



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

АВТОРЕФЕРАТ

НА 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.

Настоящият дисертационен труд съдържа 214 страници и е онагледен с помощта на 42 таблици и 88 фигури, от които в автореферата са представени съответно 33 таблици и 61 фигури. Библиографията обхваща 157 литературни източника, от които 17 на кирилица и 140 на латиница.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 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,
2. Проф. д-р Благой Иванов Маринов, дм,
3. Доц. д-р Евгени Витков Меков, дм,
4. Доц. д-р Димо Митев Димов, дм,
5. Доц. д-р Динко Генчев Вълев, дм.

Материалите по защитата на дисертационния труд са на разположение в КББ, МБАЛББ „Св. София“ ЕАД, бул. „Акад. Иван Гешов“ №19, както и на интернет страницата на МУ-София: <http://career.mu-sofia.bg/>.

Посвещава се на всички, които ме подкрепиха в трудните моменти!

Съдържание

1. Въведение _____	стр. 5
2. Цели и задачи _____	стр. 6
3. Материали и методи _____	стр. 7
4. Резултати _____	стр. 14
4.1. <i>Причини, довели до инвазивните изследвания</i> _____	стр. 16
4.2. <i>Ехография на торакс</i> _____	стр. 25
4.3. <i>Интервенционалните манипулации</i> _____	стр. 51
4.3.1. <i>Ехографски – контролирана трансторакална режещ тип иглена биопсия</i> _____	стр. 51
4.3.2. <i>Торакоцентеза</i> _____	стр. 84
4.3.3. <i>Фибробронхоскопии</i> _____	стр. 102
4.3.4. <i>Хирургични интервенции и други мероприятия за диагностично уточняване</i> _____	стр. 104
4.4. <i>Усложнения от ехографски – контролираните интервенционални манипулации</i> _____	стр. 106
5. Обсъждане _____	стр. 108
6. Заключение _____	стр. 126
6.1. <i>Изводи</i> _____	стр. 126
6.2. <i>Препоръки</i> _____	стр. 131
7. Приноси _____	стр. 133
7.1. <i>Списък на научните публикации, свързани с дисертационния труд</i> _____	стр. 134
7.2. <i>Списък на научните съобщения, свързани с дисертационния труд</i> _____	стр. 135

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 торакас 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. За пръв път неврологът Karl Dussik прилага УЗ с медицински цели – през 1942г. за диагностика на мозъчни тумори при хора. 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. 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. С напредването на технологиите и развитието на медицинската практика тези схващания са на път да се променят изцяло. УЗИ на торакас 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 повторяемост; подпомага извършването на различни минимално - инвазивни манипулации при нисък клиничен риск от усложнения. 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. 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 mortalitet 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.

3. 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 париеална 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 трипътна 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 кървене ($> 5min$) 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.

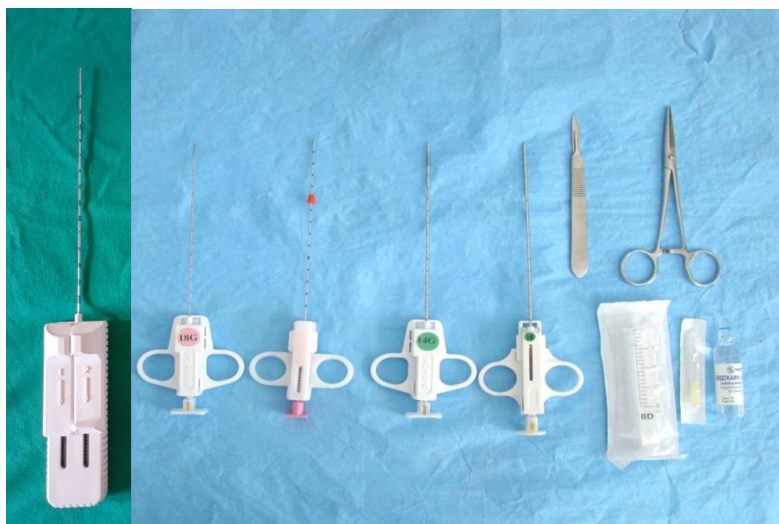
Използвани бяха ехографски апарати PHILIPS EnVisor HD 11 XE (**фиг. 1А**), оборудван със секторен (2.0 - 3.5MHz), конвексен (3.0 - 5.0MHz) и линеарен (5.0 - 12.0MHz) трансдюсери, Color, Angio и pulse wave Doppler опции, и ехографски апарат PHILIPS Affiniti 70G (**фиг. 1Б**), снабден със специален софтуер 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. 2**). 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 1 А и Б. Апаратите, използвани в проучването.



Фигура 2. Биопсични игли за осъществяване на ЕК трансторакална режещ тип иглена биопсия.

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 ажитиран 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 ажитиране с оглед изпитване на качествата му като контрастен агент и установяване на евентуалната му полза при контрастиране на пулмонални и плеврални лезии (**табл. 1**). 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 1. Технология на ажитиране на Gelofusine 4% p - p 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. p-p			
Съотношение	1:1 5mL Gel. + 5ml NaCl	2:1 10mL Gel. + 5ml NaCl	3:1 15mL Gel. + 5ml NaCl
Количество въздух	20 движения за ажитиране 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. 3А)

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 ликвидация. 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. 3Б). 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 3А. Техника на свободната ръка.



Фигура 3Б. Фабричен биопсичен водач.

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, етикетиранни. 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 малигнени заболявания на лимфната тъкан или за наличие на системно съединително - тъканно заболяване);

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 заболяването 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 експресия на 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**.

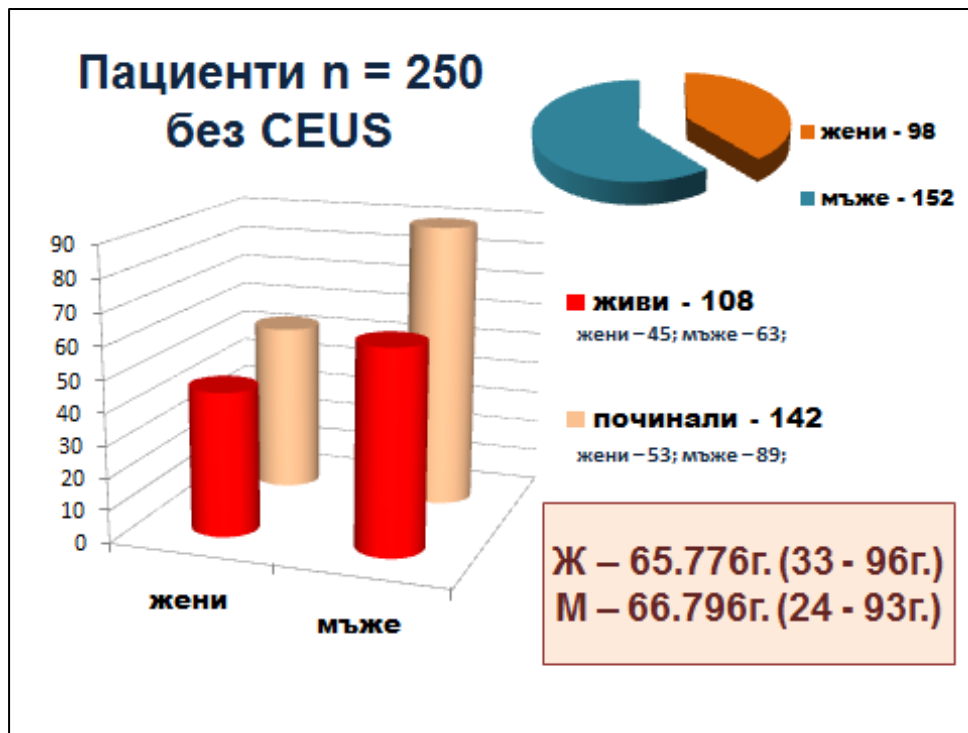
4. Резултати

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.

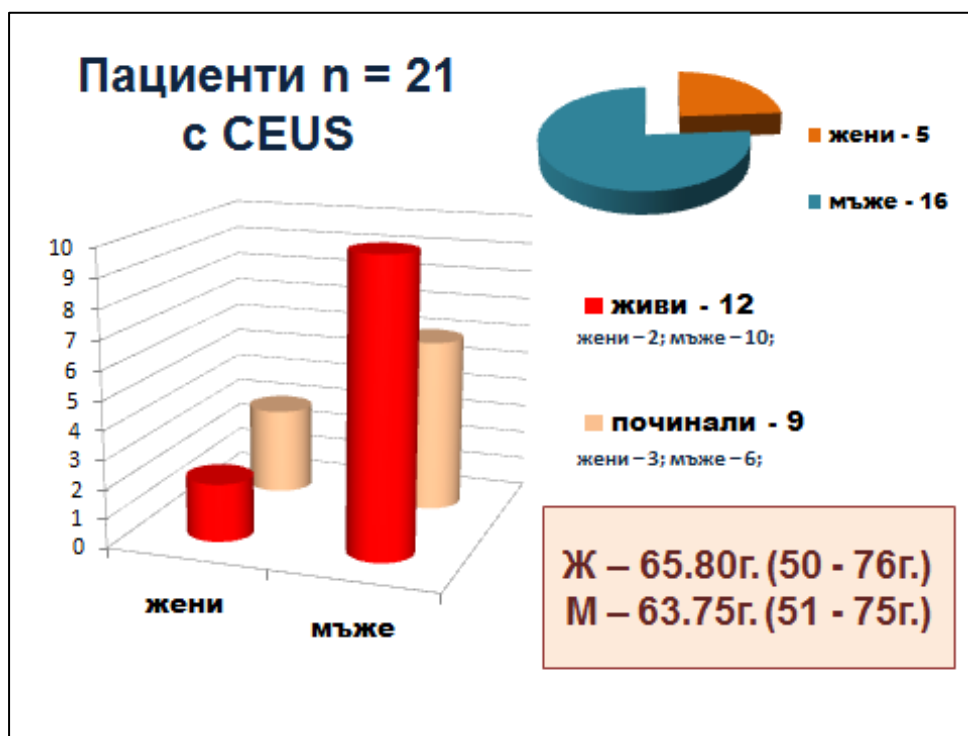
При 152 мъже и 98 жени бе проведено торакално ехографско изследване чрез 2D, Color, Angio и Power Doppler. Средна възраст в групата е 66.796г. за мъжете и 65.776г. за жените (**фиг. 4**). При последващо проследяване от тази група пациенти са починали общо 142 човека – 89 мъже и 53 жени. Проследяването 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. 5**). 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 4. Разпределение на пациентите без апликация на контрастен агент по пол и преживяемост и средна възраст на същите.



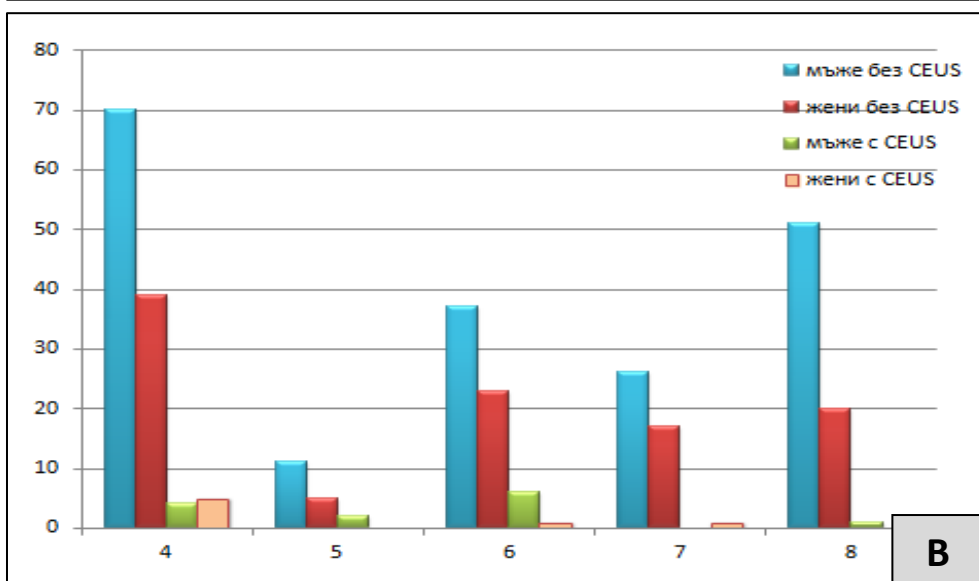
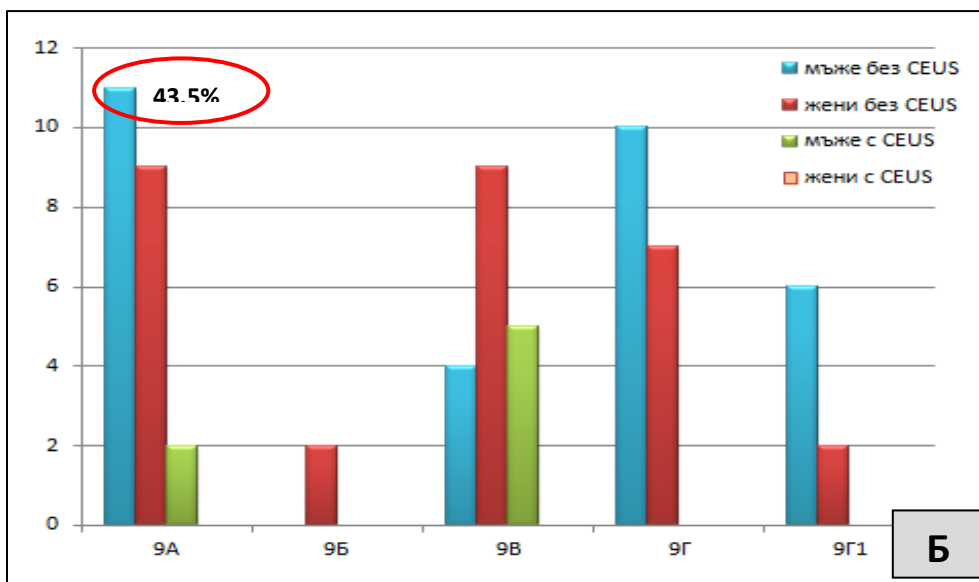
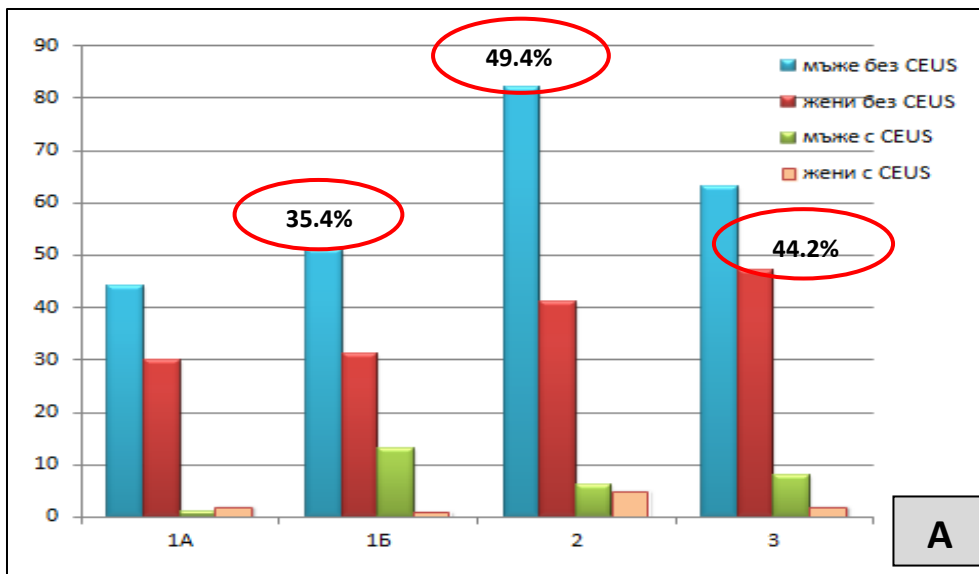
Фигура 5. Разпределение на пациентите с апликация на контрастен агент (CEUS) по пол и преживяемост и средна възраст на същите.

4.1. 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. 6А, Б и В** и на **табл. 2**.

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

Таблица 2. Основни оплаквания на пациентите при хоспитализацията (1А – 9Г1 пояснени по - горе в текста).

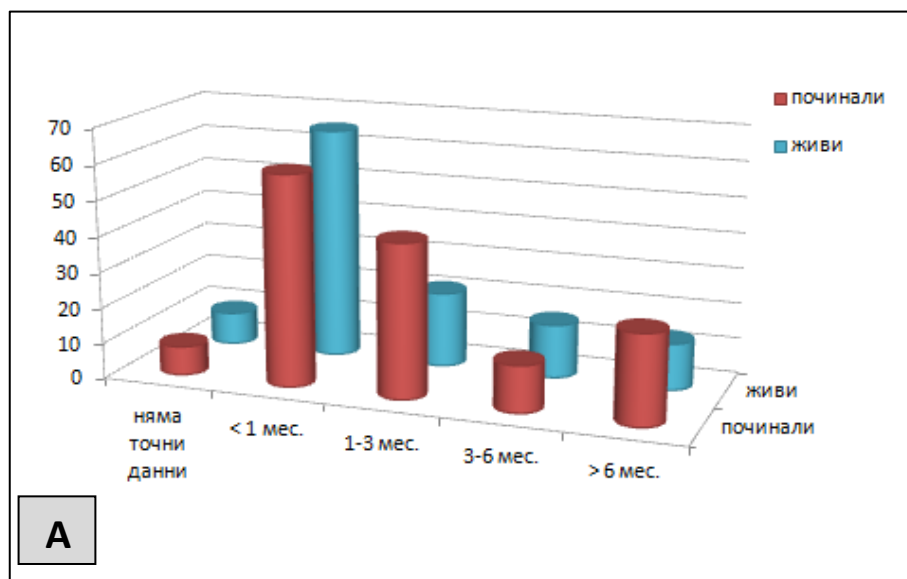
Оплаквания	Мъже без CEUS	Жени без CEUS	Мъже с CEUS	Жени с CEUS	Общ брой	% от общия брой	Мъже	Жени
1А	44	30	1	2	77	28.413	45	32
1Б	51	31	13	1	96	35.424	(16.605%) 64	(11.808%) 34
2	82	41	6	5	134	49.446	(32.472%) 88	(16.974%) 46
3	63	47	8	2	120	44.280	(26.199%) 71	(18.081%) 49
4	70	39	4	5	118	43.542	(27.306%)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

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. 3 и фиг. 7 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

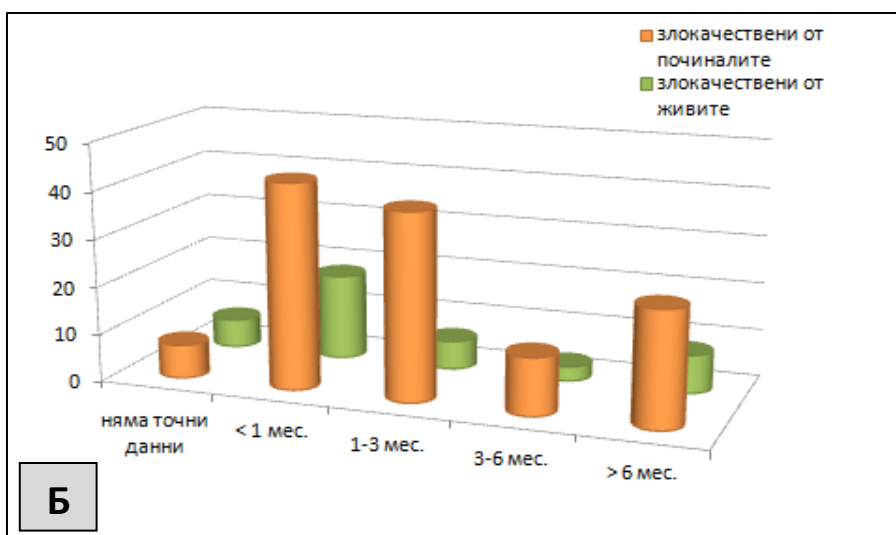
със злокачествена патология (12 от 13), но за разлика от останалите групи броят на засегнатите от малигнитет преживели болни е най - нисък – 20% (3 от 15), т.е. много повече от преживелите имат бенигнено заболяване в сравнение с другите групи.

Таблица 3. 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%)

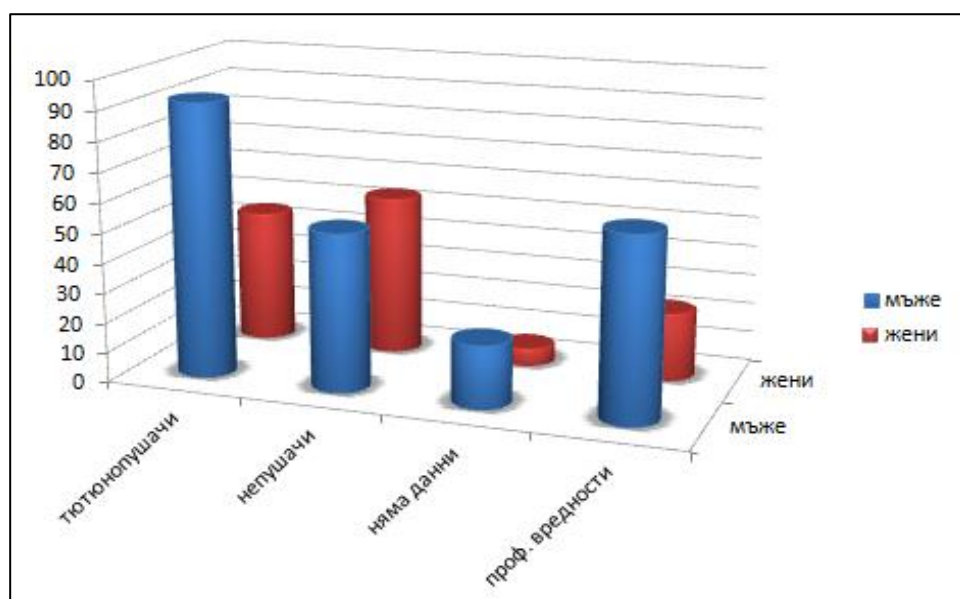


Фигура 7. А - Обща преживяемост при болните и разпределение по давност на оплакванията.



Фигура 7. 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. 8)**, 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 8. Тютюнопушене и експозиция на професионални вредности.

В анамнезата за **придружаващи заболявания (фиг. 9А 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.

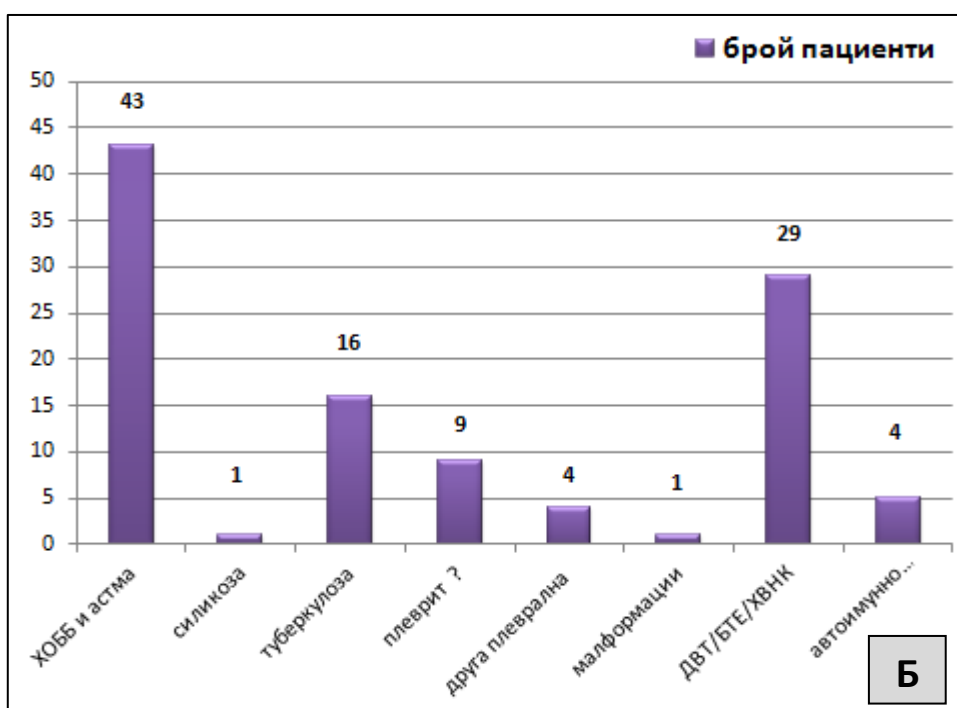
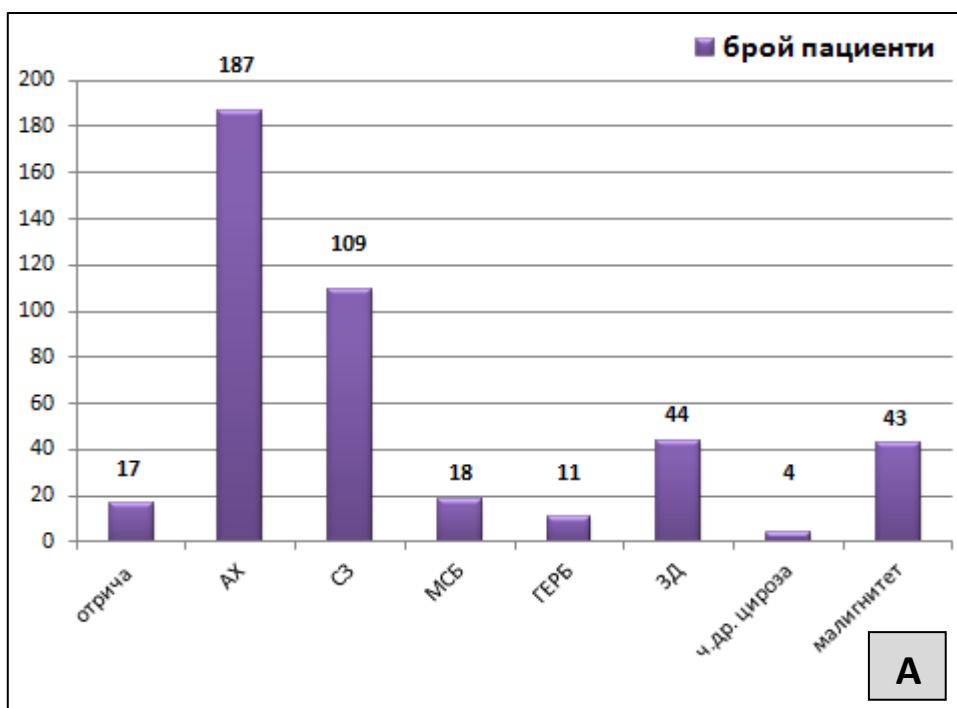
След обработка на данните от входящите лабораторни изследвания се установи, че повечето от **починалите пациенти** се характеризират със сериозни отклонения в параметрите от пълната кръвна картина (ПКК) и скоростта на утаяване на еритроцитите (СУЕ). Наблюдаваше се тенденция при тези пациенти да бъдат **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: $CV\dot{E} - 68.44 \pm SD = 26.9 \text{ mm/h}$ (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 9 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.**

10): 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 10. Окончателните диагнози на болните, участвали в проучването.

4.2. 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 стадията 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 $x \pm SD = 23.41/23.49 \pm 5.064/5.551mm$ (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. 4**). 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. 5**). Висцералната плевра не се установи да е засегната при общо **30** пациента (**11.07%**).

Като суспектни 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 – бенигнени и малигнени, като съответно се налагаше детайлно УЗ охарактеризиране на подлежащите структури.

Таблица 4. Ангажиране на париеталната плевра: #Задебеляване на плеврата > 10mm - наблюдавано при 19 болни, от които екзитирали 9; ##Нодуларни лезии – при общо 35 болни, от които екзитирали 27; ###Солидни туморни лезии - при 14 болни, от които екзитирали 11, съответно верифицирани общо 2 бенигнени процеса, 5 малигнени плеврални мезотелиома, 4 вторични злокачествени новообразувания от екстрапулмонални неоплазми и 3 от пулмонални неоплазми; ####Унищожена плеврална обвивка – установена при 61 болни, от тях 41 екзитирали, при 2 болни верифицирани бенигнени лезии – пневмония в организация и белодробна туберкулоза; #####Калцификати – основно визуализирани при специфичен процес и хроничен неспецифичен плеврит. Маркираните в червено белези, определят повишена вероятност за малигнен характер на лезията – „маркери за възможно малигнено ангажиране (ММ)“.

Ангажиране на париетална плевра	Общ брой пациенти n = 169	От тях изследвани с CEUS
Дифузно задебелена ≤ 3 mm 3-5 mm 5-10 mm > 10 mm #	63 2 23 24 14	4 0 1 3 1 – и перикард
Неравномерно задебелена > 10 mm #	39 5	4
Нодуларни лезии – ясно дефинирани, вкл. по париетална плевра и перикард ##	30 общо по париетална плевра + перикард 26 само по париетална плевра 4 по плеврата + перикарда 5 само по перикарда	4 1
Солидни туморни лезии ###	14 2 ангажиран и перикард, 1 ангажирана и диафрагма	1
Изцяло унищожена/инфилтрирана ####	61	2
Калцификати #####	7	0
Фибринови отлагания, септи, възможни нодули	52 4 по плевра и перикард	5

Таблица 5. 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 торакса	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. 6).** 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.

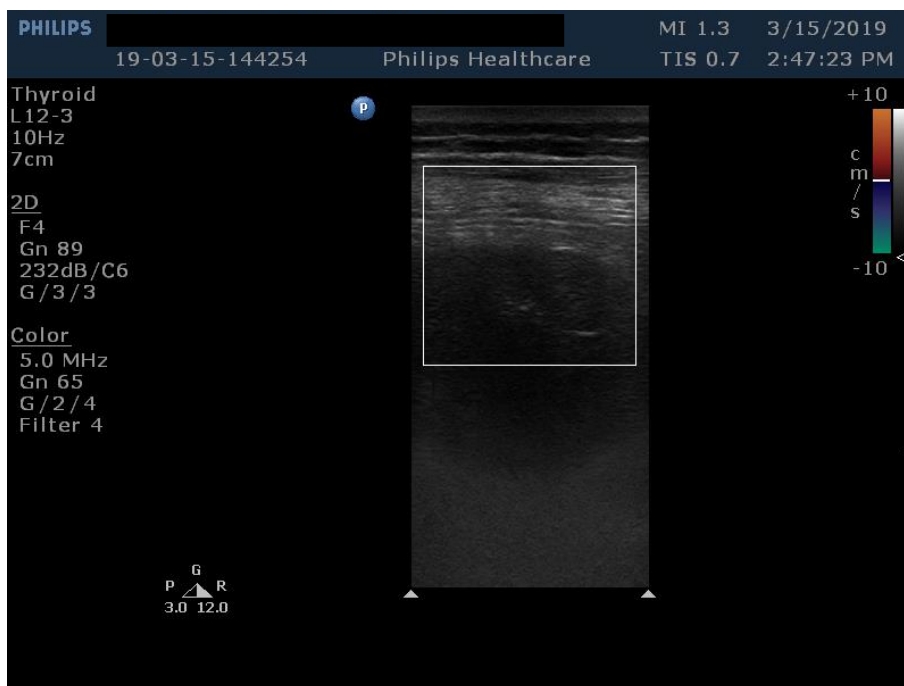
Таблица 6. Ангажиране на париеталната плевра с работна диагноза „малигнено ангажиране“ и разпределение на болните. *TP – true positive; TN – true negative; FP – false positive; FN – false negative.*

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. 11 и 12) 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. 13 и табл. 7).

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. 13,14 и 15А,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.

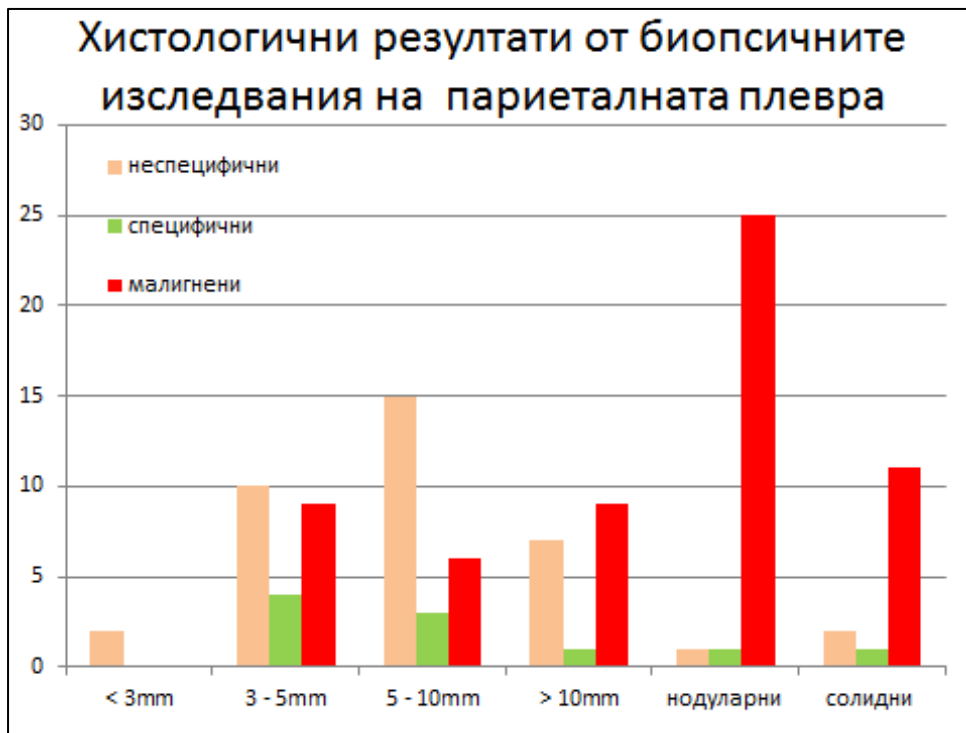
Обобщено, морталитетът, за който дискутираните по - горе маркери предразполагаха в настоящето проучване, беше респективно **47.37%** за болните, проявяващи наличие на задебелена плевра > 10mm (по - ниският морталитет може да се обясни с бенигнени патологии, които водят също до задебеляване на плеврата, 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 11. Дифузно задебелена париетална плевра – метастатично ангажирана от неоплазма със съпътстващ малигнен плеврален излив. Верифицирано чрез ЕК - ТТРБ ангажиране от карцином на гърда.



Фигура 12. ЕК - ТТРБ на фокална плеврална лезия - верификация на метастаза от ниско диференциран карцином.



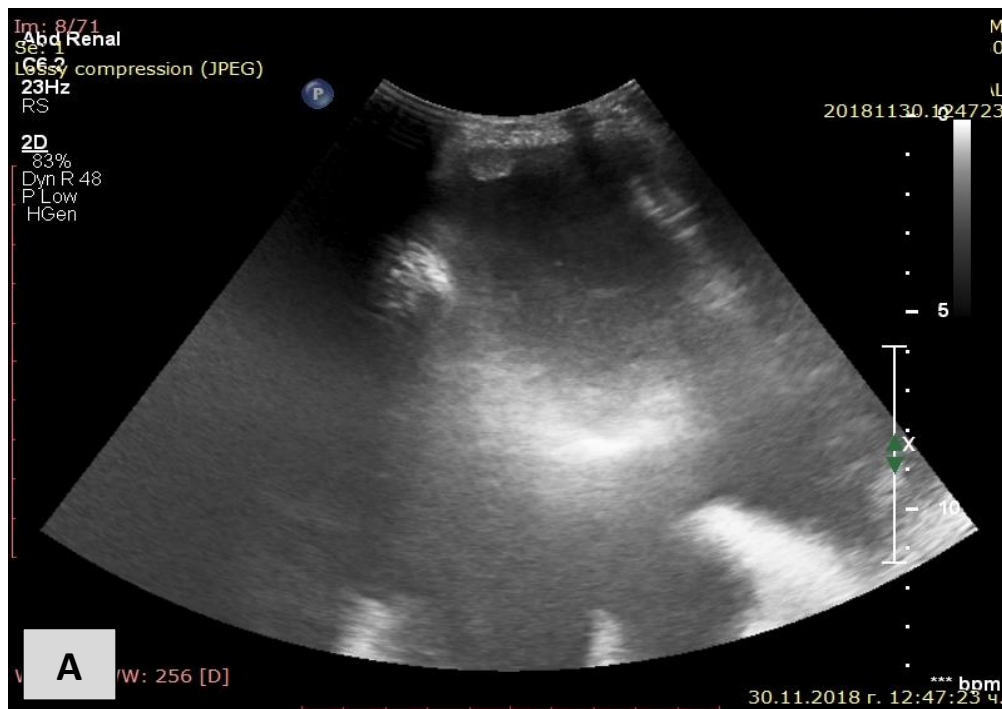
Фигура 13. Хистологични резултати от извършените ЕК – ТТРБ на плевралните лезии в зависимост от типа на плевралното ангажиране. При появата на нодуларни лезии, както и при солидни плеврални такива в много повече от случаите се доказва онкологично заболяване.

Таблица 7. 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.

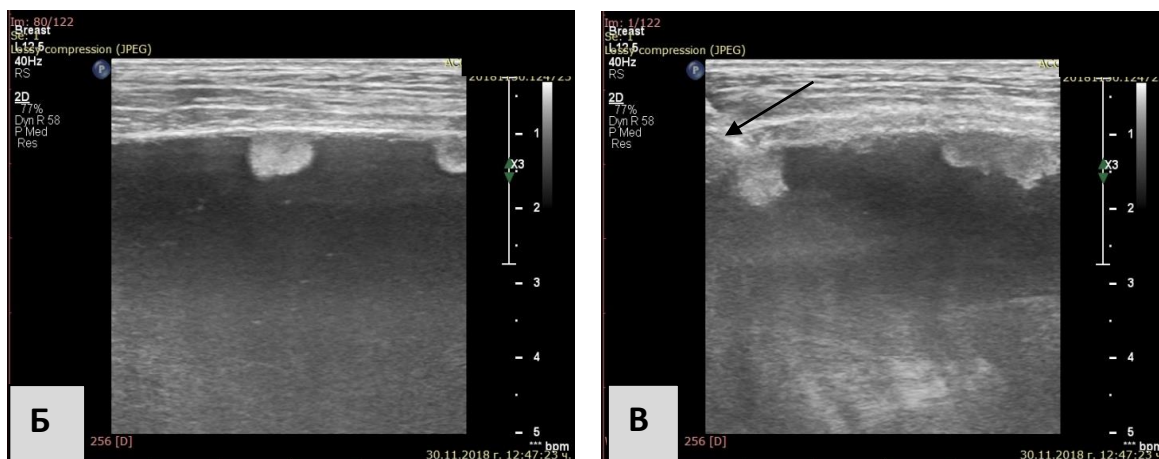
Промени по париетална плевра	Неспецифична бенигнена патология	Специфична бенигнена патология	Малигнитет
< 3mm	2 (ПППР)	0	0
3 - 5mm	10	4	9 (от тях 2 ММП)
5 - 10mm	15	3	6
> 10mm	7	1	9 (от тях 4 ММП)
нодуларни лезии	1	1	25 (от тях 2 ММП)
солидни Ту формации	2	1	11 (от тях 7 ММП)



Фигура 14. ЕК - ТТРБ на нодуларна лезия по диафрагмална плевра – метастаза от бъбречно - клетъчен карцином.



Фигура 15 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 15 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.8). 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 бенигни и малигни 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 8. 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. 9** данните се демонстрират детайлно, като при много от пациентите е наблюдавано съчетание от повече от 1 белег:

Таблица 9. 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. 16 и 17 А,Б,В**), се отличаваше с отлични параметрични характеристики: **Se = 100%, Sp = 98.05%, PPV = 94.29%, NPV = 100%, Acc = 98.52% (табл. 10)**. 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 10. Маркер „инфилтрация“ с разпределение на болните. *TP* – true positive; *TN* – true negative; *FP* – false positive; *FN* – false negative.

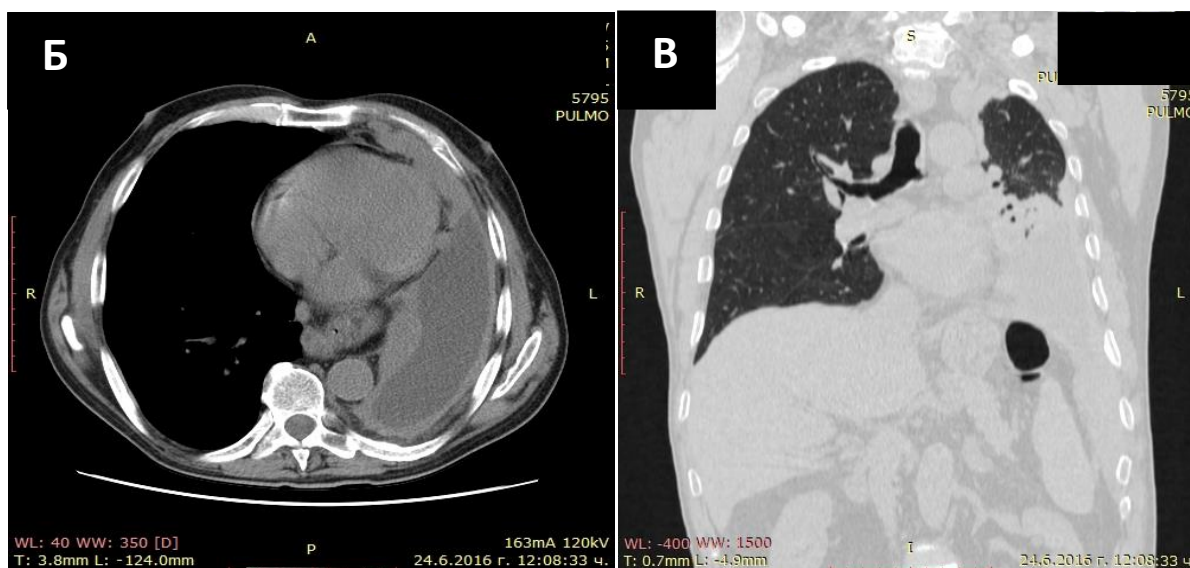
Инфилтрация/ прорастване в съседни структури	TP неоплазмата демонстрира белега	TN неоплазмата не показва белега	FP лезия, погрешно определена като неоплазма	FN неоплазма не е доказана при наличието на белега
Общ брой на пациентите n = 271 при n = 70, проявяващи белега	66	201	4	0
От тях починали	50 (75.76%)	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 16. Солидна плеврална лезия с инфилтрация на гръдната стена и белодробния паренхим – верифициран малигнен мезотелиом на плеврата.



Фигура 17. А: ЕК - ТТРБ на мезотелиом на плеврата с инфилтрация на околните структури на гръдната стена и белодробния паренхим.



Фигура 17. 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.

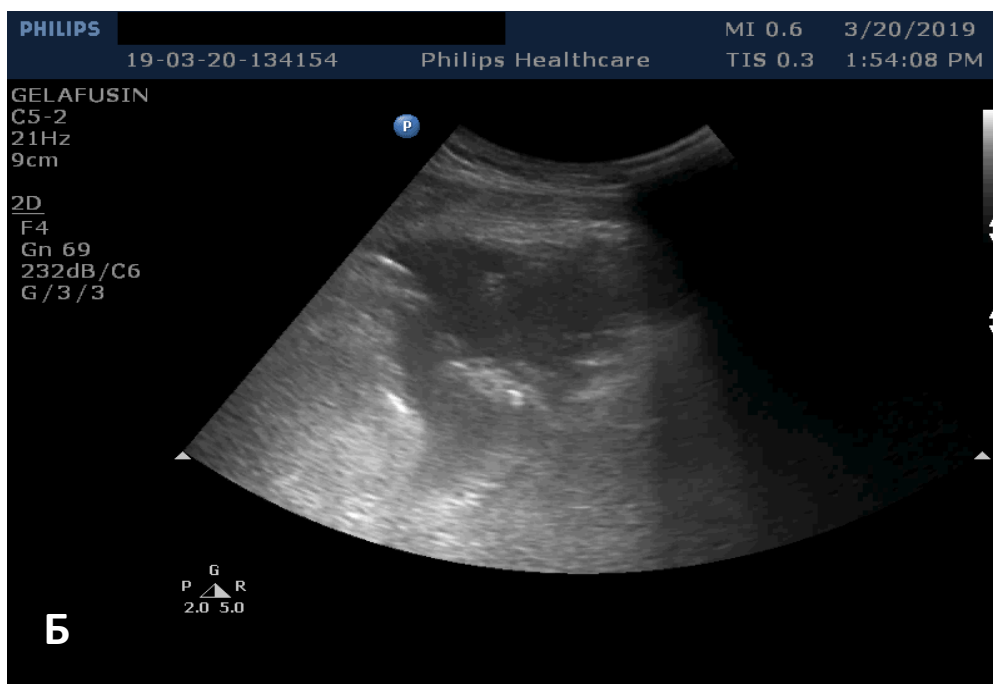
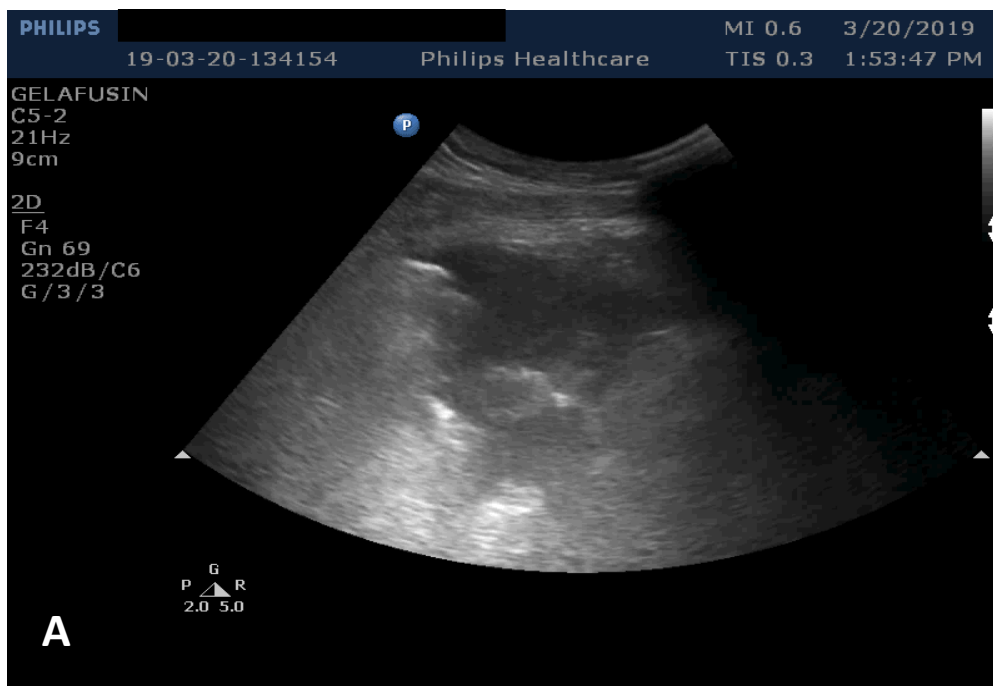
Изменения на белодробния паренхим тип „консолидация“ бяха установени при **168** пациента (**61.99%**), от които 19 преминаха CEUS изследване. При **103** пациента (**38.01%**) такива не се изобразиха при УЗ скениране. Самото наличие на „консолидация“ (уплътняване, хепатизация на белодробния паренхим 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. 11**). 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. 18 А - Е и фиг. 19**). 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**

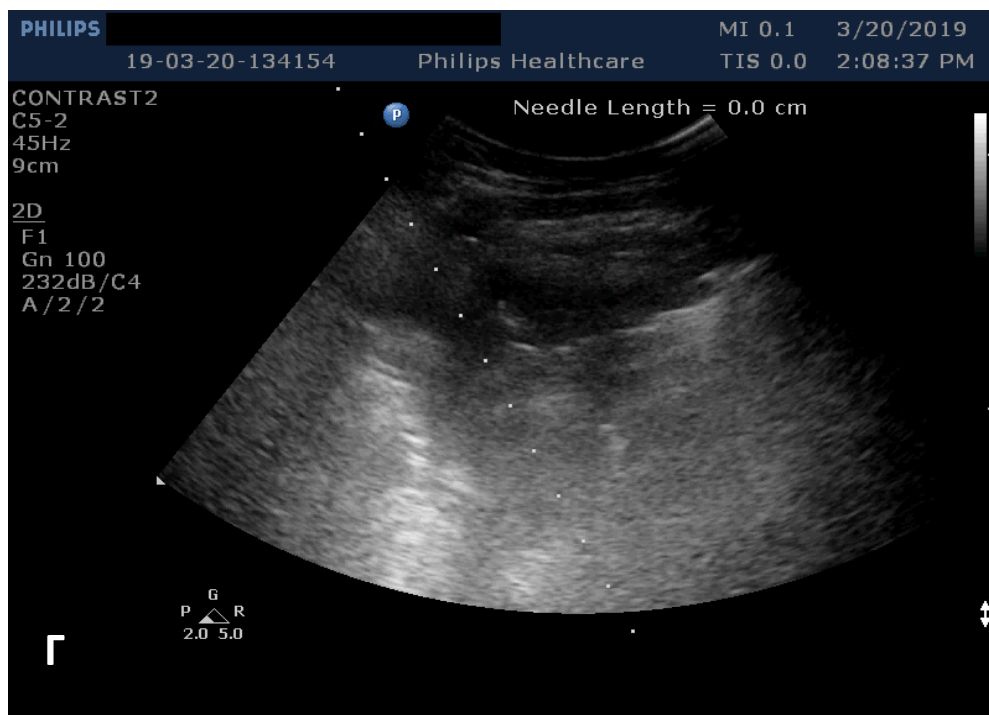
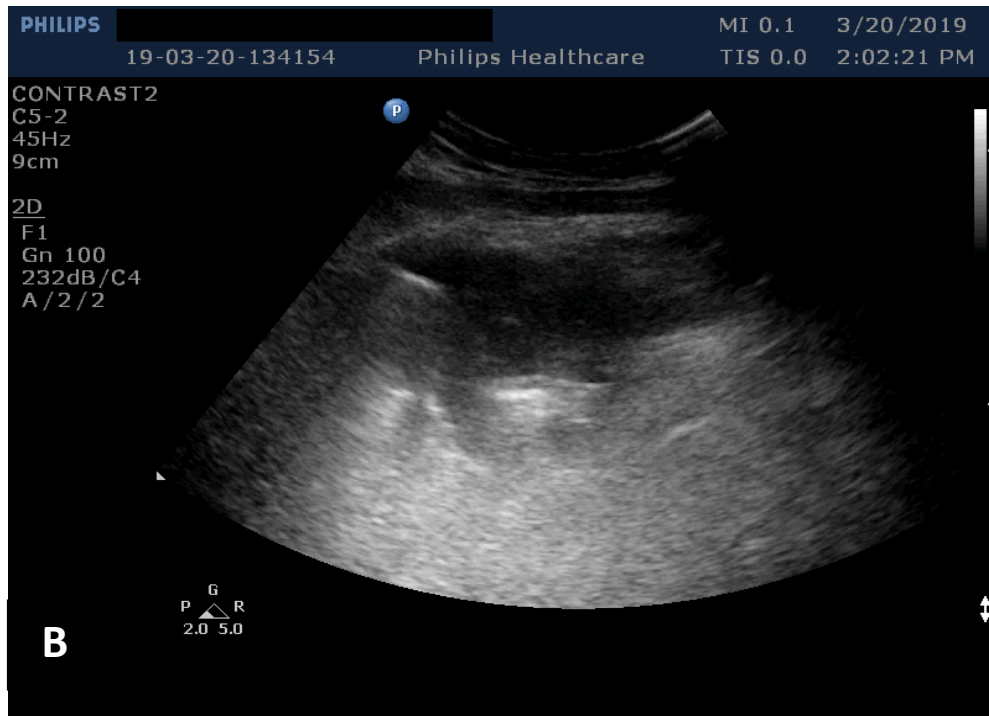
статистически значима разлика: $p = 0.2564$ ($p > 0.05$). Логично обяснение представлява фактът, че белият дроб реагира с консолидиране (хепатизация) при широк тип патологични процеси, в т.ч. бенигни и самият ехографски маркер без детайлна визуализация на подлежащите структури не може да е показателен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

Таблица 11. Маркер „консолидация на белодробния паренхим“ и разпределение при пациентите. *TP – true positive; TN – true negative; FP – false positive; FN – false negative.*

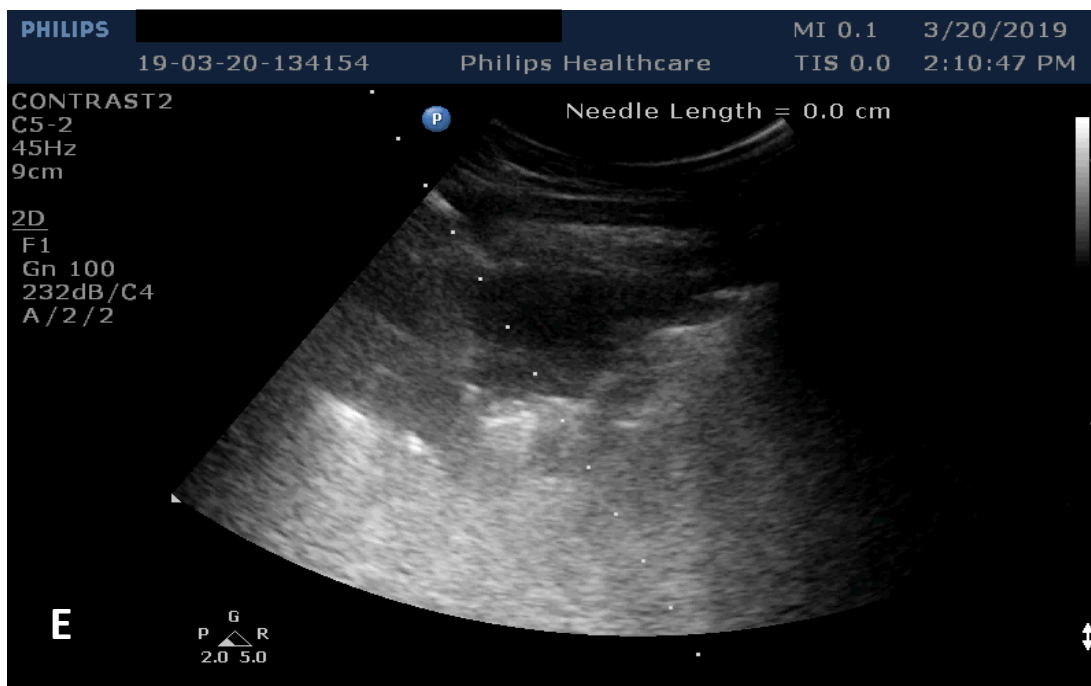
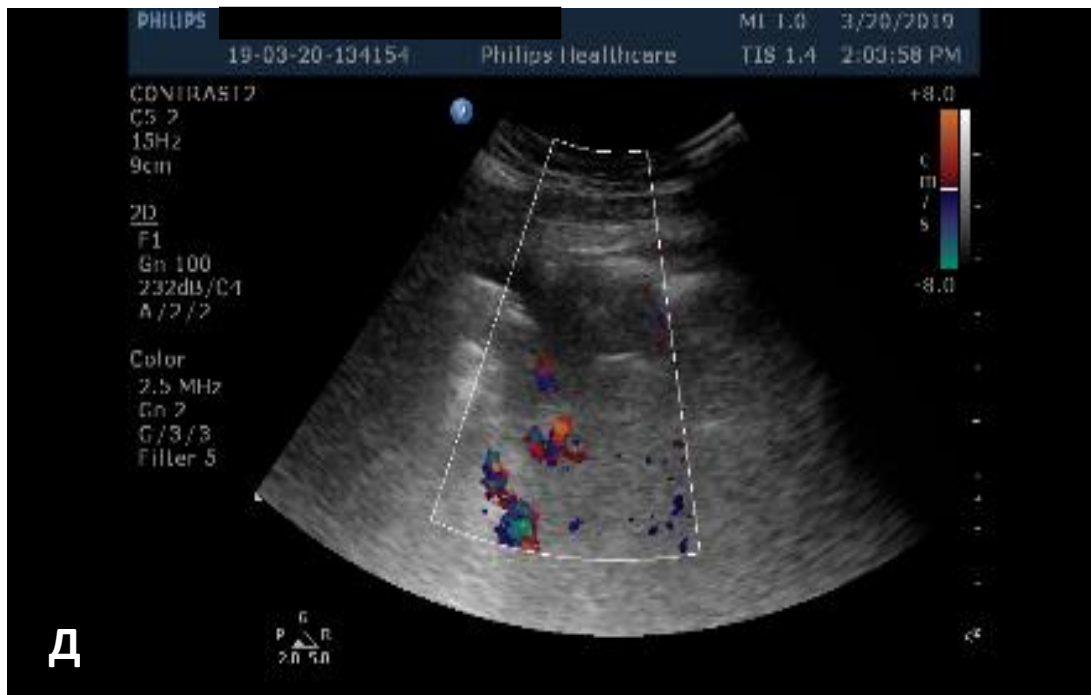
Белодробни изменения тип „консолидация“	TP определени като неоплазма	TN определени като бенигни	FP лезия, погрешно определена като неоплазма	FN неоплазма не е доказана при наличието на белега
Общ брой на пациентите n = 271 при n = 168, проявяващи белега	125	27	16	0
От тях починали	87 (69.6%)	3 (11.11%)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



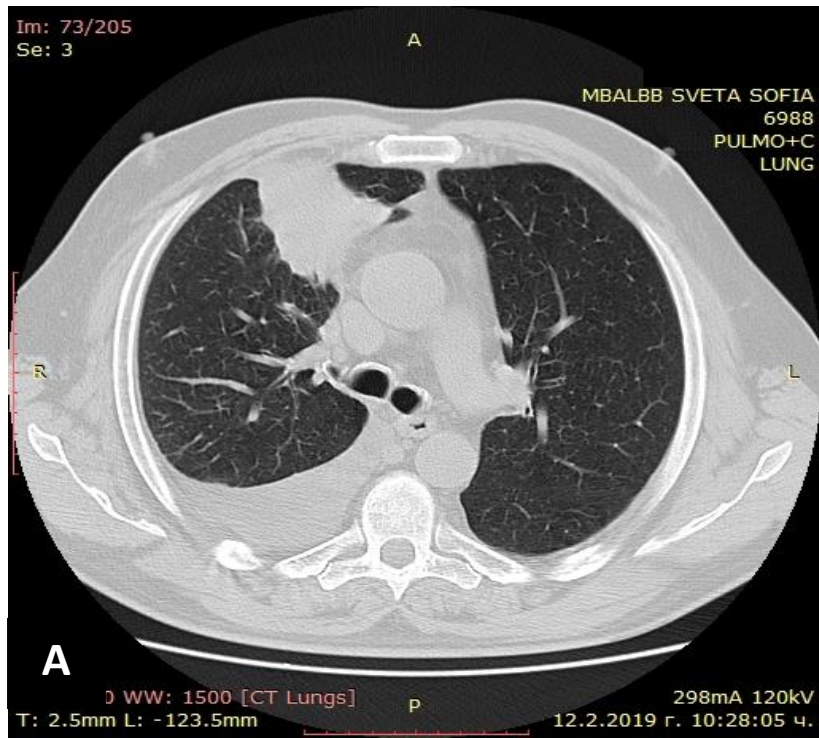
Фигура 18. А и Б: Зона на консолидация в десен горен белодробен дял – 3 - ти сегмент, с частично дезорганизирана структура и р - ри 4.3/4.9cm, респираторно подвижна, ангажира висцерална плевра - нарушена гладкост и ехогенност на същата. CEUS с ажитиран разтвор на Gelofusine 4% с физ. р - р в съотношение 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 18. 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 бенигнен 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 18 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 19. 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. 12). 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 12. 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.*

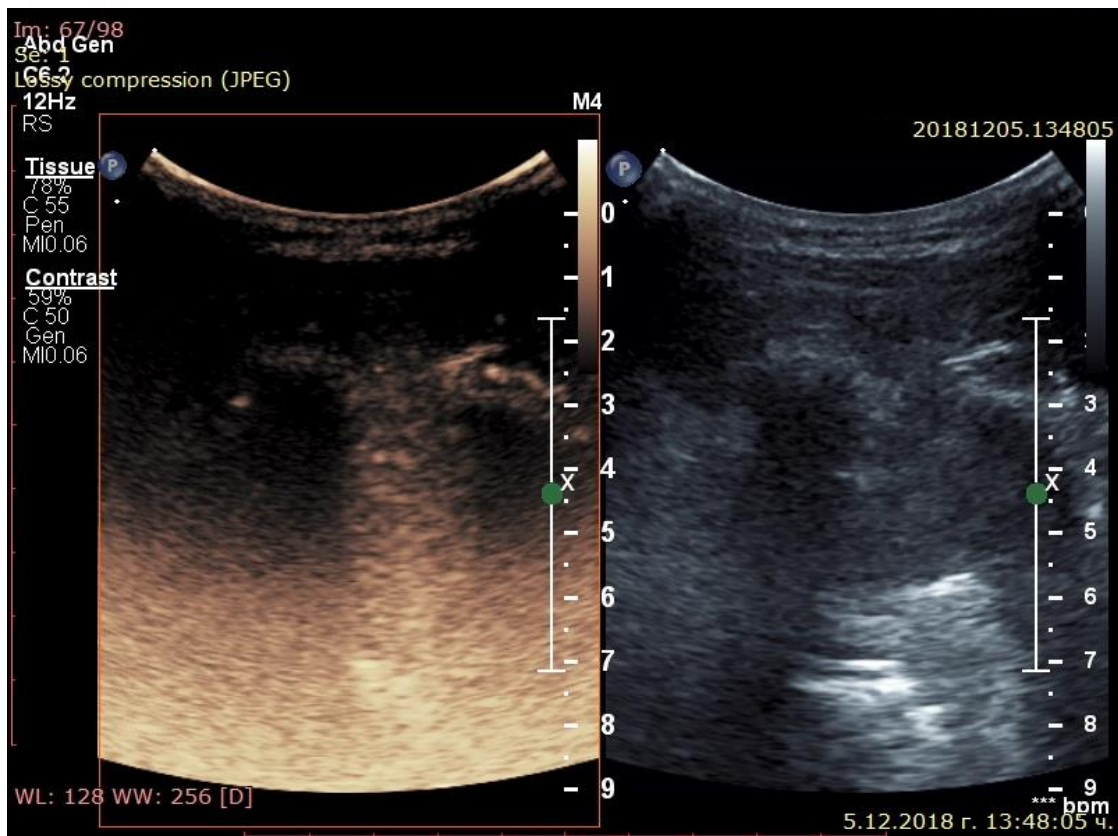
Белези на неоваскуларизация	TP определени като неоплазма, проявяващи белега	TN определени като бенигнени и норма, не проявяващи белега	FP лезия, погрешно определена като неоплазма, проявяваща белега
Общ брой на пациентите n = 271 при n = 146, проявяващи белега	132 (14 с CEUS)	125 (6 с CEUS)	14 (1 с CEUS)
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. 13**). 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. 20**). 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 13. 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 20. ЕК - ТТРБ на субплеврална белодробна консолидация в условия на CEUS - биопсия в периферните зони с цел избягване на хипоконстираните 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 отличаваеше 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. 14). 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 14. 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. 15:**

Таблица 15. 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. 16**). 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 16. 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 супрапептална 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.

4.3. Интервенционалните манипулации

4.3.1. 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. 17**). 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. 22 и 23 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 17. ЕК – ТТРБ на плеврата – брой биопсии и съответно използвани игли.

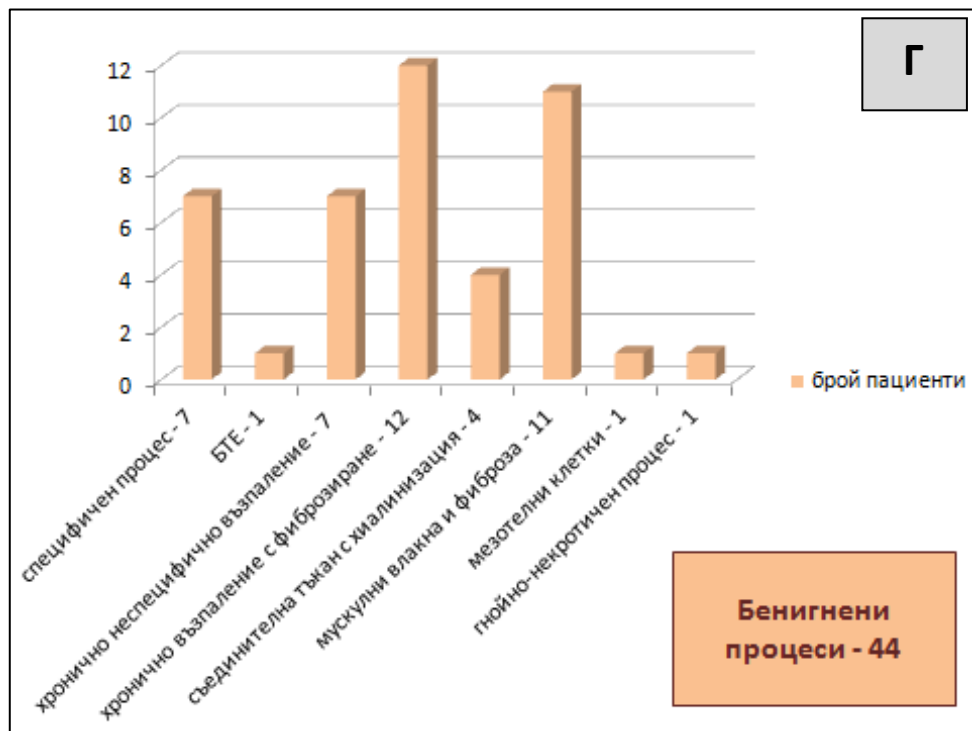
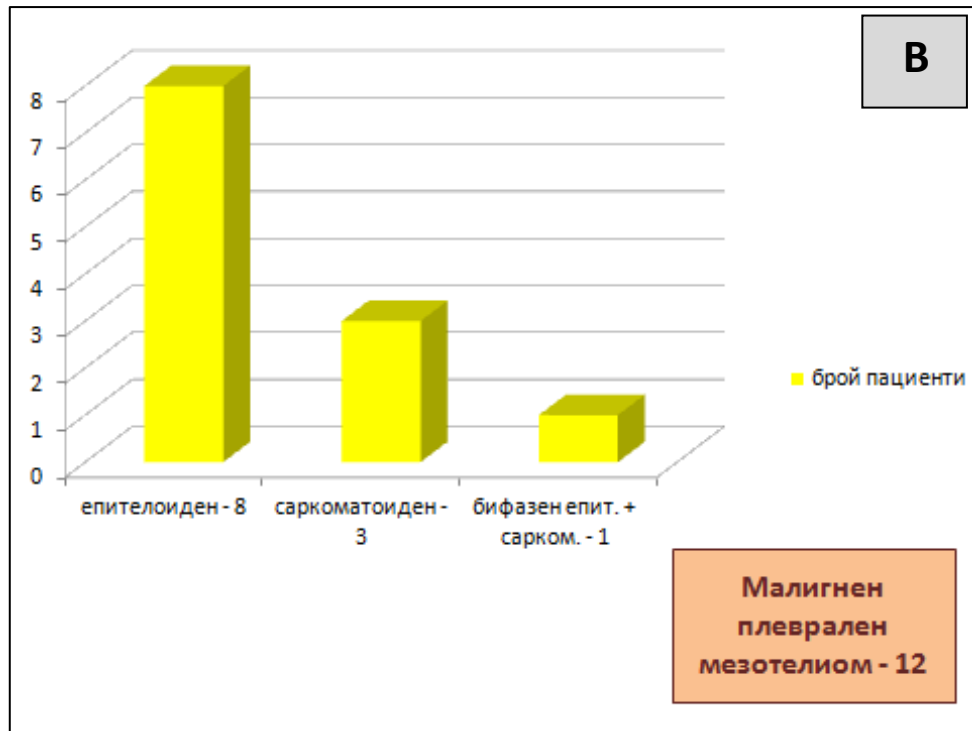
ЕК - ТТРБ на плевра с диаметър на иглата и размер на биопсичната стъпка	Брой биопсии общо n = 113	Брой биопсии с CEUS n = 16
14G/20mm	9	3
16G/20mm	47	4
18G/20mm	57	9



Фигура 22. Получените хистологични резултати от направените ЕК – ТТРБ на плевра.



Фигура 23. 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 23. 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. 18), 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 18. 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. 19**). 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. 24 и 25 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%; Асс = 93.46% (табл. 20),** като тези данни са съпоставими с докладваните от Р. Петков при предходно проучване, включващо **720** пациента с периферни пулмонални лезии, 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

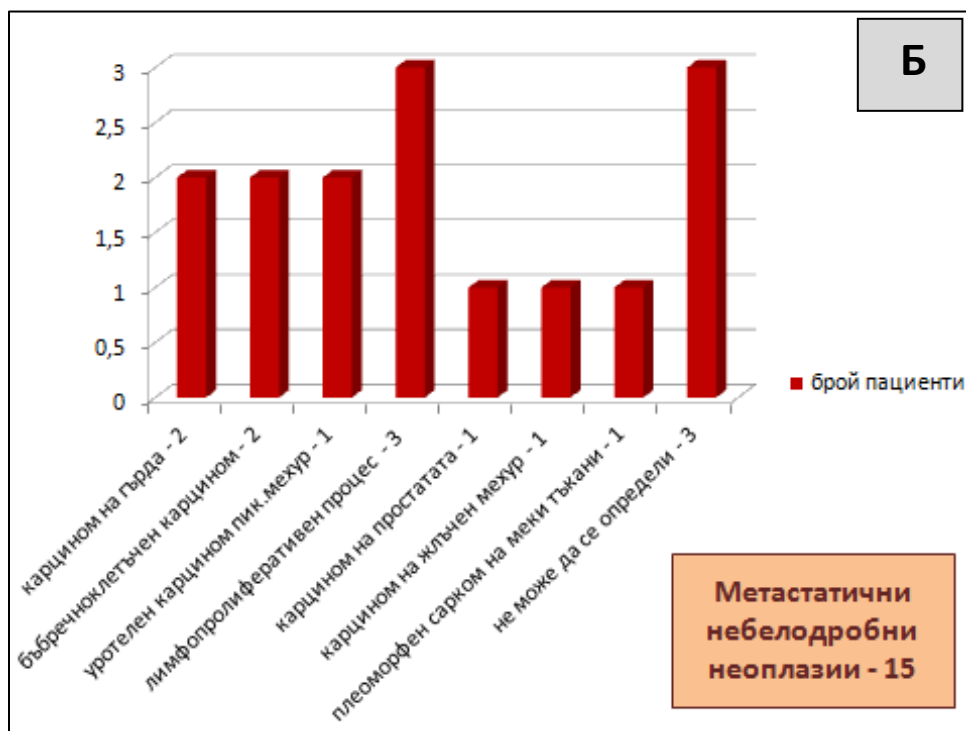
„консолидация“ с промени по париеталната плевра в 21 случая се установяваха бенигнени процеси и в 69 малигнени (фиг. 26). Вероятността за верификация на малигнитет беше много по-голяма ако се установяваше пулмонална лезия с ипсилатерални промени по париеталната плевра (χ^2 тест с отчетена статистически 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 19. ЕК – ТТРБ на бял дроб – брой биопсии и съответно използвани игли.

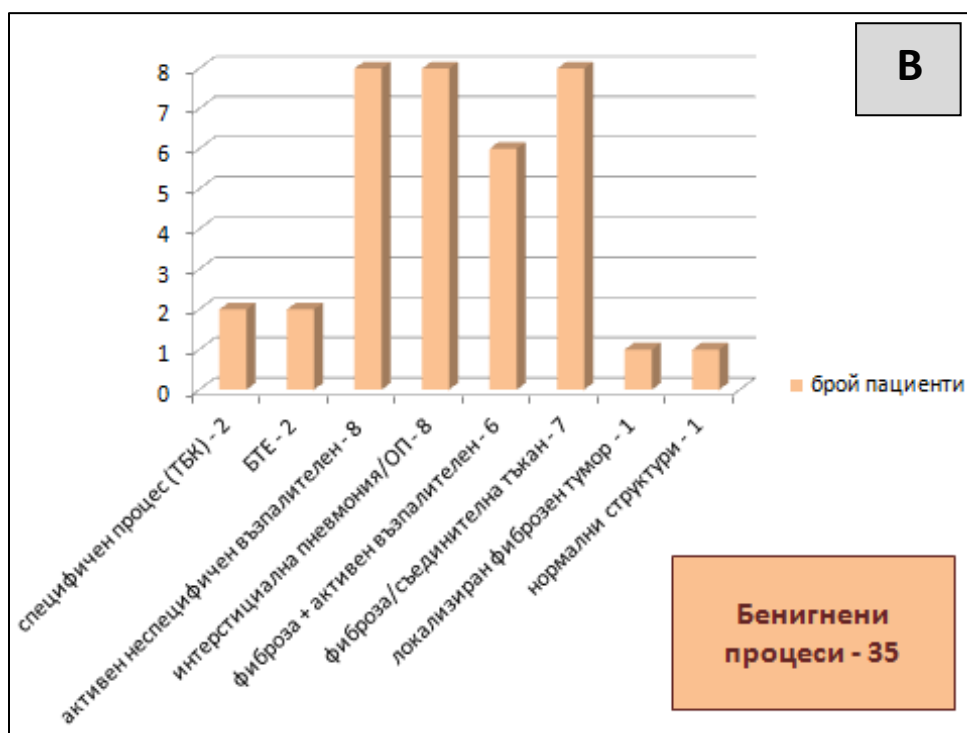
ЕК - ТТРБ на бял дроб с диаметър на иглата и размер на биопсичната стъпка	Брой биопсии общо n = 199	Брой биопсии с CEUS n = 27
16G/20mm	38 7 са плевра + бял дроб	3 0
18G/20mm	161 47 са плевра + бял дроб	24 4



Фигура 24. Получените хистологични резултати от направените ЕК – ТТРБ на бял дроб.



Фигура 25. 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 25. В – Хистологично верифицирани при ЕК – ТТРБ на бял дроб бенигни процеси и съответния брой пациенти.

Таблица 20. 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 26: 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. 21**), 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. 27 и 28А – 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

гърдната 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 гърдна 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 гърдна стена в настоящето проучване се отличава със Se = 93.33%, Sp = 100%; PPV = 100%; NPV = 66.66%; Асс = 94.12% (табл. 22). 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 гърдната 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 21. ЕК – ТТРБ на гърдна стена – брой биопсии и съответно използвани игли.

ЕК - ТТРБ на гърдна 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 22. Диагностична успеваемост на ЕК – ТТРБ на гърдна стена. *TP – true positive; TN – true negative; FP – false positive – в случая = 0 биопсии; FN – false negative.*

ЕК - ТТРБ на гърдна 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 27. Получените хистологични резултати от направените ЕК – ТТРБ на гръдна стена.



Фигура 28. А – Хистологично верифицирани при ЕК – ТТРБ на гръдна стена първични белодробни малигнени процеси и съответния брой пациенти.



Фигура 28. 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. 23**).

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. 29 и фиг. 30 А и Б.** ЕК - ТТРБ на други лезии в настоящето проучване се отличи със **Se = 100%, Sp = 100%; PPV = 100%; NPV = 0%; Асс = 100%** (табл. 24), 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 23. 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 24. 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 29. Получените хистологични резултати от направените ЕК – ТТРБ на други лезии.



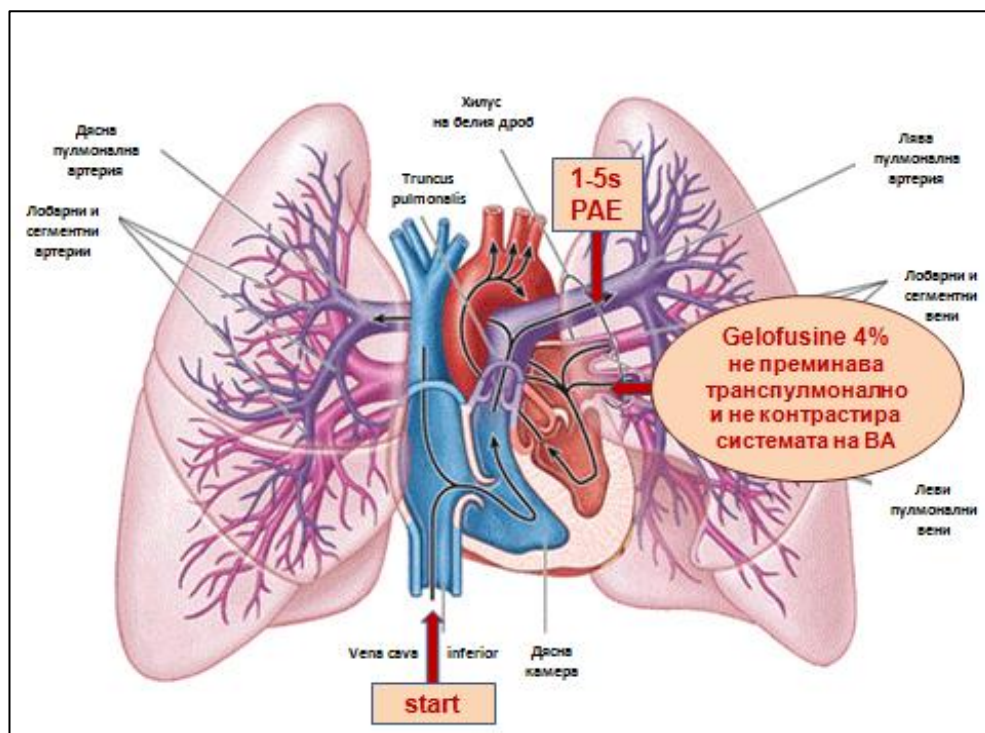
Фигура 30. А – Хистологично верифицирани при ЕК – ТТРБ на други лезии първични белодробни малигнени процеси и съответния брой пациенти.



Фигура 30. 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. 31**). 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. 32 и 33 А и Б**).



Фигура 31. Поведение на контрастния агент Gelofusine 4% след i.v. апликация.



Фигура 32. 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 33. А - Същият пациент от фиг. 65. Визуализация на нодуларни лезии по диафрагмалната париетална и по висцералната плевра в условия на нативно УЗ скениране.



Фигура 33. 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. 34**). 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. Настоящото 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 -**

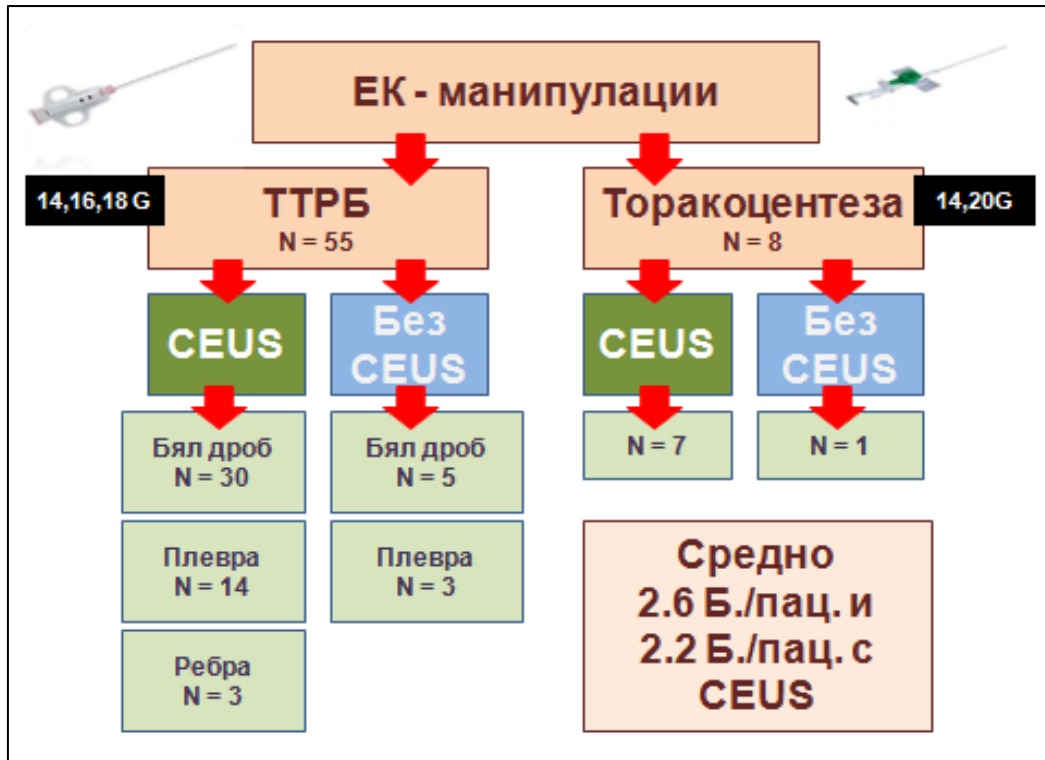
информативен материал. Целта беше не само да бъде доказан или отхвърлен малигнен или бенигнен процес, но и това да стане с възможно най - минимално инвазивния метод при най - прецизно контролиране в изпълнението на същия. Ето защо настоящата група пациенти бяха такива с високо клинично и от останалите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



Фигура 34. 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. 35)**. 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. 36 и 37А 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

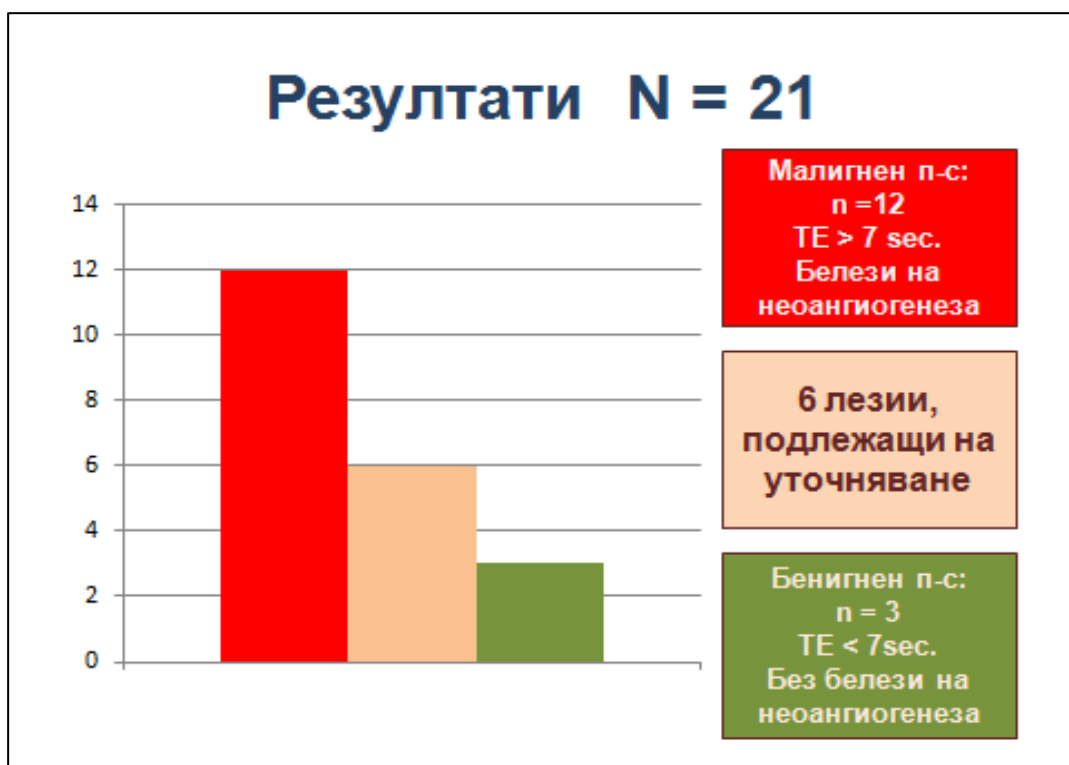
„злокачествено“ заболяване, 1 от тях почина преди предприемане на последваща биопсична интервенция, а при другите 2 след повторна ЕК - ТТРБ се верифицира белодробна неоплазия. **Самото CEUS – изследване в настоящето проучване се отличи със Se = 100%, Sp = 50%; NPV = 100%; PPV = 83.33%; Acc = 85.71% (табл. 25).**



Фигура 35. 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.

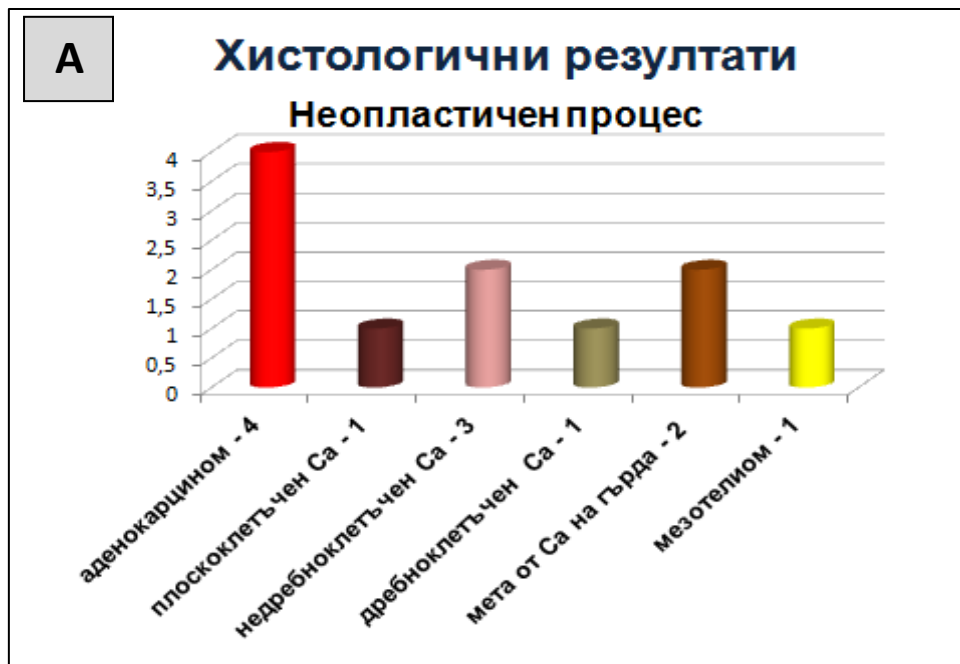
Таблица 25. Диагностична успеваемост на CEUS. TP – true positive; TN – true negative; FP – false positive; FN – false negative – в случая = 0 пациента.

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%)

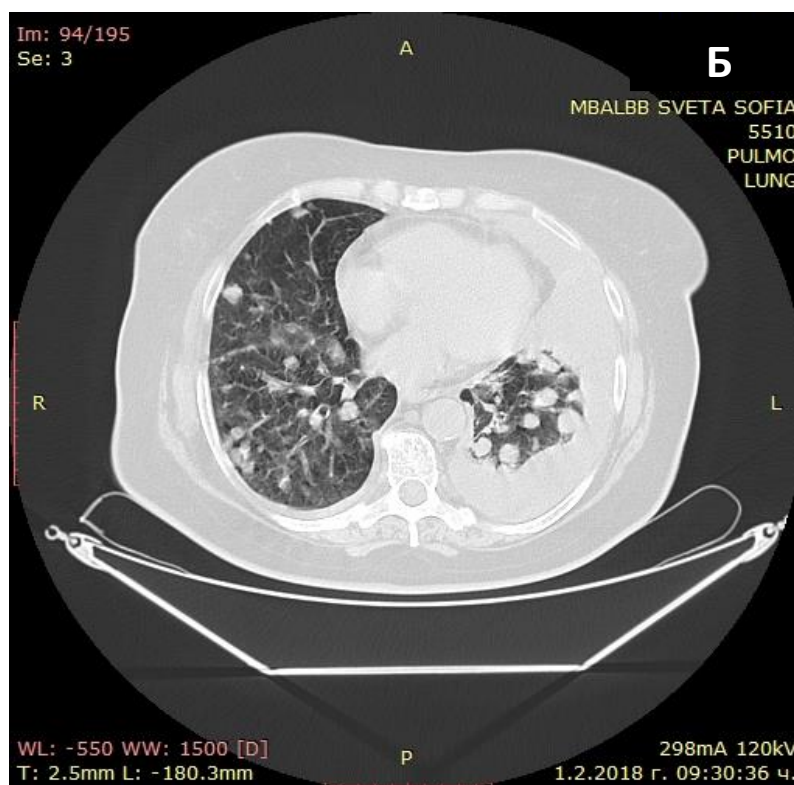
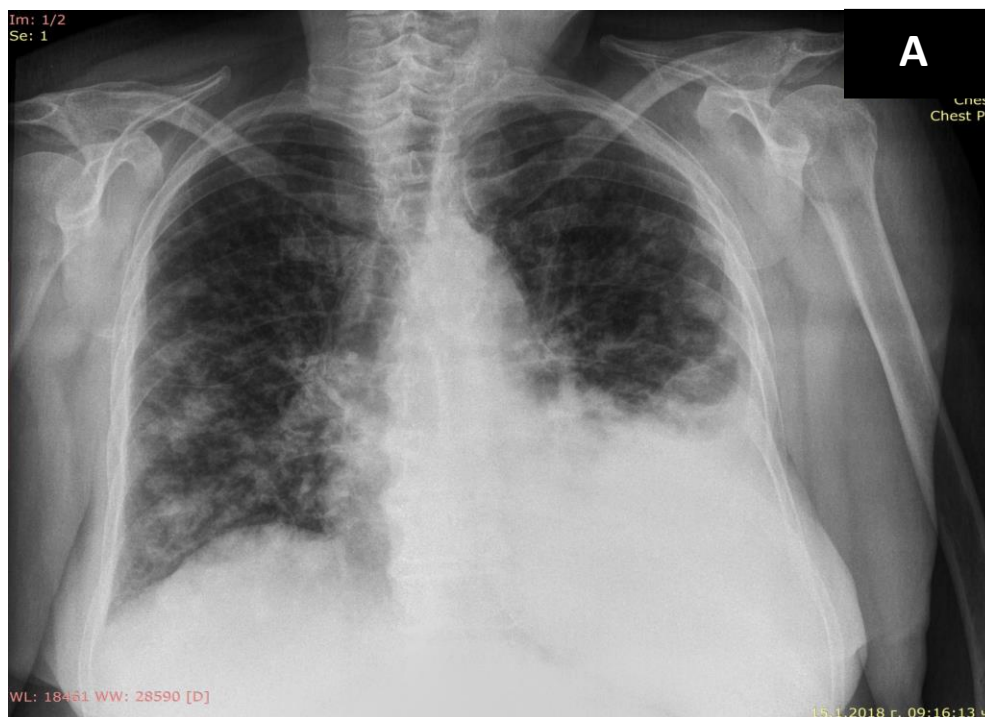


Фигура 36. Резултати от извършената CEUS: 12 лезии презицирани като малигнени по ехографски характеристики и 3 категорично презицирани като бенигнени. 6 лезии подлежащи на допълнително уточняване – 3 от тях с ехографско поведение на бенигнени и 3 с поведение на малигнени.

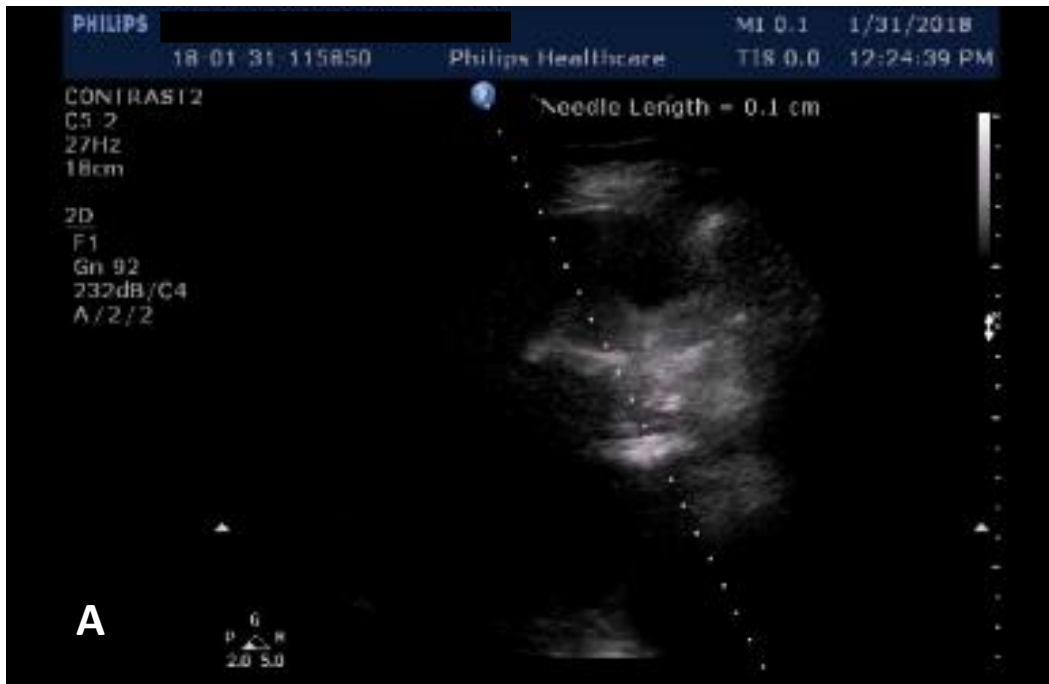
На **фиг. 38 - 42** е представено интервениране при пациентка с малигнитет - доказан хистологично първичен белодробен аденокарцином, а на **фиг. 43 - 47** - пациенти с доказани впоследствие бенигнени заболявания: белодробен абсцес и малформативни изменения на белодробен паренхим с насложена неспецифична интерстициална пневмония. Болният с белодробен абсцес е подложен на консервативно широкоспектърно антибактериално лечение (**фиг. 43 и 44**), а при пациента с белодробната малформация окончателната оперативна хистологична диагноза демонстрира съвпадение с ехографската диагноза, първоначално отхвърляща малигнитет по визуализираните от УЗИ образи (**фиг. 45 – 47**).



Фигура 37. А и Б: Хистологични резултати от ЕК – ТТРБ на пациентите с проведена CEUS. 12 са категорично верифицирани като малигнени и 3 категорично като бенигнени. Пациентите с бенигнено заболяване от „подозрителните за бенигнени“ 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 38. 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.



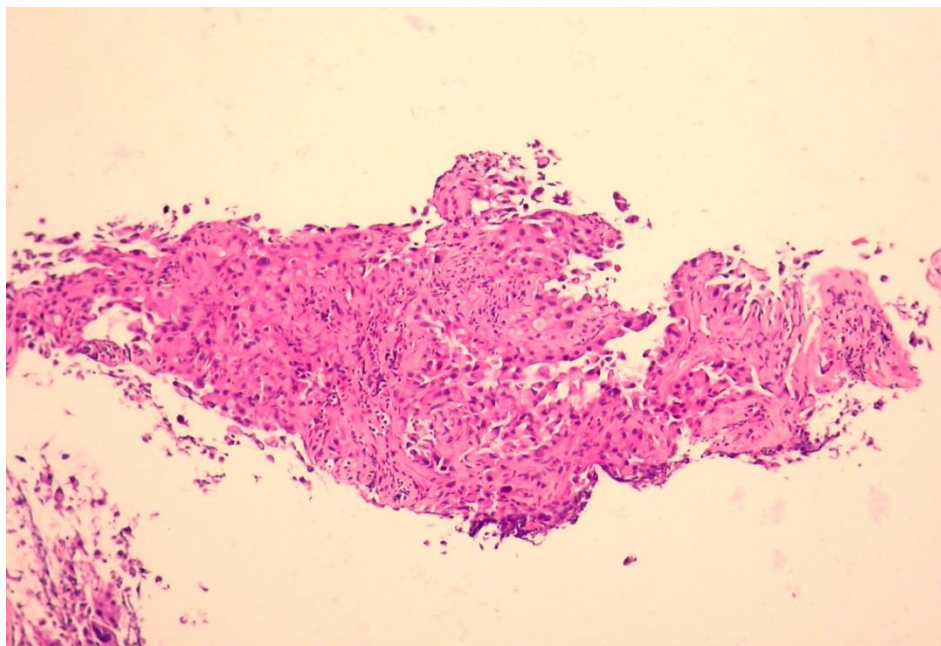
Фигура 39. А – CEUS на пациентката от **фиг. 38**: Ателектатичен белодробен паренхим с кратко време на контрастно усилване (TE) и съпътстващия плеврален излив, използван за ехографски прозорец. Б - Метастатична лезия с късно TE, която изглежда хипоконтрастирана сред ателектатичната зона.



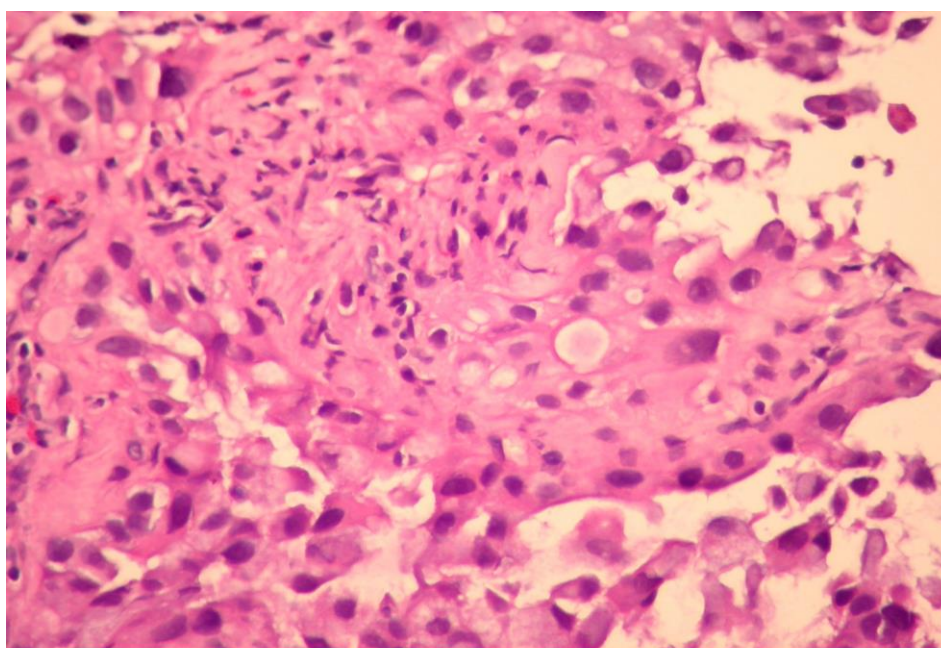
Фигура 40. Моментът на ЕК - ТТРБ на метастатичната лезия при пациентката от **фиг. 38** и **39** и **72** - 2 x 18G/20mm, последваща 1 x 14G/20mm на париеталната плевра.



Фигура 41. ЕК – торакоцентеза на пациентката от **фиг. 38** - **40**, изпълнена чрез приложение на CD УЗИ – цитологична верификация на комплекси от туморни клетки.

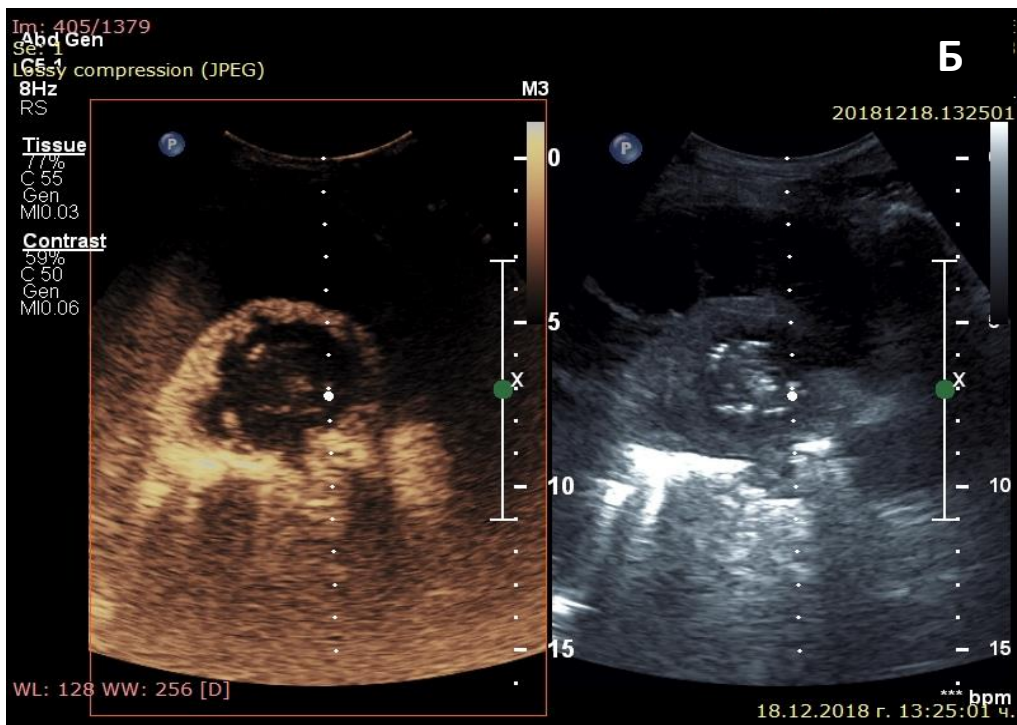
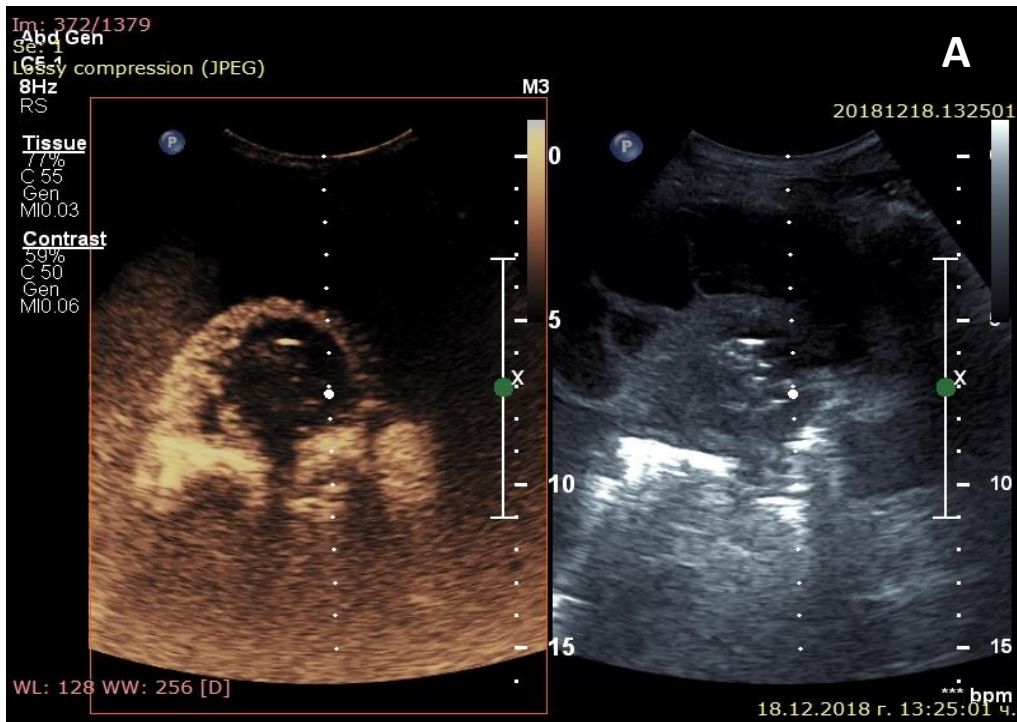


409,2018 г, HE

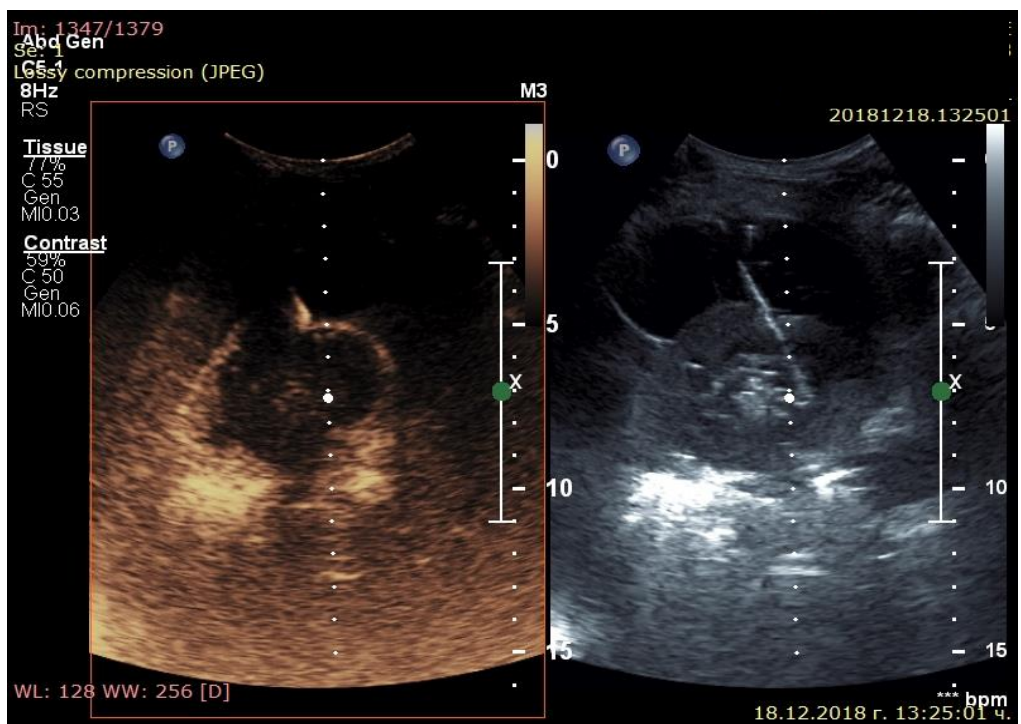
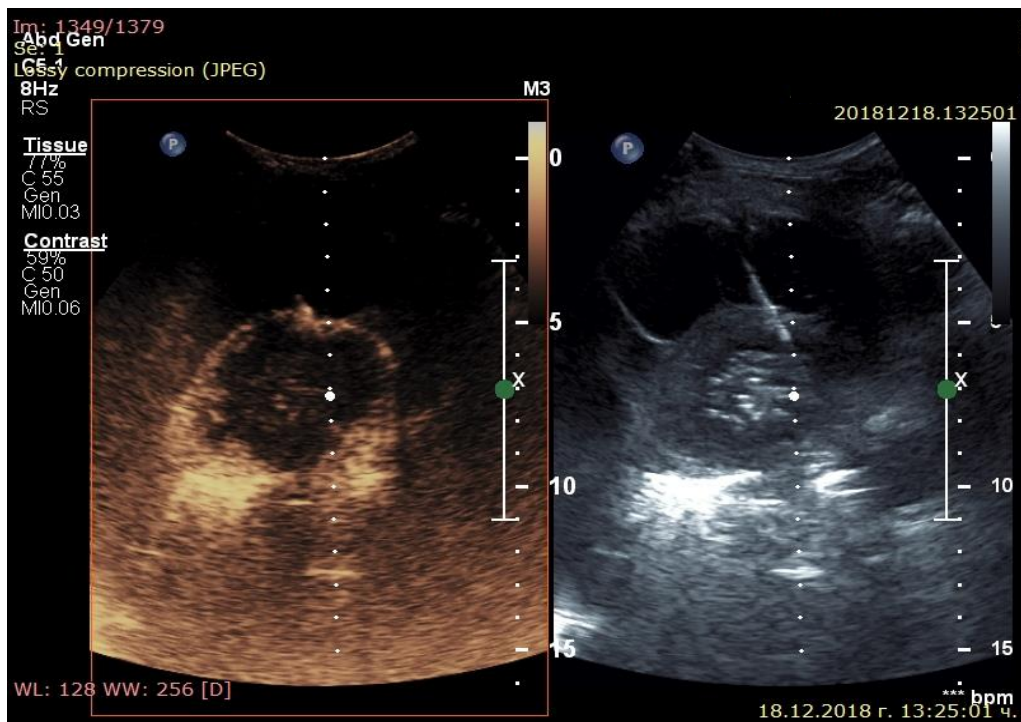


409,2018 г, HE

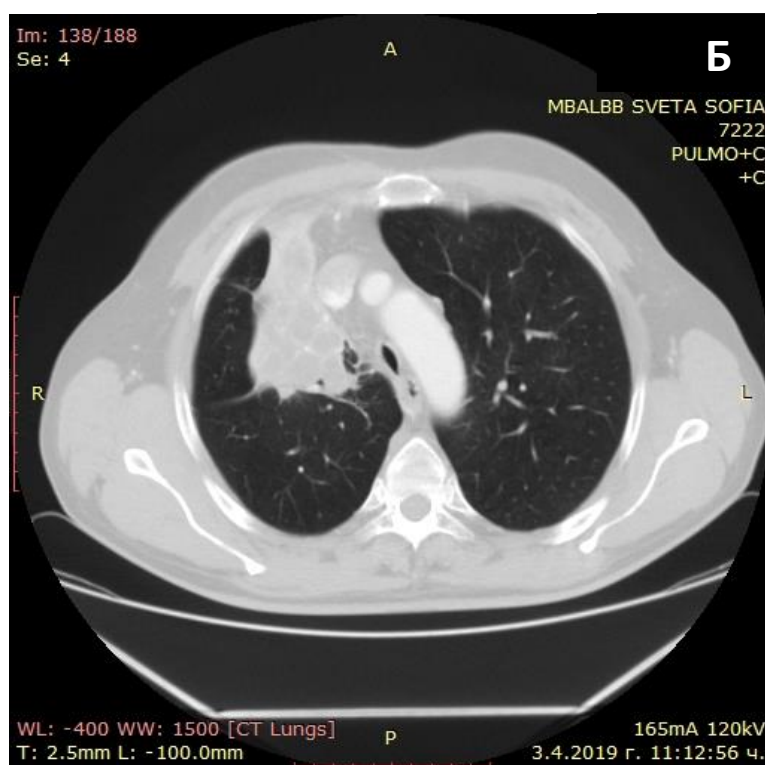
Фигура 42. Траен хистологичен препарат от метастатичната лезия на същата пациентка от **фиг. 38 - 41** с верификация на мекотъканни фрагменти с инфилтрация от умерено и ниско диференциран аденокарцином с огнищна муцинозна компонента. ТТРБ на плеврата: фрагменти от напречно - набраздена мускулатура, фиброзна 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).



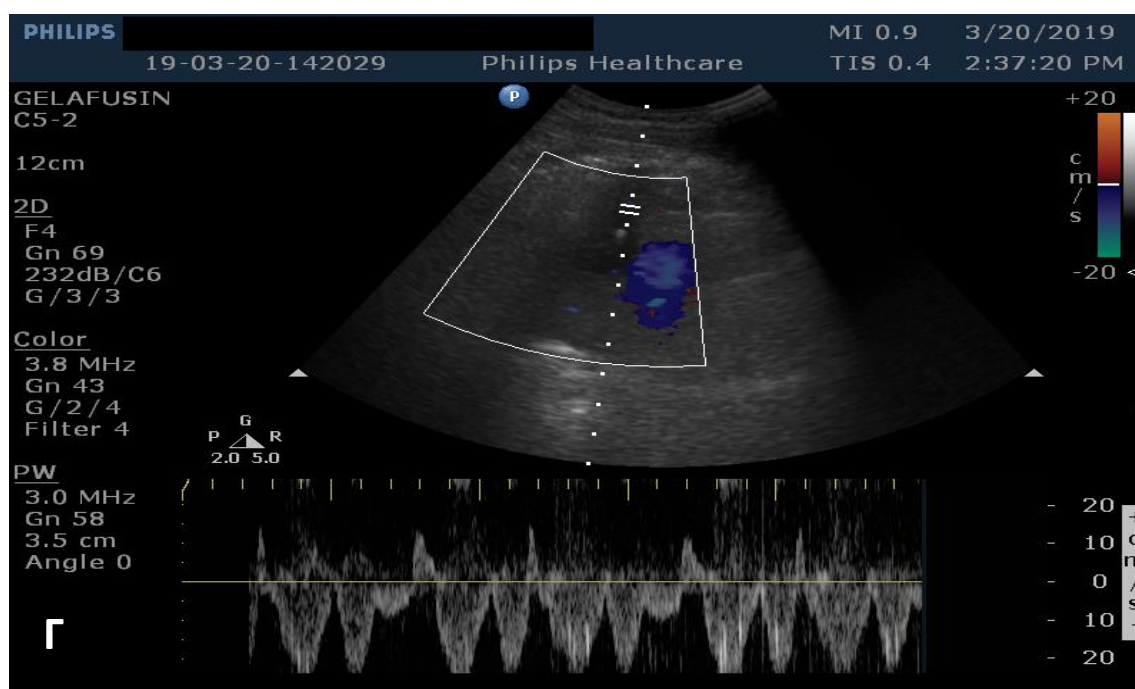
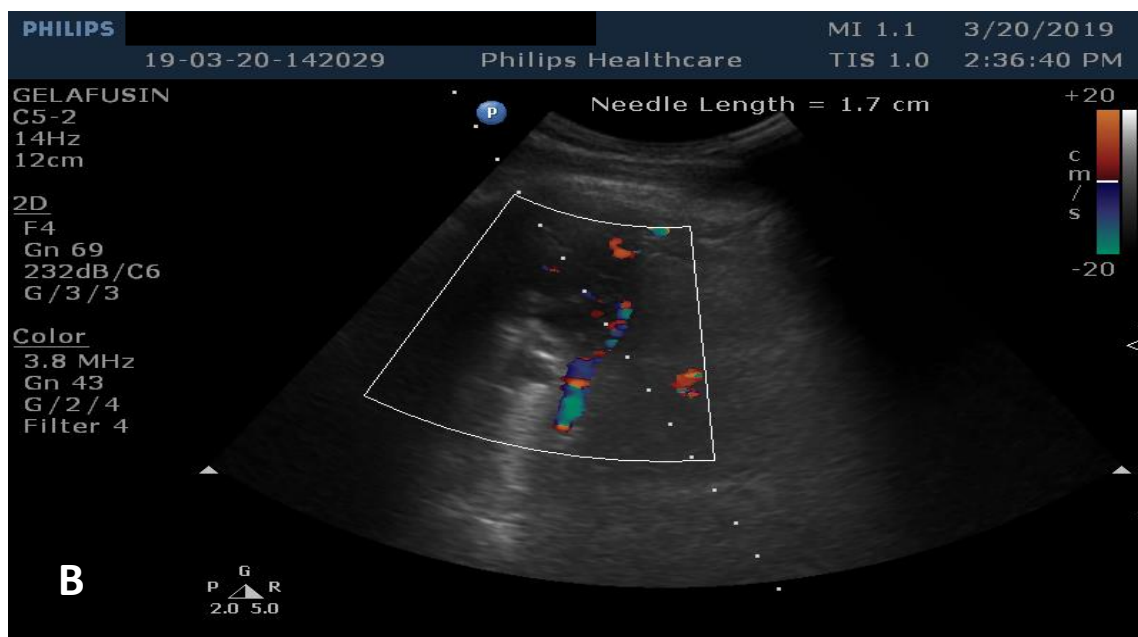
Фигура 43. Белодробен абсцес със съпътстващ фибринозен плеврален излив в левия КДС, не се визуализират нодуларни лезии по плеврата. Очертава се зона на консолидация (А) в паренхима на левия долен белодробен дял с централна хипоконтрастна зона на некроза (ликвификация), на места съхранена въздушна бронхограма, 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.



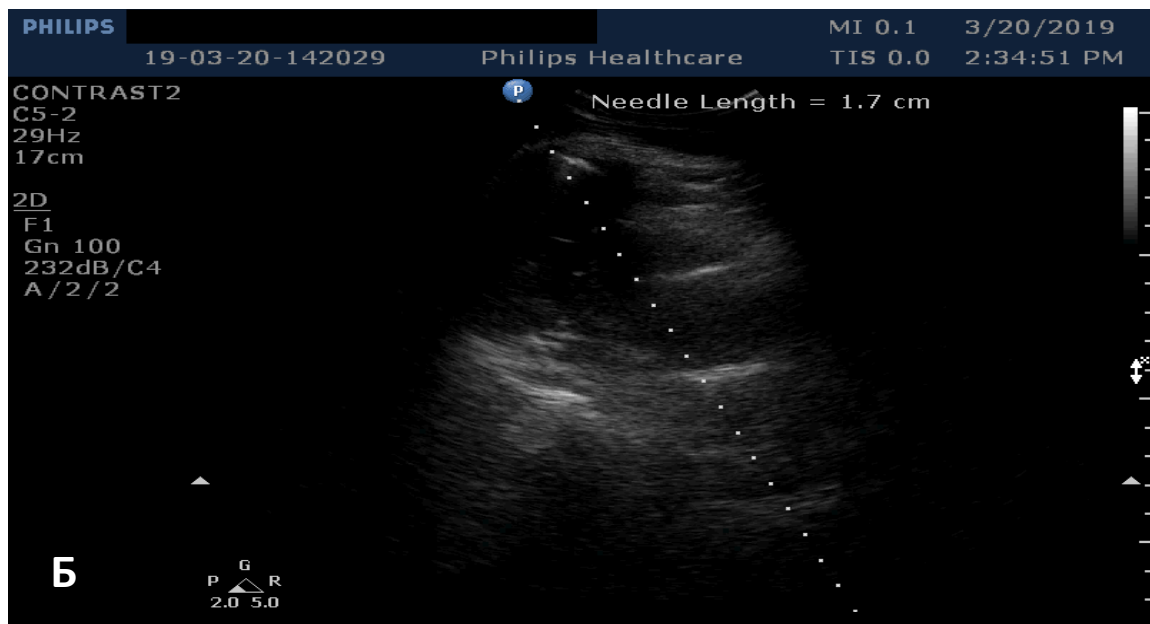
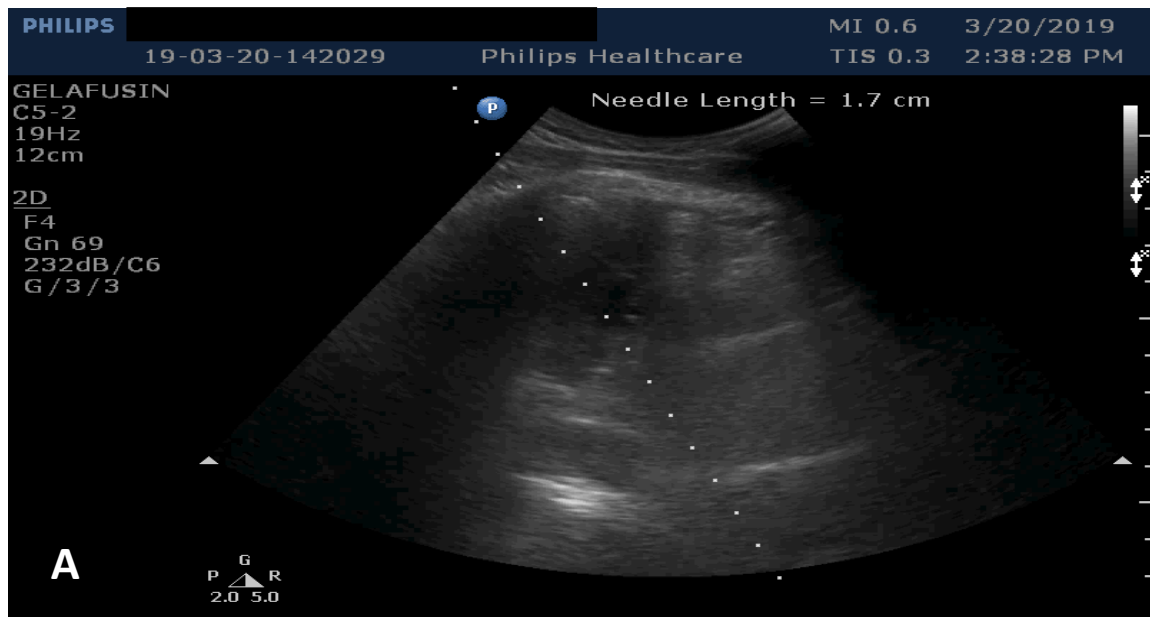
Фигура 44. Същият пациент от **фиг. 43**: ЕК - ТТРБ - 2 x 18G/20mm в условия на CEUS с хистологична верификация на белодробен абсцес: 1). Тъканен цилиндър, представен от фибозна тъкан с изразен смесено - клетъчен възпалителен инфилтрат с преобладаване на сегментоядрени неутрофили и фрагмент некротична (детритна) тъкан; 2). Фрагменти детритна тъкан, фибрин и възпалителни клетки с преобладаване на сегментоядрени неутрофили.



Фигура 45. 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 45. 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 46. А – Същият пациент от **фиг. 45**: 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 47. Резултати при пациента от **фиг. 45 - 46:** 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.*

4.3.2. 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 неколkokратно. 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, като в нашето проучване обемът е редуциран за сметка на прецизното ехографско изследване на болния и точната локализация на мястото на интервенция – 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, включваща прав ъгъл с гръдната стена при легнали пациенти.** 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 $1\ cm^3 = 1\ ml$. Тази формула **$V = a \cdot b \cdot c$** , разбира се, е също ориентировъчна, защото използва най - простата възможна фигура за

изчисление – правоъгълен паралелепипед, с ехографски достъпни за измерване 3 размера (**фиг. 48**). 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 48. 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. 26**). 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 26. 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:

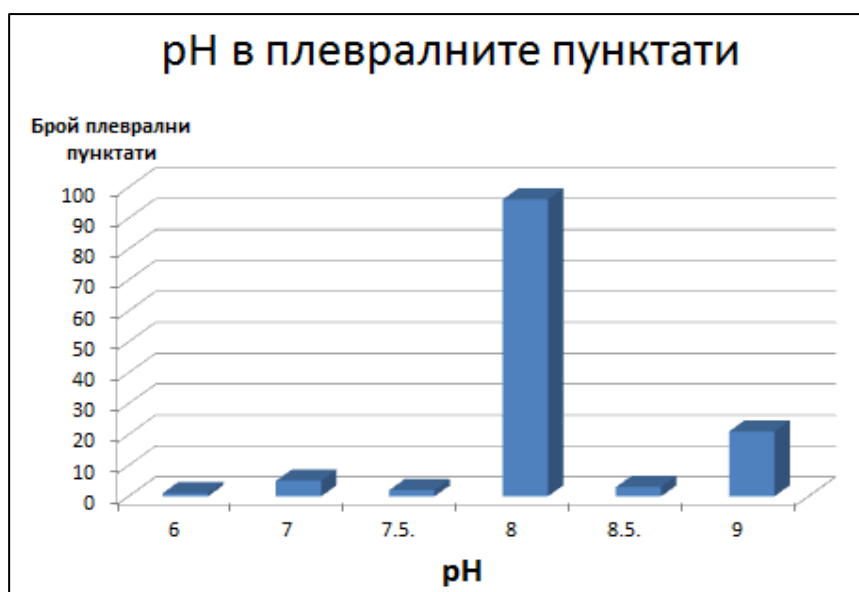
В настоящето проучване приложихме алгоритъм на биохимично изследване на плевралния пунктат, който включваше следните параметри:

- рН – метод с тест - лента
- глюкоза
- белтък
- LDH
- амилаза
- проба на Rivalta
- ADA – при суспекция 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. 49) 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)**.

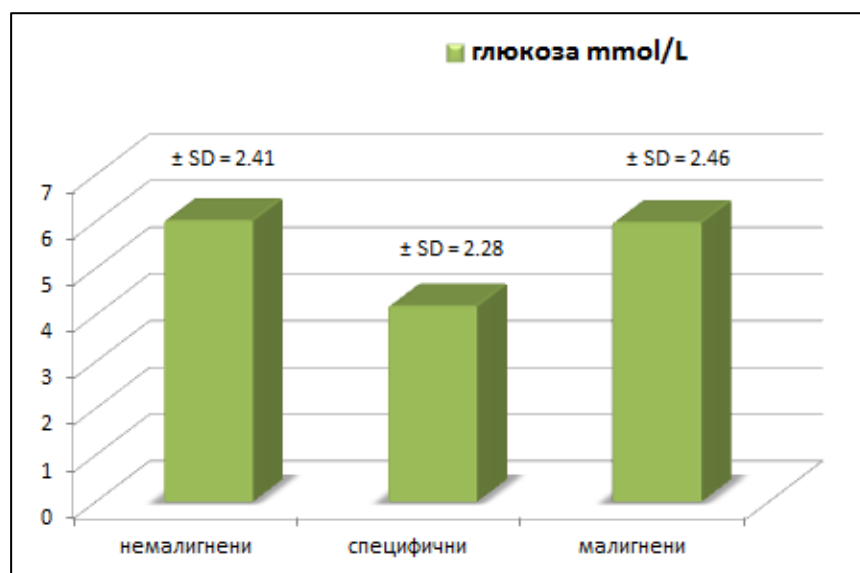


Фигура 49. Стойности на pH в изследваните плеврални пунктати.

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.

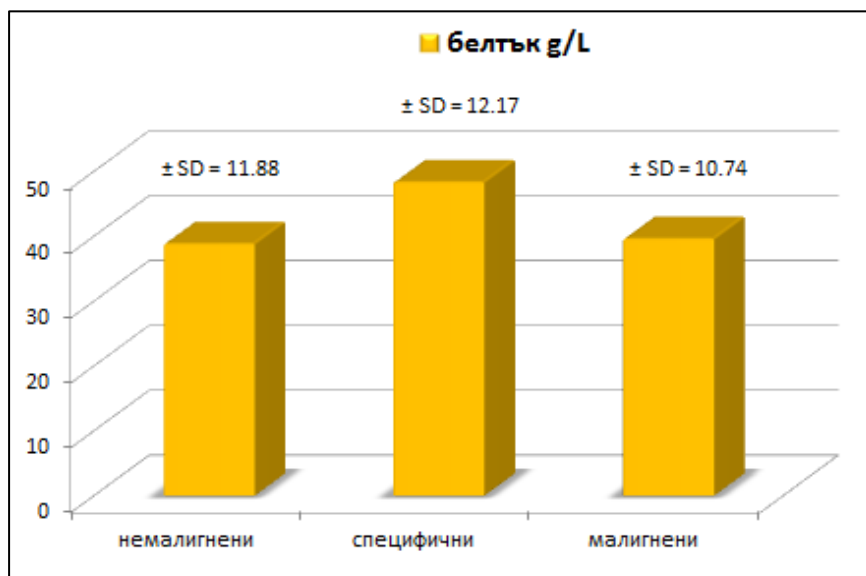


Фигура 50. Стойности на глюкозата в изследваните плеврални пунктати на различните групи болни.

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 отиференциране 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 -

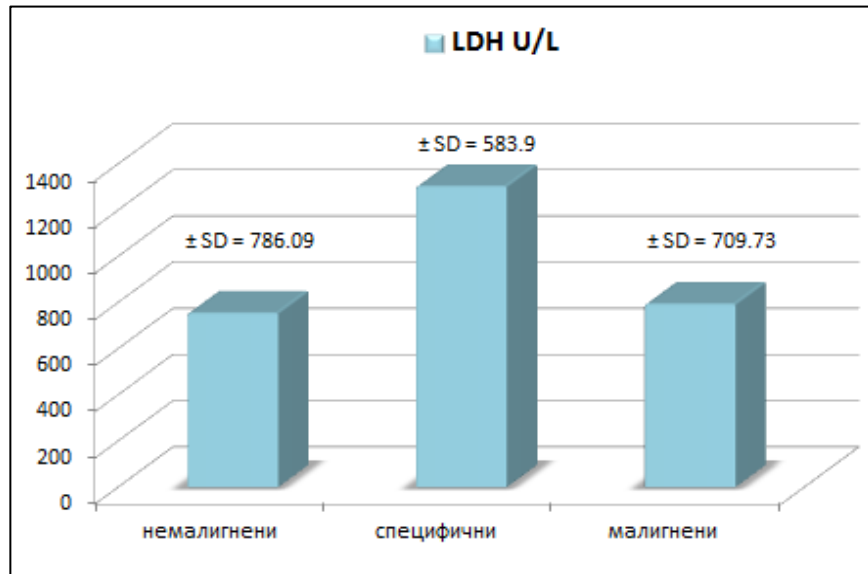
test между стойностите на немалигнените неспецифични и малигнените пунктати не се установи статистически значима разлика ($p = 0.709249$, $p > 0.05$). Статистически значима разлика се установи когато бяха директно сравнени стойностите на белтъка в неспецифичните и специфични пунктати ($p = 0.013971$, $p < 0.05$) 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 екзитирал. Практически това би означавало, че ниското ниво на белтък в плевралната течност намалява вероятността за плеврално ангажиране от туберкулозен процес.



Фигура 51. 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 52. Стойности на LDH в изследваните плеврални пункти на различните групи болни.

Таблица 27. 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. 28)**. 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 28. 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.*

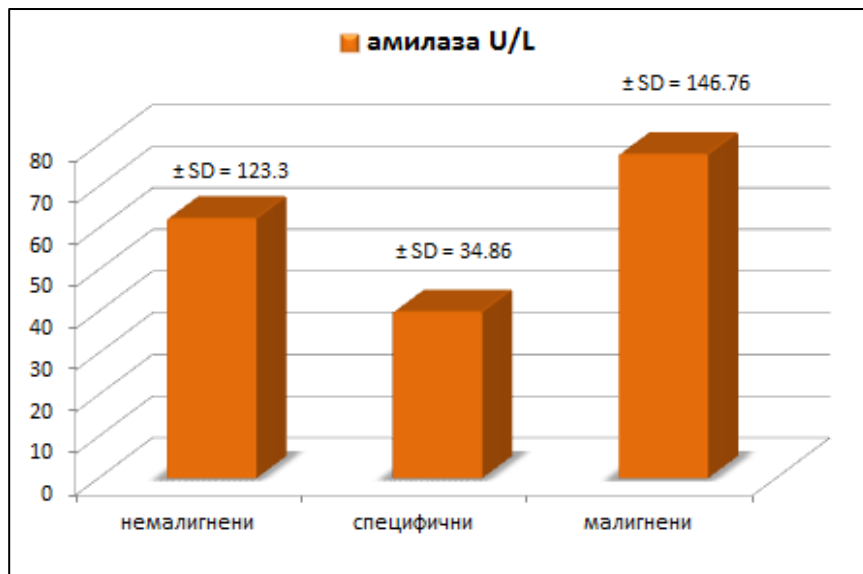
Брой пунктати	TP	TN	FP	FN	Se	Sp	Acc	PPV precision
118	69	8	2	39	63.89%	80%	65.25%	97.18%

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 МБАЛББ „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 амилазата 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

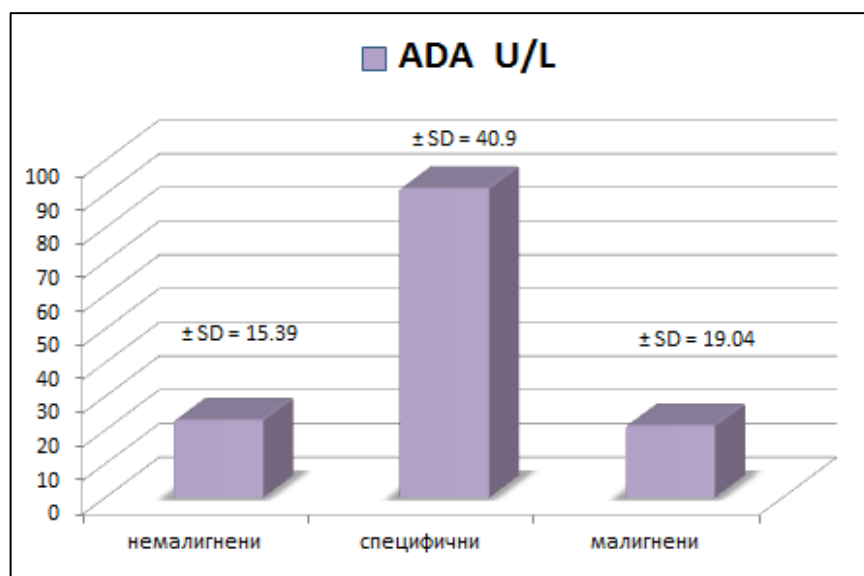


Фигура 53. Стойности на амилазата в изследваните плеврални пунктати на различните групи болни.

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. 55А 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 54. Стойности на ADA в изследваните плеврални пункти на различните групи болни.



Фигура 55. А - Доброкачествени плеврални изливи, протичащи със завишени стойности на ензима ADA. (Съкращения: БТЕ – белодробна тромбемболия; ТБК – туберкулоза; СЗСТ – системно заболяване на съединителната тъкан).



Фигура 55. 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 съевременно 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. 30). 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 30. 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, Vughalo et al. 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. 56**). 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 (екзитирал, диагнозата неоплазма не е категорично потвърдена или отхвърлена), 1 пациент с лимфоцитарен пунктат и верифициран вкл. бактериологично/културелно тежко протичащ туберкулозен процес (екзитирал 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. 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)**.



Фигура 56. Сравнение между наличието на нодуларни лезии по плеврата и туморни клетки в плевралната течност.

4.3.3. 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 сметена 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. 31). 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 31. 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 39 без ФБС образ	21 2			32 32 + 5
Суспектни за бенигнени, без неоплазма – 29		29		
Суспектни за специфични, без неоплазма - 5		5		
Общо	23	34	0	71

4.3.4. 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. 32**). 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 32. 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

4.4. 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. 33**).

Таблица 33. 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.

5. 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 адхезии 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“ – MM 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 $> 10mm$** 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 $> 10mm$, 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.**

Улразвукът 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.

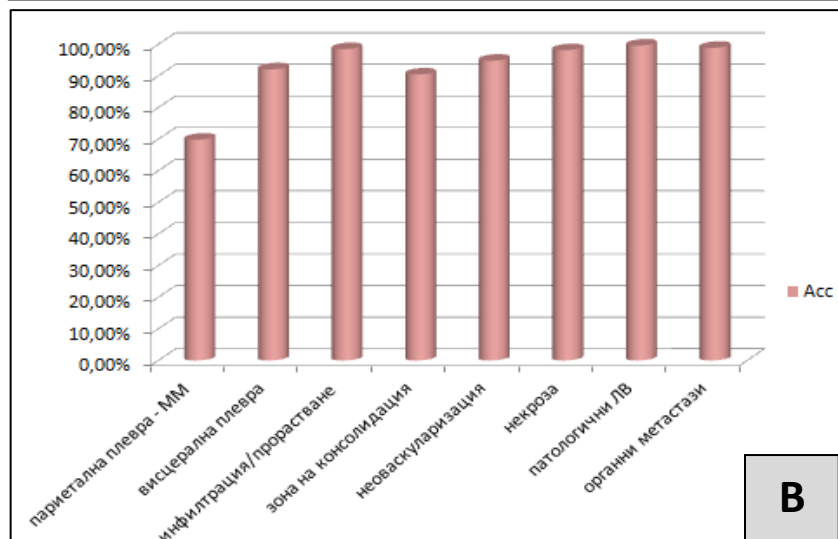
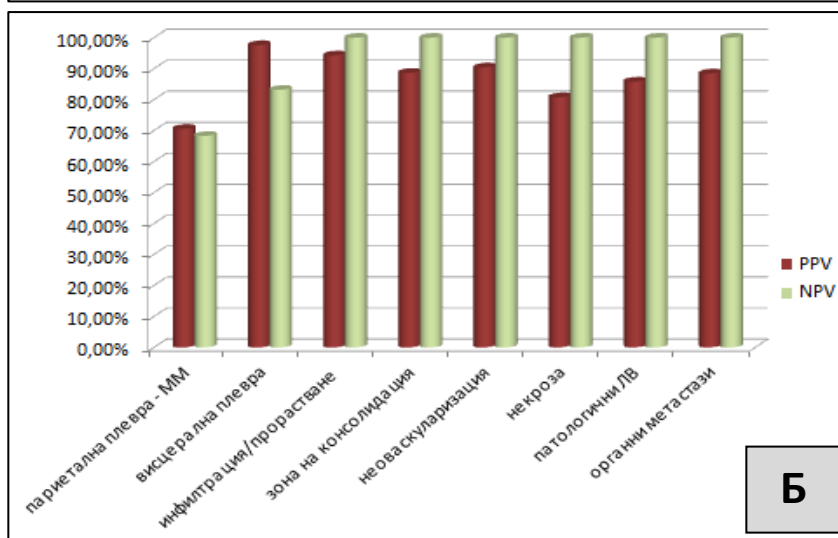
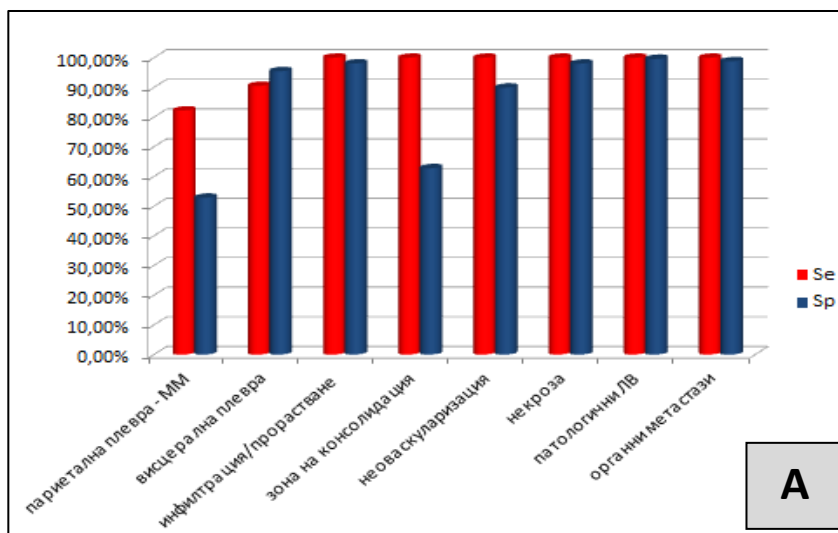
УЗИ може да промени стадирането и поведението по отношение на диагностичните манипулации при даден болен при установяване на патологични периферни лимфни възли и/или метастатични лезии в други интра - и екстра-торакални органи (**задача 5**). При общо **24** пациента (**8.86%**) се установи наличие на патологични периферни, най - често супраклавикуларни лимфни възли, като при тях онкологичното заболяване се стадираше съответно в IIIВ, С 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.

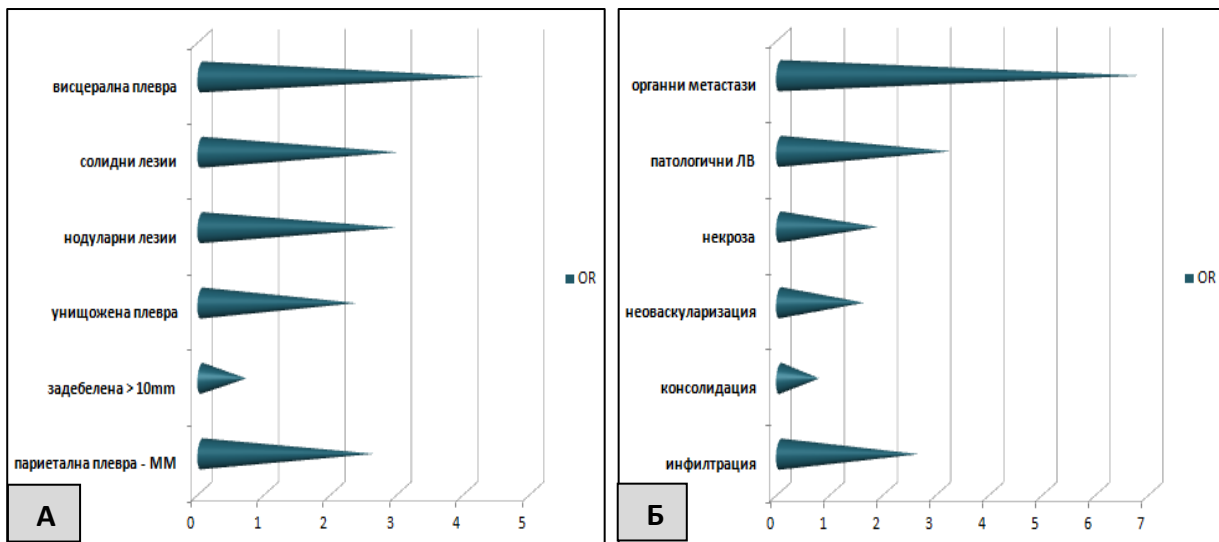
Визуализацията на **лезии с характеристики на метастатични** се установи при **26** пациента (**9.59%**), с най - често изобразяване в черния дроб и по перикарда. Маркерът за наличието им се отличаваше със **Se = 100%, Sp = 98.79%, Acc = 98.89%** по отношение на точността, с която впоследствие се верифицираше 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. 57А-В), като някои от тях се очертаха като силно предиктивни за фатален изход (фиг. 58 А и Б).



Фигура 57. 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 58. 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. 59), 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. 59), 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.**

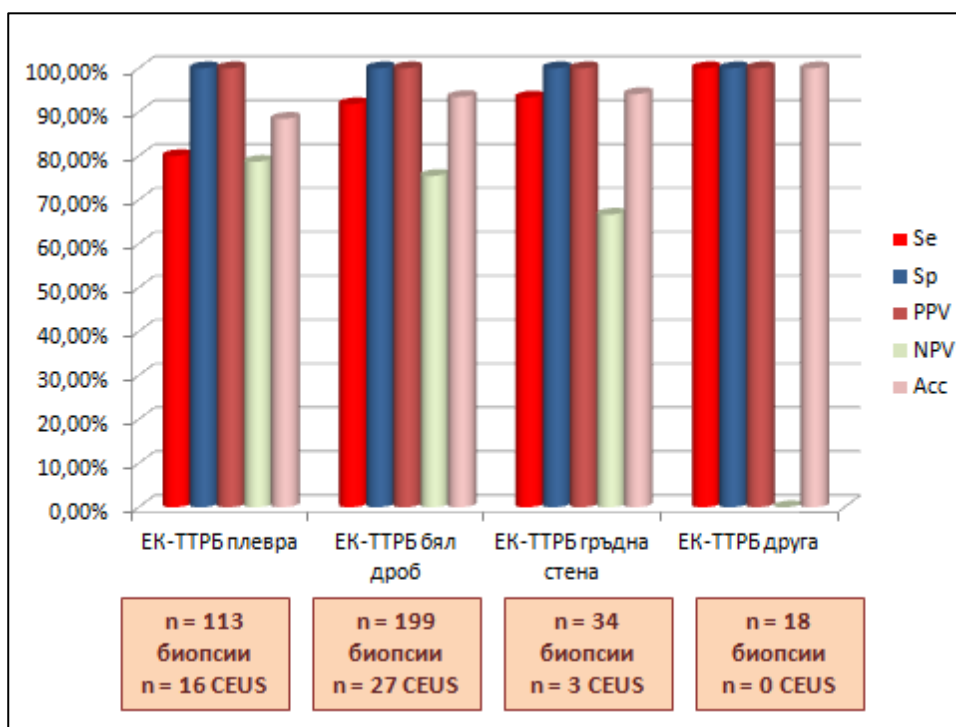
ЕК – ТТРБ на гръдна стена (меки тъкани и ребра) демонстрираше също много добри резултати по отношение на получената морфологична верификация. Не се наблюдаваха фалшиво положителни резултати. Коректно хистологична верификация на процеса се наблюдава при **19** пациента или общо при **32** от биопсиите (**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. 59).** 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. 59),** 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 ѝ 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 59. 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 ниска нива така и не се достигаша.

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 пункти ($p = 0.013971$, $p < 0.05$) 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. 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 – $p = 0.0076$ ($p < 0.05$).**

6. Заключение

6.1. 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 сметени 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.

6.2. 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. 60**). На **фиг. 61** предлагаме модел на поведение при високо рискови за ЕК интервенционални манипулации болни.



Фигура 60. 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 61. Модел за поведение при ЕК манипулации (в частност ТТРБ) с повишен риск от ятрогенни усложнения.

7. 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.

7.1. 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

7.2. 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.