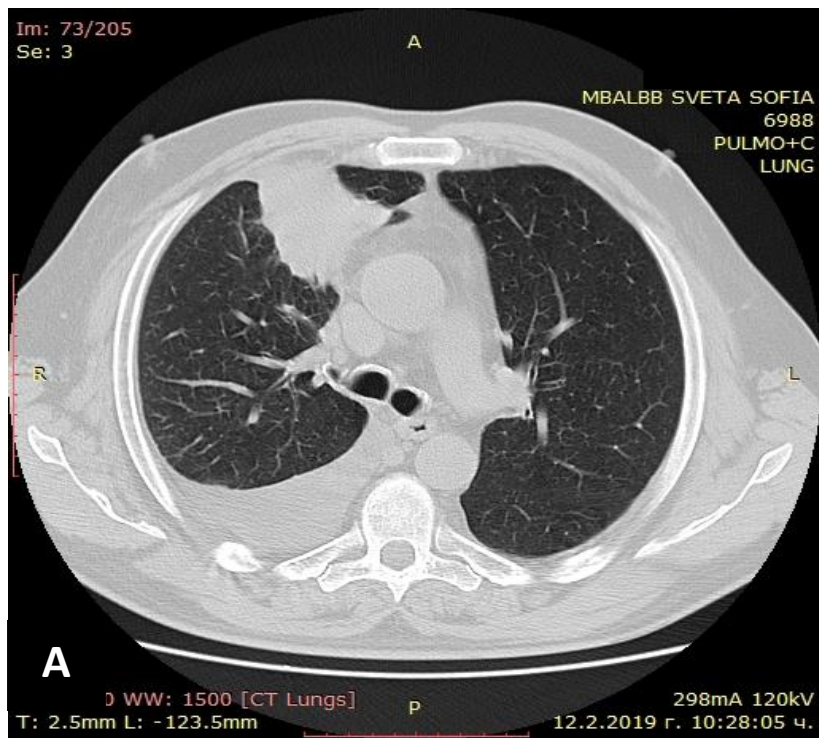
Фигура 45. А и Б: Зона на консолидация в десен горен белодробен дял – 3 - ти сегмент, с частично дезорганизирана структура и р - ри 4.3/4.9cm, респираторно подвижна, ангажира висцерална плевра - нарушена гладкост и ехогенност на същата. CEUS с ажитиран разтвор на Gelofusine 4% с физ. р - р в съотношение 3:1. Не се постига оптимално контрастиране, защото контрастът не достига пулмоналното венозно и системно артериално кръвообращение (aa. bronchiales). Плеврален излив в десен КДС, който при последващо проследяване търпи редукция до 50 - 60ml, неподходящ за плеврална пункция. Не се визуализират патологични лимфни възли двустранно супраклавикуларно.



Фигура 45. В и Г: Същият пациент, CEUS със SonoVue 2.4ml i.v. с последващ болус от 20ml физ. р - р. Прави впечатление контрастиране на консолидацията както при benignен процес – съхранено и преобладаващо артериално и венозно пулмонално кръвоснабдяване с ранно TE < 7sec, зони на хипоконтрастиране (некроза), в които контрастът не се появява в късна фаза и е наличен само в периферията.



Фигура 45 Д: Doppler УЗИ с CD функция – съхранено и преобладаващо артериално и венозно пулмонално кръвоснабдяване със съхранена систолна и диастолна фаза. **Е:** ЕК - ТТРБ – 2 x 18G/20mm с прицелна локация в периферията на лезията и избягване на хипоконтрастираните зони на некроза. Морфология: 1). ТТРБ - материал от плевра с фиброзиране, мезотелна пролиферация и смесеноклетъчен възпалителен инфилтрат; 2). Намазка - еритроцити, безструктурна еозинофилна материя, мезотелни клетки с дегенеративни промени, единични сегментоядрени неутрофили и лимфоцити. Не се наблюдават морфологични белези на неопластичен процес.



Фигура 46. Същият пациент от фиг. 51. **А.** КТ на торакс на пациента, в резултат на която е насочен за извършване на биопсичното изследване. **Б.** Контролна рентгенография на торакс след проведено широкоспектърно антибактериално лечение с напреднала обратна резорбция на инфилтративните изменения в десния горен белодробен дял.

Неоваскуларизация се установи при **146** пациента (**53.87%**), като чрез цветен Doppler се постигнаше изображение на кръвоток тип „ниска съдова резистентност”, в **17** от случаите се наложи прецизиране на находката чрез CEUS с наблюдаване на късно време на контрастно усилване. Общо **125** от пациентите (**46.13%**) демонстрираха лезии със съхранен пулмонален артериален и венозен кръвоток, в 4 от случаите потвърдено категорично с апликация на контрастна материя, или нормална УЗ находка. Не се наблюдаваха лезии, които да демонстрират патологични промени в съдовете, суспектни за неоангиогенеза, при които ехографски да се приеме работна диагноза бенигнен процес и впоследствие да се докаже неоплазма (т.е. FN = 0).

Маркерът за **неоваскуларизация** се отличаваше със **Se = 100%**, **Sp = 89.93%**, **PPV = 90.41%**, **NPV = 100%**, **Acc = 94.83%** за ехографско дефиниране на малигнена патология (табл. 21). Отчитаха се завишени **RR = 1.2231 (>1)** и **OR = 1.5816 (>1)** в полза на вероятността от скорошен смъртен изход при болния, ако този ехографски маркер е наличен. **Не се отчете статистически значима разлика между екзитиралите с маркера и преживелите: p = 0.0666 (p > 0.05).**

Таблица 21. Маркер „неоваскуларизация” и разпределение при пациентите. *КОП – криптогенна организирана пневмония; TP – true positive; TN – true negative; FP – false positive; FN – false negative, в случая – 0 пациента.*

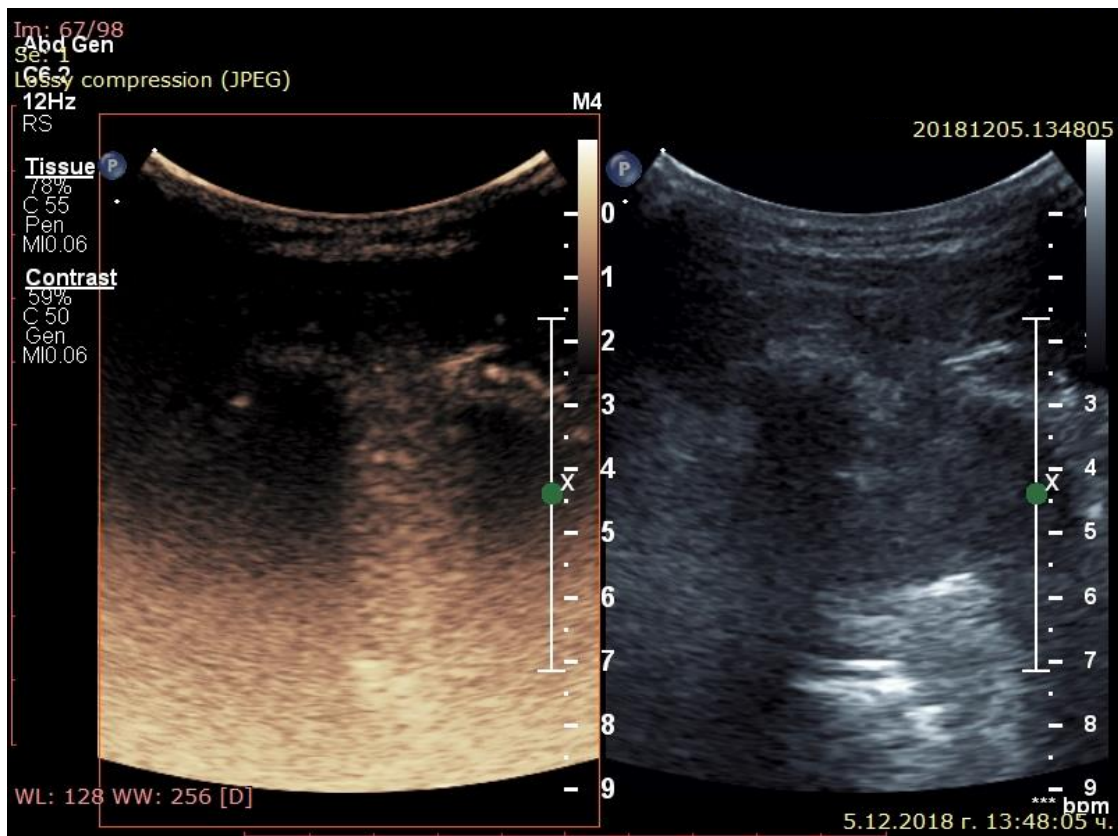
Белези на неоваскуларизация	TP определени като неоплазма, проявяващи белега	TN определени като бенигнени и норма, не проявяващи белега	FP лезия, погрешно определена като неоплазма, проявяваща белега
Общ брой на пациентите n = 271 при n = 146, проявяващи белега	132 (14 с CEUS)	125 (6 с CEUS)	14 (1 с CEUS)
От тях починали	90 (68.18%)	54 (43.2%)	0 (0%)
Алтернативни причини за грешката		Недостъпни за визуализация с методиката неоплазми; бенигнени процеси с фатален изход	2 - БТЕ; 8 - КОП и др. неспециф. възп. процеси, абсцес, хрон. неспецифичен фиброзиращ плеврит; 1 - специфичен процес; 1 - локализиран фиброзен тумор

Некроза се установи при таргетните лезии на **26** от случаите (**9.59%**), от които при 4 прецизирана чрез CEUS. Белегът не се установи при **245** пациента (**90.41%**), от които при 17 случая с апликация на контрастна материя.

Маркерът за **наличие на некроза** (ликвификация и структурна дезорганизация с оформяне на хипоехогенни зони) се отличаваше със **Se = 100%, Sp = 98%, PPV = 80.77%, NPV = 100%, Acc = 98.15%** за ехографско дефиниране на патология с деструкция на тъкани, като доста по - голям дял в проучването беха неоплазмите (**табл. 22**). Бенигнени процеси, при които можеше да наблюдава ликвификация бяха: неспецифичен или специфичен възпалителен процес, както и разпад при БТЕ с инфаркт - пневмония – въпросните 5 фалшиво позитивни случаи, определени като възможно неопластични само по маркера „некроза” (**фиг. 47**). В останалите 21 случая се верифицира неоплазма. Не се наблюдаваха лезии, които да бъдат погрешно интерпретирани като бенигнени само въз основа на ехографския маркер за наличие на некроза, и които впоследствие да се верифицират хистологично като неопластични, т.е. FN = 0. При наличен ехографски маркер за некроза се отчитаха се завишени **RR = 1.3256 (>1)** и **OR = 1.833 (>1)** в полза на вероятността фатален изход при болния, ако ехографски този маркер се визуализираше, в т.ч. в проучването е описан и екзитирал болен с тежко засягане от белодробна туберкулоза. **Не се установи обаче статистически значима разлика между екзитиралите и преживелите болни с маркера – p = 0.213 (p > 0.05)**, като причина за това вероятно са множеството бенигнени процеси, при които белодробната тъкан е в състояние да некротизира.

Таблица 22. Маркер „некроза” и разпределение при пациентите. TP – true positive; TN – true negative; FP – false positive; FN – false negative, в случая – 0 пациента.

Некроза	TP определени като неоплазма, проявяващи белега	TN непроявяващи белега, в т.ч. бенигнени	FP лезия, погрешно определена като неоплазма, проявяваща белега
Общ брой на пациентите n = 271 при n = 26, проявяващи белега	21 (2 с CEUS)	245 (17 с CEUS)	5 (2 с CEUS)
От тях починали	17 (80.95%)	126 (51.43%)	1 (20%)
Алтернативни причини за грешката		Недостъпни за визуализация с методиката неоплазми; бенигнени процеси с фатален изход.	2 - БТЕ; 1 - неспецифичен възпалителен процес; 2 - специфичен процес (1 болен, починал от белодробна туберкулоза)



Фигура 47. ЕК - ТТРБ на субплеврална белодробна консолидация в условия на CEUS - биопсия в периферните зони с цел избягване на хипоконстрастираните зони на некроза. TE < 7s, без данни за неоангиогенеза. Хистологично верифицирана белодробна туберкулоза.

Ехографски находки, които променяха стадирането и поведението по отношение на диагностичните манипулации при даден болен, бяха маркерите: наличие на патологични периферни лимфни възли и лезии с вид на метастатични в други интра - и екстраторакални органи.

При общо **24** пациента (**8.86%**) се установи наличие на патологични периферни, най - често супраклавикуларни лимфни възли, като при тях онкологичното заболяване се стадираше съответно в III В,С или IV - ти клиничен стадий, неподлежащи на оперативно лечение. Много често се избираше и биопсична верификация на заболяването чрез ЕК - режещ тип иглена биопсия на периферен лимфен възел, най - вече в случаите, при които фибробронхоскопията (ФБС) беше недиагностична или поради необходимост от получаване на по - голям по обем хистологичен материал, позволяващ извършването на имунохистохимично изследване.

Маркерът за **наличие на патологични периферни лимфни възли** (с промяна в ехографските характеристики) се отличаваше със **Se = 100%, Sp = 99.597%, PPV = 85.83%, NPV = 100%, Асс = 99.63%** за ехографско дефиниране на ангажиране на въпросните възли от патологичен процес, в проучването – целенасочено търсене на засягане от неоплазма (табл. 23). Налице беше 1 случай на реактивно променени лимфни възли в резултат на пневмоничен процес, при който клиницистът имаше затруднения относно възможно ангажиране на скенираните структури от малигнен процес. При 22 от 23 биопсирани пациенти беше верифицирана неоплазма. При 1 болен в терминално състояние и последваща смърт не се предприе биопсична интервенция, при клинични подозрения за авансирала неоплазма. Лимфни възли с нормален ехографски образ също не се подлагаха на биопсично изследване чрез ЕК – ТТРБ. При налични при УЗИ патологични лимфни възли се отчитаха завишени **RR = 1.4593 (>1)** и **OR = 3.2045 (>1)** в насока вероятност за настъпване на фатален изход при болния. **Разликата между екзитиралите и преживелите беше статистически значима – p = 0.0292 (p < 0.05).**

Таблица 23. Маркер „патологични периферни лимфни възли” и разпределение при пациентите. *ПЛВ – периферни лимфни възли; TP – true positive; TN – true negative; FP – false positive; FN – false negative – в случая = 0 пациента.*

Патологични периферни лимфни възли (с промяна в p-ри и нормалния УЗ образ)	TP неопластични, проявяващи белега	TN непроявяващи белега, в т.ч. бенигнени	FP лезия, погрешно определена като неоплазма, проявяваща белега
Общ брой на пациентите n = 271 при n =24, проявяващи белега	23	247	1
От тях починали	19 (82.61%)	125 (50.61%)	0 (0%)
Алтернативни причини за грешката		Неоплазми без видимо за УЗИ засягане на ПЛВ	Парапневмонично реактивно променени ПЛВ

Визуализацията на **лезии с характеристики на метастатични** се установи при **26** пациента (**9.59%**). Локализацията по органи е показана по - долу в **табл. 24:**

Таблица 24. Органна локализация на установените при болните метастатични лезии.

Метастатични лезии, установени чрез УЗИ и съответната им органна локализация	Брой пациенти n = 26	Преминали СЕУС
Черен дроб	8	
Перикард	15	4
Надбъбрек	1	
Предна коремна стена	2	
Ретроперитонеум	1	
Шийна формация	1	
Бял дроб от друга небелодробна неоплазия	1	

Маркерът за наличие на **органни метастатични лезии** при УЗИ се отличаваше със **Se = 100%, Sp = 98.79%, PPV = 88.46%, NPV = 100%, Acc = 98.89%** по отношение на точността, с която впоследствие се верифицираше неоплазма, във всички от наблюдаваните случаи – авансирала (табл. 25). Изчислените **RR = 1.6672 (>1)** и **OR = 6.7821 (>1)** демонстрираха голямата вероятност от настъпване на фатален изход при болния, ако ехографски този маркер се визуализира и респективно променя стадия на онкозаболяването. **Разликата между починалите с маркера и преживелите беше статистически значима – p = 0.0003 (p < 0.05).**

Таблица 25. Маркер „органни метастатични лезии“ и разпределение при пациентите. *TP – true positive; TN – true negative; FP – false positive; FN – false negative – в случая = 0 пациента.*

Органни метастатични лезии	TP неопластични, проявяващи белега	TN непроявяващи белега, в т.ч. и бенигнени	FP лезия, погрешно определена като метастатична
Общ брой на пациентите n = 271 при n = 26, проявяващи белега	23	245	3
От тях починали	21 (91.31%)	121 (49.39%)	2 (66.67%)
Алтернативни причини за грешката		Метастатични лезии, които не могат да се визуализират с УЗИ	1 - БТЕ и перикардна реакция; 1 - туберкулоза с перикардно ангажиране; 1 - белодробна туберкулоза

Други находки при УЗИ, част от които с решаващо диагностично значение, се установиха при 85 (31.37%) пациента.

При 35 пациента се установи **В7 - интерстициален синдром**, в 14 от случаите – двустранно. Голямо значение имаше този белег при болните с декомпенсирана сърдечна недостатъчност (**n=3**), където беше информативен в съчетание с гладка висцерална плевра, двустранни плеврални изливи и пълната им обратна резорбция след лечение с диуретик. При 1 пациентка с ревматоиден артрит, едностранен плеврален излив и наличен В7 - интерстициален синдром в белодробния паренхим се визуализираше неравен контур на висцерална плевра. Обратна резорбция на излива настъпи след лечение с кортикостероид, като впоследствие се наблюдаваха и остатъчни адхезии между плевралните листове на неголяма площ и незначително плеврално задебеляване.

При 18 пациента имаше **перикарден излив**, в 1 от случаите - директно прорастване на туморна формация към перикарда. По отношение на **медиастиналните структури изобщо** в 2 случая се установи туморна формация в медиастинума, при още 2 - инфилтрация на медиастинума от неоплазма на белите дробове, при 1 пациент се визуализираха уголемени медиастинални лимфни възли.

При 10 пациента УЗИ визуализира по - висок стоеж на един от **диафрагмалните куполи**, а при 6 болни чрез оценка на движението на купола и прилагане на sniff test се установяваше парализа същия (показател, който сам по себе си е определящ за прогнозата при неопластично заболяване). В 1 случай се визуализира директно ангажиране на диафрагмата от туморен процес. При 2 пациенти се установи и диафрагмална херния.

Doppler УЗ изследване на **съдове** установи в 2 случая тромбоза на медиастинални венозни съдове и 2 случая на остра дълбока венозна тромбоза на долни крайници.

По - редки УЗ находки бяха съответно установени при разширено УЗИ, обхващащо и екстраторакални, в т.ч. абдоминални органи: при 5 пациента - разнокалибрени нодули в щитовидната жлеза; при 3 пациента - тумори в шийна област; при 1 пациент - тумор на Warthin в паротидна жлеза; при 1 пациент - подкожен хематом парастернално; при 2 пациента с тумори на млечна жлеза, 1 с хематом в слезка с последвала спленектомия в спешен порядък; 2 случая на хепатоспленомегалия (1 от тях с чернодробна цироза); 2 случая с асцит; пациент с 2 лезии със супрахепатална екстраперитонеална локализация, съмнителни за неопластични; 1 пациент с туморна формация в пикочния мехур и 1 пациент с периартикуларна колекция около протезирана лява тазобедрена става.

Извършеното при болните УЗИ на торакс резултираше в подкрепа на тезата за малигнитет при 183 пациента (67.528%, в т.ч. първични белодробни неоплазми, метастатични формации, малигнен плеврален мезотелиом). При 10 пациента (3.69%) работната диагноза беше белодробна тромбемболия (БТЕ), при 78 - бенигнен процес (28.78%), като при 22 от тях (8.12%) беше налице изразено клинично съмнение за специфичен характер на заболяването (фиг. 21).



Фигура 21. Работни диагнози при пациентите в проучването на базата на извършената ехография на торакс.

5.3. Интервенционалните манипулации

5.3.1. Ехографски - контролирана трансторакална режещ тип иглена биопсия

Под ехографски контрол се биопсираха лезии, на първо място видими при УЗИ, с необходимост от хистологична верификация с оглед диагноза, стадиране и определяне на последващото терапевтично поведение при болния. Биопсирани бяха патологични

формации на плеврата, белите дробове, медиастинума - в т.ч. перикарда, диафрагмалната повърхност, гръдна стена – меки тъкани и костни структури, периферни лимфни възли и формации с екстраторакална локализация, ако те бяха клинично съмнителни за малигнени. За получаване на хистологичен материал се използваха “true cut” биопсични игли при изпълнението на т. нар. „режещ тип“ иглена биопсия. Извършиха се ЕК биопсични манипулации при **210** пациента, а при **48** се предприе ЕК торакоцентеза.

От всички 271 пациента общо **9** са без УЗ контролирана трансторакална интервенционална манипулация: 2 болни със сърдечна недостатъчност, единият впоследствие починал от декомпенсация на същата; 2 болни с БТЕ; 3 болни с белодробен карцином, доказан хистологично чрез ФБС, впоследствие починали; 1 болен в терминално състояние с клинично съмнение за белодробна неоплазия, останал хистологично недоказан въпреки всички възможни предприети за установяване на диагнозата манипулации; 1 болен с верификация на неоплазия от ексцизионна биопсия на подкожна метастатична формация на дясно рамо (установена също чрез приложение на УЗИ). **При 1 болен е предпочетена КТ - контролирана манипулация** поради разполагане на патологичната формация дълбоко в белодробния паренхим, като в резултат на изпълнената режещ тип иглена биопсия е верифициран аденокарцином.

ЕК - ТТРБ на плевра се предприе при **70** пациента, като се извършиха общо **111** биопсии, от които **16** биопсии при **6** пациента с приложена CEUS, при средно съотношение **1.59 биопсии/пациент и 2.67 биопсии/пациент при условия на CEUS**. Допълнително при **2** пациента, при които е подходено към биопсично изследване плевра + бял дроб, е верифицирана хистологично само плеврална тъкан, поради което общият брой на плевралните биопсии се коригира до **113**. Използваните игли бяха с размери 14, 16 и 18G при стъпка на отрязване на цилиндър от тъканта 20mm (**табл. 26**). При 42 пациента е интервенирано вдясно (при 3 с CEUS), при 30 пациента – вляво (при 3 с CEUS). При всички общо **70 + 2 = 72** пациента с ЕК - ТТРБ плеврални биопсии (от които 6 пациента в условия на приложение на CEUS) са доказани хистологично съответно (**фиг. 49 и 50 А - Г**): в **7** случая - специфичен процес (хистологични изменения в подкрепа на работна диагноза туберкулозен плеврит); в **37** случая - ангажиране от друг неспецифичен възпалителен процес (2 в условия на CEUS), от които 1 пациент с грануломатозно възпаление на плеврата след преживяна БТЕ (верификация с помощта на CEUS); **28** случая на ангажиране на плеврата от злокачествено заболяване (3 с приложение на CEUS) – 9 с първична белодробна неоплазия, 7 с метастатично ангажиране от небелодробна неоплазма и 12 малигнени плеврални мезотелиома.

Таблица 26. ЕК – ТТРБ на плеврата – брой биопсии и съответно използвани игли.

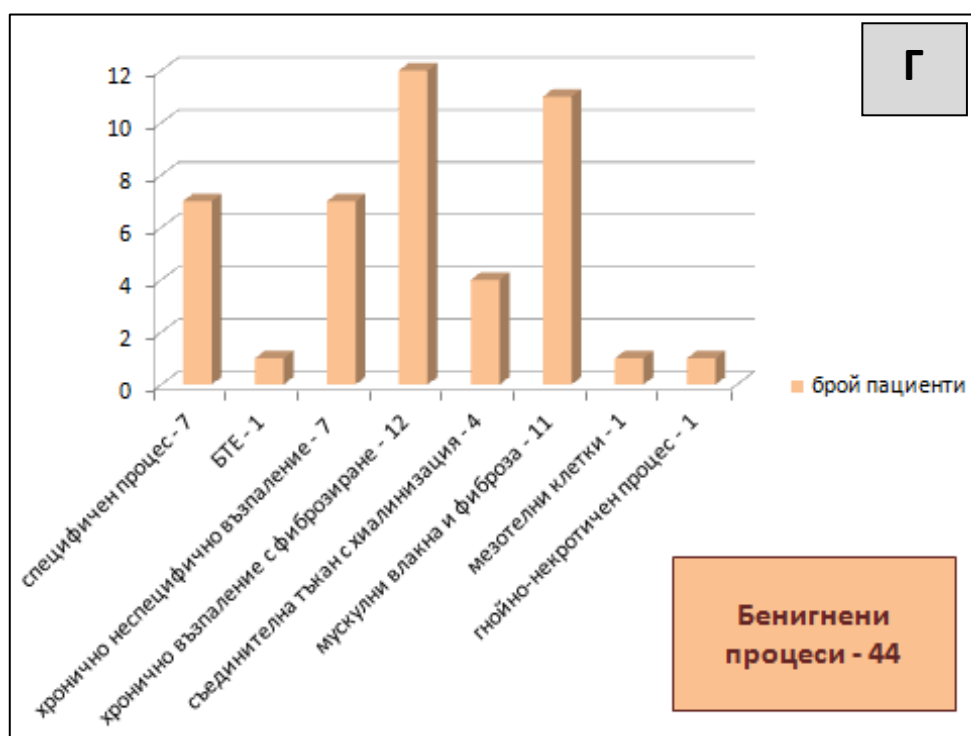
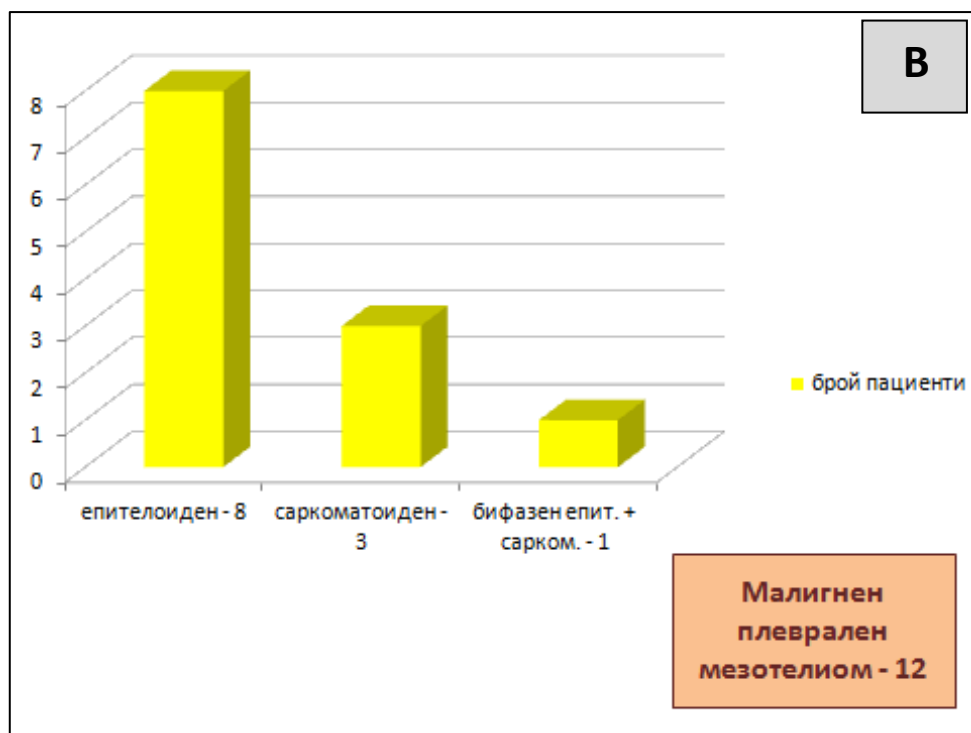
ЕК - ТТРБ на плевра с диаметър на иглата и размер на биопсичната стъпка	Брой биопсии общо n = 113	Брой биопсии с CEUS n = 16
14G/20mm	9	3
16G/20mm	47	4
18G/20mm	57	9



Фигура 49. Получените хистологични резултати от направените ЕК – ТТРБ на плевра.



Фигура 50. А – Хистологично верифицирани при ЕК – ТТРБ на плевра първични белодробни неопластични заболявания и съответния брой пациенти; Б – Хистологично верифицирани метастатични небелодробни неопластични заболявания и съответния брой пациенти.



Фигура 50. В – Хистологично верифицирани при ЕК – ТТРБ на плевра малигнени плеврални мезотелиоми и съответния брой пациенти; **Г** – Хистологично верифицирани бенигнени заболявания и съответния брой пациенти.

ЕК – ТТРБ на плевра показва много добри резултати по отношение на получената морфологична верификация. Не се наблюдаваха фалшиво положителни резултати, които да подвеждат клинициста за наличие на неоплазма. Коректно хистологична верификация на процеса се наблюдаваше при **62** пациента или общо при **100** от биопсиите (**88.5%**). В **11.5%** от случаите (13 от 113 биопсии при 10 пациента) не се достига до верификация на туморна тъкан, при възможно допустимо ангажиране плеврата и последващо доказване на неоплазма при болния чрез друг метод. Тези случаи могат да имат своето логично обяснение – наличие на парамалиген излив без прорастване на туморни клетки по плеврата, неспецифична възпалителна реакция на същата паралелно с неоплазмата, неточно подбрано биопсично място, технически трудно достъпна за интервениране лезия. **ЕК - ТТРБ на плеврата в настоящето проучване се отличава със Se = 80%, Sp = 100%; PPV = 100%; NPV = 78.69%; Асс = 88.5% (табл. 27), като тези данни са съпоставими с докладваните в световната литература и малко – по-ниски като успеваемост от докладваните от Р. Петков и съавт. в проучването, проведено за периода м.01.2006г. – м.12.2012г.** По – различното в настоящето проучване е не толкова по - краткият период на подбор при почти съпоставим брой пациенти и биопсични манипулации, колкото фактът, че се интервенира при много по - малки по размер плеврални лезии, а също така и в случаи, когато плеврата е с **дебелина < 5mm** (изключващ критерий за биопсия в предходното проучване).

Таблица 27. Диагностична успеваемост на ЕК – ТТРБ на плевра. *TP – true positive; TN – true negative; FP – false positive – в случая = 0 биопсии; FN – false negative.*

ЕК-ТТРБ на плевра	TP (неоплазма е доказана)	TN (доказан е бенигнен процес)	FN (неоплазма не е доказана при наличието ѝ)	FP
Общо 113 биопсии	52	48	13	0
Общо 72 пациента	28	34	10	0

ЕК - ТТРБ на бял дроб се предприе при **129** пациента, като се извършиха общо **201** биопсии, от които **27** биопсии при **15** пациента с приложена CEUS, при средно съотношение **1.56 биопсии/пациент** и **1.8 биопсии/пациент с CEUS**. При **2** пациента, с общо 2 изпълнени биопсии, както вече беше по - горе упоменато, е подходено към биопсично изследване плевра + бял дроб, но е верифицирана хистологично при последващата обработка на материала само плеврална тъкан и хистологичните им резултати са представени на графиките с плеврални биопсии. Общата бройка на болните с биопсии на бял дроб, в т.ч. и такива при които е подходено към интервениране с

отрязване на тъкан от париетална + висцерална плевра и бял дроб е $129 - 2 = 127$, от които **бройката на биопсии с CEUS остава непроменена – 15. Коригираното съотношението на 199 изпълнени биопсии при 127 пациента прави 1.57 биопсии/пациент.** Използваните игли бяха с размери 16 и 18G при стъпка на отрязване на цилиндър от тъканта 20mm, като тук 14G игла не е използвана предвид по - големия ѝ лумен и повишения риск от ятрогенни усложнения при работа с белодробния паренхим (**табл. 28**). При 63 пациента е интервенирано вдясно (при 10 с CEUS), при 63 пациента – вляво (при 5 с CEUS) и при 1 пациент - двустранно. **При всички общо 127 пациента с ЕК - ТТРБ белодробни биопсии (от които 15 пациента в условия на приложение на CEUS) са доказани хистологично съответно (фиг. 51 и 52 А – В):** в 2 случая - специфичен възпалителен процес (хистологични изменения в подкрепа на работна диагноза туберкулоза, с 1 пациент, работен в условия на CEUS); **33** случая на друга бенигна патология (4 работени в условия на CEUS), от които 2 случая с изменения след преживяна БТЕ; **92** случая на злокачествено заболяване. При малигнените формации са верифицирани съответно 74 случая на първични белодробни неоплазии (9 пациента в условия на CEUS); 15 случая на метастатично белодробно ангажиране от друга неоплазия (1 пациент в условия на CEUS) и 3 случая на ангажиране на белодробния паренхим от малигнен мезотелиом, епителиален вариант.

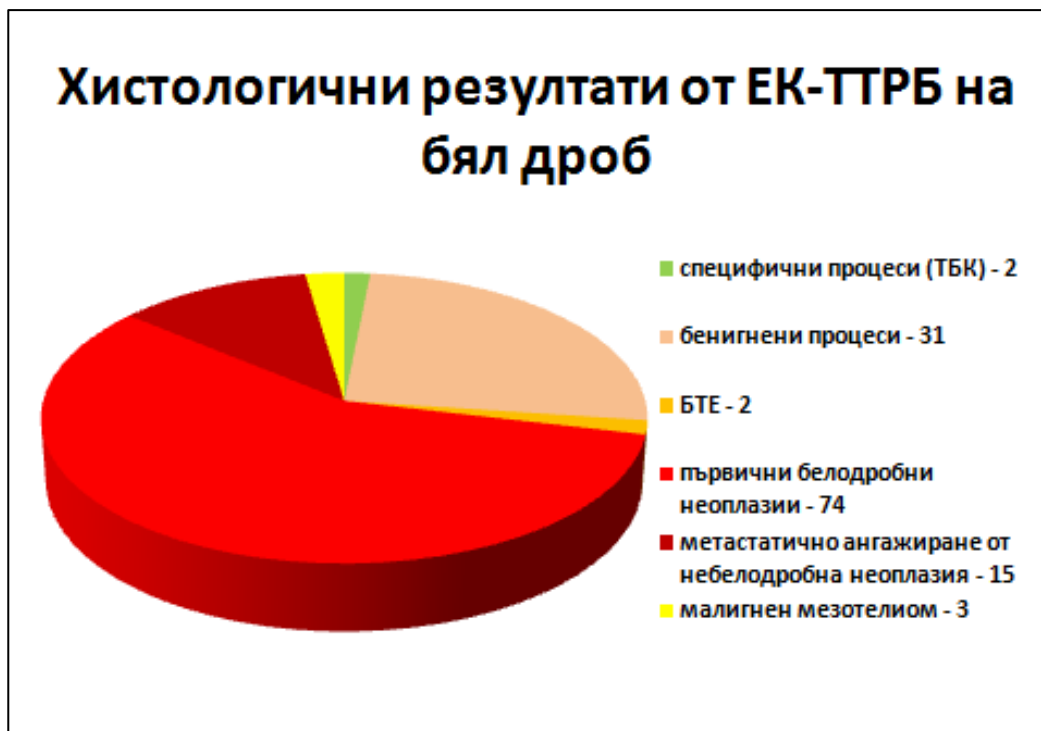
ЕК – ТТРБ на бял дроб (в т.ч. биопсиите с интервениране бял дроб + плевра) показва много добри резултати по отношение на получената морфологична верификация. Не се наблюдаваха фалшиво положителни резултати. Коректно хистологична верификация на процеса се наблюдаваше при **117** пациента или общо при **186** от биопсиите (**93.44%**). В **6.53%** от случаите (13 от 199 биопсии при 10 пациента) не се достига до верификация на туморна тъкан, при клинично съмнение за неоплазма, подкрепено от извършената ехография на торакс и от другите образни и лабораторни изследвания. При последващото проследяване в рамките на срока на проучването 7 от тези 10 съмнителни за онкоболни пациенти екзистират, което само по себе си подкрепя работната диагноза при тях. **ЕК - ТТРБ на бял дроб в настоящето проучване се отличава със Se = 91.82%, Sp = 100%; PPV = 100%; NPV = 75.47%; Acc = 93.46% (табл. 29),** като тези данни са съпоставими с докладваните от Р. Петков при предходно проучване, включващо **720** пациента с периферни пулмонални лезии (**23**), с покачване на специфичността и прецизността на изпълнение на интервенцията. В заключение, може да се каже, че достъпни за УЗИ периферни пулмонални лезии могат да бъдат подложени на ЕК - ТТРБ при много висока точност на морфологична верификация.

При ехографското изследване на пулмоналните лезии се отчете, че в **43** случая беше налице плеврален излив/и, а в общо **90** случая бяха видими и маркери за ангажиране на париеталната плевра ипсилатерално. При пациентите с пулмонални лезии тип „зона на консолидация“ и съпътстващ плеврален излив се установиха хистологично от биопсичните изследвания 21 случая на бенигна патология и 22 случая на малигнитет, както е видно – в почти еднакво съотношение на същите. При измененията тип

„консолидация“ с промени по париеталната плевра в 21 случая се установяваха бенигнени процеси и в 69 малигнени (фиг. 53). Вероятността за верификация на малигнитет беше много по-голяма ако се установяваше пулмонална лезия с ипсилатерални промени по париеталната плевра (χ^2 тест с отчетена статистически значима разлика между болните с пулмонална лезия + плеврален излив и болните с пулмонална лезия + ангажиране на париетална плевра с окончателна диагноза „малигнитет“, $p = 0.00308$ при $p < 0.05$). Най-често се визуализираха изменения от характера на „унищожаване на плеврата“ с липса на „белега на приплъзване“, дифузно или неравномерно задебеляване на париеталната плевра и нодуларни лезии.

Таблица 28. ЕК – ТТРБ на бял дроб – брой биопсии и съответно използвани игли.

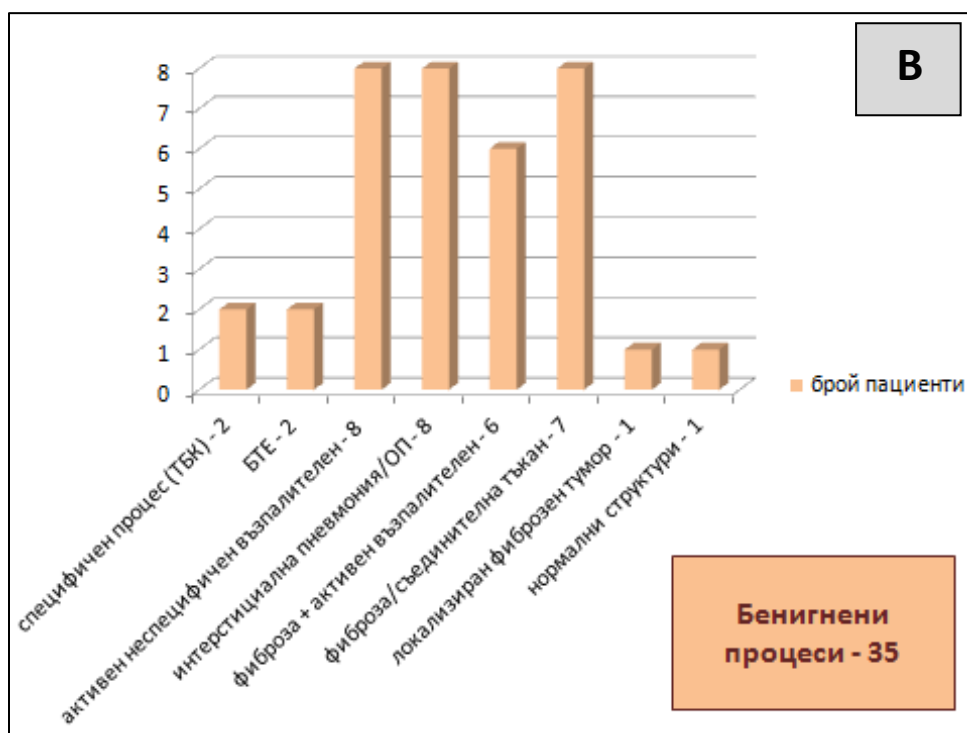
ЕК - ТТРБ на бял дроб с диаметър на иглата и размер на биопсичната стъпка	Брой биопсии общо n = 199	Брой биопсии с CEUS n = 27
16G/20mm	38 7 са плевра + бял дроб	3 0
18G/20mm	161 47 са плевра + бял дроб	24 4



Фигура 51. Получените хистологични резултати от направените ЕК – ТТРБ на бял дроб.



Фигура 52. А – Хистологично верифицирани при ЕК – ТТРБ на бял дроб малигнени белодробни неоплазии и съответния брой пациенти; **Б** – Хистологично верифицирани метастатични небелодробни неоплазии и съответния брой пациенти.



Фигура 52. В – Хистологично верифицирани при ЕК – ТТРБ на бял дроб бенигни процеси и съответния брой пациенти.

Таблица 29. Диагностична успеваемост на ЕК – ТТРБ на бял дроб. *TP* – true positive; *TN* – true negative; *FP* – false positive – в случая = 0 биопсии; *FN* – false negative.

ЕК - ТТРБ на бял дроб	TP (неоплазма е доказана)	TN (доказан е бенигнен процес)	FN (неоплазма не е доказана при наличието ѝ)	FP
Общо 199 биопсии	146	40	13	0
Общо 127 пациента	92	25	10	0



Фигура 53: Ехографски визуализирани промени по париеталната плевра при установяване на лезии в белодробния паренхим и съответната морфологична верификация на процеса след проведените ЕК – ТТРБ. Прави впечатление, че загубата на белега на приплъзване между двата плеврални листа, т.е. тяхното „унищожаване“ и появата на нодуларни лезии при наличие на пулмонална патологична формация се срещат основно при злокачествени заболявания.

ЕК - ТТРБ на структурите на гръдната стена (меки тъкани и ребра) се предприе при **20** пациента, като се извършиха общо **34** биопсии, от които **3** биопсии при **1** пациента с приложена CEUS, при средно съотношение **1.7 биоп./пац. и 3 биоп./пац. с CEUS**. Използваните игли бяха с размери 14, 16 и 18G при стъпка на отрязване на цилиндър от тъканта 20mm (**табл. 30**), като при пациента, работен в условия на CEUS, е предпочетена игла 18G, с интервениране от дясната му страна. При 11 пациента е манипулирано вдясно и при 9 пациента – вляво. При всички общо **20** пациента са доказани хистологично съответно (**фиг. 54 и 55А – Б**): в **2** случая - специфичен процес (хистологични изменения в подкрепа на работна диагноза ангажиране на меки тъкани и костни структури от туберкулоза); в **2** случая – нормални мекотъканни структури; в **16** случая ангажиране на гръдната стена от злокачествено заболяване (1 с приложение на CEUS) – 11 със засягане от първична белодробна неоплазия и 5 с ангажиране от небелодробна неоплазма.

ЕК – ТТРБ на гръдна стена (меки тъкани и ребра) показва също много добри резултати по отношение на получената морфологична верификация. Не се наблюдават фалшиво положителни резултати. Коректно хистологична верификация на процеса се наблюдава при **19** пациента или общо при **32** от биопсиите (**94.12%**). В **5.88%** от случаите (2 от 34 биопсии при 1 пациент) не се достига до верификация на туморна тъкан. **ЕК - ТТРБ на гръдна стена в настоящето проучване се отличава със Se = 93.33%, Sp = 100%; PPV = 100%; NPV = 66.66%; Асс = 94.12% (табл. 31).** Изводът е, че коректно подбран за интервенцията пациент, е с огромни шансове за точна и навременна хистологична верификация. При морфологично наличие на таргетна лезия, локализирана в гръдната стена и ехографски класифицирана като патологична, предприемането на биопсична интервенция спрямо нея може да бъде най - краткият и точен път до диагнозата на пациента.

Таблица 30. ЕК – ТТРБ на гръдна стена – брой биопсии и съответно използвани игли.

ЕК - ТТРБ на гръдна стена с диаметър на иглата и размер на биопсичната стъпка	Брой биопсии общо n = 34	Брой биопсии с CEUS n = 3
14G/20mm	2	0
16G/20mm	15	0
18G/20mm	17	3

Таблица 31. Диагностична успеваемост на ЕК – ТТРБ на гръдна стена. *TP – true positive; TN – true negative; FP – false positive – в случая = 0 биопсии; FN – false negative.*

ЕК - ТТРБ на гръдна стена	TP (неоплазма е доказана)	TN (доказан е бенигнен процес)	FN (неоплазма не е доказана)	FP
Общо 34 биопсии	28	4	2	0
Общо 20 пациента	16	3	1	0



Фигура 54. Получените хистологични резултати от направените ЕК – ТТРБ на гръдна стена.



Фигура 55. А – Хистологично верифицирани при ЕК – ТТРБ на гръдна стена първични белодробни малигнени процеси и съответния брой пациенти.



Фигура 55. Б – Хистологично верифицирани при ЕК – ТТРБ на бял дроб метастатични небелодробни малигнени процеси и съответния брой пациенти.

ЕК - ТТРБ на други лезии, имащи отношение към диагностичния процес и достъпни за интервениране под УЗ контрол, се извършиха при **13** пациента, като се предприеха общо **18** такива биопсии – средно **1.39 биопсии/пациент**. Нямаше предприети биопсии под CEUS контрол. Съответно бяха биопсирани в 3 случая структури на медиастинума, в 1 случай - перикард, 11 случая на периферни лимфни възли (супраклавикуларни), 1 случай на формация на предна коремна стена с вид на неопластична и в 2 случая – млечна жлеза. При 5 пациента е интервенирано вдясно, при 5 - вляво, при 2 - в областта на медиастинума и при 1 – нодуларна лезия на перикарда. Беше работено с игли 16 и 18G (**табл. 32**).

ЕК – ТТРБ на други лезии показва 100% успеваемост в проучването по отношение на получената хистологична верификация при пациентите. Групата от тях, при които се интервенира, беше много малка – 13 пациента, тъй като целта на проучването не беше целенасочено селектиране на болни за изпълнение на манипулация върху лезии с локализация в медиастинум, периферни лимфни възли или други торакални и екстраторакални структури. Става въпрос за избор на опитен оператор за биопсия на тези таргетни лезии поради покрити от тях ехографски критерии, в голяма степен suspectни за малигнитет, както и преценка, че биопсирането им ще бъде най - щадящата за пациента интервенция, при приемлив клиничен риск и прецизност на получаване на материала. Не се наблюдават фалшиво положителни и фалшиво негативни резултати, които да подведат

клинициста, точността на получената диагноза е много голяма, но тя зависи и от конкретните възможности и опит на оператора. Не са наблюдавани усложнения при изпълнението на манипулациите, но по презумция те са по - високо рискови заради анатомичните области, в които се манипулира. Коректно хистологична верификация на процеса се наблюдаваше при **всички 13** пациента и **18** от биопсиите (**100%**), отразено на **фиг. 56** и **фиг. 57 А и Б**. ЕК - ТТРБ на други лезии в настоящето проучване се отличи със **Se = 100%**, **Sr = 100%**; **PPV = 100%**; **NPV = 0%**; **Acc = 100%** (табл. 33), като подчертаваме, че изследваната група пациенти беше малка, манипулациите се извършваха от много опитен оператор при постигане на окончателна диагноза във всички от случаите, селектирани като подходящи за интервенциите.

Таблица 32. ЕК – ТТРБ на други лезии – брой биопсии и съответно използвани игли.

ЕК - ТТРБ на други лезии с диаметър на иглата и размер на биопсичната стъпка	Брой биопсии общо n = 18	Локализация	Брой биопсии с CEUS n = 0
16G/20mm	2	1 медиастинум 1 перикард	0
18G/20mm	16	2 медиастинум 11 лимфни възли 1 предна коремна стена 2 гърда	0

Таблица 33. Диагностична успеваемост на ЕК – ТТРБ на други лезии. *TP – true positive; TN – true negative; FP – false positive – в случая = 0 биопсии; FN – false negative.*

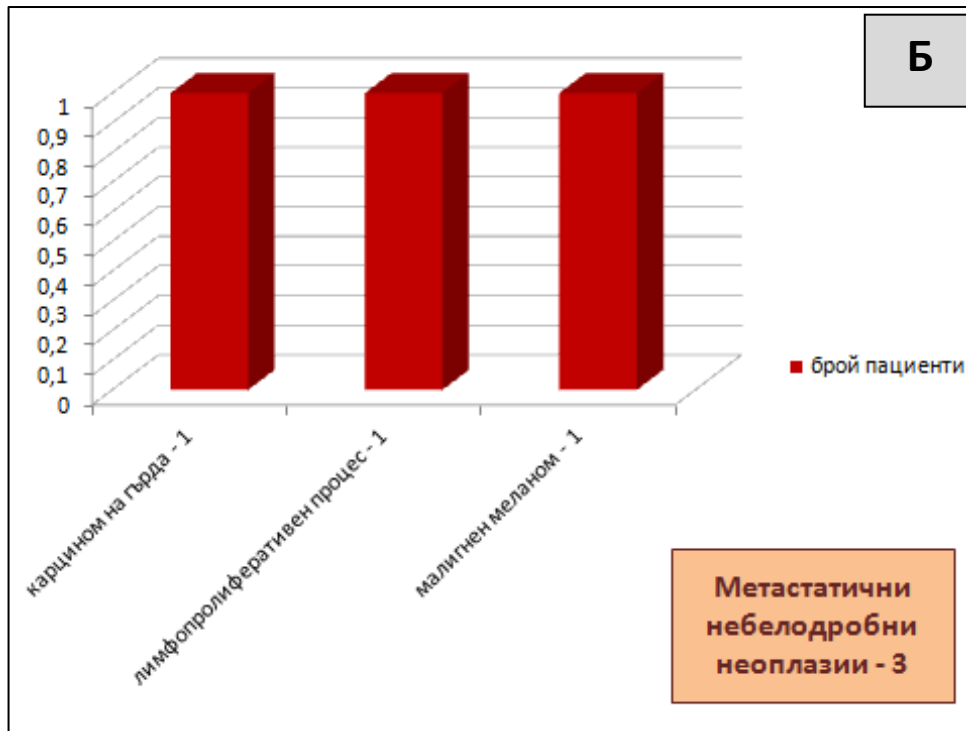
ЕК - ТТРБ на други лезии	TP (неоплазма е доказана)	TN (доказан е бенигнен процес)	FN (неоплазма не е доказана)	FP
Общо 18 биопсии	15	3	0	0
Общо 13 пациента	11	2	0	0



Фигура 56. Получените хистологични резултати от направените ЕК – ТТРБ на други лезии.



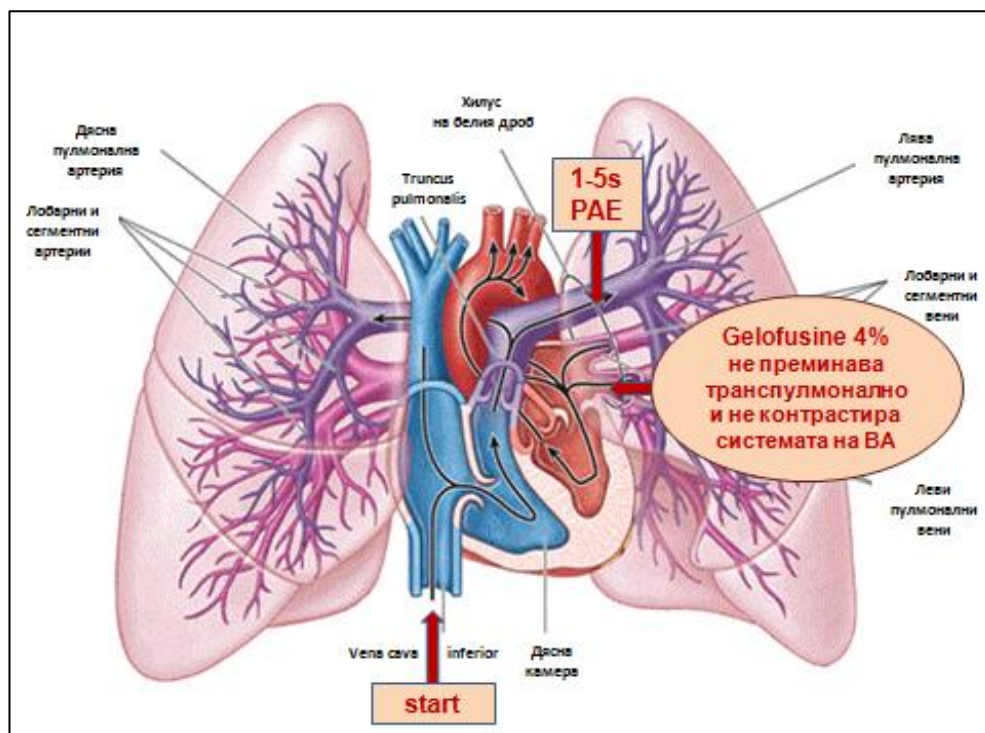
Фигура 57. А – Хистологично верифицирани при ЕК – ТТРБ на други лезии първични белодробни малигнени процеси и съответния брой пациенти.



Фигура 57. Б – Хистологично верифицирани при ЕК – ТТРБ на други лезии метастатични небелодробни малигнени процеси и съответния брой пациенти.

При **21** пациента беше подходено към извършване на трансторакално контраст - усилено ехографско изследване (CEUS), след като извършеното нативно такова беше сметено за недостатъчно информативно. Работи се при 19 пациента с контрастна материя SonoVue в обем 2.4 - 4.8ml, при 2 пациента се аплицира контраст ажитиран Gelofusine 4% (високомолекулярен агент, смесен в определено съотношение с физ. р – р и въздух), като там основната задача беше да се провери дали се постига по - добра визуализация на нодуларни лезии по плеврата. При 2 пациента бяха аплицирани последователно един след друг Gelofusine 4% и SonoVue, като там целта беше да се сравнят директно възможностите на двата агента. Контрастното изследване със SonoVue даваше предимство при **визуализация на некротични зони** като очертаваше същите поради хипоконтрастирането им (от ненавлизване на контраст), които зони да бъдат впоследствие избегнати по време на биопсичното изследване. CEUS със SonoVue даваше и прецизна оценка на перфузионните характеристики на таргетната лезия. Тя беше особено полезна в настоящето проучване когато трябваше да се интервенира в паренхим с „мозаични характеристики” – т.е. с наличие на полета с нормални паренхимни характеристики на белите дробовен и полета с растеж на неоплазма. Нормалните структури демонстрираха съхранено артериално и венозно пулмонално кръвоснабдяване, както и доста по - късно контрастиращо се кръвоснабдяване от бронхиалните артерии. Бенигнените възпалителни,

било то специфични или неспецифични процеси, даваха перфузионни характеристики на съхранено пулмонално кръвоснабдяване с бързо навлизане на контрастната материя и ранно ТЕ, докато неопластичните бяха с по - бавно навлизане на контраста (късно ТЕ) и оставаха по - дълго време контрастирани, тъй като при тях преобладаваше неоангиогенеза от бронхиалните артерии. **Така с помощта на CEUS можеха да се отличат нормален паренхим, бенигнен възпалителен процес, некроза и неопластична трансформация на дадена тъкан.** Информацията беше особено важна за подбиране на точното място на биопсична интервенция. При наблюденията в нашето проучване Gelofusine 4% се доближи до характеристиките на SonoVue само в пулмоналната артериална фаза след интравенозно инжектиране, тъй като не преминаваше белодробното капилярно русло и не навлизаше в лявото предсърдие, за да бъде впоследствие изтласкан към големия кръг на кръвообращение. Съответно този агент не можеше да донесе информация за характеристиките на пулмоналното венозно кръвоснабдяване и на това от бронхиалните артерии и не можеше да отличи неоангиогенеза (**фиг. 58**). Неговото предимство беше главно при контрастирането на плевралната кухина, където по - добре можеше да очертае нодуларни лезии по плеврата, особено когато беше трудно различаването им от депозиран фибрин (**фиг. 59 и 60 А и Б**).



Фигура 58. Поведение на контрастния агент Gelofusine 4% след i.v. апликация (модификация на фигура от 149).



Фигура 59. ЕК – ТТРБ на лезия на париеталната плевра с вид на метастатична: хистологична верификация на мастна тъкан с инфилтрация от лимфоцити и плазматични клетки, снопчета напречно - набраздена мускулатура, фрагмент фиброзна тъкан с инфилтрация от нискодиференциран карцином. Приложена CEUS с Gelofusine 4% за подбор на биопсично място.



Фигура 60. А - Същият пациент от фиг. 65. Визуализация на нодуларни лезии по диафрагмалната париетална и по висцералната плевра в условия на нативно УЗ скениране.



Фигура 60. Б - Същият пациент от фиг. 65. Изпълнение на CEUS с апликация на Gelofusine 4% + физ. р - р в съотношение 2:1 интраплеврално с оглед по - добра визуализация на нодуларни лезии по плеврата, виждат се добре очертани както по париеталната, така и по висцералната.

В България проучване относно качествата и възможностите на SonoVue като агент за трансторакална CEUS е предходно проведено през 2011 - 2012г. от Р. Петков и съвт., като в проучването са включени общо 30 пациента, впоследствие с последвала хистологична верификация на установените патологични изменения (**фиг. 61**). В това проучване е интервенирано при всякакъв тип паренхимни белодробни лезии с цел да се установи какво е тяхното поведение при апликация на контрастна материя и корелира ли предложената ехографска + клинична диагноза с окончателните трайни хистологични препарати. Настоящето проучване приложи опита, придобит по време на предходното такова, като то, заедно с впоследствие придобитите познания от други чуждестранни авторски колективи, при които методиката е широко застъпена, станаха базови за провеждане на проучването при новата група пациенти. При проучването в настоящия дисертационен труд за прилагане на CEUS се насочваха пациенти с лезии, при които нативното УЗИ не беше достатъчно информативно в насока категорично отличаване на бенигнен от малигнен процес. **Т.е. CEUS беше стъпка в повече в диагностичния процес, когато само нативната трансторакална ехография не беше достатъчна на клинициста за ясно дефиниране на малигнитет и беше необходимо детайлно изучаване на ехографските характеристики и поведение на лезиите, както и абсолютно точно прецизирано място за биопсично интервениране с оглед получаване на възможно най -**

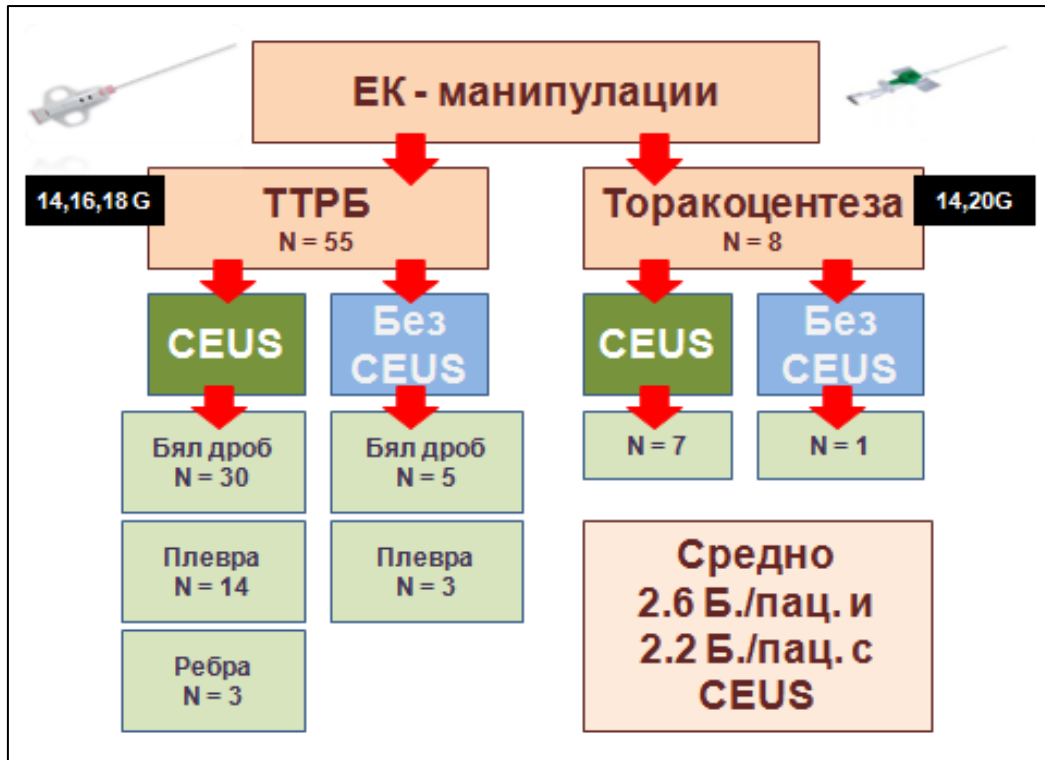
информативен материал. Целта беше не само да бъде доказан или отхвърлен малигнен или бенигнен процес, но и това да стане с възможно най - минимално инвазивния метод при най - прецизно контролиране в изпълнението на същия. Ето защо настоящата група пациенти бяха такива с високо клинично и от останалите лабораторни и образни изследвания подозрение за малигнитет. За проучвания период от всички 271 пациента 21 бяха насочени за извършване на CEUS.



Фигура 61. Резултатите от проучването на Р. Петков и съавт., публикувано през 2012г., където е оперирано с широк обем белодробна патология, в т.ч. бенигнени и малигнени лезии, и е изучавано тяхното поведение след аплициране на контрастен агент серен хексафлуорид (SonoVue).

При всички **21** пациента се изпълниха общо **47** ЕК - ТТРБ и **8** торакоцентези в условия на CEUS. Средно това бяха **2.2 биопсии/пациент (фиг. 62)**. При **12** пациента се потвърдиха данните за наличие на неопластичен процес, което се предполагаше още от извършената CEUS, а при **3** пациента – съответно бенигнени процеси. При **6** имаше диагностични затруднения (**фиг. 63 и 64А и Б**). От тях **3** пациента бяха категоризирани като пациенти с „бенигнено“ заболяване, 2 впоследствие напълно излекувани след консервативно антибактериално лечение и 1 с постоперативно потвърден бенигнен характер на лезията (дясна горна лобектомия с установяване на малформативно променен белодробен паренхим). При **3** пациента ехографската диагноза беше

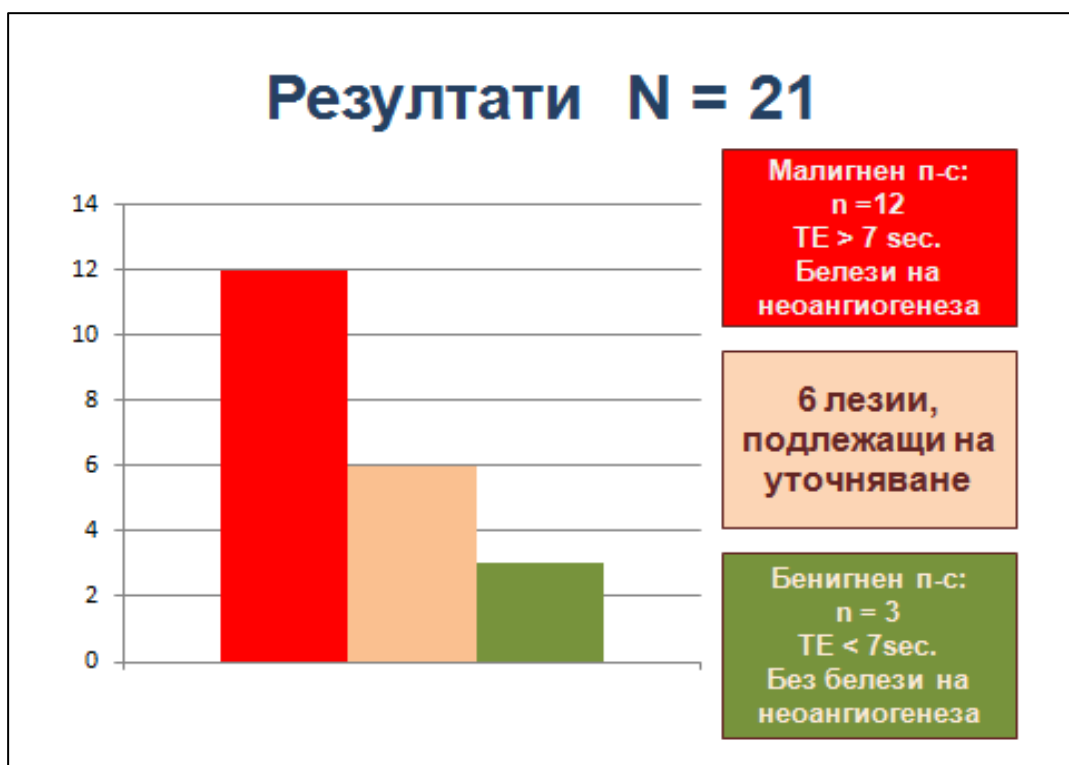
„злокачествено“ заболяване, 1 от тях почина преди предприемане на последваща биопсична интервенция, а при другите 2 след повторна ЕК - ТТРБ се верифицира белодробна неоплазия. **Самото CEUS – изследване в настоящето проучване се отличи със Se = 100%, Sp = 50%; NPV = 100%; PPV = 83.33%; Acc = 85.71% (табл. 34).**



Фигура 62. Настоящото проучване, проведено за периода 2017 - 2019г., с контрастна материя SonoVue, закупена чрез финансиране от Медицински университет – София. Включва общо 21 пациента с клинична картина и образни изследвания, суспектни на малигнитет. При 19 е приложен SonoVue, при 2 – Gelofusine 4% с физ. р - р, ажитирани, и при 2 пациента – съвместно двата контрастни агента. Извършени са общо 55 ЕК - ТТРБ, 47 от тях в условия на CEUS, както и 8 торакоцентези, също в условия на CEUS.

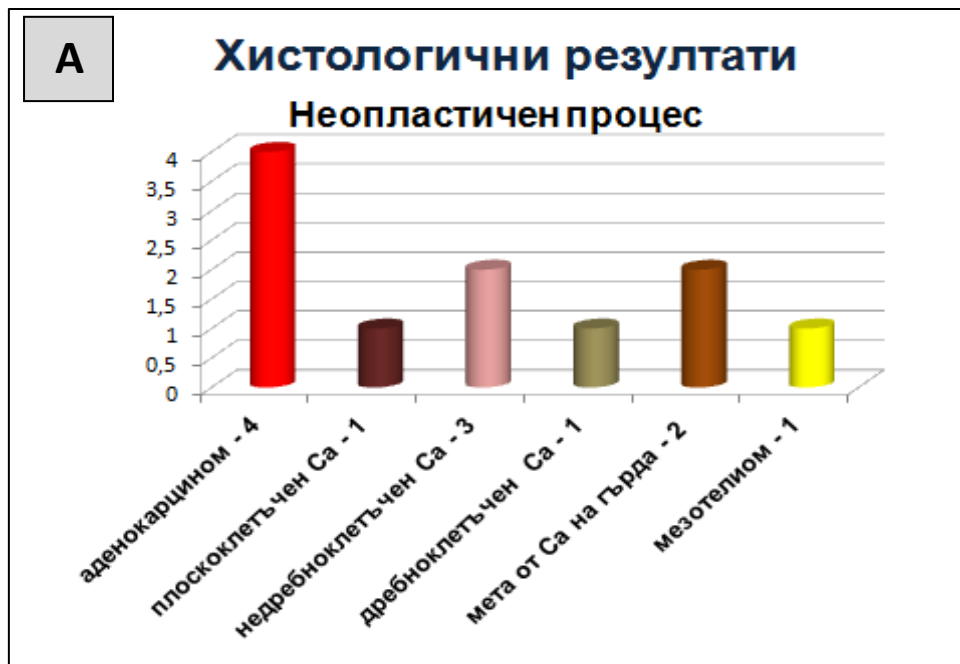
Таблица 34. Диагностична успеваемост на CEUS. TP – true positive; TN – true negative; FP – false positive; FN – false negative – в случая = 0 пациента.

CEUS n = 21 пациента	TP ехографски данни за малигнен процес при наличен такъв	TN ехографски данни за бенигнен процес при наличен такъв	FP ехографски данни в полза на малигнитет при неналичен такъв	FN ехографски данни в полза на бенигнен процес при неналичен такъв
Брой пациенти	15 (71.43%)	3 (14.29%)	3 (14.29%)	0 (0%)

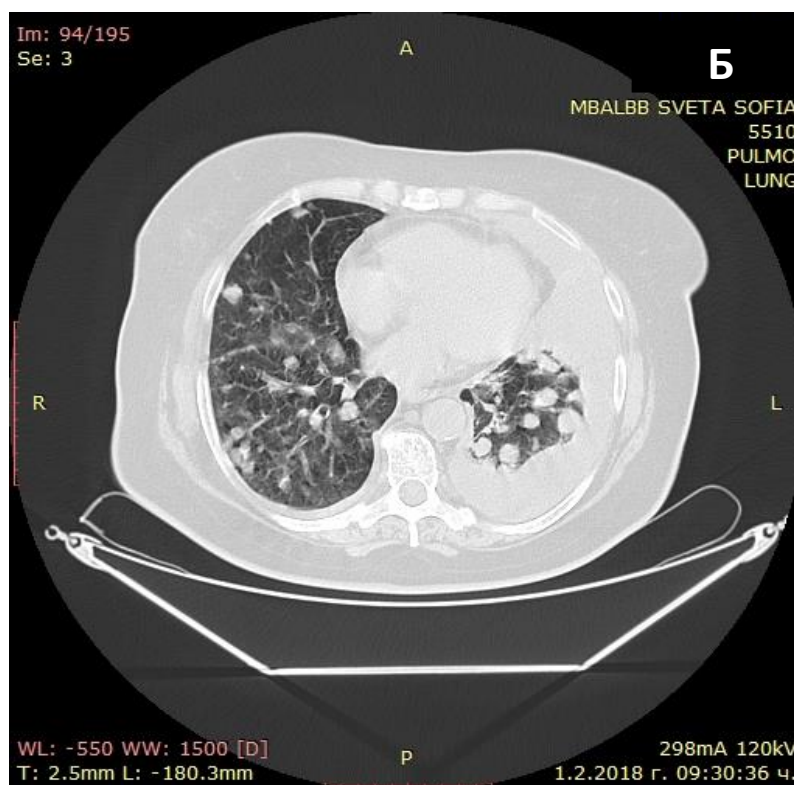
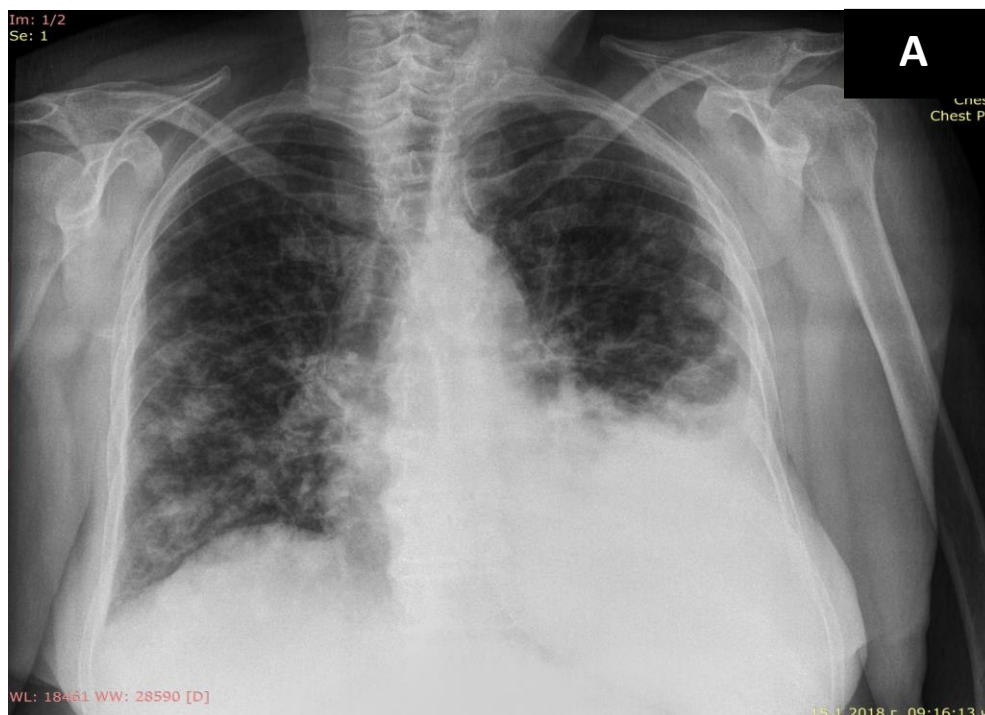


Фигура 63. Резултати от извършената CEUS: 12 лезии презицирани като малигнени по ехографски характеристики и 3 категорично презицирани като бенигнени. 6 лезии подлежащи на допълнително уточняване – 3 от тях с ехографско поведение на бенигнени и 3 с поведение на малигнени.

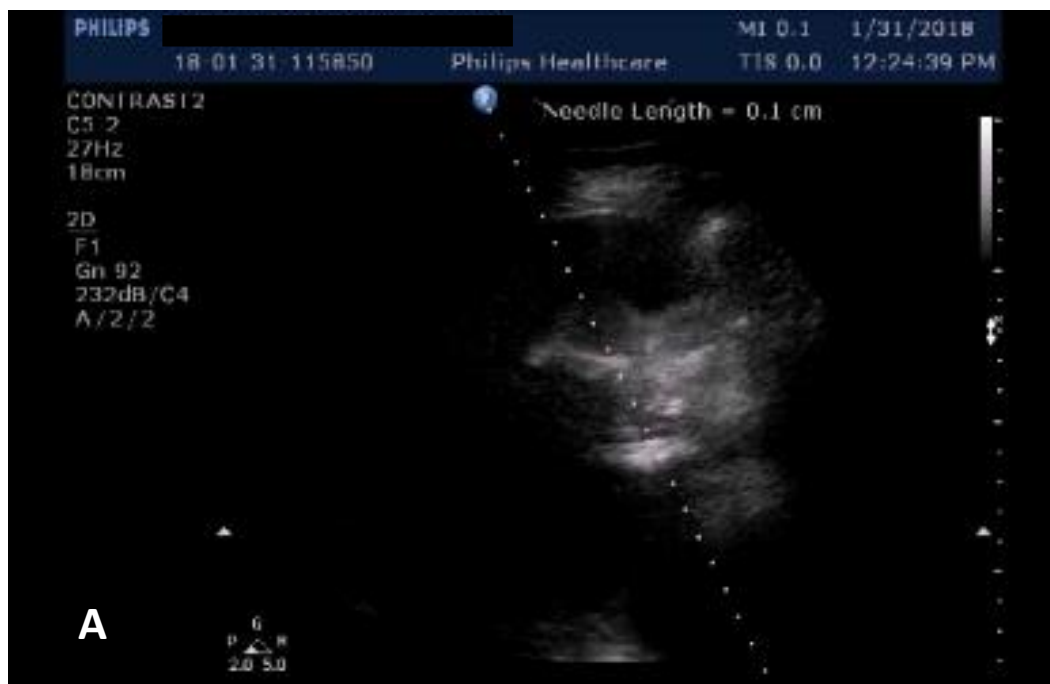
На **фиг. 65 - 69** е представено интервениране при пациентка с малигнитет - доказан хистологично първичен белодробен аденокарцином, а на **фиг. 70 - 74** - пациенти с доказани впоследствие бенигнени заболявания: белодробен абсцес и малформативни изменения на белодробен паренхим с насложена неспецифична интерстициална пневмония. Болният с белодробен абсцес е подложен на консервативно широкоспектърно антибактериално лечение (**фиг. 70 и 71**), а при пациента с белодробната малформация окончателната оперативна хистологична диагноза демонстрира съвпадение с ехографската диагноза, първоначално отхвърляща малигнитет по визуализираните от УЗИ образи (**фиг. 72 – 74**).



Фигура 64. А и Б: Хистологични резултати от ЕК – ТТРБ на пациентите с проведена CEUS. 12 са категорично верифицирани като малигни и 3 категорично като бенигни. Пациентите с бенигнено заболяване от „подозрителните за бенигни“ 3 случая, съответно в 2 случая търпят пълно излекуване след широкоспектърна и продължителна антибактериална терапия (1 случай на белодробен абсцес и 1 на пневмония с абсцедирала ателектаза), а 1 пациент е подложен на дясна горна лобектомия поради персистираща суспекция за пролиферативен процес, който не се верифицира и след ФБС (траен хистологичен препарат - неспецифична интерстициална пневмония при малформативен белодробен паренхим и предходно преболедуван специфичен процес).



Фигура 65. Рентгенография (А) и КТ на торакс (Б) на пациентка, насочена за диагностично уточняване. Визуализират се двустранно в паренхима на белите дробове множествени нодуларни лезии с вид на метастази, както и плеврален излив в ляв КДС. От направената ФБС: Двустранно бронхи – оточни и хиперемирани, с по - оточен еперон на ляв горен дял.



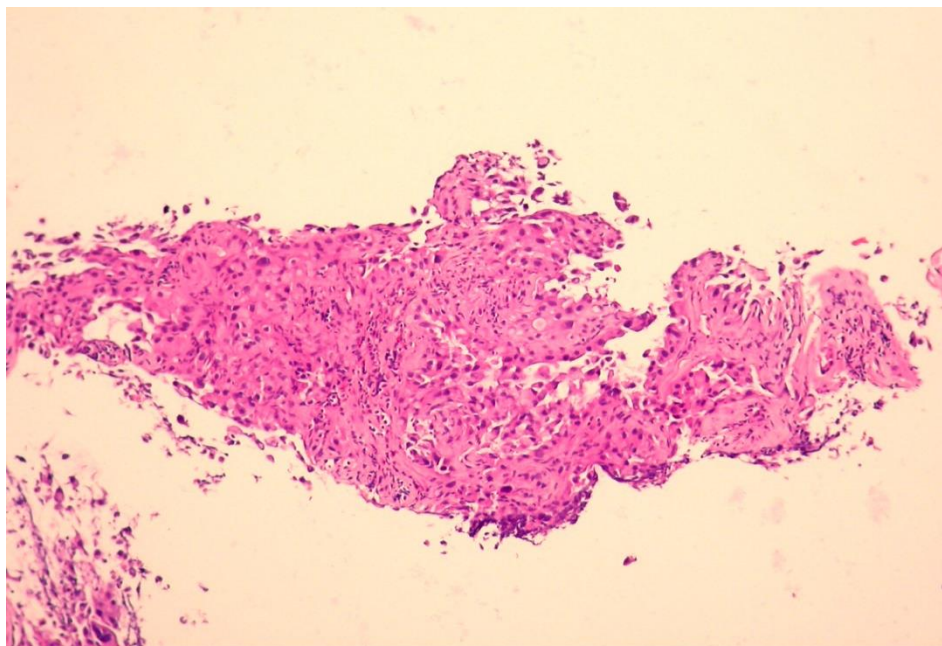
Фигура 66. А – CEUS на пациентката от **фиг. 65**: Ателектатичен белодробен паренхим с кратко време на контрастно усилване (TE) и съпътстващия плеврален излив, използван за ехографски прозорец. Б - Метастатична лезия с късно TE, която изглежда хипоконтрастирана сред ателектатичната зона.



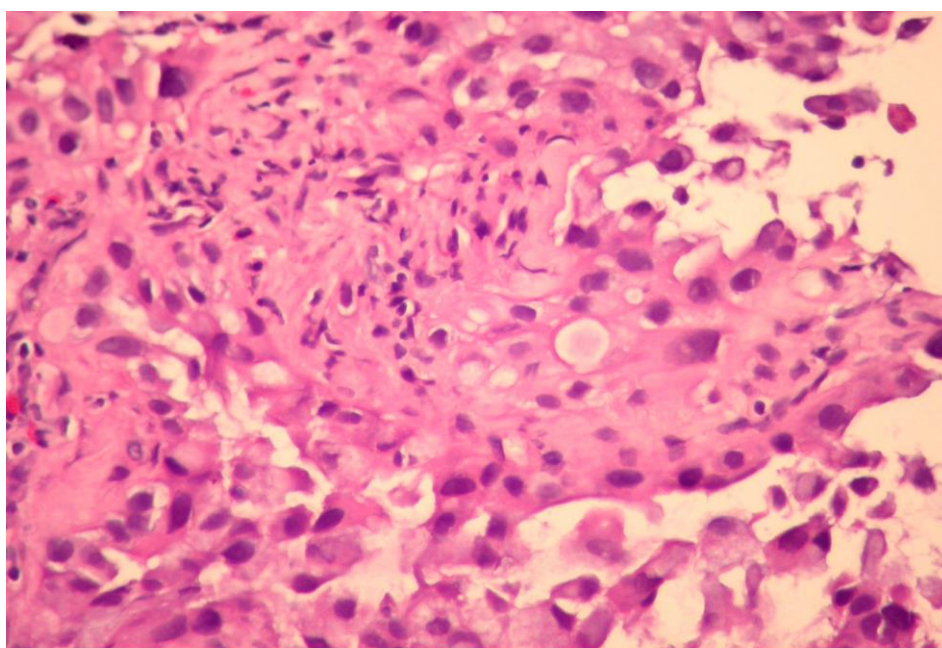
Фигура 67. Моментът на ЕК - ТТРБ на метастатичната лезия при пациентката от **фиг. 65 и 66** и 72 - 2 x 18G/20mm, последваща 1 x 14G/20mm на париеталната плевра.



Фигура 68. ЕК – торакоцентеза на пациентката от **фиг. 65 - 67**, изпълнена чрез приложение на CD УЗИ – цитологична верификация на комплекси от туморни клетки.

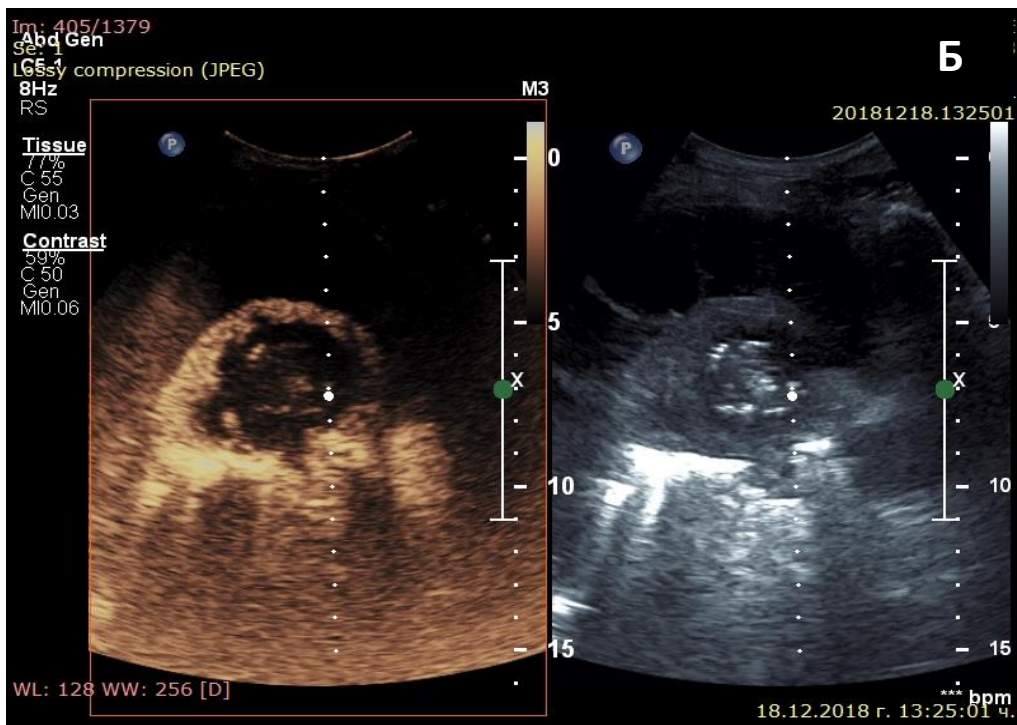
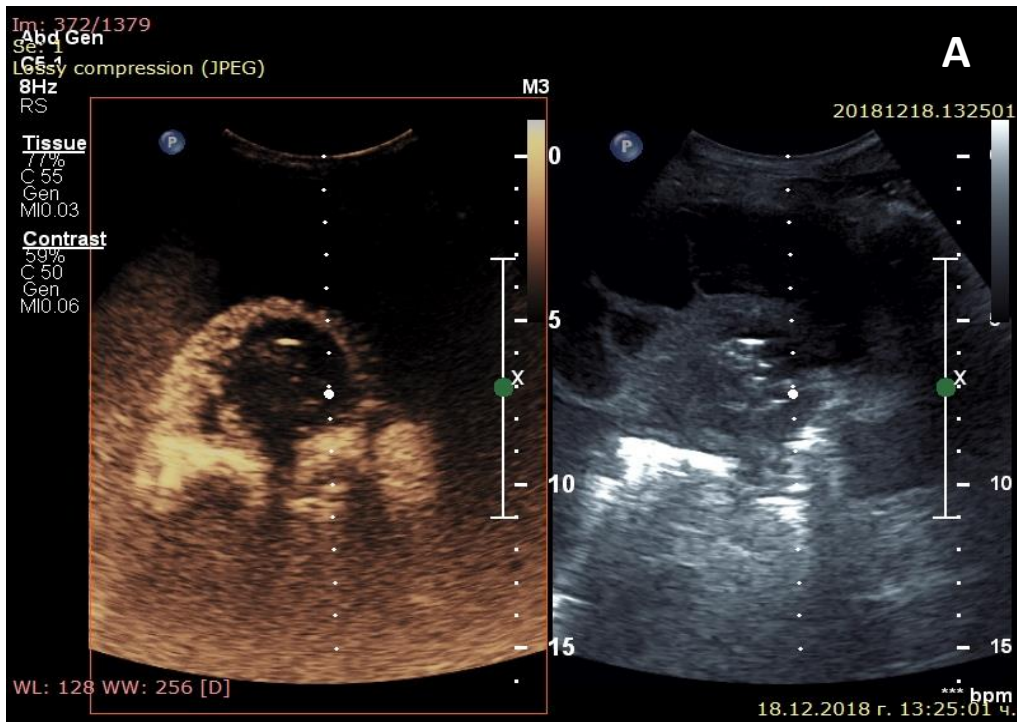


409,2018 г, HE

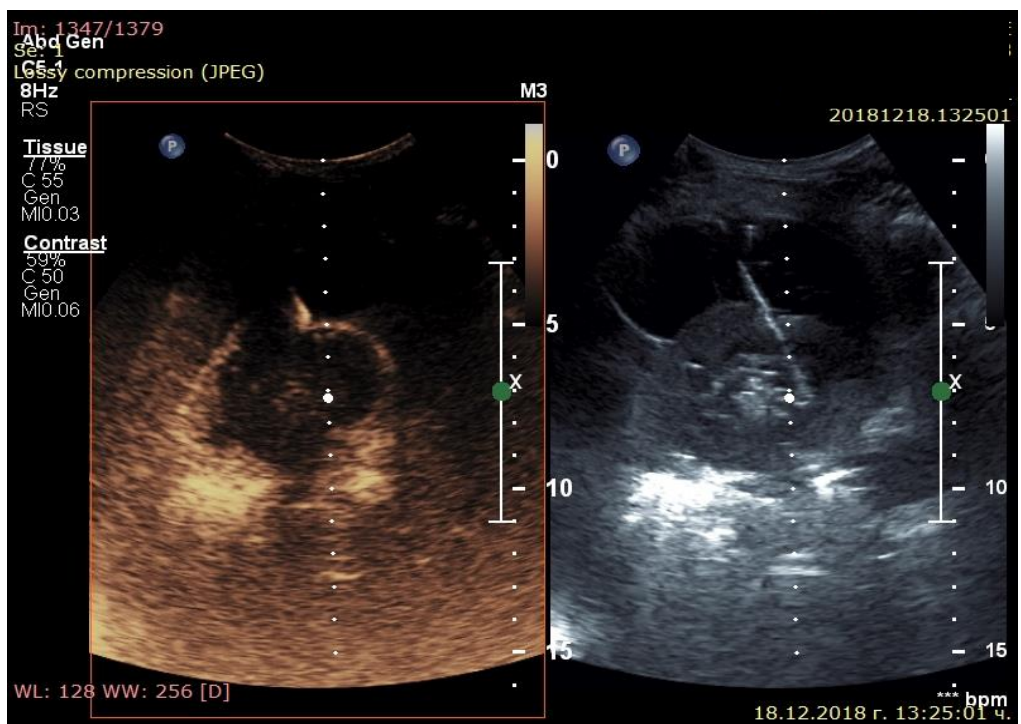
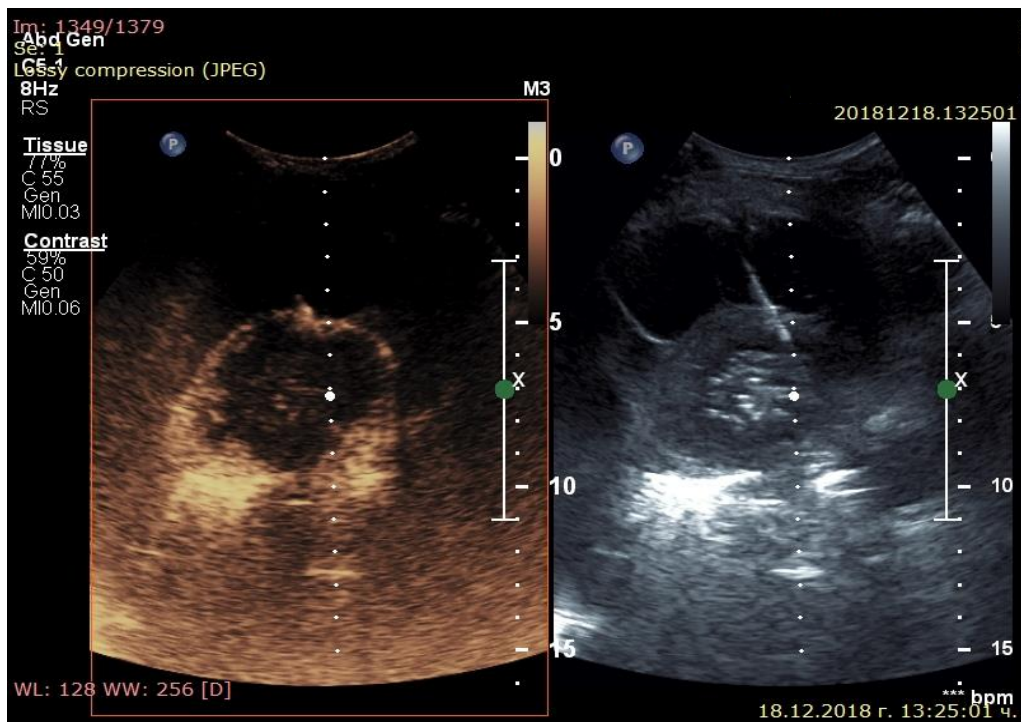


409,2018 г, HE

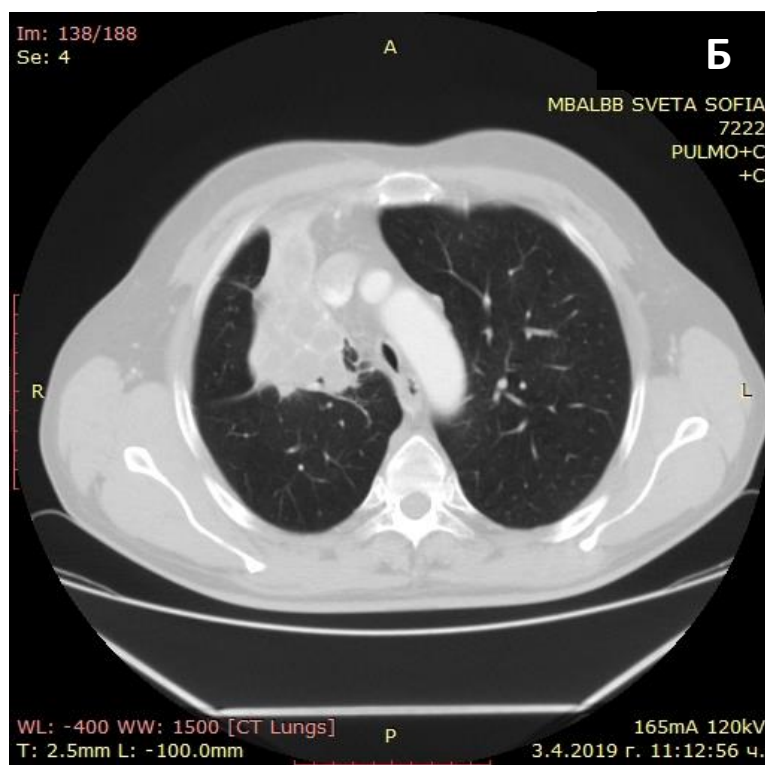
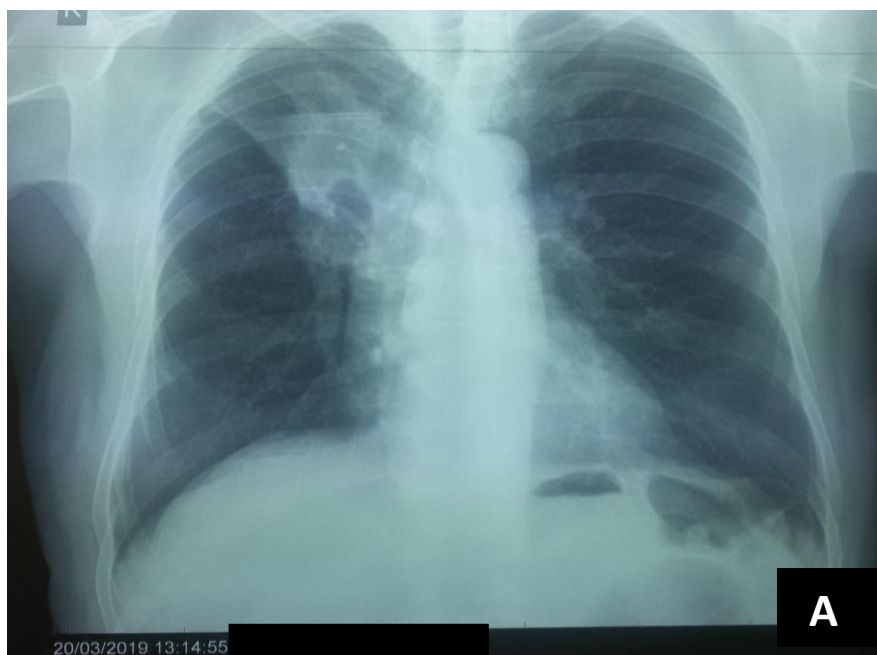
Фигура 69. Траен хистологичен препарат от метастатичната лезия на същата пациентка от **фиг. 65 - 68** с верификация на мекотъканни фрагменти с инфилтрация от умерено и ниско диференциран аденокарцином с огнищна муцинозна компонента. ТТРБ на плеврата: фрагменти от напречно - набраздена мускулатура, фиброзна тъкан и фрагмент от париеална плевра с изразена пролиферация на грануляционна тъкан и хронично възпаление. Генетично изследване на материала от ТТРБ на белия дроб: EGFR - отр. (-); PD-L1 - отр. (-); ALK - пренареждане положително, предсказва положителен терапевтичен отговор към таргетна терапия с Crizotinib. Преживяемост с лечението - 1г. и 9 мес. след поставяне на диагнозата. (Снимките са предоставени от проф. д-р Янина Славова, дм).



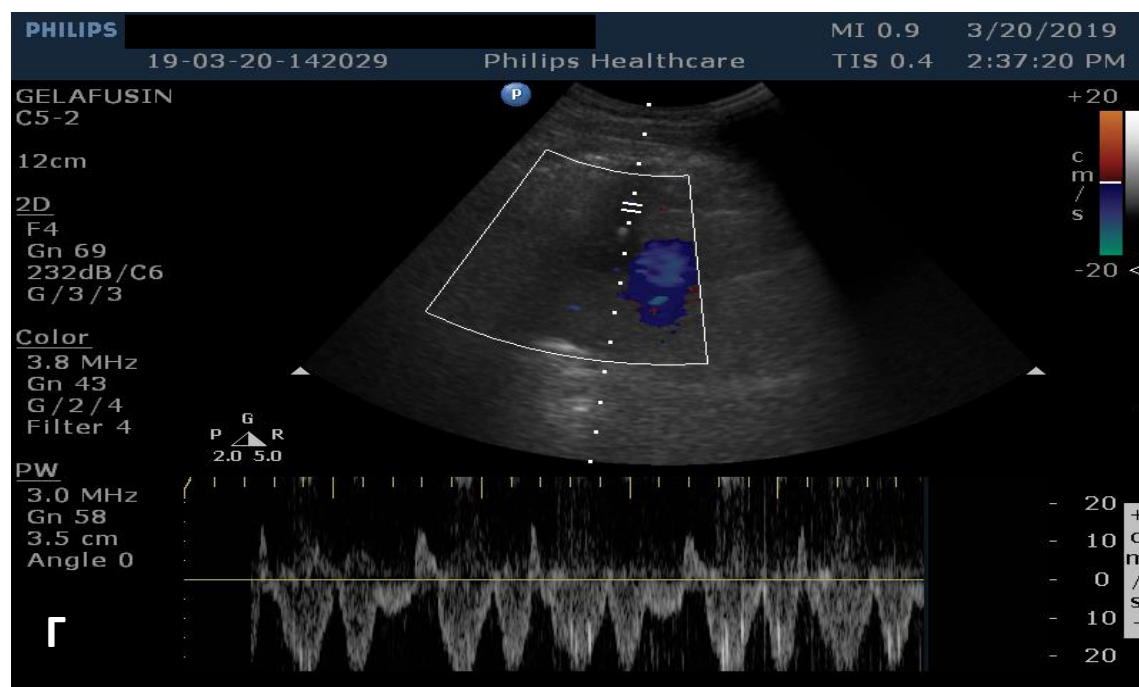
Фигура 70. Белодробен абсцес със съпътстващ фибринозен плеврален излив в левия КДС, не се визуализират нодуларни лезии по плеврата. Очертава се зона на консолидация (А) в паренхима на левия долен белодробен дял с централна хипоконтрастна зона на некроза (ликвификация), на места съхранена въздушна бронхограма, в периферията - добре контрастиращ се белодробен паренхим с ранно ТЕ в по - голямата част и отложено ТЕ в малка зона каудално, наблюдава се по - дълъг wash - out (Б). Поради необходимост от изключване на неоплазма е предприета ЕК - ТТРБ.



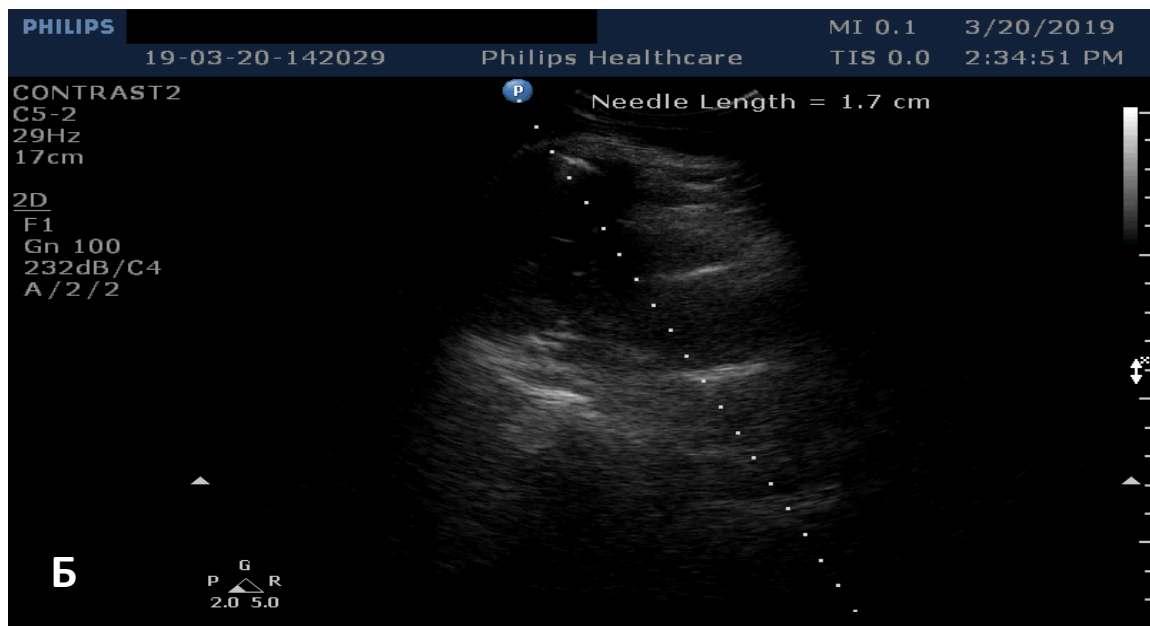
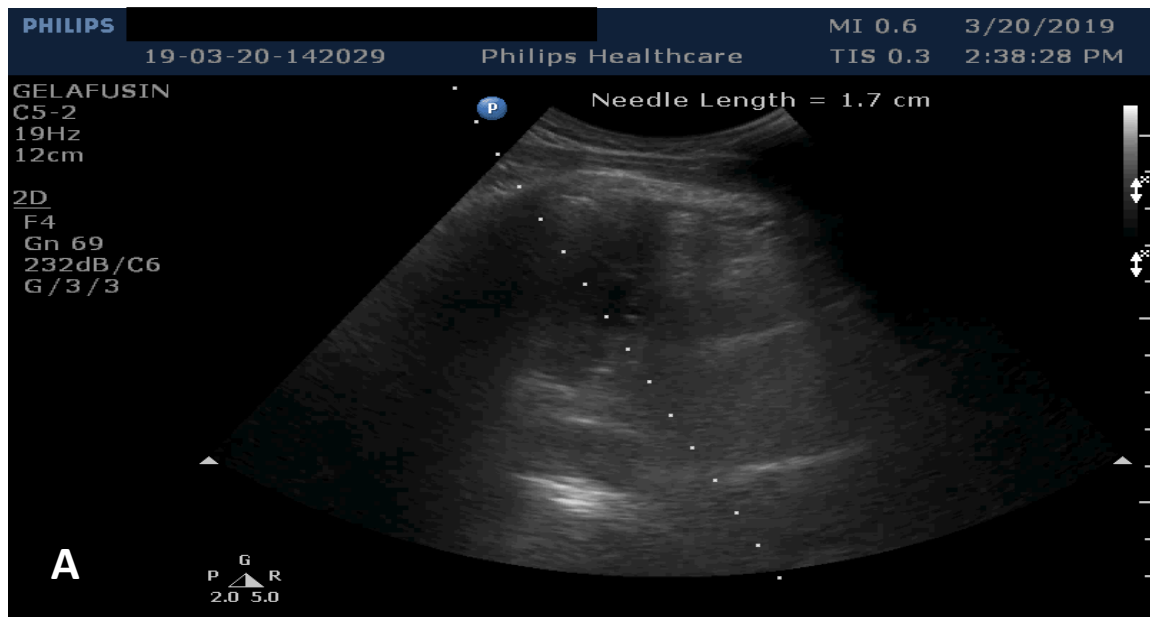
Фигура 71. Същият пациент от **фиг. 70**: ЕК - ТТРБ - 2 x 18G/20mm в условия на CEUS с хистологична верификация на белодробен абсцес: 1). Тъканен цилиндър, представен от фиброзна тъкан с изразен смесено - клетъчен възпалителен инфилтрат с преобладаване на сегментоядрени неутрофили и фрагмент некротична (детритна) тъкан; 2). Фрагменти детритна тъкан, фибрин и възпалителни клетки с преобладаване на сегментоядрени неутрофили.



Фигура 72. Рентгенография (А) и КТ на торакс (Б) на пациент с малформативно променен белодробен паренхим, ателектаза на десния горен дял и преболедуван в миналото специфичен процес – клинично съмнение за малигнитет. Извършена двукратно ФБС (м.12.2018г. и м.04.2019г.): Подвижни истински гласни връзки. Ларинкс – б.о. Трахея – деформирана, стеснена на 50% от външна компресия отдясно, без инфилтрация. Карина – б.о. Ляво – без ендоскопски доловими изменения. Вдясно – външна компресия на десен главен бронх, агенезия на горнодялов бронх - не се установява устие на същия, липсват устия и на сегментни бронхи. Долен и среден дял са без ендоскопски доловими изменения.



Фигура 72. В и Г - Същият пациент: Ехографски данни за парамедиастинална лезия вдясно с р - ри 35/70mm, стенодопирна частично вдясно парастернално, с участъци на съхранена въздушна бронхограма. CD и PWD УЗИ с визуализация на съхранен пулмонален артериален и венозен кръвоток сред ателектатичния белодробен паренхим.



Фигура 73. А – Същият пациент от **фиг. 72**: Изображение на контрастиране с Gelofusine 4% 5ml и физ. р - р в съотношение 2:1 - видими въздушни бронхограми и добре контрастирана пулмонална артериална фаза на навлизане на контраста, без визуализация на пулмоналната венозна впоследствие и на перфузията от бронхиалните артерии. Не се постига оптимално контрастиране поради недостигане на контраста до системното артериално кръвообращение (с - ма на aa. bronchiales). **Б** – Контрастно изображение след апликация на SonoVue 2.4ml – видими всички фази на контрастиране, както и очертаване на хипоконтрастните зони на разпад в ателектазата. Ранно TE < 7s, без данни за неоангиогенеза. Подготовка за изпълнение на ЕК - ТТРБ - 1 x 18G/20mm.

ЕК - ТТРБ	Дясна горна лобектомия
<ul style="list-style-type: none"> • Тъканен цилиндър (10мм), представен от плевра с фиброзиране и лимфоцитарен инфилтрат в периферията; подлежащ белодробен паренхим с интерстициална фиброза с лимфо-плазмоцитни инфилтрати в интерстициума и интраалвеоларни пенести макрофаги. • Морфологична картина на неспецифична интерстициална пневмония (NSIP). 	<ul style="list-style-type: none"> • Материал с р-ри 12/8см, не се вижда туморна лезия. Резекционна линия - стена на бронх с промени, характерни за хроничен бронхит. Белодробен паренхим със зони на пневмосклероза, лимфоцитарни инфилтрати с образуване на фоликули, алвеоларна пневмоцитна хиперплазия, реактивна макрофагеална интра-алвеоларна акумулация (с RB/DIP-like reaction); • Хилусни лимфни възли - с хроничен синусов лимфаденит.

Фигура 74. Резултати при пациента от **фиг. 72 – 73:** Директно сравнение на двата хистологични препарата от ЕК - ТТРБ и последвалата при болния дясна горна лобектомия – пълно съвпадение на хистологичните диагнози. *Съкращения: NSIP – non-specific interstitial pneumonia; RB – respiratory bronchiolitis; DIP – desquamative interstitial pneumonia.*

5.3.2. Торакоцентеза

При обхванатите в настоящето проучване **271** пациента са извършени общо **144** плеврални пункции на **126** от тези пациенти, предимно с диагностичен характер, в избрани случаи – отбременителна торакоцентеза. Средно това прави по **1.14 торакоцентези/пациент**, тъй като някои от пациентите са пунктирани неколкократно. При 8 пациента в условия на обработка с CEUS са извършени общо 8 торакоцентези. **139** са изпълнените под ехографски контрол плеврални пункции и **5** са ехографски неконтролирани. При УЗ контролираните манипулации при 66 пациента интервенцията е вдясно, при 60 пациента – вляво, като за обработените с CEUS това са съответно 3 вдясно и 5 вляво.

При 50 от торакоцентезите е евакуирана течност в количество от 30 - 1550ml, като при 46 от тях обемът е > 100ml и при 4 < 100ml. При 87 торакоцентези е евакуирано количество между 20 - 25ml. Общо 7 торакоцентези са били технически по - трудни за изпълнение поради много малкия обем патологично акумулирана течност в плевралната кухина, като при тях под ехографски контрол е евакуирано количество между 3 - 17ml, предоставено за последващи диагностични мероприятия. При пациентите с извършени плеврални пункции след обработка с CEUS количествата евакуирана течност се движат между 3 - 4ml и 120ml. За неконтролираните чрез УЗИ пункции количествата са между 20 - 2100mL, съответно някои от тях изпълнени в условия на дренаж на плевралната кухина от гръден хирург. Интервенирано е при 4 пациента вляво и при 1 пациент вдясно. 1 пациент е претърпял и перикардиоцентеза.

За диагностични цели в настоящето проучване използвахме **по 20ml** от плевралната течност, а в единични случаи, когато изливът е бeше наистина много малък (< 30 - 50ml, с голям риск от ятрогенни усложнения от самата торакоцентеза), се използваше цялото количество евакуирана течност (обичайно 3 - 5ml). Някои ръководства за поведение при плеврални изливи с неясна етиология препоръчват да се използва обем от **30 - 50ml плеврална течност за диагностични цели (6)**, като в нашето проучване обемът е редуциран за сметка на прецизното ехографско изследване на болния и точната локализация на мястото на интервенцията – торакоцентеза или трансторакална биопсия. Усложнения по време на изпълнението ЕК торакоцентеза не сме наблюдавали.

Плевралният пунктат беше макроскопски оценяван и изпращан задължително за цитологично изследване, биохимично и микробиологично изследване за бактериална флора и КУБ, и по преценка – за изследване на ADA.

Ехографският контрол на торакоцентезата обхващаше:

- Ориентиране за приблизителното количество на плевралния излив – чрез ориентировъчно измерване на обема на същия – измервах се 2 диаметра от достъп по скапуларната линия и 1 диаметър по средна аксиларна линия в **cm**, с **уможаване на трите размера**. Съществуват различни формули за определяне на обема, като най - популярна е тази на **EFSUMB – сумата от дистанцията от основата на белия дроб до диафрагмата и латералната височина на излива, умножена по 70 при седнали пациенти и 50x – 800**, където **x** е дорзалната дебелина на излива в **mm**, **склучваща прав ъгъл с гръдната стена при легнали пациенти (3)**. Тъй като тези формули са неизменно доста сложни и трудоемки, се предприе опростяване на изчисленията, като същите сме извършвали в седнало положение на болните, с измерване на общо три размера и мултиплицирането им. Обемът, изчислен в cm^3 лесно се преизчислява в ml, като съответно се използва равенството $1\text{ cm}^3 = 1\text{ ml}$. Тази формула **V = a . b . c**, разбира се, е също ориентировъчна, защото използва най - простата възможна фигура за

изчисление – правоъгълен паралелепипед, с ехографски достъпни за измерване 3 размера (**фиг. 75**). Измерването по тази формула е точно за малки обеми течност в плевралната кухина, като точността на математически изчисления обем намалява при големи реални обеми течност в плевралното пространство, което е по - добрият вариант. По - опасно е подценяването на обема течност, което при евентуални манипулации в плевралната кухина би могло да доведе до усложнения.

- Цялостен оглед за наличие на изменения по плеврата, които впоследствие да бъдат биопсирани, както и промени в белия дроб, които също да подлежат на интервенционална манипулация. Прецизно се селектираше такова **място за торакоцентеза, което да бъде най - безопасно** за интервениране, независимо дали то ще бъде впоследствие **след маркиране на мястото за пункция, премахване на трансдюсера и извършване на манипулацията, или директно, „real - time“ контролирано в условията на постоянен УЗ мониторинг. Избираше се съответно междуребрие, в което критичните органи – диафрагма и субдиафрагмално разположените слезка и черен дроб, както и белодробният паренхим да са максимално отдалечени, а самата торакоцентеза се извършваше веднага „на място“ след маркировката.**
- Предвид качествата на плевралната течност да провежда УЗ вълни, същата беше използвана като своеобразен „ехографски прозорец“ когато трябваше да се визуализира прецизно белодробен паренхим и лезии в него. След извършване на биопсичната интервенция върху белия дроб при по - голям обем на ипсилатералния плеврален излив впоследствие се предприемаше отбременителна торакоцентеза с периодичен или постоянен ехографски контрол по време на същата. Биопсията на плеврални лезии се извършваше също в условията на неевакуиран плеврален излив с оглед намаляване на риска от усложнения.



Фигура 75. Ориентировъчно определяне на обема плеврална течност.

Макроскопска оценка на плевралния пунктат:

Макроскопската оценка е направена при **143** от общо **146** плеврални пунктати, като при 3 такава не е описана от извършващия манипулацията лекар (**табл. 35**). Резултатите показват преобладаване на бистър сламеножълт вид на течността при евакуацията ѝ (в **47.945%** от случаите), като самият макроскопски изглед на течността **не може да говори категорично** в полза на дадена патология, било то малигнена или бенигнена. Резултатите от нашето проучване демонстрират, че в около половината от случаите патологията е малигнена независимо от макроскопския вид на пунктата, като изключения правят тези със сламено жълт бистър вид и хеморагичните. При сламено жълтите в около 61% патологията е бенигнена, докато при тези с хеморагичен изглед в 60% се доказва, че пациентът страда от малигнено заболяване.

Таблица 35. Макроскопска оценка на плевралните пунктати.

Макроскопски вид	Брой пунктати	Окончателна диагноза малигнено заболяване
Сламено жълт	70	n = 27 (38.57%)
Опалесциращ	22	n = 11 (50%)
Леко хеморагичен	19	n = 10 (52.63%)
Хеморагичен	30	n = 18 (60%)
Гной	2	n = 1 (50%)
Няма данни	3	n = 1 (33.33%)

Биохимични и имунологични характеристики на плевралния пунктат:

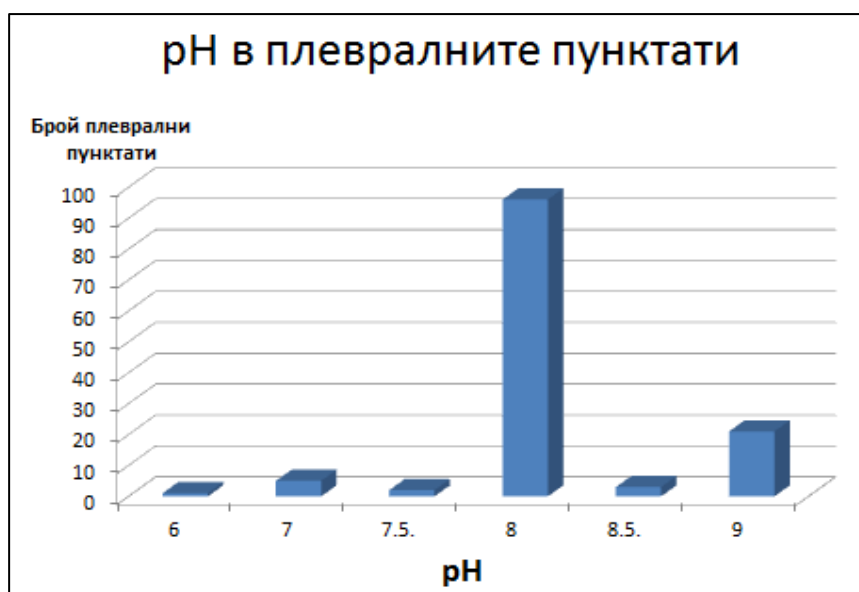
В настоящето проучване приложихме алгоритъм на биохимично изследване на плевралния пунктат, който включваше следните параметри:

- рН – метод с тест - лента
- глюкоза
- белтък
- LDH
- амилаза
- проба на Rivalta
- ADA – при suspекция за туберкулозен характер на плевралния излив, системно съединително - тъканно заболяване или лимфом.

Основната цел на биохимичното изследване беше да се отдиференцира ексудативен от трансудативен произход на плевралната течност чрез използване на критериите на Light. Дори един от трите критерия да беше изпълнен (*съотношение*

плеврален/серумен белтък > 0.5, съотношение плеврална/серумна LDH > 0.6, плеврална LDH > 2/3 от горната граница за серумна), се приемаше, че се касае за ексудат, независимо от резултата от пробата на Rivalta. ADA се изследваше при селектирани пациенти по преценка на извършващия манипулацията лекар.

При разглеждане на параметъра **pH** (фиг. 76) огромната част – **общо 96** от пунктатите показаха стойност **pH = 8**, като този показател беше определен при общо **128** преминали биохимично изследване пунктата на **122** пациента. **Средната стойност на pH беше 8.11 (SD ± 0.48)**. При починалите впоследствие болни се установи средна стойност на **pH = 8.12 (SD ± 0.41, при n = 66 пунктата от 62 пациента)**, а при преживелите стойността е подобна: **pH = 8.11 (SD ± 0.56, при n = 62 пунктата от 60 пациента)**.

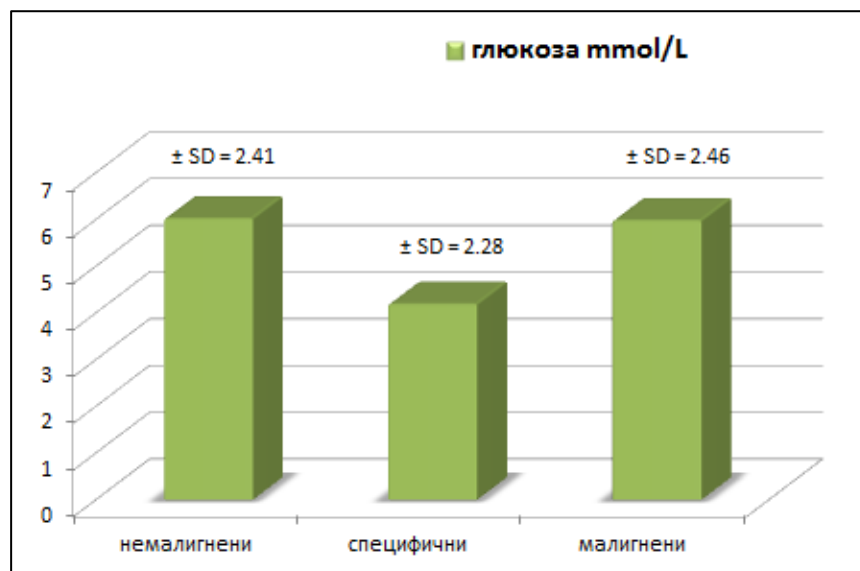


Фигура 76. Стойности на pH в изследваните плеврални пунктати.

По отношение на параметъра **глюкоза** резултатите показаха следното: при **129** плеврални пунктата от **120** пациента този параметър беше изследван, със средни стойности **5.79 ± SD=2.44 mmol/L [0.1 - 15.8]**. При починалите **63** пациенти са извършени **69** плеврални пункции, което прави средно **1.0952 пункции/пациент**. Средната стойност на глюкозата в плевралния пунктат при тях е **5.66 ± SD=2.56 mmol/L [0.1 - 15.8]**. При преживелите пациенти – общо **57**, са извършени **60** торакоцентези - **1.05263 пункции/пациент**. Средната стойност на глюкозата при тях е **5.95 ± SD=2.3 mmol/L [0.4 - 11.5]**. При сравнение със Student T - test **не се установи статистически значима разлика в средните нива на глюкозата при пациентите, които преживяват и тези, които загиват (p = 0.498047, p > 0.05)**. Използваните граници за нормални стойности бяха референтните на клиничната лаборатория на МБАЛББ „Св. София“ за глюкоза в серума (**3.3 – 6.1 mmol/L**). Пациентите бяха групирани в 3 категории (фиг. 50): болни с бенигни

неспецифични заболявания; болни със специфичен (туберкулозен) процес; болни с доказан малигнитет и болни, при които въпреки диагностичните усилия не се доказва малигнено заболяване при силни клинични и образно - диагностични съмнения за наличие на такова (техните данни се обработваха заедно с данните на доказано малигнените болни поради високия леталитет на тази група, както предполага подозираната работната диагноза).

Болните с немалигнени неспецифични плеврални изливи (n=45 пунктата) демонстрираха средни стойности на глюкоза в плевралната течност $6.02 \pm SD=2.41 \text{ mmol/L}$ [0.4 - 15.8]. Специфичните плеврални изливи (n=13) бяха със средно ниво на параметъра $4.19 \pm SD=2.28 \text{ mmol/L}$ [1.8 - 10.1], малигнените (n=71) - $5.98 \pm SD= 2.46 \text{ mmol/L}$ [0.1 - 11.8]. Ниски стойности се наблюдаваха и в трите групи заболявания, но екстремно ниски се отчетоха най - вече при злокачествените. При директно сравнение със Student T - test се установи, че **разликата в стойностите на глюкозата между неспецифичните и специфични изливи е статистически значима ($p = 0.018164$, $p < 0.05$), също такава е при сравнение между малигнени и специфични изливи ($p = 0.017291$, $p < 0.05$), но не съществува статистически значимо различие между измерените стойности при немалигнени неспецифични и малигнени изливи ($p = 0.07744$, $p > 0.05$)**. Самостоятелно този параметър не би могъл да е достатъчно информативен, за да говори в полза на конкретна диагноза, показва влияние спрямо нивата на параметъра в серума, но по - високите стойности преобладават при неспецифични немалигнени плеврални изливи, екстремно ниски се установяват при малигнитет, а при специфични изливи критично ниски нива така и не се достигат.

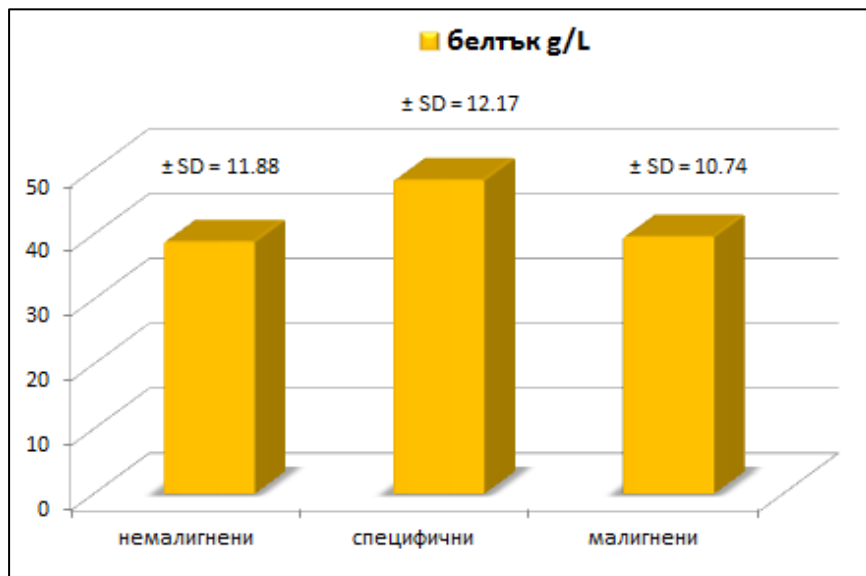


Фигура 77. Стойности на глюкозата в изследваните плеврални пунктати на различните групи болни.

Параметрите **белтък и LDH** бяха следени с особено внимание предвид важноста, която им е придадена в критериите на Light. LDH може да бъде дори самостоятелен параметър за диференциране на ексудат, ако е изпълнен критерият нивата на плеврална LDH да са $> 2/3$ от горната граница за нивата на серума. **За нормални стойности на LDH в серум се приеха референтните на клиничната лаборатория на МБАЛББ „Св. София“ нива LDH в серум (225 - 450 U/L). При стойност в плевралния пунктат > 300 U/L същият се интерпретираше като ексудат.** По отношение на параметъра белтък не важи правилото да бъде използван самостоятелно, тъй като трябва да бъде съотнесен към нивата в серума. **За нормални нива на белтък в серума се приеха референтните на клиничната лаборатория на МБАЛББ „Св. София“, а именно 66.0 - 87.0g/L.** Резултатите за нива на белтък в плевралната течност (фиг. 51) показаха следното: параметърът е изследван при **132** плеврални пунктата от 123 пациента, със средна стойност **40.23 \pm SD=11.52 g/L [0.3 – 72.9]**. Средната стойност при впоследствие починалите **66** пациенти, при които са извършени общо **71** пункции, е **37.77 \pm SD=12.27 g/L [0.3 - 59.2]**. При преживелите **57** пациента с извършени общо **61** пункции средната му стойност е **43.09 \pm SD=9.95 g/L [27.7 - 72.9]**. При сравнение със Student T - test се установи **статистически значима разлика в нивата на белтъка в плевралната течност при починалите и преживелите болни ($p = 0.007806$, $p < 0.05$)**, като прави впечатление, че при починалите стойността е по - ниска, отколкото при преживелите, наблюдават се и значително по - ниски стойности в измерените минимални и максимални нива. **При преживелите няма регистрирани стойности на белтък в плевралната течност под 27g/L.** Оттук би могло да се направи заключението, че ниски нива на белтък в плевралния пунктат в съчетание с останалите клинично - анамнестични данни и данни от проведените образни и интервенционални изследвания може да говорят в полза на намалена преживяемост на болните с плеврално ангажиране от даден процес, било то малигнен или възпалителен, особено когато в тези изброени случаи течността е ексудат по своите биохимични характеристики. Заключението може да има своето логично обяснение предвид факта, че системен неопластичен или възпалителен процес с напреднал характер, както и авансирал локален такъв, ангажиращ плеврата, консумира белтъчните ресурси на организма, като съответно би намалил серумните нива на белтъка, а също така и плевралните. Това се отразява именно на по - ниските нива, регистрирани в плевралната течност при болни, които впоследствие са екзитирали, в сравнение с преживелите. Белтъчните нива в плевралния пунктат не се използват съгласно критериите на Light като самостоятелен параметър, именно вероятно поради тази взаимовръзка на параметъра със серумните му нива и влиянието, което те оказват респективно върху плевралните такива независимо от вида патолофизиологично нарушение, водещо до акумулирането на плеврална течност.

Средната стойност на белтъка при болни с неспецифични немалигнени заболявания (n=46 излива) в плевралния пунктат възлизаше на **38.86 \pm SD=11.88 g/L [0.3 - 55.9]**, при специфичните (туберкулозни, n=13) изливи – **48.37 \pm SD=12.17 g/L [24.9 - 64.7]**, а при малигнените (n=73) - **39.64 \pm SD=10.74 g/L [0.5 - 59.2]**. При сравнението със Student T -

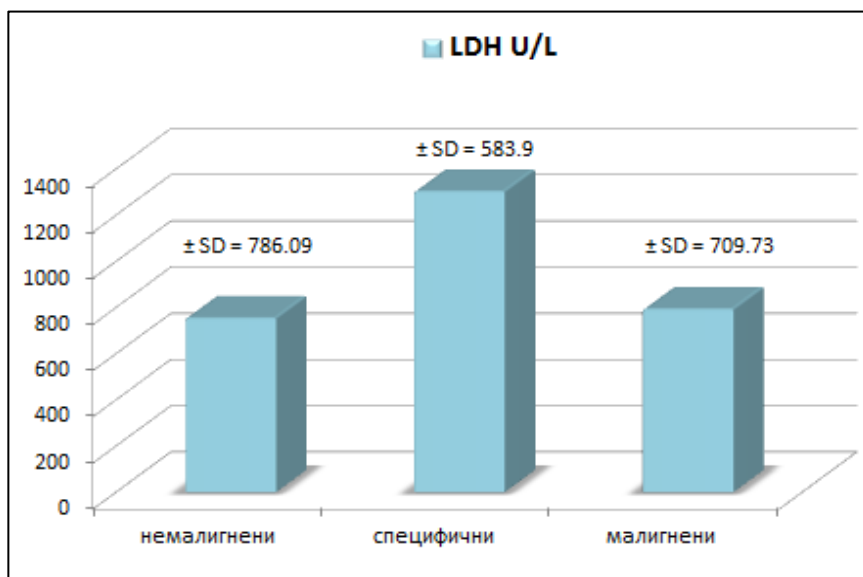
test между стойностите на немалигнените неспецифични и малигнените пунктати не се установи статистически значима разлика ($p = 0.709249$, $p > 0.05$). Статистически значима разлика се установи когато бяха директно сравнени стойностите на белтъка в неспецифичните и специфични пунктати ($p = 0.013971$, $p < 0.05$) и в сравнението на специфичните с малигнените ($p = 0.009708$, $p < 0.05$). Разликата идваше от доста по-високите нива на белтъка в туберкулозните плеврални изливи, като там няма регистрирани екстремно ниски нива, всъщност най-ниската отчетена стойност е 24.9g/L при пациент с тежка форма на туберкулоза и засягане на множество органи, впоследствие екзистирал. Практически това би означавало, че ниското ниво на белтък в плевралната течност намалява вероятността за плеврално ангажиране от туберкулозен процес.



Фигура 78. Стойности на белтъка в изследваните плеврални пунктати на различните групи болни.

LDH беше изследвана в плевралния излив при 129 торакоцентези на 120 пациента (фиг. 52), със средна стойност $810.84 \pm \text{SD}=729.03 \text{ U/L}$ [106 – 4351]. Средната стойност при починалите 65 пациента с извършени общо 70 пункции беше $843.16 \pm \text{SD}=747.71 \text{ U/L}$ [106 – 3588]. При преживелите 55 пациента с изпълнени 59 торакоцентези средното ниво беше $772.49 \pm \text{SD}=710.67 \text{ U/L}$ [191 – 4351]. При последващо директно сравнение с Mann - Whitney U - test не се установи статистически значима разлика в нивата за LDH при преживели и починали ($p = 1$, $p > 0.05$), което означаваше, че са налице заболявания сред изследваните 271 души, които водят до повишаване на LDH, но не и до фатален изход. Потърсихме обяснение за тези факти, разглеждайки подробно какво се случва с този параметър в отделните групи пациенти (табл. 27): с бенигнени неспецифични заболявания; специфичен (туберкулозен) процес; доказан малигнитет и болни, при които

въпреки всички диагностични усилия не се доказва малигнено заболяване при силни клинични и образно - диагностични съмнения за наличие на такова (n=7 загинали от 8).



Фигура 79. Стойности на LDH в изследваните плеврални пунктати на различните групи болни.

Таблица 36. LDH в плевралната течност при различните патологични процеси с плеврално ангажиране.

LDH при бенигнени неспецифични заболявания (n = 45; 3 заживат)	LDH при бенигнен специфичен (ТБК) процес (n = 13; 5 заживат)	LDH при доказан малиген процес (n = 63; 50 заживат)	LDH при недоказан малиген процес (n = 8; 7 заживат)
средно 754.5556 U/L ± SD = 786.09	средно 1303.2307 U/L ± SD = 583.9	средно 768.484 U/L ± SD = 709.12	средно 986.5 U/L ± SD = 731.56
		средно 793.4 U/L след обединяване с недоказаните ± SD = 709.73	
средно 840.429 U/L при починалите ± SD = 863.575	средно 1193 U/L при починалите ± SD = 575.599	средно 802.88 U/L при починалите ± SD = 778.057	средно 971.143 U/L при починалите ± SD = 788.776
		средно 823.544 U/L след обединяване с недоказаните ± SD = 774.252	

Установи се при последваща обработка с Mann - Whitney U - test **статистически значима разлика** между нивата на LDH при пациентите с неспецифични доброкачествени

заболявания, сравнени с тези при пациенти със специфичен (туберкулозен) процес ($p = 0.00194$, $p < 0.05$), в полза на завишени нива при туберкулозните. Наблюдаваше се и статистически значима разлика между нивата при специфични и малигнени плеврални изливи ($p = 0.00288$, $p < 0.05$) в полза отново на по - високите нива при туберкулозните. Нямахме обаче статистически значима разлика в нивата на LDH при общо сравнение между бенигнените неспецифични и малигнените плеврални изливи (съответно средни $s - ti$ $754.56 U/L$ vs $793.4 U/L$, $p = 0.3843$, $p > 0.05$). Съответно туберкулозният процес би могъл да бъде една от доброкачествените причини за високи стойности на LDH при интерпретиране на данни за немалигнени заболявания с плеврално ангажиране и данните от направеното от екипа проучване не противоречат на докладваните в други проучвания. При детайлен анализ вътре в групите между стойностите на живи vs починали болни в групата с бенигнени заболявания няма статистически значима разлика между стойностите ($p = 0.75656$, $p > 0.05$, като групата починали е малка), в групата със специфичните заболявания няма разлика ($p = 0.9442$, $p > 0.05$), в групата с малигнени заболявания също няма статистически значима разлика ($p = 0.72634$, $p > 0.05$, като групата на живите е твърде малка). Няма статистически значима разлика и при сравнение директно между LDH на починалите с бенигнени заболявания vs специфични, специфични vs малигнени и доброкачествени vs малигнени (съответно $p = 0.42952$; $p = 0.1141$; $p = 0.6818$, $p > 0.05$ и в трите казуса). Общо 100 пациента имат в плевралния пунктат LDH $> 2/3$ от горната граница за серума (т.е. $> 300U/L$), като 50 от тях са починали; 26 имат LDH $< 300U/L$, от които 16 починали. Изчислен релативният риск за смъртност при завишена LDH беше RR = 3.9375 (>1) при OR = 0.625 (<1), като разликата между починалите и преживелите не беше статистически значима ($p = 0.3791$, $p > 0.05$ с Fisher's exact test). В нашето проучване се установи, че осреднените стойности на LDH при пациентите с неспецифични немалигнени и малигнени изливи, които впоследствие загиват, са $> 800 U/L$, т.е. налице е „възможен фаталитет“ над тази стойност. Болните с туберкулозен плеврален излив се характеризираха с по - високи стойности на LDH изобщо, както за живите (средно 1397.71), така и за починалите (средно 1193), поради което за специфични процеси тази „опасност от фаталитет“ не може да се постави само на база на този единствен параметър.

При директно сравнение на резултатите, които получихме с проба на Rivalta, която дълги години рутинно е прилагана за различаване на ексудат от трансудат до навлизането на критериите на Light, респективно с резултатите за категоризиране на плевралната течност чрез параметрите белтък и LDH (1 изпълнен от възможни 3 критерия), установихме следното: Пробата на Rivalta беше предприета при 118 пунктата от всички 146 плеврални пункции, като е отчетена положителна при 69 пунктата и отрицателна при респективно 49. Същото означаваше, че тя категоризира 69 от пунктатите като ексудати (с високо белтъчно съдържание), а 49 не попадат в това определение. Плевралните пунктатите, при които това беше възможно ($n=131$), бяха преоценени съгласно критериите

на Light., прецизирайки **127 като ексудати и 4 като трансудати**. Пунктатите, при които е извършена проба на Rivalta, са съпоставени с биохимичните резултати. Установи се при последващо сравнение биохимия vs проба на Rivalta, че от тези 118 пунктата истински положителна е пробата при 69, истински негативна при 8, фалшиво позитивна при 2 и фалшиво негативна при 39. **Съответно сензитивността на метода се оцени на 63.89%, специфичността на 80%, при акуратност 65.25% (табл. 37)**. При големия дял фалшиво негативни проби, възниква въпросът необходимо ли е изобщо това изследване да се извършва. Единственото предимство е, че позитивната предиктивната стойност на положителните проби да предскажат наличието на ексудат е висока – 97.18%, т.е. положителна проба дава вярна информация за ексудат в голям дял от случаите, но отрицателната проба налага допълнителни изследвания (биохимия). Считаме, че при рутинното изследване на Light критериите, не се налага рутинното изследване на пробата на Rivalta.

Таблица 37. Точност на пробата на Rivalta. *TP – true positive; TN – true negative; FP – false positive; FN – false negative; Se – sensitivity; Sp – specificity; Acc – accuracy; PPV – positive predictive value.*

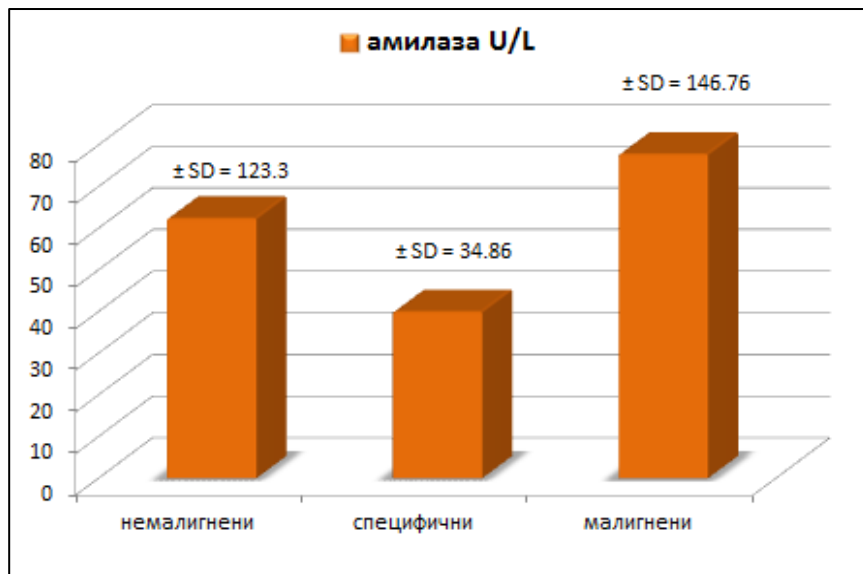
Брой пунктати	TP	TN	FP	FN	Se	Sp	Acc	PPV precision
118	69	8	2	39	63.89%	80%	65.25%	97.18%

Изследването на **амилаза** в плевралните изливи имаше за цел да се установи има ли повишение на този ензим при болните със злокачествени заболявания и достатъчно надежден биохимичен маркер ли е за отличаване на такива болни. За референтна се прие стойността, която се използва от клиничната лаборатория на МБАЛБ „Света София“ за серум – съответно **< 220 U/L**. Параметърът беше изследван в общо **114** пунктата на 107 пациента, като **54** от тях са при болни с бенигнени заболявания (n=52) и **60** при пациенти, диагностицирани със злокачествена патология (n=55). Средните стойности на този показател бяха **68.33 ± SD=130.94U/L**, за преживелите беше **56.69 ± SD=110.47 U/L [2 – 794]**, а при починалите – **77.76 ± SD=145.61 U/L [3 – 1027]**. **Правеха впечатление високите средни стойности на починалите пациенти с бенигнени заболявания, в т.ч. неспецифични и специфични, както и на починалите с малигнени заболявания (табл. 29)**. **Общо стойностите на амилазата при туберкулоза бяха по - ниски в сравнение с останалите патологии, както при живите, така и при починалите пациенти (фиг. 53)**. При пациентите с неспецифична бенигна патология амилазата беше средно **62.4 ± SD=123.3U/L**, при специфичните изливи - **40 ± SD=34.86U/L**, а при малигнените – **77.8 ± SD=146.76U/L**.

При директно сравнение на стойностите на амилазата на живите и починалите обаче не се установи статистически значима разлика (**p = 0.13104, p > 0.05, Mann - Whitney U - test**). Разгледани бяха в детайл починалите с бенигнени неспецифични, специфични и малигнени изливи, като при сравнение с Kruskal - Wallis test не се установи статистически значима разлика между параметрите на трите групи. Сравнени и по отделно с Mann - Whitney U - test неспецифични vs специфични, специфични vs малигнени и малигнени vs неспецифични, също при обработване на резултатите установените разлики не демонстрираха статистическа значимост (**съответно p = 0.9442; p = 0.7414; p = 1; съответно p > 0.05**). На този етап резултатите от нашето проучване установиха, че туберкулозните изливи като цяло се характеризират с по - ниски стойности на амилазата въобще, най - високите регистрирани бяха при малигнени заболявания, **но самостоятелно този параметър не можеше да говори в полза на конкретна диагноза. Изчислен релативният риск за смъртност при стойности на амилзата над горната референтна граница е RR = 1.6296 (>1) при OR = 4.148 (>1), което показва по - голямата вероятност болният да загине при амилаза > 220U/L, но разликата между починалите със завишени стойности и тези с нормални и преживелите не беше статистически значима (p = 0.364, p > 0.05, Fisher's exact test).**

Таблица 29. Средни стойности на амилазата при починалите и живите пациенти с различните групи патологии.

Бенигнени живи	Бенигнени починали	Специфични живи	Специфични починали	Малигнени живи	Малигнени починали
n = 33 пац./ 34 пунктата	n = 8 пац./ 8 пунктата	n = 7 пац./ 7 пунктата	n = 4 пац./ 5 пунктата	n = 8 пац./ 10 пунктата	n = 47 пац./ 50 пунктата
59.2059 U/L	72.5 U/L	27.857 U/L	52 U/L	59.4 U/L	82.1568 U/L

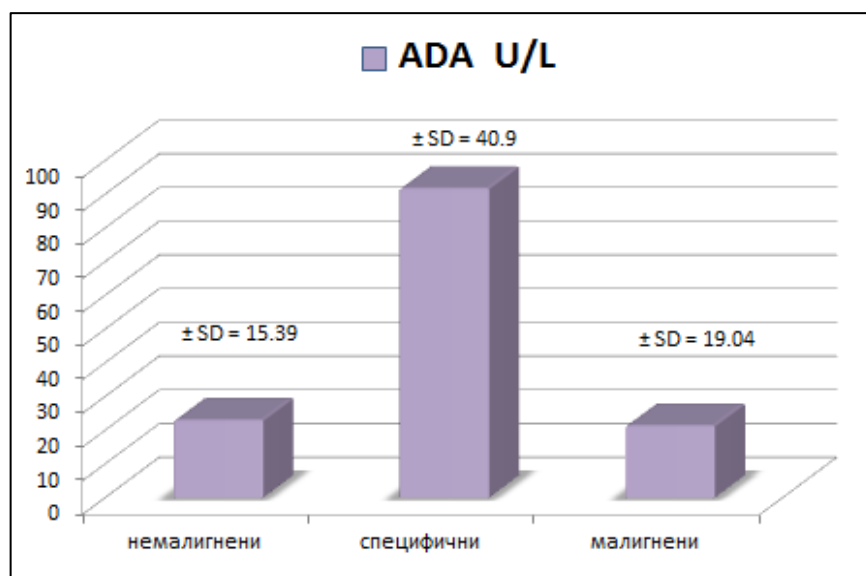


Фигура 80. Стойности на амилазата в изследваните плеврални пунктати на различните групи болни.

За диагностичната информативност на **параметъра ADA** в световен мащаб са извършвани множество проучвания, в България също е проучван в насока диагностичната му стойност при туберкулоза. Както вече беше споменато в предходните глави на настоящия труд, ADA може да бъде информативна не само при специфичен процес, но също така при системни съединително - тъканни заболявания и някои неоплазми. **За референтна стойност използвахме тази на клиничната лаборатория на МБАЛББ „Св. София” по методика на изследването, разработена от доц. д-р Милка Маркова, д.м.: ADA = 12 – 20 U/L.** Нашето проучване установи следните резултати: В **110** пунктата на 107 пациента беше изследван този параметър – съответно в **13** туберкулозни, **44** бенигнени и **53** малигнени плеврални излива. Средната стойност на този параметър в настоящето проучване беше **30.29 ± SD=31 U/L [3.4 - 161.8]**. Стойностите на ADA при преживелите **50** пациента беше **35.47 ± SD=37.56 U/L [7.3 – 161.8]**, а при екзитиралите **57** пациента съответно **25.65 ± SD=23 U/L [3.4 – 95.5]**. При последващо сравнение с **Mann - Whitney U - test** не се установи наличие на статистически значима разлика между стойностите на живите и починалите (**p = 0.17068, p > 0.05**). Средната стойност при специфичните изливи беше **91.7 ± SD=40.9 U/L [28.1 – 161.9]**; при немалигнените неспецифични – **22.97 ± SD=15.39 U/L [7.3 – 93.3]**; при малигнените – **21.31 ± SD=19.04 U/L [4.3 – 113]**, **фиг. 54.** Директно сравнение с **Kruskal - Wallis test** показва статистически значими разлики: ADA специфични vs бенигнени неспецифични (**p < 0.00001, при p < 0.05**), специфични vs малигнени (**p < 0.00001, p < 0.05**). Сравнението на бенигнени неспецифични с малигнени изливи не показва статистически значима разлика в стойностите (**p = 0.1936, p > 0.05**). Получените резултати демонстрираха значително по - високи стойности на ADA в плевралния пунктат за пациентите, при които въз основа на комплекс от клинично - рентгенологични данни, патоморфологични от биопсичен материал или културелни данни от храчка и плеврален пунктат беше прието, че се касае за диагнозата туберкулоза.

Отново подчертаваме, че параметърът ADA е редно да бъде разглеждан не самостоятелно, а в комбинация с другите параметри на пунктата, клиничните данни и резултатите от проведени други изследвания, като включително в настоящето проучване регистрирахме различни патологични процеси, които го повишават.

При детайлно разглеждане на бенигнените неспецифични и малигнените плеврални изливи, които демонстрираха високи стойности на ADA, респективно над горната граница на референтните стойности (т.е > 20 U/L, **фиг. 82А и Б**), правеше впечатление, че най - голям дял имаха **парапневмоничните** изливи при бенигнените и съответно **първичните белодробни злокачествени** заболявания сред малигнените. Най - високи стойности при бенигнените достигаха 1 пациент с хроничен продуктивен плеврит (39.9 U/L), 1 пациент с плеврален излив при системно съединително - тъканно заболяване (71.7 U/L) и 1 пациент с плеврален излив, при който е останало клинично съмнение за туберкулоза (93.3 U/L, починал впоследствие). При малигнените най - високи стойности са достигнати съответно при 1 пациент с лимфопролиферативен процес (38.1 U/L) и 2 пациента с първичен белодробен папиларен аденокарцином (съответно 101 и 113 U/L). Като обобщение на гореописаното можем да кажем, че ADA е доста надежден метод в помощ на диагностицирането на специфични плеврални изливи, но високи стойности на параметъра може да се наблюдават и при някои системни аутоимунни заболявания, в редки случаи – и при злокачествени процеси.



Фигура 81. Стойности на ADA в изследваните плеврални пункти на различните групи болни.



Фигура 82. А - Доброкачествени плеврални изливи, протичащи със завишени стойности на ензима ADA. (Съкращения: БТЕ – белодробна тромбемболия; ТБК – туберкулоза; СЗСТ – системно заболяване на съединителната тъкан).



Фигура 82. Б – Злокачествени плеврални изливи, при които се установяват завишени стойности на ADA.

Микробиологично изследване на плевралния пунктат

Микробиологично изследване за КУБ в проучването е предприето при **133** плеврални пунктата. Изпратен е материал за културелно изследване, като са заложени посявки в течна среда за изследване с MGIT и в твърда среда на Löwenstein - Jensen. При наличие на растеж на КУБ в течната среда своевременно лекуващият екип е уведомяван от лабораторията с оглед насочване на болния за туберкулоstaticно лечение, ако такова не е било предходно започнато въз основа на клинично – рентгено - морфологични и лабораторни данни. Финално отчитане за растеж на течната среда рутинно за всичките пунктати е извършено на 40 - ти ден, а на твърдата среда на 60 - ти ден. В настоящето проучване са отчетени общо **131** отрицателни и **2** положителни култури за КУБ на MGIT и респективно впоследствие и на среда на Löwenstein - Jensen, като още при изследването с MGIT чрез бърз тест е идентифициран *M. tuberculosis*. **Това са общо 1.5037% от всички 133 пунктата, като съотнесено спрямо общия брой на пунктатите, диагностицирани като туберкулозни (13 на брой пунктата при 12 пациента), резултатите демонстрират положително културелно изследване в 15.3846%, което не противоречи на докладваните в световната литература данни за диагностичност на културелното изследване между 10 - 35%.** Голям обем от туберкулозните плеврални изливи остават културелно негативни, било то поради недостатъци на самата методика на микробиологичното изследване, или поради олигобацилерност, което затруднява възможно най - ранното поставяне на акуратна етиологична диагноза и идентифициране на КУБ. Считаме, че са необходими по - прецизни, в т.ч. по - бързи тестове с по - висока чувствителност.

За изследване на друга бактериална флора, различна от КУБ, са заложени **131** посявки, като от тях **2** позитивират за растеж на такава – **1.5267%**. Изолираните микроорганизми в двата случая са съответно *Staph. epidermidis* (при болен със злокачествено заболяване, впоследствие екзистирал) и *Candida spp.* (при болен с туберкулозен плеврит). Отрицателни за растеж на бактериална флора са **129** посявки.

С оглед гореописаното, считаме, че болни с хронични, персистиращи плеврални изливи е уместно да бъдат подлагани на микробиологично изследване за КУБ и друга бактериална флора, въпреки на този етап все още ниската им диагностична стойност. Допускаме и възможността изследването на плеврална течност за КУБ в бъдеще да бъде изместено от бързи PCR - базирани тестове като GeneXpert MTB - RIF, като същите са способни да детектират ДНК на *M. tuberculosis*.

Цитология на плевралния пунктат

В настоящето проучване общо **141** плеврални пунктата са изпратени за цитологично изследване при **131** пациента – **1.076 пунктата/пациент**. В **8** от случаите

плевралните пункции са изпълнени след извършване на трансторакално УЗИ в условията на CEUS. Количеството течност, използвано за цитологичното изследване е **3 - 5mL**, при фиксация с **1.5 - 2ml** натриев цитрат.

Отчетени са **32** положителни за атипични (туморни) клетки пунктата, т.е. **22.695%** от всички изследвани. При пациентите, на които е извършвана торакоцентеза, в общо **75** случая окончателната диагноза е малигнен процес, в **7** от случаите такъв е клинично подозиран от констелацията от клинични, лабораторни и образни изследвания, но патоморфологично недоказан въпреки всички проведени диагностични интервенции. Така общо **82** от плевралните пункти са приемат за съпътстващи малигнено заболяване. Общо **42.6667%** от плевралните пункти са позитивни за атипични клетки при изчисление спрямо торакоцентезите при доказаните малигнени заболявания, като при събиране с данните и на недоказаните, но клинично съмнителни за малигнитет болни, успеваемостта за визуализация на атипични клетки леко спада на **39.0243%**. От тези пункти впоследствие един е ревизиран и е счетен за погрешно интерпретиран като малигнен, поради което окончателната бройка на пунктатите с атипични клетки е определена до **31** от общо **82** малигнени процеса. Калкулираната успеваемост за идентификация на атипични клетки при това положение е **37.8048%**. **Към тази бройка са добавят и резултатите от пунктата при 3 доказани лимфопролиферативни заболявания, които са лимфоцитарни и са определени като силно suspectни за малигнени. Коригираният с тях процент е 41.4634%**. Съответно истински позитивни за атипични клетки са $31 + 3 = 34$ пунктата; истински негативни са **58** – при тези пациенти окончателната диагноза е доброкачествена патология; грешно положителен е **1** пунктат; грешно негативни са **2** пунктата, като впоследствие или при предходни торакоцентези са доказани малигнени клетки при същите пациенти; **46** пунктата остават „неясни“ – т.е. в **32.6241%** от общия брой (**n = 141**) и **56.0976%** броя на неоплазмите (**n = 82**) пунктатите са без данни за атипични клетки при болни с диагноза „злокачествено заболяване“.

Постигната е успеваемост на диагностичната торакоцентеза за идентификация на атипични клетки (туморни) в **41.4634%** от болните с малигнено ангажиране на плеврата. За сравнение в световната литература и основните препоръки за поведение при плеврални изливи с неясна етиология препоръчителното количество за цитологично изследване е 50 - 65mL, при сходни резултати за идентификация на атипични клетки и почти същата успеваемост както на настоящето проучване. В повечето случаи общо около 20mL са използвани за целия набор диагностични изследвания, от тях 5mL за патоморфология. Отчита се, че голям е броят на „неясните“ (възможно фалшиво негативни) плеврални изливи – в настоящето проучване това са **56.0976%** от пунктатите при болни с клинична диагноза „малигнитет (табл. 39). Това означава, че при болните с негативен цитологичен резултат не може да сме сигурни относно естеството им - с малигнен или немалигнен произход. Ако приемем неясните пункти за възможно „фалшиво негативни“, то тогава калкулираните параметри на методиката са както следва: **Se = 41.46%, Sp = 98.3%, PPV = 97.1%, NPV = 54.71%, Acc = 65.23%**. Ако резултатите от

цитологично изследване се обединят с тези от ехографското изследване (включване и на информативните ехографските критерии за малигнитет), това би могло да допринесе за по - прецизно дефиниране на високо рисковата категория пациенти за „малигнен плеврален излив”, върху която да се концентрират по - инвазивните диагностични техники за хистологична верификация (режещ тип образно контролирани биопсии, VATS).

Таблица 39. Успеваемост на цитологичното изследване за определяне на малигнен характер на плевралния излив. *TP – true positive; TN – true negative; FP – false positive; FN – false negative.*

Тотал	TP	TN	FP	FN	Неясни
141 общо, 82 малигнитет 59 бенигнени	31 (+ 3 при лимфопр.)	58	1	2	46
от общите	24.1134%	41.1347%	0.7092%	1.4184%	32.6241%
от малигнените	41.4634%			2.4390%	56.0976%
от бенигнените		98.3050%	1.6949%		

Целенасоченото търсене на нодуларни лезии по плеврата (костална и диафрагмална повърхност) и/или перикарда може да подпомогне работната диагноза „малигнен плеврален излив”. Както вече беше споменато, Bughalo et al. (86) изследват с помощта на трансторакална ехография плеврални изливи с неясна етиология, като описват силно изразена асоциация между малигнените изливи и наличието на нодуларни лезии по плевра. Находката според тях е налице и в 9% от доброкачествените плеврални изливи (туберкулозни и парапневмонични).

В нашето проучване общо **38** пациента демонстрираха лезии с вид на нодуларни по плеврата и/или перикарда, като при **3 от тях (7.89% от групата)** те бяха счетени по - скоро за фибринови отлагания при извършването на УЗИ (**фиг. 83**). В общо **10 случая (26.32%)** имаше съвпадение по отношение на ехографската визуализация на нодуларните лезии и кореспондираща цитологична находка от извършена плеврална пункция с верификация на туморни клетки. В **15 случая (39.47%)** се визуализираха нодуларни лезии, но без цитологично потвърждение за атипични клетки от пунктатите и така те останаха в графата „неясни”. При **7 пациента (18.42%)** не е извършвана диагностична торакоцентеза при визуализирани нодуларни лезии по плеврата или перикарда – поради малък обем на излива, липса на такъв или преценка на оператора, че данните за евентуално наличие на

туморни клетки не биха променили прогнозата и поведението при конкретния болен. Любопитно е, че в **2 от трите случая (5.26%)** на определените като фибринови натрупвания лезии са установени атипични клетки в плевралните пунктати и при двамата пациента е доказан аденокарцином с високи стойности на LDH в течността при единия. При третият болен не е отхвърлено съмнението за специфичен процес, като пунктатът е с лимфоцитарен състав, при LDH в норма. При други **3 пациента (7.89%)** са установени нодуларни лезии, като първоначалната работна диагноза е малигнен процес, но окончателната диагноза е бенигнено заболяване: при 1 не се установяват туморни клетки (финална диагноза БТЕ), при 1 пациент материалът е беден на клетки (екзиторал, диагнозата неоплазма не е категорично потвърдена или отхвърлена), 1 пациент с лимфоцитарен пунктат и верифициран вкл. бактериологично/културелно тежко протичащ туберкулозен процес (екзиторал впоследствие). **27 от общо 38 пациента (70.05% от групата)** с нодуларни лезии и „фибринови отлагания“ демонстрират високи вкл. до много високи стойности на LDH > 2/3 от горната граница на нормата в пунктата или изчислено за лабораторията на МБАЛББ „Св. София“ > 300 U/L. Екзиторали са впоследствие 21 от тези болни и още 3 с нормални стойности на изследваната LDH, в потвърждение на тезата за по - висока смъртност при болни с нодуларни лезии и завишени стойности на LDH (**RR = 2.85; >1 и OR = 9.33; >1**), при статистически значима разлика спрямо преживелите с нодуларни лезии и нормално LDH – **p = 0.0076 (p < 0.05)**.



Фигура 83. Сравнение между наличието на нодуларни лезии по плеврата и туморни клетки в плевралната течност.

5.3.3. Фибробронхоскопии

В настоящето проучване са извършени общо **126** фибробронхоскопии (ФБС) на **110** пациента от всички 271 (или на **40.59%**), средно – **1.15 ФБС/пациент**. Те са проведени в част от случаите преди да се пристъпи към УЗИ с последващи ЕК диагностични манипулации, а в друга част след УЗИ с оглед продължаване на диагностичния процес и постигане на хистологична или микробиологична верификация. При малка група пациенти ФБС е извършена предоперативно, преди да се пристъпи към оперативна интервенция. При **5** болни с индикации за ФБС – **3** са отказали извършването ѝ, а при други **2** тя е счетена за контраиндицирана поради тежко увреденото общо състояние.

В **53** (42.06%) от извършените 126 ФБС има директна ендоскопска находка в полза на работна диагноза „неоплазма“, като при общо **32** (25.396%) няма кореспондираща такава морфологична верификация, която да потвърди работната диагноза. В **21** направените ФБС със суспекция за неоплазма наистина е доказан неопластичен процес (16.17%). В **68** (53.97%) от направените ФБС няма ендоскопски данни за неопластичен процес, от тях – **32** са потвърдени впоследствие като злокачествени процеси чрез приложение на други методи и **5** са силно клинично и от образните изследвания вероятни за такива, без да са категорично доказани. При **2** пациента (1.59%) не е имало преки ендоскопски данни за пролиферативен процес при работна клинична диагноза за такъв, но извършените биопсични изследвания (транс - бронхиална белодробна биопсия,ТББ, и транс - бронхиална тънкоиглена аспирационна биопсия, ТБТАБ) верифицират злокачествено заболяване. Общо **29** ФБС от тези, които са с нормална ендоскопска картина, са с работна диагноза „бенигнен неспецифичен процес“. Доста затруднена е диагностиката когато се касае за специфичен процес: в общо **5** от направените ФБС (3.97%) е имало предходно клинично подозрение туберкулоза (или микобактериоза), при **3** такава окончателна диагноза е приета с кореспондираща ендоскопска находка само в **1** от случаите, но със съответната морфологична верификация в **2** случая и позитивен БАЛ за микобактериоза в **1** случай. **В обобщение резултатите на пациентите от проучването след направените 126 ФБС в 102 от тях не верифицират неоплазма, при 21 доказават наличие на такава и при 3 са в подкрепа на специфичен процес.**

Така представени данните демонстрират за настоящето проучване акуратност на ФБС в **44.53%**, при **Se = 31.08%** и **Sp = 100%** (табл. 40). Трябва да отбележим факта, че повечето от пациентите в проучването са с плеврални изливи и/или периферни (пулмонални, медиастинални, плеврални) лезии, хоспитализирани целенасочено за извършване на ЕК – инвазивни манипулации, и по - малка част са хоспитализирани за

извършване на ФБС. Основен акцент в проучването е не сравняването, а оценката на взаимното допълване на методиките и прецизното селектиране на болните кой от тях за какъв диагностичен подход е по - подходящ. В практиката често се насочват за ФБС болни с периферна лезия, стенодопирна и ехографски видима, подходяща по – скоро за изпълнение на ЕК - ТТРБ, а така също нерядко пациенти с централен туморния процес и периферна ателектаза се насочват за ЕК - иглени биопсии, когато ФБС би била по – подходяща за верификация. По тази причина триажът на болните е толкова важен – с основна цел да се подбере кой пациент за какъв тип инвазивна манипулация е подходящ с оглед бързо и прецизно постигане до морфологична верификация. **Считаме, че още преди пристъпване към дадена инвазивна манипулация трябва прецизно да се определи за каква точно даден пациент индивидуално е подходящ, за да може диагностичният процес да бъде минимизиран във времето, както и да се осъществи с възможно най - малко на брой интервенционални манипулации с минимален клиничен риск за пациента.**

Таблица 40. Обща успеваемост ФБС при пациентите в проучването. *TP – true positive; TN – true negative; FP – false positive; FN – false negative.*

Тотал 126	TP	TN	FP	FN
Суспектни за малигнени - 92				
53 с ФБС образ	21			32
39 без ФБС образ	2			32 + 5
Суспектни за бенигнени, без неоплазма – 29		29		
Суспектни за специфични, без неоплазма - 5		5		
Общо	23	34	0	71

5.3.4. Хирургични интервенции и други мероприятия за диагностично уточняване

В настоящето проучване от 271 пациента общо **101** са консултирани от хирург – най - често гръден хирург. По - голямата част от тях за становище относно операбилност; талк плевродеза/ дренаж на голям малигнен плеврален излив; извършване на диагностична/терапевтична VATS или друг инвазивен диагностичен метод в Клиника по

гръдна хирургия (КГХ) поради изчерпване на диагностичните възможности в терапевтична клиника (**табл. 41**). В **2** от случаите се е наложила консултация с кардиохирург или интервенция в условия на кардиохирургична клиника – при 1 пациент хирургична перикардна биопсия и перикардиоцентеза и при 1 пациент - лечение на сърдечна недостатъчност чрез аортно клапно протезиране. 17 пациента са насочени от КГХ за диагностично уточняване към терапевтична клиника на МБАЛББ „Света София“. Основно се касае за болни с увреден статус, невъзможност да прилагане на обща анестезия, иноперабилност поради авансиране на процеса и необходимост да бъде подбран възможно най - щадящият и бърз метод за получаване на хистологичен резултат.

При 3 пациента окончателната клинична диагноза е получена след хирургична манипулация – ексцизионна биопсия на метастатична лезия на дясно рамо в 1 случай, перикардна биопсия в 1 случай и VATS в 1 случай. При 2 от болните е било необходимо хирургично лечение на усложнения от ЕК - ТТРБ (дренаж на ятрогенен пневмоторакс). Общо 4 пациента са насочени за консултация със специалист извън обхвата на торакалната медицина поради подозрения за неопластично заболяване респективно с екстраторакална локализация. Съответно 1 болен е изпратен към гастроентеролог, 1 болен към хематолог, 1 болен е насочен за лъчетерапия и 1 за консултация с уролог, като впоследствие болните не са предоставили данни от въпросните консултации и последвалите интервенции. 1 болен е насочен за провеждане на пълен туберкулоstaticен курс поради клинично съмнение за специфичен процес без абсолютна хистологична/ или микробиологична верификация от всички възможни инвазивни методи, като демонстрира отлично повлияване от терапията.

Таблица 41. Хирургични интервенции при болните в настоящето проучване.

Хирургична интервенция	Брой пациенти	Ефект
Дефинитивно оперативно лечение (обща анестезия)	5	Радикално лечение
Кардиохирургични интервенции (обща анестезия)	1 – перикардиоцентеза и перикардна биопсия 1 – Ао кл. протезиране	Палиативно лечение и диагностично уточняване Радикално лечение
VATS (обща анестезия)	9	Диагностично уточняване, плевродеза и палиативно лечение
Дренаж, торакоцентеза, талк-плевродеза (локална анестезия)	28	Палиативно лечение
Перикардна фенестрация (локална анестезия)	1	Палиативно лечение
Сляпа ТТРБ (локална анестезия)	1	Диагностично уточняване
Дренаж на пневмоторакс (локална анестезия)	2	Палиативно лечение след ятрогенно усложнение
Ексцизия на метастатична лезия на рамо (локална анестезия)	1	Диагностично уточняване

Ексцизионна биопсия на ингвинален лимфен възел (локална анестезия)	1	Диагностично уточняване
ФБС (локална анестезия)	2	Диагностично уточняване
Насочване за PET/CT	1	Диагностично уточняване
Рестадиране след започване на друго лечение	2	Преоценка за операбилност на по-късен етап
Спленектомия по спешност	1	Радикално лечение
Не са провели консултация с гръден хирург или са отказали манипулация	8	Изходът от заболяването е пряко повлиян от самия пациент
Не са предоставили последващи данни	16	
Преценени от гръден хирург като неоперабилни или неподлежащи на инвазивни манипулации, в т.ч. палиативни такива	13 8	Напреднал стадий на заболяването с палиативно лечение

5.4. Усложнения от ехографски - контролираните интервенционални манипулации

В общо 16 от всички 271 пациента е наблюдавано ятрогенно усложнение от извършена ЕК манипулация, като поясняваме, че броят на болните, при които такава е предприета, е общо 262. При 8 е извършена само ехография на торакас без инвазивно изследване. При 1 болен е предпочетена КТ - контролирана ТТРБ. Само ЕК - торакоцентези са извършени при 50 болни, а при 212 ЕК - ТТРБ с или без торакоцентеза. **„Усложненията“ при торакоцентезите** са регистрирани съответно в 3.7% от случаите (2 от 54 торакоцентези при общо 48 пациента, без фаталитет). В понятието „усложнения“ в проучването са включени: болкова симптоматика, кашлица или вазо - вагална реакция при изпълнение на торакоцентеза, но при нито една от манипулациите не се наблюдава ятрогенно индуциран пневмоторакс. За сравнение докладваните в литературата данни демонстрират най - ниска честота от 0.97% за пневмоторакс и не отразяват останалите по - леки усложнения. Усложнения при ЕК - ТТРБ са наблюдавани при 3.97% (14 от изпълнени 353 ЕК – ТТРБ при общо 212 пациента), медикаментозно овладяни в 7 от случаите, като при 2 пациента (0.57%) се е наложил дренаж на ятрогенен пневмоторакс (**табл. 42**).

Таблица 42. Усложнения след изпълнението на интервенционални манипулации под УЗ контрол.

Ятрогенни усложнения от ЕК - ТТРБ (n = 353 биопсии при 212 пациента)	Брой пациенти	Интервениране срещу усложнението
вазо - вагална реакция	5	медикаментозно – вливания, обезболяване, Атропин, кислородоподаване
диспнея	1	кислородоподаване
болка на мястото на манипулацията, главоболие или друг болков синдром	4	медикаментозно - обезболяване, стероид, антихипертензивна терапия
подкожен хематом	1	наблюдение
необилно кръвохрачене	1	медикаментозно
Пневмоторакс	1 тотален 1 парциален	дренаж от гръден хирург

При изпълнението на биопсии на плеврални лезии не сме наблюдавали усложнения, както и при интервенирането при няколко случая на биопсия на медиастинум и периферни лимфни възли. Групата в нашето проучване с биопсични интервенции на други лезии, различни от плеврални и белодробни, е твърде малка и не бива да се пренебрегва чисто анатомично рискът, които тези инвазивни интервенции биха могли да имат.

При нито един от пациентите в нашето проучване не се наблюдава фаталитет в резултат на извършените ЕК манипулации, което говори в полза на тяхната сигурност при болни, подходящи за приложение на метода.

При 21 болни, подложени на CEUS, не се наблюдаха усложнения след приложението на контрастния агент – SonoVue или Gelofusine 4%. Установи се много добра поносимост, както непосредствено след приложението на агента, така и в периода на наблюдение на болния до дехоспитализацията.

В обобщение на гореописаното може да се каже, че ЕК - ТТРБ са изключително надежден метод за постигане на хистологична верификация при болни, които са селектирани като подходящи за приложението им. УЗВ контрол допринася за по - прецизно определяне на локацията на биопсично интервениране и изключително много минимизира риска от ятрогенни усложнения, вкл. при работа с болни с първично увреден статус. Приложението на CEUS не носи допълнителен риск от усложнения или влошаване на състоянието на болния. ЕК контрол при изпълнението на торакоцентеза минимализира риска от изпълнение на същата, предотвратява усложненията и допринася за по - голям обем на евакуираната течност в условия на директен контрол от оператора.

6. Обсъждане

Настоящото проучване се проведе с цел да се установи каква е ролята на торакалното УЗИ при заболявания, първично и вторично ангажиращи плеврата, съпътствани или не от плеврални изливи, както и да се прецизира мястото на метода в цялостния диагностичен процес, неговата информативност за клинициста, диагностична точност на ехографските образи при визуализация на таргетните лезии и корелацията им с окончателната диагноза. Важно приложение на УЗИ е контролът, който се упражнява при извършване на диагностични минимално – инвазивни торакални манипулации с редукция на риска от същите - торакоцентези и режещ тип иглени биопсии за получаване на материали за последващи патоморфологични, биохимични, микробиологични и имунологични изследвания.

Изпълниха се при общо 250 пациента изследвания в условия на нативно УЗ скениране и при 21 пациента УЗИ в условия на CEUS, от които 17 с контрастна материя SonoVue и 4 с Gelafusine 4%, самостоятелно или паралелно със SonoVue. Изследванията се предприемаха както с цел клинична ориентация относно работната диагноза при даден болен, така и за оценка на възможността визуализираната таргетна лезия да бъде биопсично изследвана в опит процесът да се верифицира хистологично.

Проследявани бяха различни ехографски маркери, с акцент върху тези, които самостоятелно или в комбинация да могат да отличат малигнена от бенигна патология и да имат предиктивна роля относно морталитета при болните. Оценяваше се и вероятността от фатален изход, която даден маркер придава към работната диагноза при откриването му посредством трансторакалното УЗИ. В настоящето проучване вниманието беше съсредоточено основно върху белезите:

- *Ехографски видима таргетна лезия с торакална локализация, която да бъде подложена на биопсично изследване;*
- *Белези на инвазия/инфилтрация в съседни на лезията структури;*
- *Плеврални адhezии и липса на респираторна подвижност (приплъзване) спрямо таргетната лезия и париеталната плевра (ангажиране на париеталната плевра);*
- *Локално или дифузно задебеляване на париеталната плевра и солидни формации;*
- *Наличие на нодуларни лезии по плеврата и перикарда;*
- *Промени във вида и гладкостта на висцералната плевра;*
- *Наличие на плеврален излив/изливи;*
- *Ателектаза и определяне на вида ѝ чрез УЗИ (обструктивна или компресионна);*
- *Белодробни изменения тип „консолидация“;*
- *Белези на неоангиогенеза чрез оценка на перфузията с Doppler УЗИ, прецизиране на определени случаи в условия на CEUS;*

- *Отличаване на зоните на некроза в таргетната лезия и избягването им при биопсични интервенции;*
- *Прецизно стадиране на неопластичните процеси – визуализация на патологично променени периферни лимфни възли и лезии с характеристика на метастатични в други торакални и екстраторакални органи.*

Откриването и описването на тези ехографски маркери беше използвано в отговор на поставените **задачи 1 и 2** - да бъдат проучени диагностичните възможности на торакалното УЗИ и до каква степен ехографският образ може да ориентира за бенигнен или малигнен характер на интраторакални лезии с плеврално ангажиране.

Ангажиране на париеталната плевра от дадена патология се наблюдаваше при **169 от общо 271** пациента (**62.36%**), от които 9 преминаха УЗИ с CEUS, при **126** от тях със суспекция за малигнитет. **Ангажиране на висцералната плевра** се демонстрираше при **241** пациента (**88.93%**), вкл. при всички 21, на които се изпълни CEUS и в общо **58** имаше съмнение за малигнитет.

Като суспектни за засягане на плеврата от **злокачествен процес** се интерпретираха маркерите, предложени от Qureshi et al. - **плеврално задебеляване (париетална и/или висцерална костална плевра > 10mm и > 7mm за диафрагмална); нодуларни лезии по париеталната костална и диафрагмална плевра; установяване на чернодробни метастази.** Към тях бяха добавени: бързо нарастващ плеврален излив; нодуларни лезии по висцералната плевра; липса на респираторна подвижност между висцералната плевра на таргетната пулмонална лезия и париеталната плевра, с особено внимание когато структурите на плеврата са заличени, т.е. тя е унищожена в своята париетална и висцерална компонента; солидна туморна плеврална лезия с неравни граници; категорични данни за инфилтрация на таргетната лезия в съседните структури и органи; Doppler и CEUS – данни за неоангиогенеза; наличие на патологични периферни лимфни възли при УЗ скениране.

Маркерът на общо ангажиране на париеталната плевра от патологични процеси не демонстрираше висок релативен риск за последваща смъртност – **RR = 0.458 (<1)**, при **odds ratio OR = 0.11 (<1)**, но пък се отчиташе статистически значима разлика между екзитиралите с маркера и преживелите – **p < 0.00001 (p < 0.05, Fisher's exact test)**. Самата париетална плевра е в състояние да реагира при всякакъв род патологични процеси, поразяващи нея или белодробния паренхим, както злокачествени, така и доброкачествени, и двата вида с възможен фатален изход. Но ангажирането на париеталната плевра, сметено за такова от малигнитет въз основа на **комбинация от параметри (неравномерно задебеляване, нодуларни или солидни лезии, инфилтрация на околни структури със загуба на „белега на приплъзване“ – ММ маркери)**, демонстрираше **Se = 82.19%, Sp = 52.83%, Acc = 69.84%**. В около **70%** от случаите можеше

да се разпознае коректно малигнитет при детайлен оглед на париеталната плевра. **RR за фаталитет при ехографски видимо ангажиране на париеталната плевра беше изчислен на $RR = 1.6398 (>1)$, при $OR = 2.6 (>1)$, при $p = 0.0218 (p < 0.05)$** , което практически означаваше по - голяма вероятност за смъртност при болни, при които париеталната плевра е засегната от дадената патология (работна диагноза малигнитет), с отчитане на статистически значима разлика между починалите с този маркер и преживелите. Анализът на хистологичните резултати от последвалите плеврални биопсии демонстрираше в по – голяма степен засягане от малигнена патология в случаите, в които се откриваха ехографски „маркерите за възможно малигнено ангажиране“ (ММ). Диференциално - диагностични проблеми създаваха основно пациенти с туберкулоза или инфекция, причинена от МОТТ.

„Унищожаването“ на плеврата, в т.ч. както нейната париетална, така и висцерална компонента, предсказваше **последващо фатално събитие с $RR = 1.374 (>1)$, и $OR = 2.333 (>1)$, с $p = 0.0103 (p < 0.05)$** , което приложено в практиката означаваше много по - голяма вероятност за даден пациент да загине от малигнитет, ако ехографски този маркер е наличен, със статистически значима разлика между проявяващите маркера екзитирали и преживелите. **Задебеляването на плеврата $> 10\text{mm}$** в настоящето проучване наблюдавахме при 19 пациента, от тях – 9 впоследствие екзитирали (**47.37% от групата**). Релативният риск за морталитет на този маркер беше изчислен съответно **$RR = 0.8289 (<1)$ при odds ratio $OR = 0.675 (<1)$, $p = 0.4751 (p > 0.05)$** , без статистически значима разлика за наличие на маркера между преживелите и починалите. Отбелязваме наличието на този маркер и при бенигнени нефатални заболявания, поради което го считаме за недостатъчно сигурен за търсене на малигнитет. Този белег трябва да води до повишено внимание при извършване на торакално УЗИ, но за разлика от колектива на Bughalo et al., ние не го считаме за толкова категоричен за предсказване на малигнитет. В нашето проучване в 8 случая са верифицирани хистологично бенигнени заболявания при задебелена плевра $> 10\text{mm}$, а в 9 случая – малигнен процес, с голям дял на малигнените плеврални мезотелиоми (4 от 9).

Нодуларни лезии с вид на метастази по париеталната плевра и/или перикард имаше при 35 пациента, от които 32 впоследствие бяха диагностицирани с онкозаболяване и 3 с бенигнена патология. Общата смъртност на болните с този белег беше **77.14%**. Наличието на този маркер определяше за **последващо фатално събитие при болния $RR = 1.4448 (>1)$, при $OR = 2.946 (>1)$, $p = 0.0099 (p < 0.05)$** , което практически означаваше изключително голяма вероятност за морталитет при болния, ако ехографски този маркер се установи, със статистически значима разлика между починалите и преживелите. Отбелязваме, че в 32 от 35 случая се срещаше при онкозаболяване, от тях в 27 случая само с ангажиране на плеврата от въпросните лезии, в останалите 3 случая – най - големи диагностични затруднения създаваше туберкулозен процес. Също така големи затруднения създава отдиференцирането на отложен фибрин по серозите от оформянето на нодуларни лезии в резултат на метастази от

злокачественото заболяване, поради което препоръчваме хистологична верификация при всяка клинична вероятност за онкопатология, освен ако при пациента не са налице абсолютни контраиндикации за това. Опитът на нашия колектив за разграничаване на нодуларни лезии от фибринови депозити имаше успех в 2 случая на приложение на Gelofusine 4% като контрастен агент, аплициран интраплеврално, но за да се установи категорично ползата от тази методика на изследване би било необходимо проучването ѝ при голям брой пациенти. За по – детайлен анализ на нодуларните лезии може също така да се приложи Doppler УЗИ, а в световен мащаб е описано и приложение на SonoVue за оценка на перфузионните характеристики на лезиите. Опитът, придобит в настоящето проучване с апликация на SonoVue, по – скоро беше насочен към оценка на солидни плеврални формации и белодробни лезии, където се търсеше прецизиране на мястото за биопсично изследване с оглед получаване в максимално бързи срокове на акуратен хистологичен материал.

Подобна на резултатите при нодуларните лезии беше картината и при солидни туморни плеврално базирани лезии – 14 в настоящето проучване, при последваща смърт на 11 от болните (**78.57% от групата**). Изчислени **RR = 1.422 (>1)** и **OR = 2.969 (>1)** също показваха много голяма вероятност болният да загине, при ехографска визуализация на маркера, но разликата между починалите с маркера и преживелите не се установи да е статистически значима – **p = 0.1024 (p > 0.05)**, възможно поради твърде малката група болни проявяващи маркера и наличието респективно и на бенигнени солидни лезии. **При солидните туморни лезии на плеврата в много по - голям дял се отчиташе верификацията на малигнена патология – 11 случая срещу общо 3 на бенигнено заболяване. От всички 11 онкопатологии 7 бяха случаите на малигнен плеврален мезотелиом, поради което считаме тази нозологична единица за най – вероятна в диагностичния процес при ехографска визуализация на солидни туморни плеврални новообразувания и за подлежаща на задължителна хистологична верификация.** Групата болни с верифицирана чрез ЕК – ТТРБ нозология „малигнен мезотелиом на плеврата“ в настоящето проучване достигна 15 души, от тях 12 верифицирани чрез ЕК – ТТРБ на изменения по плеврата и 3 чрез ЕК – ТТРБ на лезия, агажираща белодробния паренхим, като прави впечатление 100 – процентовата смъртност в тази група в рамките на 5 – годишно проследяване (12 пациента загиват в рамките на първите 3г. и още 3 пациента в последващия 2 - годишен времеви интервал). В обобщение за ехографските характеристики на париеталната плевра, може да се приеме, че бяха налице маркери, които особено в комбинация помежду си, бяха високо информативни за малигнитет – **в отговор на задачи 1, 2 и 4 (корелиращи с последващите патоморфологични резултати).** Морталитетът, за който обсъжданите маркери предразполагаха в настоящето проучване, беше **над 70% при отчетени за всички съмнително малигнени маркери високи RR и OR > 1 и p < 0.05, с изключение на маркера задебелена плевра > 10mm (в отговор на задача 4 – ехографски маркери, ориентирани за малигнитет и корелиращи със смъртността).**

Патологични изменения на висцералната плевра се срещаха при много широк спектър заболявания. Ангажирането на висцералната плевра въз основа на комбинация от параметри демонстрираше за наличие изобщо на патология **Se = 90.50%, Sp = 95.45%, Acc = 92.13%** при основен недостатък възможността на висцералната обвивка да реагира при всякакъв род патологични процеси, както и да остава интактна при процеси, рефлектиращи върху онкотичното или хидростатичното налягане в плевралната кухина. **Общо за патологичното засягане на висцералната плевра и рискът от фаталитет се отчиташе голяма вероятност – RR = 1.983 (>1) при OR – 4.2637 (>1), p < 0.00001 (p < 0.05), без да може конкретно да се говори за разпознаваемост на малигнитет само на базата на огледа на висцералната плевра, но със статистически значима разлика при експресия на белега и смъртност срещу преживяемост.** Единствено „унищожаването“ на висцералната обвивка при загуба на „белега на приплъзване“ и появата на нодуларни лезии по нея, както беше предходно дискутирано, бяха „сигурни маркери“ за малигнитет **(допълнение към задача 4)**. Само детайлизирането на ехографския маркер за поразяване на висцералната плевра и неговото абсолютизиране би могло да въведе в заблуда, ако не се извърши оглед също така на париеталната плевра, с оценка на качествените промени на подлежащия белодробен паренхим и околните органи и структури – информация, крайно необходима за решаването на поставените **задачи 1 и 4**.

При анализа на маркера **инфилтрация/прорастване в съседни структури** и респективно ехографско определяне на таргетната лезия категорично като малигнена, същият се наблюдаваше като явление в общо **70** пациента **(25.83%)**, от които 4 впоследствие подложени на CEUS. Налице беше тотална липса на респираторна подвижност, причинена от инфилтрация на таргетната формация към околните структури. Маркерът се отличи със **Se = 100%, Sp = 98.05%, Acc = 98.52%** - много висока точност на предвиждане на диагнозата неоплазма – **в отговор на задача 5**. Отново за клинициста оператор беше възможно объркване при туберкулозен процес, който също можеше да се прояви с инвазивен растеж в зависимост от засегнатите тъкани и органи. Наличието на този белег и последващ морталитет при болните също бяха във висока степен предвидими: **RR = 1.4357 (>1) при OR – 2.605 (>1), със статистически значима разлика между преживелите и екзитиралите - p = 0.0013 (p < 0.05), в отговор на задача 4 – ехографски маркери, корелиращи със смъртността.**

Плеврален излив се установи чрез УЗИ на торакс при **167** от 271 пациента **(61.62%)**, от които 10 преминаха CEUS изследване. Наличието на акумулирана течност обаче не можеше категорично ехографски да определи малигнения характер на излива, или респективно бенигнения такъв, ако не се проведе детайлен оглед на плеврата в двете ѝ компоненти, подлежащия белодробен паренхим, медиастинални структури, диафрагма, което да подпомогне работната диагноза и да верифицира ехографски наличие на някой от suspectните за „малигнени“ белези. **Ателектаза** на прилежащия

белодробен паренхим се установи при общо **112** пациента (**41.33%**, от тях **4** случая на **обструктивна**), от които 10 преминали CEUS. Установяваха се чрез ехография на торакс **вкл. и много малки плеврални реакции с акумулация на минимални количества плеврална течност**, които не водеха до обезвъздушаване на подлежащия белодробен паренхим.

Изменения на белодробния паренхим тип „консолидация“ бяха установени при **168** пациента (**61.99%**), от които 19 преминаха CEUS изследване, впоследствие с отчетени 90 екзитирали. Детайлното разглеждане на явлението включваше наличие на въздушна и течна бронхограма, съхранение на архитектурата или дезорганизация на нормално съществуващите белодробни паренхимни структури, в т.ч. съдови, Doppler УЗИ, наличие на некроза и ликвификация, белези на прорастване в съседни тъкани и органи. Маркерът се отличаваше със **Se = 100%**, **Sp = 62.79%**, **Acc = 90.48%** за наличие на патология в белодробния паренхим. При „консолидациите“ се отчетоха ниски **RR = 0.8759 (<1)** и **OR = 0.7326 (<1)** за вероятност от фаталитет при болния, ако този ехографски маркер е наличен, **като между екзитиралите с маркера и преживелите не се отчиташе статистически значима разлика: $p = 0.2564$ ($p > 0.05$)**. Логично обяснение представляваше фактът, че белият дроб реагира с консолидиране (хепатизация) при широк тип патологични процеси, в т.ч. бенигнени, и самият ехографски маркер без детайлна визуализация на подлежащите структури не можеше да е показателен за малигнитет (**отговор на задача 3 и 4**). По подобен начин изглеждаше ситуацията и когато се визуализираха ехографски наличие на пулмонална лезия и съпътстващ плеврален излив, като в еднаква степен същите се срещаха при болни с бенигнено или малигнено заболяване (21 срещу 22 пациента). Когато обаче ставаше въпрос за едновременно наличие на изменения в белодробния паренхим тип „консолидация“ и ангажиране на париеталната плевра („загуба на белега на приплъзване“, задебеляване или нодуларни лезии), честотата на едновременната проява на тези два белега в много по – голяма степен корелираше с верификация на малигнено заболяване (21 бенигнени срещу 69 малигнени процеси, $p = 0.00308$, $p < 0.05$).

Неоваскуларизация се установи при **146** пациента (**53.87%**), като чрез цветен Doppler се постигнаше изображение на кръвоток тип „ниска съдова резистентност“, в **17** от случаите се наложи прецизиране на находката чрез CEUS с наблюдаване на късно време на контрастно усилване. Общо **125** от пациентите (**46.13%**) демонстрираха лезии със съхранен пулмонален артериален и венозен кръвоток, в 4 от случаите потвърдено категорично с апликация на контрастна материя, или нормална УЗ находка. Маркерът за **неоваскуларизация** се отличаваше със **Se = 100%**, **Sp = 89.93%**, **Acc = 94.83%** за ехографско дефиниране на малигнена патология – **в отговор на задачи 3 и 4**. Отчитаха се завишени **RR = 1.2231 (>1)** и **OR = 1.5816 (>1)** в полза на вероятността от скорошен смъртен изход

при болния, ако този ехографски маркер е наличен, **но не се отчете статистически значима разлика между екзитиралите с маркера и преживелите: $p = 0.0666$ ($p > 0.05$).**

Некроза се установи при таргетните лезии на **26** от случаите (**9.59%**), от които при 4 прецизирана чрез CEUS. Маркерът за **наличието ѝ** се отличаваше със **Se = 100%, Sp = 98%, Acc = 98.15%** за ехографско дефиниране на патология с деструкция на тъкани. С най-голяма дял в проучването са неоплазмите с некроза ($n=21$), като в 5 случая се касае за бенигнени процеси – неспецифичен или специфичен възпалителен процес, както и разпад след БТЕ - инфаркт - пневмония - общо 5 случая (**в отговор на задачи 3 и 4**). Отчитаха се завишени **RR = 1.256 (>1)** и **OR = 1.833 (>1)** в полза на вероятността фатален изход при болния, ако ехографски този маркер се визуализира – **в отговор на поставената задача 6**. **Не се установи обаче статистически значима разлика между екзитиралите и преживелите болни с маркера – $p = 0.213$ ($p > 0.05$), като причина за това вероятно са множеството бенигнени процеси, при които белодробната тъкан е в състояние да некротизира.**

Улразвуковото изследване на торакакс във всичките му компоненти и получените данни от него можеше да предвиди с голяма степен на точност малигнен или бенигнен характер на дадена торакална лезия с плеврално ангажиране, както и характера на съпътстващия я плеврален излив с неясна етиология, дори и когато цитологично в него не се верифицират туморни клетки (в отговор на поставените задачи 1, 3 и 4). Считаме, че при откриване на ехографските маркери, които силно корелират с последващата диагноза „малигнитет“ и показват висока вероятност за смъртност при болните, може да бъде предположен малигнен характер на даден плеврален излив още преди финалното му цитологично верифициране като такъв – в отговор на поставените задачи 2 и 4. Обръщаме внимание на значителната неточност на цитологичната верификация и именно в повишаването на прецизността ехографското изследване има какво да допринесе.

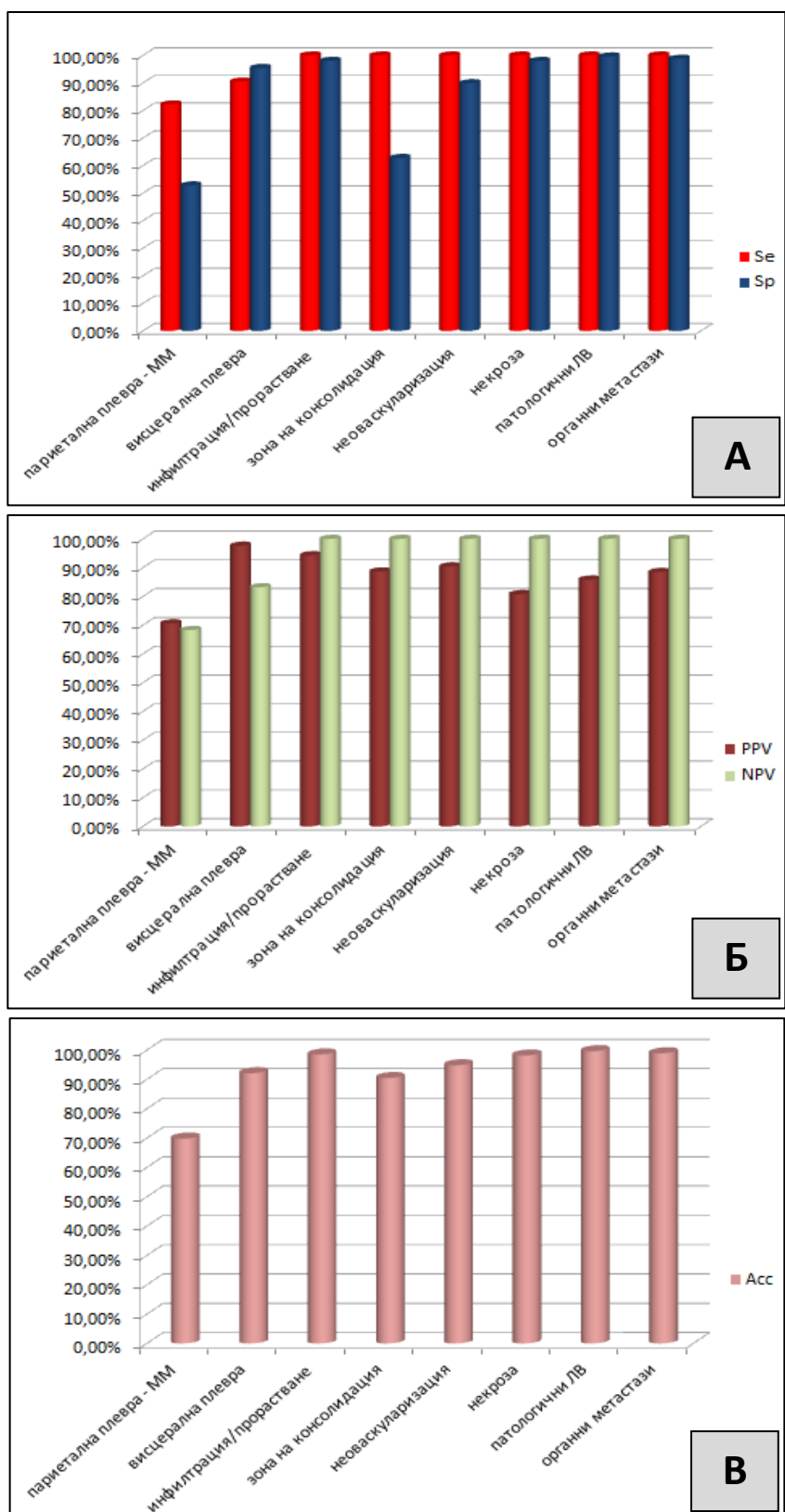
УЗИ може да промени стадирането и поведението по отношение на диагностичните манипулации при даден болен при установяване на патологични периферни лимфни възли и/или метастатични лезии в други интра - и екстра-торакални органи (задача 5). При общо 24 пациента (8.86%) се установи наличие на патологични периферни, най - често супраклавикуларни лимфни възли, като при тях онкологичното заболяване се стадираше съответно в IIIB, C или IV - ти клиничен стадий. Маркерът за **наличие на патологични при УЗ скениране периферни лимфни възли се отличаваше със **Se = 100%, Sp = 99.597%, Acc = 99.63%** за ехографско дефиниране на ангажиране на въпросните възли от патологичен процес, в проучването – целенасочено търсене на засягане от неоплазма (**допълнение към задача 4**). Отчитаха се завишени **RR =****

1.4593 (>1) и OR = 3.2045 (>1) в полза на вероятността за настъпване на фатален изход при болния, ако ехографски този маркер се визуализира, **а разликата между екзитиралите и преживелите беше статистически значима – $p = 0.0292$ ($p < 0.05$)** – отговор на задача 4.

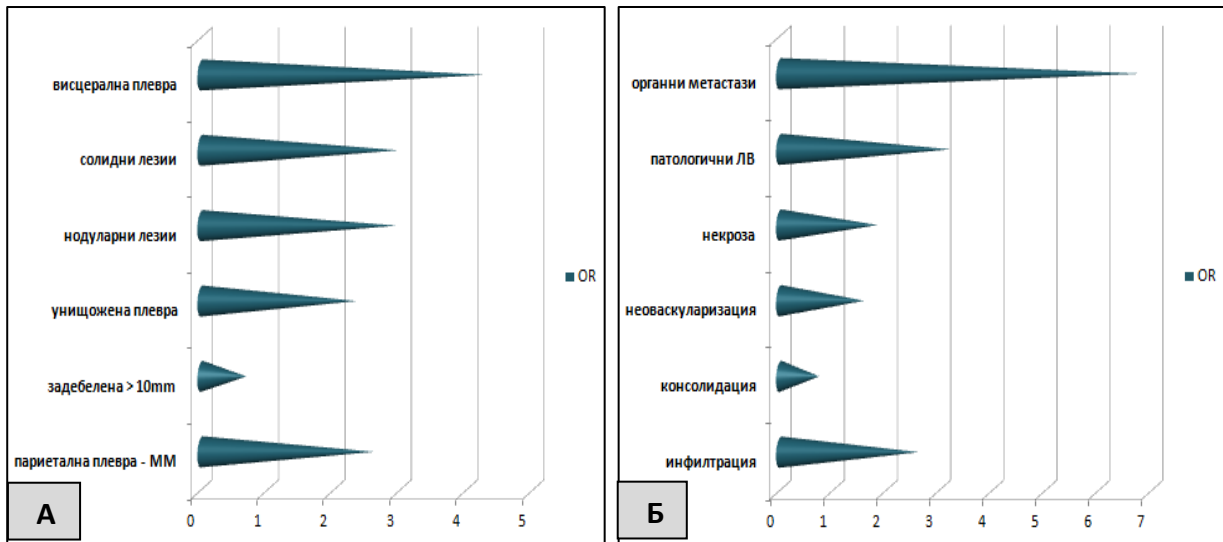
Визуализацията на **лезии с характеристики на метастатични** се установи при **26** пациента (**9.59%**), с най - често изобразяване в черния дроб и по перикарда. Маркерът за наличието им се отличаваше със **Se = 100%, Sp = 98.79%, Acc = 98.89%** по отношение на точността, с която впоследствие се верифицираше неоплазма, във всички от наблюдаваните случаи – **авансирала (допълнение към задача 5)**. Изчислените **RR = 1.6672 (>1) и OR = 6.7821 (>1)** демонстрираха голямата вероятност от настъпване на фатален изход при болния, ако ехографски този маркер се визуализираше – **отговор и допълнение към поставената задача 6**. **Разликата между починалите с маркера и преживелите беше статистически значима – $p = 0.0003$ ($p < 0.05$)**.

При 85 пациента (31.37%), УЗИ установи други находки, голяма част от които с решаващо диагностично значение. Такива бяха **В7 - интерстициален синдром в белодробния паренхим**, маркер със значение за диагностициране на белодробен застоен плеврален излив, при съчетаване с гладка висцерална плевра. В тези случаи на сърдечна недостатъчност плевралните изливи бяха най - често двустранни и се наблюдаваше бърза резорбция при лечение с диуретик. Болните бяха скенирани още за перикарден излив, патология на медиастиналните структури и големите съдове, оценка на диафрагмалните куполи и тяхната подвижност, и/или други целенасочено търсени или случайно открити патологични лезии (допълнение към задача 4).

Извършените в настоящето проучване УЗИ на торакс установиха данни в подкрепа на тезата за малигнитет при 184 пациенти (67.897%, в т.ч. първични белодробни неоплазми, метастатични формации, малигнен плеврален мезотелиом). При 10 пациента (3.69%) работната диагноза беше белодробна тромбемболия (БТЕ), при 77 - бенигнен процес (28.41%), като при 22 от тях (8.12%) беше налице силно изразено клинично съмнение за специфичен характер на заболяването. Общо в 68% от случаите въз основа на УЗИ се предполагаше работна диагноза неоплазма и в 32% - бенигнен процес. Отделните компоненти на УЗИ показаха в настоящето проучване висока степен на акуратност по отношение на способността за отличаване на малигнитет от доброкачествена патология (фиг. 84А-В), като някои от тях се очертаха като силно предиктивни за фатален изход (фиг. 85 А и Б).



Фигура 84. А - Чувствителност и специфичност (Se, Sp), Б – позитивна и негативна предсказваща стойност (PPV, NPV) и В - Акуратност (Acc) на отделните ехографски маркери при УЗИ с цел отдиференциране на малигнитет. Съкращения: ММ – маркери за възможно малигнено ангажиране; ЛВ – лимфни възли.



Фигура 85. Корелиращи със смъртността ехографски параметри – задача 7. А - Odds ratio (OR) на ехографските параметри на плеврата с оглед вероятността от морталитет. Б - Odds ratio на останалите маркери на ехографското изследване и вероятността за морталитет. Съкращения: ММ – маркери за възможно малигнено ангажиране;

Контрастното изследване със SonoVue даваше допълнителна прецизна оценка на **перфузионните характеристики** на таргетната лезия, съответно информация за неоангиогенеза, както и предимство при **визуализация на некротични зони**, което позволяваше избягването им по време на биопсичното изследване. Особено полезно в настоящето проучване беше прилагането на CEUS, когато трябваше да се интервенира в белодробен паренхим с „мозаични характеристики” – нормален белодробен паренхим и полета с растеж на неоплазма. Нормалните структури демонстрираха съхранено артериално и венозно пулмонално кръвоснабдяване, както и доста по - късно контрастиращо се кръвоснабдяване от бронхиалните артерии. Бенигнените възпалителни специфични или неспецифични процеси даваха перфузионни характеристики на съхранено пулмонално кръвоснабдяване, с бързо навлизане на контрастната материя и ранно TE, докато неопластичните бяха с по - бавно навлизане на контраста – късно TE и оставаха по - дълго време контрастирани, тъй като при тях преобладаваше неоангиогенеза от бронхиалните артерии. **Така с помощта на CEUS можеха да се отличат нормален паренхим, бенигнен възпалителен процес, некроза и неопластична трансформация на дадена тъкан – важен факт за подбиране на точното място на биопсична интервенция и прецизиране на последващите манипулации (в допълнение към поставените задачи 1 и 3 и в отговор на поставената задача 6).** При наблюденията в нашето проучване Gelofusine 4% се доближи до характеристиките на SonoVue само в пулмоналната артериална фаза след интравенозно инжектиране, тъй като не преминаваше белодробното капилярно русло и не навлизаше в лявото предсърдие, за да бъде впоследствие изтласкан към големия кръг на кръвообращение. Съответно този агент

не можеше да донесе информация за характеристиките на пулмоналното венозно кръвоснабдяване и на това от бронхиалните артерии и не можеше да отличи неоангиогенеза. **Неговото предимство в нашето проучване беше главно при контрастирането на плевралната кухина, където по - добре можеше да очертае нодуларни лезии по плеврата, особено когато беше трудно различаването им от депозиран фибрин, т.е. помагаше когато трябваше да се постави работна диагноза „малигнен плеврален излив” (задача 3).** Необходимо е тази характеристика на въпросния контрастен агент да бъде изследвана при по - голяма група пациенти с цел по - прецизно изучаване на поведението му в плевралната кухина.

Настоящото проучване приложи базовия опит от предходно подобно такова, проведено в България за периода 2011 - 2012г. с апликация на CEUS. При проучването в настоящия дисертационен труд за прилагане на CEUS се насочваха пациенти с лезии, при които нативното УЗИ не беше достатъчно информативно в насока категорично отличаване на бенигнен от малигнен процес. **CEUS беше стъпка в повече в диагностичния процес,** прилагаше се когато беше необходимо детайлно изучаване на ехографските характеристики на лезиите и/или прецизиране място за биопсично интервениране с оглед получаване на информативен материал. Целта беше не само да бъде доказан или отхвърлен малигнен или бенигнен процес, но и това да стане с възможно най - малко инвазивния метод при прецизно контролиране на същия. Настоящата група пациенти бяха с високо клинично, от лабораторните и от образните изследвания подозрение за малигнитет. **CEUS изследване в настоящето проучване се отличи със Se = 100%, Sp = 50%; NPV = 100%; PPV = 83.33%; Acc = 85.71%. В заключение за трансторакалната CEUS бихме могли да кажем, че тя стои в диагностичния процес на високо място, не като рутинно изследване за всеки болен, а в селектирани случаи, когато наистина е необходима детайлна оценка на таргетната лезия, определяне с точност на нейните характеристики и респективно вземането на решение за биопсична интервенция при най - точно подбрана локализация. CEUS е продължението на диагностичния процес, когато предходните етапи не са донесли на клинициста категорична информация (в отговор на задача 6).**

Интервенционалните манипулации под ехографски контрол целяха хистологична верификация на процеса (за биопсичните изследвания чрез режещ тип иглена биопсия) или добиване на диагностичен материал от плевралната кухина с оглед определяне на вида на плевралния излив (за торакоцентезите). Чрез предходно извършеното УЗИ на торакс можеше да се направи триаж кой болен за каква минимално инвазивна манипулация е най - подходящ с оглед най - бързо и прецизно достигане до окончателната диагноза - **в отговор на поставената задача 5.**

ЕК – ТТРБ на плевра показва много добри резултати по отношение на получената морфологична верификация. Не се наблюдаваха фалшиво положителни резултати, които да подведат клинициста. Коректно хистологична верификация на процеса се наблюдава

при **62** пациента или общо при **100** от биопсиите (**88.5%**). В **11.5%** от случаите (13 от 113 биопсии при 10 пациента) не се достигна до верификация на туморна тъкан, при възможно допустимо ангажиране плеврата и последващо доказване на неоплазма при болния чрез друг метод. Тези случаи вероятно имат своето логично обяснение – наличие на парамалиген излив без прорастване на туморни клетки по плеврата, неспецифична възпалителна реакция на същата паралелно с неоплазмата, неточно подбрано биопсично място, технически трудно достъпна за интервениране лезия. **ЕК - ТТРБ на плеврата в настоящето проучване се отличи със Se = 80%, Sp = 100%; Acc = 88.49% (фиг. 86), като тези данни бяха съпоставими с докладваните в световната литература и малко – по ниски като успеваемост от докладваните от Р. Петков и съавт. в предходно проучване, проведено за периода м.01.2006г. – м.12.2012г.** По – различното в настоящето проучване беше фактът, че се интервенира при много по - малки по размер плеврални лезии, а също така и в случаи, когато плеврата е с **дебелина < 5mm** (изключващ критерий за биопсия в предходното проучване). Също така в настоящето проучване единични бяха пациентите, насочени за извършване на VATS или друг хирургичен диагностичен метод в условия на обща анестезия за продължаване на диагностичните мероприятия, когато възможностите на терапевта бяха изчерпани. Именно затова считаме, че добре селектирани за манипулацията пациенти с точно подбрано място за интервениране имат голям шанс за бързо достигане до окончателна диагноза чрез изпълнение на ЕК манипулация, която е минимално инвазивна и с приемлив клиничен риск от изпълнението ѝ – **в отговор на задача 5.**

ЕК – ТТРБ на бял дроб (в т.ч. биопсиите с интервениране бял дроб + плевра) показва много добри резултати при достигане на морфологична верификация. Не се наблюдаваха фалшиво положителни резултати. Коректно хистологична верификация на процеса се наблюдава при **117** пациента или общо при **186** от биопсиите (**93.44%**). В **6.53%** от случаите (13 от 199 биопсии при 10 пациента) не се достига до верификация на туморна тъкан, при изразено клинично съмнение за неоплазма, подкрепено от извършената ехография на торакс и от другите образни и лабораторни изследвания. При последващото проследяване 7 от тези 10 съмнителни за онкоболни пациенти екзитираха, което подкрепяше работната диагноза при тях. **ЕК - ТТРБ на бял дроб се отличи със Se = 91.82%, Sp = 100%; Acc = 93.46% (фиг. 86), като тези данни бяха съпоставими с докладваните от Р. Петков при предходно подобно проучване, с покачване на специфичността и прецизността на изпълнение на интервенцията. В заключение на гореописаните данни, можем да се добавим че достъпни за УЗИ периферни пулмонални лезии могат да бъдат подложени на ЕК - ТТРБ при много висока точност на морфологична верификация – в отговор на задача 5.**

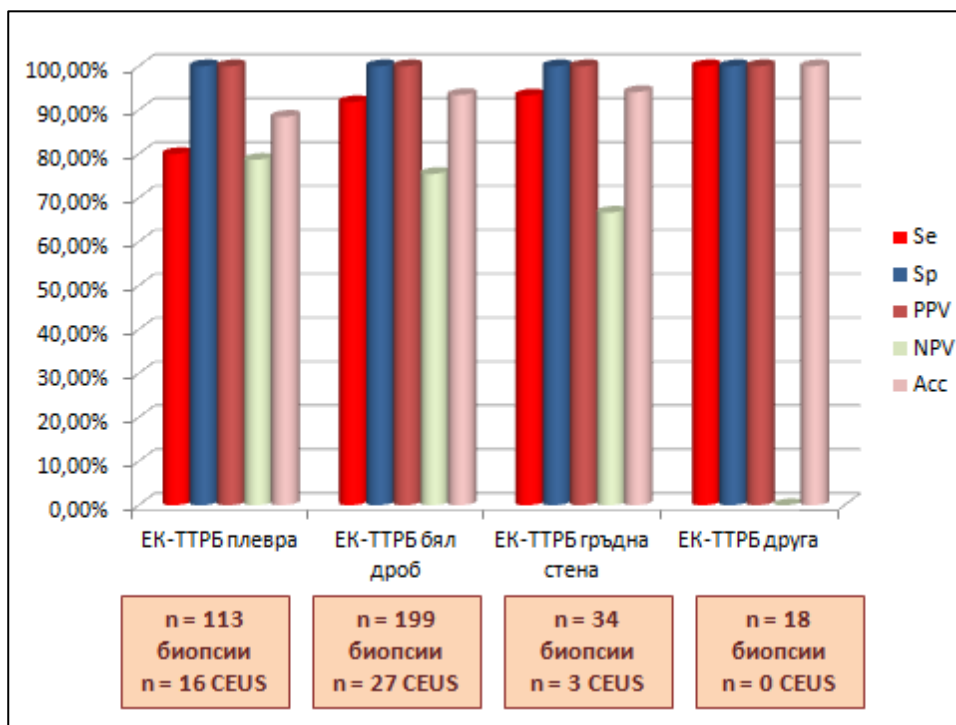
ЕК – ТТРБ на гръдна стена (меки тъкани и ребра) демонстрираше също много добри резултати по отношение на получената морфологична верификация. Не се наблюдаваха фалшиво положителни резултати. Коректно хистологична верификация на процеса се наблюдава при **19** пациента или общо при **32** от биопсиите (**94.12%**). В **5.88%**

от случаите (2 от 34 биопсии при 1 пациент) не се достига до верификация на туморна тъкан. **ЕК - ТТРБ на гръдна стена в настоящето проучване се отличи със Se = 93.33%, Sp = 100%; Асс = 94.12% (фиг. 86).** Съответно коректно подбран за интервенцията пациент е с огромни шансове за точна и навременна хистологична верификация – в допълнение към поставените задачи 5 и 6. При морфологично наличие на таргетна лезия, локализирана в гръдната стена и ехографски класифицирана като патологична, предприемането на биопсична интервенция спрямо нея може да бъде най - краткият и точен път до диагнозата на пациента.

ЕК – ТТРБ на други лезии, което не беше целеви обект на настоящето проучване, но тези манипулации бяха предприети при съответните пациенти като сметени за най - целесъобразни с оглед постигане на диагноза, показва 100% успеваемост при получаването на хистологична верификация. Групата болни, при които се интервенира с локализация медиастинум, периферни лимфни възли или други торакални и екстраторакални структури, беше много малка – само 13 пациента. Ставаше въпрос за избор на опитен оператор за биопсия на тези таргетни лезии поради покрити от тях ехографски критерии, в голяма степен суспектни за малигнитет, както и преценка, че биопсирането им ще бъде най - щадящата за пациента интервенция, при приемлив клиничен риск и прецизност на получаване на материала. Не се наблюдаваха фалшиво позитивни и фалшиво негативни резултати, които да подведат клинициста, точността на получената диагноза беше много голяма, но достигането до нея зависеше и от конкретните възможности и опит на оператора. Не са наблюдаваха усложнения при изпълнението на манипулациите, но по презумция те се приемаха за по - високо рискови заради анатомичните области, в които се манипулира. Коректно хистологична верификация на процеса се наблюдаваше при **всички 13** пациента и **18** от биопсиите (100%). **ЕК - ТТРБ на други лезии в настоящето проучване се отличи със Se = 100%, Sp = 100%; Асс = 100% (фиг. 86),** като подчертаваме, че изследваната група пациенти беше малка, манипулациите се извършваха от много опитен оператор при постигане на окончателна диагноза във всички от случаите, селектирани като подходящи за интервенциите – в отговор на задачи 5 и 6.

Пациентите, които бяха подложени на други несвързани с ЕК интервенционални (биопсични) методи с оглед получаване на хистологичен материал, бяха неголяма група от всички 271. В настоящето проучване се отчита, че са извършени общо **126** ФБС на **110** пациента от всички 271 (или на **40.59%**). При 19 от болните се извърши само ФБС без ЕК - ТТРБ (защото съответно тези болни не са били подходящи за изпълнение на ЕК - ТТРБ), а при други 7 – ФБС поради липса на верификация на неоплазма след извършена ЕК - ТТРБ. **Данните при тази по - малка група от 26 болни показваха колко важен е триажът още при определянето на това кой за какъв тип инвазивна манипулация е подходящ и именно в това се крие едно от предимствата на УЗИ – откриването на подходящи за ЕК трансторакални интервенции лезии (допълнение и отговор на задача 4).** Основната цел беше бързо и прецизно достигане до морфологична

верификация на наличния патологичен процес при всеки един пациент. За всички пациенти в проучването с извършена ФБС методът се отчиташе с **акуратност от 44.53%, при Se = 31.08% и Sp = 100%**. При групата от 27 болни, при които е приложен „триаж“, ФБС се отличи с доста по – добри показатели: **Se – 68.42%; Sp – 71.43%; Acc – 69.23%**. Или казано с други думи – по - прецизното селектиране на болните за ФБС покачваше неимоверно специфичността и точността на методиката, както и диагностичните й възможности. Същото се отнасяше и за ЕК - ТТРБ, поради което считаме, че още преди пристъпване към дадена инвазивна манипулация би било редно да се определи за каква точно даден пациент е по - подходящ (в отговор на задача 8 – минимизиране на грешно предприетите интервенции и избягване на усложнения от тях). В 1 от случаите беше подхотдено към КТ - контролирана ТТРБ с верификация на неоплазма, а в 3 – към хирургична манипулация с оглед добиване на материал за диагноза. 8 пациента получиха диагноза без инвазивно интервениране, като най - често работната диагноза там беше бенигнен процес (напр. БТЕ, сърдечна недостатъчност, пневмония) и последващите консервативни мероприятия водеха до потвърждаване на диагнозата и отменяха необходимостта от биопсия или торакоцентеза (**допълнение към задача 4**).



Фигура 86. Успеваемост и точност на различните УЗВ - контролирани манипулации. Съкращения: Se - чувствителност; Sp - специфичност; PPV – позитивна предсказваща стойност; NPV – негативна предсказваща стойност; Acc – акуратност.

В настоящето проучване **наблюдаваните усложнения** бяха в изключително малък брой от случаите – по - сериозните в **2.55% при ЕК - ТТРБ**, с пряко възможен фатален изход, овладяни медикаментозно или чрез своевременна намеса от страна на гръден хирург. В **3.7% от торакоцентезите** имаше болкова симптоматика, кашлица или вазовагална реакция, но при нито една не се наблюдаваше ятрогенно индуциран пневмоторакс (за сравнение в световната литература най - ниска възможна честота е 0.5 - 0.97% за пневмоторакс и не отразява останалите по - леки „усложнения“). Само в **0.57% при изпълнението на ЕК - ТТРБ** усложнението беше овладяно след хирургична намеса, останалите случаи бяха посрещнати с консервативни мероприятия. Въпросните случаи на ятрогенен пневмоторакс се наблюдаваха при биопсия на субплеврални лезии в белия дроб с много малки размери (< 3.0 cm), които по принцип се считат за високо рискови за интервениране, изискват изключителна кооперативност от страна на болния, а манипулирането става в патологично променена тъкан. Другите нефатални усложнения също бяха при изпълнение на **ЕК - ТТРБ на субплеврални белодробни лезии**, поради което тази група биопсични манипулации се очерта като **най - рискова, съответно към нея трябва да се подхожда с необходимото внимание с оглед избягване на усложнено протичане (задача 8)**. При изпълнението на биопсии на плеврални лезии не се наблюдаваха усложнения. Не се установиха усложнения и в резултат на приложението на **CEUS**. При нито един от пациентите в нашето проучване не се наблюдава фаталитет в резултат на извършените ЕК - манипулации, което говори в полза на тяхната сигурност когато същите са прецизно изпълнявани при болни, подходящи за приложение на метода. Статуса на увреденост на болния в единични случаи беше контраиндикация за изпълнението на манипулациите и именно тяхното контролиране чрез **УЗ** увеличаваше спектъра на болни, които да бъдат подложени на инвазивна диагностика – **в отговор на задача 8**.

В заключение можем да обобщим, че **ЕК - ТТРБ** са изключително надеждни за постигане на хистологична верификация при болни, подходящи за приложението им. **УЗ** контрол допринася за по - прецизно определяне на локацията на биопсично интервениране осигурява прецизен контрол в реално време и минимизира риска от ятрогенни усложнения, вкл. при работа с болни с увредено състояние. Приложението на **CEUS** не носи допълнителен риск от усложнения или влошаване на състоянието на болния. **УЗ** контрол при изпълнението на торакоцентеза също намалява риска от изпълнение на същата, предотвратява усложненията и допринася за по - голям обем на евакуираната течност в условия на директен контрол на манипулацията (в отговор на задача 5, 6 и 8).

По отношение на получената от **ЕК - торакоцентези** плеврална течност също могат да се направят изводи, засягащи не само безопасността на изпълнението на интервенцията, коментирана по - горе, но и информацията, получена при последващата обработка на евакуираната течност (**задачи 2 и 7**).

В настоящето проучване установихме, че макроскопският изглед на течността **не можеше да говори категорично** в полза на дадена патология, било то малигнена или бенигнена. В около половината от случаите патологията беше малигнена независимо от макроскопския вид на пунктата. При сламено жълтите в около **61%** патологията беше верифицирана впоследствие като бенигнена, докато при тези с хеморагичен изглед в **60%** се доказваше, че пациентът страда от малигнено заболяване.

Самостоятелно **глюкозата** в плевралния пунктат като параметър не беше достатъчно информативна, за да говори в полза на конкретна диагноза, показваше влияние спрямо нивата в серума, но по - високите стойности преобладаваха при неспецифични немалигнени плеврални изливи, екстремно ниски се установяваха при малигнитет, а при специфични изливи критично ниски нива така и не се достигаха.

Установи се **статистически значима разлика в нивата белтък в плевралната течност при починалите и преживелите болни ($p = 0.007806$, $p < 0.05$)**, като правеше впечатление, че при починалите стойността беше по - ниска, отколкото при преживелите, наблюдаваха се и значително по - ниски стойности в измерените минимални и максимални нива. **При преживелите нямаше регистрирани стойности на белтък в плевралната течност под 27g/L. Статистически значима разлика се установи когато бяха директно сравнени стойностите на белтъка в неспецифичните и специфични пуктати ($p = 0.013971$, $p < 0.05$) и сравнение на специфичните с малигнените ($p = 0.009708$, $p < 0.05$).** Разликата идваше от доста по - високите нива на белтъка в туберкулозните плеврални изливи, като там нямаше регистрирани екстремно ниски нива. **Практически това означаваше, че ниското белтъчно съдържание в плевралната течност е с прогностична стойност срещу възможно плеврално ангажиране от туберкулозен процес и в полза на тезата за малигнитет.**

Не се установи статистически значима разлика в нивата за LDH при преживели и екзитирали ($p = 1$, $p > 0.05$), което означаваше, че са налице заболявания, които водеха до повишаване на LDH, но не и до фатален изход. Туберкулозният процес се разглеждаше като една от доброкачествените причини за високи стойности на LDH при интерпретиране на данни за немалигнени заболявания с плеврално ангажиране и данните от направеното от екипа проучване не противоречаха на докладваните в други проучвания резултати. Изчислен релативният риск за смъртност при завишена LDH беше $RR = 3.9375 (>1)$ при $OR = 0.625 (<1)$, като разликата между починалите и преживелите не беше статистически значима ($p = 0.3791$, $p > 0.05$). Установи се, че осреднените стойности на LDH при пациентите с неспецифични бенигнени и малигнени заболявания, които впоследствие загиваха, са **> 800 U/L**, и съответно предлагаме пациентите с LDH над тази стойност да се разглеждат с повишено внимание в насока потвърждаване/изключване на малигнен процес с възможен фатален изход. Болните с туберкулозен плеврален излив се характеризираха с по - високи стойности на LDH изобщо, както за живите така и за починалите, поради което за специфични процеси тази „опасност от фаталитет” не

можеше да се постави само на база на този единствен параметър. Считаме, че най-важното в диагностичния подход при болните е той да бъде стъпков и да не се предоверява изцяло на отделни параметри. Окончателната диагноза обичайно се крие в цялостната информация, която всички параметри от проведените при болния изследвания предоставят, а също така и в познаването на слабите места на изградените до момента диагностични алгоритми.

За метода проба на Rivalta съответно установихме Se = 63.89%, Sp = 80%, при Acc = 65.25%. Отрицателната проба можеше да въведе клинициста в заблуда, **затова препоръчваме проба на Rivalta да не се изследва рутинно в плеврални пунктати**, а само когато е невъзможна биохимична обработка на същите, както и резултатът от нея да бъде интерпретиран с повишено внимание.

По отношение на параметъра **амилаза** в плевралната течност правеха впечатление високите средни стойности на починалите пациенти с бенигини заболявания, в т.ч. неспецифични и специфични, както и на починалите с малигнени заболявания. Изчислен релативният риск за смъртност беше **RR = 1.6296 (>1) при OR = 4.148 (>1)**, което показваше по - голямата вероятност болният да загине при амилаза > **220 U/L (горна граница на нормата за серум)**, но разликата между починалите със завишени стойности и тези с нормални и преживелите не беше статистически значима (**p = 0.364, p > 0.05**). Общо стойностите на амилазата при туберкулоза бяха по - ниски в сравнение с останалите патологии, както при живите, така и при починалите пациенти. На този етап предлагаме да се разглежда **под внимание всеки пациент с амилаза в пунктата > 220 U/L.**

За параметъра **ADA** считаме, че е редно да бъде разглеждан не самостоятелно, а в комбинация с другите параметри на плевралния пунктат и клиничните данни, както и с останалите данни от проведените други изследвания (вкл. и имунологични такива). При детайлно разглеждане на бенигнените неспецифични и малигнените плеврални изливи, които демонстрираха високи стойности на ADA, респективно над горната граница на референтните стойности (**т.е > 20 U/L**), правеше впечатление, че най - голям дял имаха **парапневмоничните** изливи при бенигнените и съответно **първичните белодробни злокачествени** заболявания сред малигнените. ADA се очерта като доста надежден метод в помощ на диагностицирането на специфични плеврални изливи (12 от 13 плеврални пунктата при болни с туберкулоза бяха със стойност на ADA > 40U/L), но неизменно демонстрираше високи стойности при системни автоимунни възпалителни заболявания, хронични плеврити с голяма давност, лимфопролиферативни процеси и първични белодробни аденокарциноми. **Считаме, че трябва да се търсят и други по - прецизни допълнителни методи с оглед категорично доказване на туберкулозен процес.**

При микробиологичното изследване за КУБ със залагане култури на течна среда MGIT и респективно впоследствие и на среда на Löwenstein - Jensen са отчетоха общо **1.5037% положителни култури**, като съотнесено спрямо общия брой на пунктатите,

диагностицирани като туберкулозни, тази стойност е 15.3846%. Тези данни не противоречаха на докладваните в световната литература данни за диагностичност на културелното изследване, съобщени за позитивни в между 10 - 35%. Голям обем от туберкулозните плеврални изливи оставаха културелно негативни, било то поради недостатъци на самата методика на микробиологичното изследване, или поради олигобацилерност, което затрудняваше възможно най - ранно поставяне на акуратна етиологична диагноза и идентифицирането на КУБ. Считаме, че са необходими по - прецизни, в т.ч. по - бързи тестове с по - висока чувствителност.

При изследване на **друга бактериална флора**, различна от КУБ, позитивираха за растеж на такава **1.5267%**. Изолираните микроорганизми в проучването бяха основно от нормалната флора, обитаваща кожата, т.е. вероятно се дължаха на ятрогенно замърсяване. Считаме, че болни с хронични, персистиращи плеврални изливи е уместно да бъдат подлагани на микробиологично изследване за КУБ и друга бактериална флора, въпреки на този етап все още ниската им диагностична стойност, **като за по - приоритетно считаме изпращането на материал за КУБ, ако количеството на евакуираната течност е твърде малко**. Допускаме и възможността изследването на плеврална течност за КУБ в бъдеще да бъде изместено от бързи PCR - базирани тестове като GeneXpert MTB - RIF.

При анализ на **цитологичното изследване** на плевралния пунктат се постигна **успеваемост на диагностичната торакоцентеза за идентификация на атипични (туморни) клетки в 41.4634%** от онкоболните и в **24.1134%** от общия брой болни при извършени средно **1.076 торакоцентези/пациент**. Предприемаше се ехография на торакс към всички останали диагностични мероприятия, въз основа на които пациентите бяха клинично определяни като онкоболни. В повечето случаи общо около 20ml се използваша за целия набор диагностични изследвания, от тях само 3 - 5ml за патоморфология (**в допълнение към задача 5 – повишаване на ефективността на торакоцентезата като същата можеше да се приложи безопасно при много малки плеврални изливи с минимизиране на количеството течност, евакуирана за диагностични цели и изпратена за последваща обработка**). Отчете се, че голям е броят на „неясните“ плеврални изливи – в настоящето проучване това бяха **56.0976%** от пунктатите при болни с клинична диагноза „малигнитет“ или **32.6241%** от общото количество болни, подложени на торакоцентеза. Това означаваше практически, че при тази част от болните изливите оставаха некатегоризирани с абсолютна точност дали са малигнени, парамалигнени или реактивни. Ако приемем тези неясни пунктати за възможно „фалшиво негативни“, то параметри на методиката са: **Se = 41.46%, Sp = 98.3%, Acc = 65.23%**. Тази категоризация на изливите на базата само на цитологично изследване би могла да претърпи промяна в зависимост от допълнителните данни, с които ехографското изследване допринася, или **респективно дефиницията за „малигнен плеврален излив“ е възможно да бъде обогатена чрез включване и на ехографски критерии за малигнитет към цитологичната верификация на атипични клетки (допълнение към задача 4)**.

Предходно публикувани данни от Bughalo et al. (86) анализират целенасоченото търсене на нодуларни лезии по плеврата и/или перикарда. Заключение от данните е, че

този маркер може да подпомогне работната диагноза „малигнен плеврален излив“ при докладвани от авторския колектив $Se = 80.3\%$, $Sp = 83.6\%$, $PPV = 82.8\%$, $NPV = 81.2\%$, с уговорката, че същите се срещат и в 9% от доброкачествените плеврални изливи (туберкулозни и парапневмонични).

В нашето проучване общо **38** пациента демонстрираха лезии с вид на нодуларни по плеврата и/или перикарда, като при **3 от тях (7.89% от групата)** те бяха счетени по - скоро за фибринови отлагания при извършването на УЗИ, в 2 от случаите (5.26%) впоследствие с установяване на клетки от аденокарцином при торакоцентезата и при третия – със съмнение за специфичен процес. Тези 2 случая са в потвърждение на тезата, че ехографския образ е ориентируващ, но категоричност в диагностичния процес носи само патохистологичното изследване на взета от таргетната лезия тъкан. В общо **10 случая (26.32%)** имаше съвпадение по отношение на ехографската визуализация на нодуларните лезии и кореспондираща цитологична находка от извършена плеврална пункция с верификация на туморни клетки. В **15 случая (39.47%)** изливите останаха „неясни“, а при **7 пациента (18.42%)** торакоцентеза не се предприе поради стадиране на болния в IV – ти клиничен стадий от проведените предходно лабораторни и образни изследвания, с преценка на оператора, че данните за евентуално наличие на туморни клетки в пунктата не биха променили прогнозата и последващото поведението при конкретния болен. В тези случаи ехографските критерии за малигнено ангажиране на плеврите биха могли да се приложат с цел да се спести на болния една интервенция, а именно торакоцентезата, ако информацията от нея не би променила прогнозата. При други **3 пациента (7.89%)** са установени нодуларни лезии по серозите, като първоначалната работна диагноза е била малигнен процес, но окончателната диагноза е бенигнено заболяване: БТЕ, неспецифичен възпалителен процес (без категорично отхвърляне на неоплазма) и тежко протичащ туберкулозен процес с летален изход. В нашето проучване, подобно на това на Bugalho et al., също се установиха бенигнени патологии, които могат да доведат до образуване на нодуларни изменения по серозите, но делът на болните беше по - малък (7.89 срещу 9%). **27 от общо 38 пациента (70.05%)** с ехографски видими нодуларни лезии и „фибринови отлагания“ демонстрираха високи вкл. до много високи стойности на $LDH > 2/3$ от горната граница на нормата (т.е. > 300 U/L) в плевралния пунктат, **в отговор на поставените задачи 2 и 4.** Екзитирали са впоследствие 21 от тези болни и още 3 с нормални стойности на изследваната LDH, в потвърждение на тезата за по - висока смъртност при болни с нодуларни лезии и завишени стойности на LDH (**RR = 2.85; >1 и OR = 9.33; >1**), **при статистически значима разлика спрямо преживелите с нодуларни лезии и нормално LDH – $p = 0.0076$ ($p < 0.05$).**

7. Заключение

7.1. Изводи

Резултатите от настоящето проучване доведоха до следните изводи:

1. Извършеното при болните, включени в проучването, УЗИ на торакс резултираше в подкрепа на тезата за малигнитет при 183 пациента от общо 271 (67.53%, в т.ч. първични белодробни неоплазми, метастатични формации, малигнен плеврален мезотелиом). При 10 пациента (3.69%) работната диагноза беше БТЕ, като в тези случаи торакалното УЗИ беше част от мултиорганно УЗИ в допълнение към останалите клинично – лабораторни и образни методики; при 78 пациента (28.78%) се постави диагноза „бенигнен възпалителен процес“. От тези 78 в общо 22 случая (8.12%) беше налице силно изразено клинично съмнение за специфичен характер на заболяването, наложило при някои от пациентите и извършване на допълнително интервенционално изследване (например ФБС). Изпълниха се при общо 250 пациента изследвания в условия на нативно УЗ - скениране и при 21 пациента - УЗИ в условия на CEUS с цел клинична ориентация и оценка на възможността визуализираната таргетна лезия да бъде биопсично изследвана в опит за хистологична верификация. **УЗИ демонстрира отлични предимства при първоначалната ориентация относно характера на патологията и при осъществяването на триаж на болните с оглед избор на най – оптималната диагностична биопсична интервенция.**
2. Проследявани бяха различни ехографски маркери, с акцент върху тези, които самостоятелно или в комбинация да могат да отличат малигнена от бенигнена патология с плеврално ангажиране и предиктивната им роля за фатален изход. Маркери като задебеляване на плеврата, унищожаване на двата ѝ компонента и изчезване на приплъзването между тях, плеврални нодуларни лезии, белези на инфилтративен растеж в околните тъкани и органи, неоваскуларизация се оказаха високо информативни за клинициста, а някои от тях – почти сигурни за предсказване на неопластичен процес (**т. нар. маркери за възможно малигнено ангажиране**). Други маркери не само доказваха неоплазма, но и променяха стадирането на процеса и възможността за оперативно лечение – патологични периферни лимфни възли, органни метастатични лезии, инфилтрация на медиастинални структури. УЗИ на торакс демонстрира предимства както по отношение на изброените ехографски маркери за оценка, така и във възможността същите да бъдат визуализирани в реално време при даден пациент и оценявани в динамика при последващи наблюдения.
3. С помощта на CEUS със SonoVue можеше да се извърши прецизна оценка на **перфузионните характеристики** на таргетната лезия вкл. при „мозаични характеристики“ на същата, съответно изследването информираше за неоангиогенеза, както и даваше предимство при **визуализация на некротични зони**, очертавайки

същите като хипоконтрастирани с цел избягването им по време на биопсичното изследване. **С помощта на CEUS можеха да се отличат нормален паренхим, бенигнен възпалителен процес, некроза и неопластична трансформация на дадена тъкан – важен факт за подбиране на точното място на биопсична интервенция.** Предимствата на CEUS за детайлен анализ бяха налице дори когато Color, Pulse и Power Doppler методиките срещаха затруднения. Gelofusine 4% демонстрираше предимство в настоящето проучване при контрастирането на плевралната кухина, където по - добре очертаваше нодуларни лезии по плеврата (много трудни за дефиниране понякога) и допринасяше за различаването им от депозиран фибрин. В настоящето проучване за прилагане на CEUS се насочваха пациенти с лезии, при които нативното УЗИ не беше достатъчно информативно в насока категорично отличаване на бенигнен от малигнен процес и беше необходимо детайлно изучаване на ехографските характеристики на същите, както и абсолютно точно прецизирано място за биопсично интервениране с оглед получаване на възможно най - информативен материал. **Самото CEUS изследване в настоящето проучване се отличи със Se = 100%, Sp = 50% и Acc = 85.71%, като считаме метода за продължение на диагностичния процес, „стъпка в повече“, с препоръка за пристъпване към метода когато предходните етапи не са донесли на клинициста достатъчно категорична информация.**

4. Извършените интервенционални манипулации се отличиха като високо информативни, с отлични параметри по отношение на морфологичната верификация при болните, при много малък риск от усложнения, основно подлежащи на консервативни мероприятия и без да бъдат наблюдавани фатални такива.

 - **ЕК – ТТРБ на плевра** показва много добри резултати по отношение на получената морфологична верификация – **в 88.5% от случаите**, като се интервенираше при много по - малки по размер плеврални лезии, вкл. когато плеврата е с **дебелина < 5mm**.
 - **ЕК – ТТРБ на бял дроб** показва коректна хистологична верификация на процеса в **93.44% от случаите**, поради което считаме, че достъпни за УЗИ периферни пулмонални лезии могат да бъдат подложени на ЕК биопсично интервениране при много висока точност на последващата морфологична верификация. С особен приоритет предлагаме да се разглеждат ехографски визуализирани пулмонални лезии, съпътствани от наличие на промени по париеталната плевралната обвивка с или без наличието на придружаващ плеврален излив.
 - **ЕК – ТТРБ на гръдна стена** (меки тъкани и ребра) се отличи с морфологична верификация в **94.12%**. Коректно подбран за интервенцията пациент е с огромни шансове за точна и навременна хистологична диагноза и предприемането на биопсична интервенция при патологична таргетна лезия в гръдна стена може да бъде най – краткият и точен път до диагнозата на пациента.
 - **ЕК – ТТРБ на други лезии (медиастинум, периферни лимфни възли и др.)**, което не беше целеви обект на настоящето проучване, но тези манипулации бяха предприети при съответна малка група пациенти като счестени за най - целесъобразни с оглед

постигане на диагноза, т.е. селектирани за нея, показва **100%** успеваемост по отношение на получената хистологична верификация.

- **Данните при пациентите, които бяха подложени на други ехографски – неконтролирани интервенционални (биопсични) методи с оглед получаване на хистологичен материал, показваха колко важен е триажът още при определянето на това кой за какъв тип инвазивна манипулация е по - подходящ. По - прецизното селектиране на болните за дадена методика покачваше неимоверно специфичността и точността ѝ, както и диагностичните ѝ възможности.** Извършената ехография на торакс в допълнение към всички останали клинично - лабораторни изследвания беше в състояние при част от пациентите с най - честа работната диагноза „бенигнен“ процес (напр. БТЕ, сърдечна недостатъчност, пневмония) да подпомогне решението за последващите консервативни мероприятия и дори отменяше необходимостта от биопсия или торакоцентеза.
5. В настоящето проучване **наблюдаваните усложнения** от ЕК интервенционални манипулации бяха в изключително малък брой от случаите – по - сериозните в **2.55% при ЕК - ТТРБ**, с пряко възможен фатален изход, и в **3.7% от торакоцентезите** (нефатални). Само в **0.57% при изпълнението на ЕК - ТТРБ при малки субплеврално локализиращи пулмонални таргетни лезии** усложнението беше овладяно след хирургична намеса поради необходимост от дренаж на пневмоторакс, останалите случаи бяха посрещнати консервативно. **При изпълнението на биопсии на плеврални лезии не се наблюдаваха усложнения. Не се установиха усложнения и в резултат на приложението на CEUS. Не се наблюдава морталитет** в резултат на извършените ЕК - манипулации, поради което те могат да бъдат разглеждани като достатъчно сигурни при прецизно изпълнение и при селектирани като подходящи за тяхното изпълнение болни. ЕК - ТТРБ са очертават като изключително надеждни за постигане на хистологична верификация. **УЗ контрол** допринася за по - прецизно определяне на локацията на биопсично интервениране и изключително много минимизира риска от ятрогенни усложнения, вкл. при работа с болни с първично увреден статус. Изпълнението на ЕК - торакоцентеза също намалява риска от ятрогенно усложнение и допринася за по - голям обем на евакуираната течност при терапевтични торакоцентези в условия на директен контрол от оператора. В условия на **УЗ контрол** се интервенира безопасно и при много малки обеми плеврална течност за диагностична торакоцентеза с цел получаване на достатъчен по обем материал за цитологични, микробиологични, имунологични и биохимични изследвания. Обемът плеврална течност за последваща обработка може да бъде минимален при **задоволителна точност на постигнатите резултати от изследванията.**
6. УЗИ на торакс допринасяше съществено в диагностичния процес при неясни плеврални изливи, както чрез детайлен оглед на плеврата и подлежащите торакални структури, така и при евакуацията на течност за последващите лабораторни и патоанатомични изследвания.

7. При извършването на биохимичните и имунологичните изследвания на плевралната течност следваше да се разглеждат с повишено внимание пациентите с по - ниски стойности на **белтъка**, особено при ексудативен характер на излива, тъй като именно такива показаха корелация с по - високи нива на смъртност при болните и се срещаха по - често при малигнени заболявания с плеврално ангажиране. Използваната в миналото **проба на Rivalta** за различаване на ексудат от трансудат демонстрираше в голяма степен неточни резултати, поради което не препоръчваме рутинното ѝ приложение в клиничната практика. Доста по - надежден за отличаване на ексудати се оказва параметърът **LDH** в пунктата, в т.ч. приложен самостоятелно.
8. За параметъра **ADA** считаме, че е редно да бъде **разглеждан не самостоятелно, а в комбинация с другите параметри на пунктата и клиничните данни, както и с останалите данни от проведените други изследвания (вкл. и имунологични такива)**. ADA е надежден в диагностиката на специфичен плеврален излив, но високи стойности над горната граница на нормата (**т.е > 20 U/L**) демонстрират още **парапневмоничните** плеврални изливи и изливите при системни съединително - тъканни заболявания от бенигнените и съответно **първичните белодробни злокачествени** заболявания сред малигнените патологии.
9. При **микробиологично изследване за КУБ** със залагане култури на течна среда MGIT и респективно впоследствие и на среда на Löwenstein - Jensen в настоящето проучване се отчетоха общо **1.5037% положителни култури за *M. tuberculosis***, като съотнесено спрямо **общия брой на пунктатите, диагностицирани като туберкулозни, тази стойност беше 15.3846%**. Данните не противоречаха на докладваните в световната литература за **диагностичността на културелното изследване (позитивни в между 10 - 35%)**. Необходими са обаче по - прецизни, в т.ч. по - бързи тестове с по - висока чувствителност.
10. При анализ на цитологичното изследване на плевралния пунктат се постигаше **успеваемост на диагностичната торакоцентеза за идентификация на туморни клетки в 41.4634%** от онкоболните и в **24.1134%** от общия брой болни в проучването. Предприетата ехография на торакс към всички останали диагностични мероприятия подпомагаше работната диагноза малигнитет. ЕК - торакоцентеза не беше съпътствана от усложнения и можеше да се прилага при минимални обеми плеврален излив (най - малкият обем при който беше интервенирано е 30ml). **Ехографското изследване би могло да допринесе и респективно да обогати дефиницията за „малигнен плеврален излив“** чрез включване и на ехографски критерии за малигнитет към чисто цитологичната верификация на атипични клетки. Като високо информативни маркери там се отличиха ехографското дефиниране на нодуларни лезии по плеврата и/или перикарда и инфилтративен растеж с унищожаване на плевралните компоненти и загуба на **„белега на приплъзването“** между тях. Допълнителна информация за вероятния характер на даден плеврален излив носеха също така визуализираните пулмонални консолидации с некроза и неоваскуларизация, формации с инвазивен растеж към околните тъкани и структури, патологично

променени периферни лимфни възли и органични лезии с вид на метастатични – маркери, във висока степен свързани с малигнитет.

11. В заключение УЗИ се утвърждава като високо информативна техника, даваща ценни допълни данни на клинициста в подкрепа на дадена работна диагноза. Методиката е щадяща за болния, бърза за изпълнение и повторяема, позволява оценка на динамиката в локалната находка. УЗИ - нативно или в условия на CEUS, се характеризира с огромното си предимство на прецизия, в реално време контрол на минимално - инвазивни манипулации, като повишава тяхната диагностична ефективност при редуциран риск от ятрогенни усложнения.

7.2. Препоръки

В отговор на поставената **задача 8** изработихме лесно приложим в клиничната практиката алгоритъм за диагностичен подход при заболявания, първично и вторично ангажиращи плеврата, съпътствани или не от плеврален излив (**фиг. 87**). На **фиг. 88** предлагаме модел на поведение при високо рискови за ЕК интервенционални манипулации болни.



Фигура 87. Алгоритъм на поведение при процеси с плеврално ангажиране.

Повишен риск при ЕК-ТТРБ?	Комплициран кардиологичен статус	Възможност за работа с анестезиолог-реаниматор и гръден хирург при необходимост в оборудвано за целта помещение
	Анамнеза за реакция към локален анестетик	
	Коагулационни нарушения	
	Малка субплеврална белодробна лезия	При необходимост от извършване на ЕК-ТТРБ и терапевтична торакоцентеза същите да не бъдат извършвани едновременно с оглед превенция на пневмоторакс
	Авансирал белодробен емфизем	
	Голям плеврален излив с необходимост от терапевтична торакоцентеза	

Фигура 88. Модел за поведение при ЕК манипулации (в частност ТТРБ) с повишен риск от ятрогенни усложнения.

8. Приноси

Настоящият дисертационен труд целеше основно да подпомогне чисто практическата ориентация на клинициста за поведение при патологични процеси с плеврално ангажиране, с или без съпътстващ плеврален излив и да съпостави постигнатите резултати от българския екип с тези, публикувани от чуждестранни автори.

Анализира се диагностичната информативност на УЗИ и цялостната роля на метода в диагностичния процес; определиха се чувствителност, специфичност, акуратност и съвпадение с окончателната клинична и патоанатомична диагноза на неговите компоненти.

Усъвършенства се изпълнението на ЕК - интервенционални трансторакални манипулации с оглед получаване на материали за патохистологично/цитологично изследване, микробиологични, биохимични и имунологични изследвания при добив на минимално количество тъкан и разширяване на спектъра на болни, показани за манипулиране – в т.ч. в увредено състояние, при минимизиран риск от интервенциите. Намали се честотата на тежки усложнения, като не се регистрираха фатални такива.

Предложиха се ехографски маркери, силно корелиращи с работна диагноза „малигнитет“ и се извърши оценка на тяхната вероятност за последващ фатален изход при болния.

Постигна се редукция на обема на плевралната течност за диагностични цели – 20ml при задоволителна диагностична акуратност за сметка на прецизиране на изследването чрез торакална ехография и прецизиране респективно на клиничната диагноза.

Прецизираха се най - необходимите диагностични биохимични маркери в плевралния пунктат с оглед изясняване на произхода на „неясен“ плеврален излив.

Предложи се формула за изчисление на приблизителния обем плеврална течност в плевралната кухина при патологично акумулиране, отчитаща задоволителна точност при последващи терапевтични торакоцентези.

За първи път в България в дисертационен труд се анализираха възможностите на CEUS в пулмологията. Разгледа се подробно приложението на контрастната материя серен хексафлуорид и поведението ѝ при трансторакално УЗИ на малигнени и бенигнени лезии, главно с оглед прецизиране на последващи интервенционални манипулации. Анализираха се нейната чувствителност, специфичност и акуратност. Също за първи път в България беше демонстриран и Gelofusine 4% като контрастен агент в пулмологията и се обсъди неговото предимство като агент за интраплеврално контрастиране.

8.1. Списък на научните публикации, свързани с дисертационния труд

Публикации на български език в български списания:

1. Р. Петков, **Т. Михалова**: Въведение в торакалната ехография; сп. "InSpiro", брой 1 (39) / 2017: 9-16.
2. **Т. Михалова**, Р. Петков, Й. Ямакова: Ултразвуково изследване при заболявания на плеврата; сп. "InSpiro", брой 1 (39) / 2017: 26-33.
3. Р. Петков, Й. Ямакова, **Т. Михалова**: Ултразвуково изследване на гръдна стена и медиастинум; сп. "InSpiro", брой 1 (39) / 2017: 34-41.
4. **Т. Михалова**, Р. Петков: Плеврален излив при ревматоиден артрит – в търсене на диагнозата; Торакална медицина. 2018; Том X, 1: 40-59.
5. **Т. Михалова**, Р. Петков: Роля на трансторакалното ултразвуково изследване в диагностиката на малигнени плеврални изливи; Торакална медицина, 2018; Том X, 2: 16-27.
6. **Т. Михалова**, Р. Петков: Контраст-усилена ехография на торакс – в помощ на пулмолога; Торакална медицина, 2019; Том XI, 2: 4-11.

Публикации на английски език в български списания:

1. **Т. Mihalova**, R. Petkov. Contrast-enhanced chest ultrasound – modern achievements of pulmonology in Bulgaria. Приета за печат в списание Comptes Rendus De L'Academie Bulgare Des Sciences - „Доклади на БАН“ – 2021г.; Протокол №4/27.04.2021г.; IF = 0.378

Публикации на английски език в чуждестранни списания:

1. G. Yankov, **Т. Mihalova**, R. Petkov, E. Mekov, St. Yankova, D. Petrov: Case report. Bardet-Biedl Syndrome with a Kidney Transplant, Esophageal Adenocarcinoma and Postoperative Complications. Hindawi. Case Reports in Surgery, Volume 2019, Article ID 8983174, 4 pages, available on <https://doi.org/10.1155/2019/8983174>
2. Petrov D, **Mihalova T**, Valchev D: Malignant pleural effusions and trapped lung. AME Med J 2020; Focused Issue on Malignant Pleural Effusions; doi: 10.21037/amj.2020.02.08

8.2. Списък на научните съобщения, свързани с дисертационния труд

Участия в конгреси в чужбина:

1. **Mihalova T.**, Petkov R., Kostadinov D., Slavova Y. Contrast-enhanced chest sonography in the control of transthoracic cutting type needle biopsies. European Respiratory Journal 2018; vol. 52; Suppl. 62: PA4195.; ERS International Congress, Paris, France, 15.09-19.09.2018.
2. Petkov R., **Mihalova T.**, Yamakova Y., Yankov G. US guided true cut needle biopsy in patients with malignant mesothelioma. European Respiratory Journal 2018; vol. 52; Suppl. 62: PA2887.; ERS International Congress, Paris, France, 15.09-19.09.2018.

Участия в конгреси в България:

1. **T. Mihalova**, R. Petkov: Introduction in Chest Sonography; Конгрес за млади лекари на АСМБ (ICMS, Sofia, Bulgaria, 12.05-15.05.2016).
2. Р. Петков, **Т. Михалова**, Р. Анастасова, В. Илиева, Й. Ямакова: Ултразвуково изследване в диагнозата на плевралните изливи и формации; Шести конгрес на БДББ, Златни Пясъци, 09.06-12.06.2016г.
3. Р. Петков, Д. Маринова, Й. Ямакова, **Т. Михалова**, Д. Димитрова, Я. Славова, Д. Петров, Е. Меков: Диагностика на периферни пулмонални лезии чрез ехографски контролирана трансторакална режещ тип биопсия; Шести конгрес на БДББ, Златни Пясъци, 09.06-12.06.2016г.
4. Р. Петков, Д. Маринова, Й. Ямакова, **Т. Михалова**, Д. Димитрова, Е. Меков, Я. Славова, Д. Петров: Диагностика на периферни пулмонални лезии чрез торакален ултразвук и ехографски контролирана трансторакална режещ тип биопсия; XIX Конгрес по ултразвук в медицината, Златни Пясъци, 15.09-18.09.2016г.
5. **Т. Михалова**, Р. Петков, Д. Маринова, Й. Ямакова: Ултразвуково изследване на заболявания на плеврата; XIX Конгрес по ултразвук в медицината, Златни Пясъци, 15.09-18.09.2016г.
6. Р. Петков, Й. Ямакова, Е. Меков, **Т. Михалова**, Я. Славова: Диагностична стойност на торакалното ултразвуково изследване и ултразвук контролираните трансторакални тип режещи биопсии при медиастинални лезии; XIX Конгрес по ултразвук в медицината, Златни Пясъци, 15.09-18.09.2016г.
7. **Т. Михалова**, Р. Петков: Контраст-усилена трансторакална ехография - в помощ на пулмолога. XXI-ви Конгрес по ултразвук в медицината, Златни пясъци 13.09.-16.09.2018г.
8. Р. Петков, **Т. Михалова**, Й. Ямакова, Г. Янков; Ехографски-контролирана режещ тип биопсия при пациенти с малигнен мезотелиом. XXI-ви Конгрес по ултразвук в медицината, Златни пясъци 13.09.-16.09.2018г.
9. **Т. Михалова**, Р. Петков, Д. Костадинов, Я. Славова: Трансторакална ехография и ехографски-контролирани интервенции при малки субплеврални белодробни лезии. VII-

ми Конгрес на Българското дружество по белодробни болести, Златни пясъци 18.10-21.10.2018г.

10. **Т. Михалова**, Р. Петков, Д. Костадинов, Я. Славова: Контраст-усилена ехография на торакс в контролирането на трансторакални режещ тип иглени биопсии. Лятна научна среща на БДББ, Боровец, 22.06.-24.06.2018г.

11. **Т. Михалова**, Р. Петков: Контраст-усилена трансторакална ехография – нови хоризонти в пулмологията. XXII-ри Конгрес по ултразвук в медицината, Златни пясъци 12.09.-15.09.2019г.

12. **Т. Михалова**, Р. Петков: Контраст-усилена трансторакална ехография в пулмологията – алгоритми на приложение. XXIII-ти Конгрес по ултразвук в медицината, София 10-12.09.2020г.

13. **Т. Михалова**, Р. Петков: Трансторакална ехография и ехографски-контролирани интервенции в диагностичния процес при плеврални лезии. XXIII-ти Конгрес по ултразвук в медицината, София 10-12.09.2020г.

9. Приложения

Приложение 1:



Фиш за изследване на пациент



Тема на дисертационния труд: „Ултразвуково изследване в диагнозата на плевралните заболявания“

Докторант: д-р Теодора Михалова

Научен ръководител на докторанта: доц. д-р Росен Петков, дм

Уникален код на пациента: _____ Пол: _____ Възраст: _____

Анамнестични данни: _____

Давност на оплакванията: _____

Съпътстващи заболявания: _____

Респираторен физикален статус: _____

Рискови фактори:

1. Тютюнопушене: _____

2. **Професионални вредности:** _____

Лабораторни изследвания: _____

Образни изследвания:

1. **Рентгенография на торакс:** _____

2. **КТ на торакс:** _____

3. **Ехография на торакс:** _____

Контраст-усилена ехография на торакс: _____

- Микробиологично: БФ _____;
БК _____;

2. Трансторакална режещ тип иглена биопсия:

Техника: _____

Игла: _____ Брой биопсии: _____

Патохистологично описание: _____

Имунохистохимия: _____

Усложнения: _____

Окончателна клинична диагноза: _____

Процедурата е постигнала хистологична верификация: да _____ не _____

Дата: _____

Приложение 2:

Изследване на плеврален пунктат (биохимия)

използвани референтни ст-ти

Пациент: _____

ИЗ: _____ Клиника: _____ Стая: _____ Легло: _____

pH - _____

отн. тегло - _____

Ривалта - _____

белтък – g/L _____

/за серум 66-87.0/

глюкоза – mmol/L _____

/за серум 3.3 – 6.1/

LDH – U/L _____

/за серум 225-450/

амилаза – U/L _____

/за серум <220/

дата: _____

Лекар: _____

Изследване на плеврален пунктат

Пациент: _____

ИЗ: _____ Клиника: _____ Стая: _____ Легло: _____

ADA - _____ U/L

/референтни ст-ти – 12-20/

дата: _____

Лекар: _____

МБАЛББ „Света София” ЕАД

Забележка: Използваните референтни стойности са за Клиничната лаборатория на МБАЛББ „Света София” ЕАД.

Приложения 3 и 4:



Информирано съгласие

Тема на дисертационния труд: „Ултразвуково изследване в диагнозата на плевралните заболявания“

Докторант: д-р Теодора Михалова

Научен ръководител на докторанта: доц. д-р Росен Петков, дм

Уважаема/и _____,

С настоящето информирано съгласие Вие декларирате желанието си да участвате в клинично проучване с научна цел – разработване на дисертационен труд на тема: „Ултразвуково изследване в диагнозата на плеврални заболявания“.

Вашите данни от анамнеза, физикален статус и резултати от проведени диагностични лабораторни, образни, микробиологични изследвания и инвазивни манипулации ще бъдат използвани анонимно само и единствено с горепосочената цел.

Съгласна/ен съм да участвам в проучването: **ДА** **НЕ**

Запознат/а съм с необходимостта от извършване на неинвазивни и инвазивни процедури с оглед диагностично уточняване, ползите, рисковете и възможните усложнения от тях.

ДА

- ехография на торакс
- контраст-усилена ехография на торакс
- торакоцентеза
- трансторакална режещ тип иглена биопсия под ехографски контрол
- друго _____
- друго _____

Декларатор: _____

/име и подпис/

Уникален код на пациента: _____ **Пол:** _____ **Възраст:** _____

Дата: _____

Благодарим Ви за съдействието!



Информация за пациента

Уважаеми _____,

Целта на настоящия дисертационен труд е да проучи ролята на ултразвуковото изследване в диагностиката на плевралните изливи и формации, ангажиращи първично или вторично плеврата, както и да анализира съвременното приложение на метода в условията на новите технологични постижения. Ще бъде потърсен отговор на въпроса с какво ултразвуковото изследване може да допринесе в навременното диагностициране на плевралните заболявания.

По време на настоящата хоспитализация при Вас ще се приложи торакална ехография в даден етап от диагностичния процес и ще се извършат инвазивни манипулации под ехографски контрол. Впоследствие ще се потърси наличие на съпоставимост и зависимост с другите използвани методи на изследване: образни, биохимични, микробиологични, имунологични, инвазивни пулмологични/хирургични и патологични при постигането на окончателна диагноза.

Предлагаме Ви кратко описание на включените в проучването инвазивни и неинвазивни методи на изследване, както и най-честите усложнения от тях:

- Ехография на торакас – представлява образен метод на изследване, при който с помощта на трансторакално приложение на ултразвукови вълни се получават образи на нормални и патологични структури в човешкото тяло. Използва се и за контролиране в реално време при извършване на инвазивни манипулации в гръдния кош.
- Контраст-усилена ехография на торакас – ултразвуково изследване с приложение на контрастната материя Серен хексафлуорид (SonoVue) с оглед контрастиране на различни структури в човешкото тяло и по-ясното им и прецизно визуализиране. Възможни нежелани реакции: алергични, вазовагални.
- Торакоцентеза – евакуация за диагностична или терапевтична цел на течност от плевралната кухина с игла или абокат през гръдната стена, под локална анестезия (Lidocaine) и със затворена система за евакуация. Възможни усложнения: пневмоторакс, хематом на гръдната стена, болка, вазовагални реакции, алергична реакция към анестетика.
- Трансторакална режещ тип иглена биопсия – инвазивна манипулация, най-често изпълнявана под ехографски контрол, при която под локална анестезия (Lidocaine) се извършва биопсично изследване с игла 18G/10-20mm на лезии в гръдна стена, плевра, бял дроб, лимфни възли и други ехографски видими структури, с цел получаване на материал за патохистологично изследване. Възможни усложнения: пневмоторакс, хеморагия, болка, вазовагални реакции и др.
- Други изследвания: При необходимост от извършване на фибробронхоскопия (ФБС), компютърна томография на торакас/абдомен с контрастна материя и други инвазивни хирургични изследвания под обща или локална анестезия, за същите Вие ще бъдете запознани с възможните ползи и рискове и ще подписвате отделно информирано съгласие – стандартен формуляр на СБАЛББ „Света София“ ЕАД, или ще удостоверявате с подпис в История на заболяването съгласието си за извършване на тези интервенции. Резултати от изследвания и манипулации, извършени при Вас в други лечебни структури, ще бъдат използвани в проучването само с Вашето изрично съгласие и след подпис в настоящето информирано съгласие.

Молим Ви да уведомите лекуващия лекарски екип за налични медикаментозни алергии, прием на антикоагуланти/антиагреганти и данни за настъпили усложнения от предходни инвазивни манипулации.

Благодарим Ви за съдействието и желанието за участие в нашето проучване!

Приложение 5:

Карта за анестезиологичен риск

Допълнителен лист към ИЗ №.....

ДОКУМЕНТ №2

ЛИСТ ЗА ПРЕДОПЕРАТИВНА АНЕСТЕЗИОЛОГИЧНА КОНСУЛТАЦИЯ И ПРЕЦЕНКА

Име.....
 год.....ръст.....тегло.....Кр.група.....

ЕГН

И.З.№.....
 Отделение.....Стая.....
 Лекуващ лекар (оператор).....
 Диагноза.....

I. Въпросник за пациента:

Оперирани(а) ли сте досега?					
Кога	Къде	Операция	Вид упойка (местна, обща)		
ОТБЕЛЕЖЕТЕ С "X" ОТГОВОРА			ДА	НЕ	
1. Имали ли сте проблеми с анестетиците (упойката)?					
2. Лекувани ли сте някога в реанимация (интензивно отделение)?					
3. Имате ли придружаващи заболявания?					
4. Алергия - към храни, прах, полени, лекарства: (като се посочват по възможност точно)					
5. Прием на лекарства в момента - какви?					
6. Прием на лекарства в миналото - какви?					
7. Привикнали ли сте към:					
Алкохол					
Тютюнопушене					
Наркотици					
8. Страдате ли от заболявания на ЦНС?					
Прекара ли сте инсулт?					
Имате ли парези?					
Имали ли сте травми на главата?					
9. Страдате ли от заболявания на периферната нервна система?					
Имате ли миастения гравис?					
Имали ли сте гърчове и с какво сте се лекували?.....					
10. Боледувате ли от психични заболявания?					
11. Имате ли заболявания на дихателната система?					
Повишена температура през последните две седмици					
Хрема, болки в гърлото, кашлица					
Имате ли задух?					
Имате ли хроничен фарингит или ларингит, промяна в гласа					
Имате ли бронхиална астма					
Имате ли бронхит или пневмония					
Прекарвали ли сте туберкулоза или друго белодробно заболяване?					
12. Имате ли заболявания на сърдечно - съдовата система?					
Високо артериално налягане и с какво го лекувате?.....					
Прекарвали ли сте инфаркт и кога?.....					
Имате ли ритъмни нарушения и с какво ги лекувате?.....					
Имате ли сърдечен стимулатор (пейсмеикър)?					

Допълнителен лист към ИЗ №

ДОКУМЕНТ №2

ОТБЕЛЕЖЕТЕ С "X" ОТГОВОРА	ДА	НЕ
Оплаква ли сте се от стягащи болки в сърцето?		
13. Имате ли заболяване на черния дроб?		
Пожълтявали ли сте някога?		
Прекарвали ли сте вирусен хепатит?		
Имате ли цироза?		
14. Имате ли бъбречно заболяване?		
15. Имате ли заболяване на опорно - двигателния апарат?		
16. Боледувате ли от диабет (Захарна болест)?		
17. Имате ли анемия или друго кръвно заболяване ?		
18. Боледувате ли от глаукома, имате ли проблеми със зрението?		
19. Боледува ли ли сте от инфекциозни заболявания?		
20. Боледува ли ли сте от венерическо заболяване?		
21. Боледувате ли от СПИН?		
22. Боледувате ли от язва?		
23. Кървите ли продължително при нараняване?		
24. Извършвано ли Ви е кръвопреливане, имало ли е усложнения?		
25. Имате ли подвижни (клатещи се) зъбни протези, имате ли клатещи се зъби?		
26. Имате ли рязка промяна в телесното тегло?		
27. Оплаквате ли се от склонност към гадене и повръщане?		
28. Ако сте жена, бременна ли сте (кърмите ли)?		
29. Ако сте жена, ползвате ли противозачатъчни средства?		

II. Физикален преглед:

Артериално налягане.....Пулс.....Дихателна честота.....Темп.....
 Сърце:..... Бели дробове (дишане).....
 Дихателни пътища.....
 Крайници.....
 Други.....

III. Лаборатория: Hgb.....Htc.....Кр. Захар.....
 Кр.урей..... Креатинин.....Общ белтък.....
 Електролити: Na.....K.....Ca.....Cl.....
 ЕКГ.....
 Ro - графии.....
 Други.....

Анестезиологичен риск - ASA клас: (в точки)

ASA I: (0-1) - пациенти в добро здраве. Включва най – лекия контингент болни, без доказани органични съпътстващи заболявания.

ASA II: (2-3) - пациент със системно заболяване в лека до средна форма. Органични заболявания, невлияещи върху основните функции.

ASA III: (4-7) - пациенти със системно заболяване в тежка форма, ограничаващо неговата активност, но без да го инвалидизира. Клинично значими заболявания.

ASA IV: (8-15) - пациенти със системно заболяване в тежка форма, водещо до инвалидност и/или заплашващо живота му - категория с животозастрашаващи придружаващи страдания.

ASA V: (>16) - "Морибунден пациент" при който очакваната продължителност на живота е до 24 часа с или без операция.

"E" - Ако се налага оперативна интервенция по спешност, към съответния клас се прибавя "E" (Emergency).

Приложение 6:

Фишове за микробиологично изследване на киселинно-устойчиви бактерии и друга небактериална флора

СПЕЦИАЛИЗИРАНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ НА
БЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ "СВЕТА СОФИЯ"

НАПРАВЛЕНИЕ ЗА ЛАБОРАТОРНО ИЗСЛЕДВАНЕ

Имена _____
Клиника _____
Отделение _____ стая _____ легло _____
ИЗ _____ възраст _____ дд/мм/гг на раждане _____
Адрес _____
Диагноза _____
Вид на материала _____
Лабораторен номер № _____
Микроскопски анализ: Оцветяване по Zeihl-Neelsen _____ в 100 зрителни полета КУБ

Резултат от посевка:
- Lowenstein-jensen (твърда хранителна среда) _____
- MGIT (течна хранителна среда) _____

Антибиограма № _____

АНТИБИОТИЦИ	РЕЗИСТЕННОСТ
STREPTOMYCIN	
ISONIAZID	
RIFAMPICIN	
ETAMBUTOL	

Легенда: S-чувствителен R-резистентен

Дата: _____ Изследвал: _____

**Специализирана болница за активно лечение на белодробни болести
"Света София"**

София - 1432, бул. "Академик Иван Гешов" № 19, тел.: 80 54 210, факс: 80 54 344

РЕЗУЛТАТИ ОТ МИКРОБИОЛОГИЧНИ ИЗЛЕДВАНИЯ

Лабораторен № _____
 Име на болния _____ години _____
 Клиника, отделени _____ стая _____ легло _____
 Материал: хрячка, урина, плеврален пунктат, БАЛ, секрет от рана _____
 Диагноза _____ Лекува се със _____
 За кой път се изследва _____
 За неспецифична флора, антибиограма, препарат по Грам, кандида _____
 _____ дата _____ 20 ____ г.
 Макроскопски вид на материала: гной, кръв, слюз,слонка _____
 Микроорганизми: I _____
 II _____
 III _____

Антибиотик	I	II	Антибиотик	I	II
Amikacin			Clindamycin		
Amoxicillin/Clavulanic ac.			Erythromycin		
Ampicillin			Gentamicin		
Ampicillin/Sulbactam			Imipenem		
Azythromycin			Levofloxacin		
Cefamandol			Meropenem		
Cefazolin			Moxifloxacin		
Cefepim			Nalidixic acid		
Cefoperazon			Penicillin		
Cefoperazon/Sulbactam			Piperacillin		
Cefotaxim			Piperacillin/Tazobactam		
Cefoxitin			Rifampin		
Ceftazidim			Tetracyclin		
Ceftriaxon			Trimethoprim/Sulfamethoxazol		
Cefuroxim			Vancomycin		
Cephalotin			_____		
Chloramphenicol			_____		
Ciprofloxacin			_____		
Clarithromycin			_____		

Началник-лаборатория: _____ Изследвал: _____ дата _____ 20 ____ г.

Приложение 7:

Фиш за патоморфологично изследване

МЗ _____

2-126
Учетна форма № 218
Одобрена от МЗ - зап. №6196/22.11.1967 г.

здравно заведение

ДО
ПАТОЛОГО-АНАТОМИЧНИЯ
ИНСТИТУТ при

ИСКАНЕ ЗА ПАТОЛОГО-ХИСТОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

Моля, да се направи хистологично изследване, биопсичен, операционен некроскопичен материал
/да се подчертае/, взет от _____
/наименование на мястото, органа, тъканите и броя на изчетата/

на _____
/име, презиме, фамилия/

пол _____ месторождение _____

местожителство _____ къде работи _____

Материалът е взет от: изрязване, кюртаж, пункция, термокаутеризация
/да се напише/

на дата: _____ 20 ____ г. и е фиксиран в _____

Кратка анамнеза: История на заболяването _____

Лабораторни изследвания /кръвни картина и др./ _____

Хирургическа интервенция _____

Оперативна находка _____

Приложено лечение _____

Правено ли е по-рано биопсично изследване: къде, №, дата, резултат

КЛИНИЧНА ДИАГНОЗА

Основно заболяване _____

Усложнения на основното заболяване _____

Придружаващи заболявания _____

Дата на изпращане на материала: _____ 20 ____ г. Лекар: _____

/връща се на здравното заведение, което е изпратило материала/

ПАТАЛОГО-АНАТОМИЧЕН ИНСТИТУТ

/наименование на сгр. заведение/

при _____

ДО _____

/наименование на сгр. заведение/

гр. _____

гр./с/ _____

**РЕЗУЛТАТ
ОТ ПАТАЛОГО-ХИСТОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ**

№ _____

Хистологичните изследвания са получени на _____ 20 ____ г.

Материал, взет от _____

/наименование на мястото, органа, тъканите и броя на клетките/

на _____

/име, презиме, фамилия/

История на заболяване № _____ аутопсичен протокол _____

С ваша диагноза: _____

показва: _____

Дата на изпращане резултат:

_____ 20 ____ г.

Директор:

/Зав. Паталого-анатом. отделение/: _____

10. Библиография

1. Петков Р. "Торакална ехография", Глава 12 в „Белодробни болести” – 2016г., издание на "In Spiro" под редакцията на Коста В. Костов; стр. 269-75.
2. <http://www.ultrasound-schools.info/history/>; History of Ultrasound, downloaded on 31.05.2016.
3. Mathis G, Sparchez Z, Volpicelli G. EFSUMB – European Course Book: Chest Sonography. Editor: Christoph F. Dietrich – 2010: 2-5; 10-25; 36.
4. F Piscaglia, C Nolsøe, CF Dietrich et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): Update 2011 on non-hepatic applications, *Ultraschall in Med* 2012; 33:45.
5. Chira R, Chira A, Saplacan RM et al. Pleural ultrasonography. Pictorial essay. *Med Ultrason* 2014, Vol. 16, no. 4:364-71.
6. British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; Vol 65, Suppl 2.
7. Костов К, Калев Д. Плеврата – текстове за научна и клинична практика при плеврални болести. София 2006г.; стр. 17; 21-23; 80; 159-68.
8. Fenton KN, Richardson D. Diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Am J Surg* 1995; 170:69-74.
9. Prakash UBS, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:158-164.
10. Заболяемост от рак в България, 2016 и 2017г., Том XXVI 2020, стр. 29, 36-37; Издание на Университетска специализирана болница за активно лечение по онкология, Български национален раков регистър; downloaded on 20.07.2021 from: <https://www.sbaloncology.bg/index.php/bg/структура/национален-раков-регистър.html>
11. Delgermaa V, Takahashi K, Park E, et al.: Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organisation between 1994 and 2008. *Bull World Health Organ* 2011; 89:716-24.
12. Woltowitz H, Hillerdal G, Galvarezos A, et al. Risiko und Einflussfaktoren des diffusen malignen Mesothelioms (DMM) Forschungsberichtsreihe FB 698 Bundesanstalt für Arbeitsschutz 1993.
13. Selikoff I, Churg J, Hammond E. Relation between exposure to asbestos and mesothelioma. *N Engl J Med* 1965; 272:560-5.
14. Craighead J. Epidemiology of mesothelioma and historical background. *Rec Res Cancer Res* 2011; 189:13-25.
15. Chirieac LR, Barletta JA, Yeap BY, et al. Clinicopathologic characteristics of malignant mesotheliomas arising in patients with a history of radiation for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31(36):4544-4549.
16. Gibb H, Fulcher K, Nagarajan S, et al. Analyses of radiation and mesothelioma in the US Transuranium and Uranium Registries. *Am J Public Health* 2014; 103(4):710-716.
17. БЪЛГАРСКИ НАЦИОНАЛЕН РАКОВ РЕГИСТЪР, Заболеваемост от рак в България, 2006, Volume XVII, 2008, Редактори: Валерианова З., Вуков М., Димитрова Н. Издателство „АВИС-24“ ООД.
18. Yang PC, Luh KT, Chang DB, et al. Value of sonography to determine the nature of pleural effusion: Analysis of 320 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159:29-33.
19. Campbell N, Kindler H: Update on malignant pleural mesothelioma. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32:102-10.
20. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. I. Diagnosis. *Cancer* 1993; 72:389-404.
21. Ruffie P, Feld R, Minkin S, et al. Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec: a retrospective study of 332 patients. *J Clin Oncol* 1989; 7:1157-1168.

22. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2010; 35:479-95.
23. Петков Р. Ехографски контролирана трансторакална режеща иглена биопсия при торакални формации. Дисертация. Медицински университет, гр. София, 2011г.
24. Reuss J. Sonography of the pleura. *Ultraschall Med* 2010; 31(1): 8-22,23-5
25. Gill R. Imaging of mesothelioma. *Rec Res Cancer Res* 2011; 189:27-55.
26. Goodman TR, Traill ZC, Phillips AJ, et al.: Ultrasound detection of pneumothorax. *Clin Radiol* 1999, 54:736-739.
27. Kuhlman JE, Singha NK: Complex disease of the pleural space: radiographic and CT evaluation. *RadioGraphics* 1997; 17:63-79.
28. Stern EJ, Sun H, Haramati LB. Peripheral bronchopelural fistulas: CT imaging features. *Am J Roentgenol* 1996; 167:117-120
29. Bueno CE, Clememte MG, Castro BC, et al. Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. *Arch Intern Med* 1990; 150:1190-4.
30. Poe RH, Israel RH, Utell MJ, et al. Sensitivity, specificity, and predictive values of closed pleural biopsy. *Arch Intern Med* 1984; 144:325-328.
31. Salyer WR, Eggleston JC, Erozan YS. Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura. *Chest* 1975; 67:536-539.
32. Von Hoff DD, Li Volsi V. Diagnostic reliability of needle biopsy of the parietal pleura: a review of 272 biopsies. *Am J Clin Pathol* 1975; 64:200-203.
33. Achatzy R, Beba W, Ritschler R, et al. The diagnosis, therapy and prognosis of diffuse malignant mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1989; 3:445-447.
34. Hopper C, Lee Y, Maskell N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults. British Thoracic Society pleural disease guideline. *Thorax* 2010; 65:4-17.
35. Husain A, Colby T, Ordonez N, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136:1-21.
36. Adams RF, Gleeson FV. Percutaneous Image-guided Cutting–Needle Biopsy of the Pleura in the Presence of a Suspected Malignant Effusion. *Radiology* 2001; 2019:510-514.
37. Chang DB, Yang PC, Luh KT et al. Ultrasound-guided pleural biopsy with Tru-Cut needle. *Chest* 1991; 100:1328-1333.
38. Christopher DJ, Peter JV, Cherian AM. Blind pleural biopsy using a Tru-cut needle in moderate to large pleural effusion: an experience. *Singapore Med J* 1998; 39:196-199.
39. McLeod DT, Ternouth I, Nkanza N. Comparison of the Tru-cut biopsy with the Abrams punch for pleural biopsy. *Thorax* 1989; 44:794-796.
40. Hill PC, Spagnolo SV and Hockstein MJ. Pneumothorax with fine-needle aspiration of thoracic lesions. Is spirometry a predictor? *Chest* 1993; 104:1017-1020.
41. Scott EM, Marshall TJ, Flower CDR, et al. Diffuse pleural thickening: percutaneous CT-guided cutting needle biopsy. *Radiology* 1995; 194:867-870.
42. Harris RJ, Kavuru MS, Mehta AC, et al. The impact of thoracoscopy on the management of pleural disease. *Chest* 1995; 107:845-852.
43. Menzies R, Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Ann Intern Med* 1991; 114:271-276.
44. Attanous R, Gibbs A. The comparative accuracy of different pleural biopsy techniques in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Histopathol* 2006; 53:340-4.
45. Hasegawa S, Kondo N, Matsumoto S, et al. Practical approaches to diagnose and treatment T0 malignant pleural mesothelioma: a proposal for diagnostic total parietal pleurectomy. *Int J Clin Oncol* 2012; 17:33-9.
46. Lumb Ph, Karakitsos D. Critical Care Ultrasound, ELSEVIER Saunders 2015; 2-9; 106-14.
47. Попов Д, Глава 20 „Торакс“ в “Атлас по ултразвукова диагностика”, под редакцията на В. Чакърски, изд. „Медицина и физкултура“ – 2008г.; стр. 603-5.

48. <https://e-edu.nbu.bg/mod/resource/view.php?id=631388>; Видове звук, Power Point Presentation, downloaded on 31.05.2016.
49. Leeson P, Augustine D, Mitchell ARJ and Becher H. Echocardiography – Oxford Specialist Handbooks in Cardiology 2012:2-17; 24-5.
50. Raimondi F, Cattarossi L, Copetti R, International Perspectives: Point-of-Care Chest Ultrasound in the Neonatal Intensive Care Unit: An Italian Perspective. *NeoReviews*, January 2014, Volume 15, Issue 1.
51. Григоров Н, Николова С. Основни принципи на Доплеровото изследване. Клинична Доплер ехография. ред. Н. Григоров, София 1997. „Лидер прес“, стр. 41-72.
52. Wu RG, Young PC, Kuo SH, Luh KT: ‘Fluid color’ sign – a useful indicator for discrimination between pleural thickening and pleural effusion. *J Ultrasound Med* 1995; 14:767–9.
53. Петков Р, Ямакова Й, Петкова Е и съавт. Ехографски контролирана режещ тип биопсия при медиастинални лезии. *Диагностичен и терапевтичен ултразвук* 2012; 2-3:92-8.
54. Sartori S, Tombesi P. Emerging roles for transthoracic ultrasonography in pleuropulmonary pathology, *World J Radiol* 2010; 2:83-90.
55. Петков Р, Ямакова Й, Петкова Е и съавт. Ехографски контролирана режещ тип биопсия при плеврални лезии; *Торакална медицина, том IV* 2012г., брой 2:8-15.
56. Summerfield DT, Johnson BD. Lung Ultrasound Comet Tails — Technique and Clinical Significance, “Cardiology and Cardiovascular Medicine”, “Hot Topics in Echocardiography”, book edited by Angelo Squeri. ISBN 978-953-51-1204-4, Published: November 6, 2013.
57. Volpichelli G. Lung Sonography. *J Ultrasound Med* 2013; 32:165-170.
58. www.icmteaching.com; Intensive Care Medicine and Intensive Care Ultrasound, downloaded on 31.05.2016.
59. Reuss J. The pleura. In Mathis G. (Ed). Chest Sonography. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 2008; p.24-45.
60. Kalokairinou-Motogna M, Maratou K, Paianid I et al. Application of color Doppler ultrasound in the study of small pleural effusion. *Medical Ultrasonography* 2010, Vol. 12, no. 1:12-16.
61. Brant WE. The thorax. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW (eds). Diagnostic Ultrasound. *Mosby – Year Book, St. Louis* 1998; 575-97.
62. Cavanna et al. Ultrasound guidance reduces pneumothorax rate and improves safety of thoracentesis in malignant pleural effusion: report on 445 consecutive patients with advanced cancer. *World Journal of Surgical Oncology* 2014; 12:139.
63. Hauser FH, Yarbrow JW. Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. *Semin Oncol* 1985; 12:54-75.
64. Mezger J, Permanetter W, Gerbes AL et al. Tumour – associated antigens in diagnosis of serous effusions. *J Clin Pathol* 1988; 41:633-43.
65. Johnston WW. The malignant pleural effusion: a review of cytopathological diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985; 56:905-9.
66. Hsu C. Cytologic detection of malignancy in pleural effusion. A review of 5255 samples from 3811 patients. *Diagnostic Cytopathol* 1987; 38:8-12.
67. Sahn SA. Malignant pleural effusions. Chapter 11 in Pleural Diseases, European Respiratory Monograph 2002; 177-88.
68. Shankar S, Gulati M, Kang M et al. Image-guided percutaneous drainage of thoracic empyema: can sonography predict the outcome? *Eur Radiol* 2000; 10:495-9.
69. Parulekar W, Di Primio G, Matzinger F et al. Use of small bore tubes for treatment of malignant pleural effusions. *Chest* 2001; 120:19-25.

70. Loddenkemper R, Grosser H, Gamblar A et al.: Prospective evaluation of biopsy methods in the diagnosis of malignant pleural effusions: inpatient comparison between pleural fluid cytology, fine needle biopsy, and thoracoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: Suppl. 4, 114A.
71. Jonasson JG, Ducatman BS, Wang HH. The cell block for body cavity fluids: do the results justify the cost? *Modern Path* 1990; 3:667-70.
72. Escudero PC, Garcia CM, Cuesta CB et al. Cytological and bacteriologic analysis of fluid in pleural biopsy specimens with Cope's needle. *Arch Intern Med* 1990; 150:1190-4.
73. Canto A, Ravis J, Saumench J et al. Points to consider when choosing a biopsy method in cases of pleurisy of unknown origin. *Chest* 1983; 84:176-9.
74. Loddenkemper R. Thoracoscopy – State-of-the-Art. *Eur Respir J* 1998; 11:213-21.
75. Schaeberle W. Thorax. In: Interventionelle Sonographie. Springer Verlag Berlin-Heidelberg 2000; 189-231.
76. Klein JS, Schultz S, Heffner JE. Interventional radiology of the chest: image guided percutaneous drainage of pleural effusions, lung abscess and pneumothorax. *Am J Roentgenol* 1995; 164:581-8.
77. Diacon AH, Theron J, Schubert P et al. Ultrasound-assisted transthoracic biopsy: fine-needle aspiration or cutting-needle biopsy? *Eur Respir J* 2007; 29:357-62.
78. Gong Y, Sneige N, Guo M et al. Transthoracic fine-needle aspiration vs concurrent core needle biopsy in diagnosis of intrathoracic lesions: a retrospective comparison of diagnostic accuracy. *Am J Clin Pathol* 2006; 125:438-44.
79. Петров Д, Дяков Н, Петков Р и съавт. Трансторакална аспирационна пункционна биопсия под ехографски контрол. *Пневмол и фтизиатр, XXIX*, 1994, N1:31-3.
80. Psallidas I, Kalomenidis I, Porcel JM et al. Malignant pleural effusion: from bench to bedside; Number 1 in the Series "Pleural Diseases". *Eur Respir Rev* 2016; 25:189-98.
81. Kastelik JA. Management of malignant pleural effusion. *Lung* 2013; 191:165-75.
82. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P et al. Management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 2001; 18:402-19.
83. Gompelmann D, Eberhardt R, Herht FJ. Advanced malignant lung disease: what the specialist can offer. *Respiration* 2011; 82:111-23.
84. Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. Thoracic Ultrasound in the diagnosis of Malignant Pleural Effusion, *Thorax* 2009; 64(2):139-43; downloaded on 04.09.2017 from <http://thorax.bmj.com/> - published by group.bmj.com on 13.10.2008.
85. Leung AN, Muller NL, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease; *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154(3):487-92.
86. Bughalo A, Ferreira D, Dias SS et al. The Diagnostic Value of Transthoracic Ultrasonographic Features in Predicting Malignancy in Undiagnosed Pleural Effusions: A Prospective Observational Study. *Respiration* 2014; 87:270-8.
87. Koegelenberg CF, Calligaro G. Transthoracic Ultrasound for the Categorization of Pleural Effusions as Malignant: An Adjunct, but not the Answer? *Respiration* 2014; 87:265-6.
88. Koegelenberg CF, Diacon AH: Pleural controversy: closed needle pleural biopsy or thoracoscopy – which first? *Respirology* 2011; 16:738-46.
89. Collins TR, Sahn SA. Thoracocentesis: clinical value, complications, technical problems and patient experience. *Chest* 1987; 91:817-22.
90. Light RW. Pleural Effusion, *N Engl J Med*. 2002; 346:1971-7.

91. Wroblewski F, Wroblewski R. The clinical significance of lactate dehydrogenase activity of serous effusions. *Ann Intern Med* 1958; 48:813-22.
92. Kirkeby K, Prydz H. Lactic dehydrogenase activity in pleural and peritoneal effusions. *Scand J Clin Lab Invest* 1959; 11:185-9.
93. Erickson RJ. Lactate dehydrogenase activity of effusion fluids as an aid to differential diagnosis. *JAMA* 1961; 176:794-6.
94. Chandrasekhar AJ, Palatao A, Dubin A et al. Pleural fluid lactic acid dehydrogenase activity and protein content. *Arch Intern Med* 1969; 123:48-50.
95. Vassallo R, Taneja V. Lung disease in rheumatoid arthritis. Challenges and opportunities, Mini-review. *Shortness of Breath* 2013; 2(1):2-9.
96. Shaw M, Collins BF, Ho LA et al. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev* 2015; 24:1-16.
97. Стоилов Р, Стоилов Н, Иванова М и съавт.: Ревматоиден артрит. Автоимунни болести в клиничната практика, под редакцията на И. Алтънкова и Д. Балтаджиева, Университетско издателство „Св. Климент Охридски“, София 2015; 45-7.
98. Cohen M, Sahn SA. Resolution of pleural effusions. *Chest* 2001; 119:1547-62.
99. Yokosuka T, Suda A, Sugisaki M et al. Rheumatoid pleural effusion presenting as pseudochylothorax in a patient without previous diagnosis of rheumatoid arthritis. *Respiratory Medicine Case Reports* 10 (2013); 37-9.
100. Walker WC, Wright V. Rheumatoid pleuritis. *Ann Rheum Dis* 1967; 26:467-74.
101. Juric AG, Davidsen D, Graudal H. Prevalence of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis and it's relationship to some characteristics of the patients. A radiological and clinical study. *Scand J Rheumatol.* 1982; 11:217-24.
102. Ferreira L, Alvares-Dobano JM, Valdes L. Systemic Diseases and the Pleura, *Arch Bronconeumol.* 2011; 47(7):361-70.
103. Fischer A, Solomon JJ, du Bois RM, et al. Lung disease with anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Respir Med* 2012; 106:1040–7.
104. Gizinski AM, Mascolo M, Loucks JL, et al. Rheumatoid arthritis (RA)-specific autoantibodies in patients with interstitial lung disease and absence of clinically apparent articular RA. *Clin Rheumatol* 2009; 28:611–3.
105. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:845–51.
106. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50:380–6.
107. Levine H, Szanto M, Griebler HG et al. Rheumatoid factor in nonrheumatoid pleural effusions. *Ann Intern Med* 1968; 69:487-92.
108. Pettersson T, Klockars M, Hellström P-E. Chemical and immunological features of pleural effusions: comparison between rheumatoid arthritis and other diseases. *Thorax* 1982; 37:354-61.
109. Halla Jt, Schrohenloher RE, Koopman WJ. Local immune responses in certain extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1992; 51:698-701.
110. Salomaa ER, Viander M, Saaresranta T et al. Complement components and their activation products in pleural fluid. *Chest* 1998; 114:723-30.

111. Ocana I, Ribera E, Martinez-Vasques JM et al. Adenosine deaminase activity in rheumatoid pleural effusion; *Ann Rheum Dis*. 1988; 47:394-7.
112. Antonyan AA, Sharoyan SG, Haroyan AA et al. Adenosine deaminase isoforms in synovial fluid at rheumatoid arthritis. *Chemistry and Biology* 2014; No 2:54-7.
113. Fisher D, Van Der Weyden MB, Snyderman R et al. A role for adenosine deaminase in human monocyte maturation. *J Clin Invest* 1976; 58:399-407.
114. Ocana I, Martinez-Vasques JM, Segura RM et al. Adenosine deaminase in pleural fluids. Test for diagnosis of tuberculous pleural effusions. *Chest* 1983; 84:51-3.
115. Ocana I, Martinez-Vasques JM, Ribera E et al. Adenosine deaminase activity in the diagnosis of lymphocytic pleural effusions of tuberculous, neoplastic and lymphomatous origin. *Tubercle* 1986; 67:141-5.
116. Martinez-Vasques JM, Ribera E, Ocana I et al. Adenosine deaminase activity in tuberculous pericarditis. *Thorax* 1986; 41:888-9.
117. Sharoyan S, Antonyan A, Mardanyan S et al.: Influence of Dipeptidyl Peptidase IV on Enzymatic Properties of Adenosine Deaminase. *Acta Biochimica Polonica* 2006, v.53.,539-46.
118. Gakis C. Adenosine deaminase (ADA) isoenzymes ADA1 and ADA2: diagnostic and biological role. *Eur Respir J* 1996; 9:632-3.
119. Mohammadtaheri Z, Mashauekhpou S, Mohammadi F et al. Diagnostic Value of Adenosine Deaminase Isoenzyme (ADA2) and Total ADA in Tuberculous Pleural Effusion, *Tanaffos* 2005; 4 (15); 37-42.
120. Marel M. Epidemiology of pleural effusion. Chapter 9 in *Pleural Diseases*, European Respiratory Monograph 2002;146-56.
121. Милчев М, Златанов Зл. Болести на плеврата, изд. Медицина и физкултура, София 1982; стр. 50.
122. Epstein DM, Kline LR, Albelda SM et al: Tuberculous pleural effusions; *Chest* 1987; 91:106-9.
123. Berger HW, Mejia E. Tuberculous pleurisy. *Chest* 1973; 63:88-92.
124. Loddenkemper R, Mai J, Scheffner N et al. Prospective individual comparison of blind needle biopsy and of thoracoscopy in the diagnosis and differential diagnosis of tuberculous pleurisy. *Scand J Respir Dis* 1978; 102:196-8.
125. Robinson LA, Moulton AL, Fleming WH et al. Intrapleural fibrinolytic treatment of multiloculated thoracic empyemas. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:3-14.
126. Rosso F, Michelon CT, Sperhacke RD et al. Evaluation of real-time PCR of patient pleural effusion for diagnosis of tuberculosis. *BMC Research Notes* 2011; 4:279.
127. Петков Р, Маринова Д, Ямакова Й. Мястото на трансторакалната ехография в диагностиката на периферни белодробни лезии. *сп. Inspiro*, бр. 1 (39); 17-25.
128. Görg C, Bert T, Görg K, et al. Colour Doppler ultrasound mapping of chest wall lesions. *The British Journal of Radiology* 2005; 78:303–7.
129. Görg C, Bert T. Transcutaneous colour Doppler sonography of lung consolidations: review and pictorial essay. Part 1. Pathophysiologic and colour Doppler sonographic basics of pulmonary vascularity. *Ultraschall Med* 2004; 25:221–6.
130. Gargani L. Interstitial syndrome. Chapter 6 in *Thoracic Ultrasound*, European Respiratory Monograph 2018, edited by Christian B. Laursen, Najib M. Rahman and Giovanni Volpicelli; 75-86.
131. Copetti R, Soldati G, Copetti P. Chest sonography: a useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome; *Cardiovasc Ultrasound* 2008; 6:16.

132. Yang PC. Ultrasound-guided transthoracic biopsy of the chest. *Radiol Clin North Am* 2000; 38:323-43.
133. Sugama Y, Tamaki S, Kitamura S et al. Ultrasonographic evaluation of pleura and chest wall invasion. *Chest* 1988; 93:275-9.
134. Bandi V, Lunn W, Ernst A et al. Ultrasound vs CT in detecting chest wall invasion by tumor: a prospective study. *Chest* 2008; 133:881-6.
135. Yang PC. Ultrasound-guided transthoracic biopsy of peripheral lung, pleural, and chest wall lesions. *J Thorac Imaging* 1997; 12:272-84.
136. Yang PC. Ultrasound-guided transthoracic biopsy of the chest. *Radiol Clin of North Am* 2000; Volume 38, Issue 2; 323-43.
137. Mathis G, Beckh S, Görg C. Lung Consolidations. In: Mathis G (Ed) *Chest Sonography*. 3rd Edition Springer Berlin Heidelberg 2011; 55-114.
138. Петков Р, Ямакова Й, Михалова Т. Ултразвуково изследване на гръдна стена и медиастиnum. *сп. Inspiro*, бр. 1 (39); 34-41.
139. Горанов Е, Петров Д, Петков Р и съавт.: Рядък случай на екстраплеврален хематом. *Хирургия* 1999; 6:48-50.
140. Petkov R, Nossikoff A, Alexandrova K et al. A case of sternal involvement in an early relapse of Hodgkin disease verified with ultrasound guided core needle biopsy. *European Journal of Radiology* 2006 Nov; 60 (2):75-8.
141. Gritzmann N, Hollerweger A, Macheiner P et al. Sonography of soft tissue masses of the neck. *J Clin Ultrasound* 2002; 30:356–73.
142. Ahuja A and Ying M. Sonographic evaluation of cervical lymphadenopathy: Is power Doppler sonography routinely indicated? *Ultrasound in Med. & Biol.* 2003; Vol. 29, 3, 353–9.
143. Alam F, Naito K, Horiguchi J et al. Accuracy of sonographic elastography in the differential diagnosis of enlarged cervical lymph nodes: Comparison with conventional B-mode sonography. *Am J Roentgenol* 2008;191:604–10.
144. Quaia E. Assessment of tissue perfusion by contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol* 2011; 21:604-15.
145. Albrecht T, Blomley M, Bolondi L et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. January 2004. *Ultraschall in Med* 2004; 25:249-56.
146. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) – update 2008. *Ultraschall in Med* 2008; 29:28-44.
147. Петков Р, Ямакова Й, Петкова Е и съавт. Трансторакално контраст-усилено ултразвуково изследване на пулмонални лезии. *Диагностичен и терапевтичен ултразвук*, бр.1, 2012:36-43.
148. Sartori S, Postorivo S, Di Vece F et al. Contrast-enhanced ultrasonography in peripheral lung consolidations: What's its actual role? *World J Radiol* 2013; 5(10):372-80.
149. <https://quizlet.com/432714645/pulmonary-circulation-diagram/>
150. Görg C, Bert T and Görg K. Contrast-Enhanced Sonography for Differential Diagnosis of Pleurisy and Focal Pleural Lesions of Unknown Cause. *Chest Journal*, Dec. 2005, Vol. 128; 6:3894-9.
151. Görg C, Bert T and Kring R. Contrast-Enhanced Sonography of the Lung for Differential Diagnosis of Atelectasis. *J Ultrasound Med* 2006; 25:35-9.
152. Görg C, Kring R and Bert T. Transcutaneous Contrast-Enhanced Sonography of Peripheral Lung Lesions. *American Journal of radiology* 2006; Vol. 187:420-9.

153. Görg C. Transcutaneous contrast-enhanced sonography of pleural-based pulmonary lesions. *American journal of radiology*, Nov. 2007, Vol. 64; 2:213-21.
154. Sartori S, Nielsen I, Trevisani L et al. Contrast-Enhanced Sonography as Guidance for Transthoracic Biopsy of a Peripheral Lung Lesion With Large Necrotic Areas. *J Ultrasound Med* 2004; 23:133-6.
155. Di Vece F, Tombesi P, Ermili F, Sartori S. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and CEUS-guided biopsy in the diagnosis of lung abscess in patient with achalasia: Case report. *Interventional Medicine & Applied Science* 2013, Vol. 5 (1):31-3.
156. Trevisani L, Sartori S, Putinati S, Abbasciano V. Needle aspiration biopsy and ultrasonic guidance (letter). *Chest* 1994; 106:650.
157. Sagar P, Gulati M, Gupta SK et al. Ultrasound-guided transthoracic co-axial biopsy of thoracic mass lesions. *Acta Radiol* 2000; 41:529-32.

Официална защита на дисертационния труд: 09.03.2022г. от 13:30ч. в аула „Проф. д-р Александър Чирков“ на УМБАЛ „Света Екатерина“ ЕАД, гр. София, бул. „Пенчо Славейков“ №52А, пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Димитър Темелков Костадинов, дм, рецензент,
2. Проф. д-р Благой Иванов Маринов, дм, рецензент,
3. Доц. д-р Евгени Витков Меков, дм,
4. Доц. д-р Димо Митев Димов, дм,
5. Доц. д-р Динко Генчев Вълев, дм.

Кореспонденция: ас. д-р Теодора Здравкова Михалова,
МБАЛББ „Света София“ ЕАД, гр. София, бул. „Акад. Иван Гешов“ №19
GSM: + 359 886161841; e-mail: teodora_mihalova@yahoo.com

**Настоящият дисертационен труд се посвещава на всички, които
ме подкрепиха в трудните моменти!**