

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЕЗА»

На правах рукописи

Шабалина Ирина Юрьевна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНДОСОНОГРАФИЧЕСКИХ И
ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ И
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ**

3.1.29. Пульмонология

3.1.26. Фтизиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:
член-корреспондент РАН,
профессор, д. м. н. Эргешов А.Э.

Научный консультант:
профессор, д. м. н. Ловачева О.В.

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ЗНАЧЕНИЕ НАВИГАЦИОННЫХ МЕТОДИК ПРИ БРОНХОСКОПИЧЕСКИХ БИОПСИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИФЕРИЧЕСКИМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ЛЕГКИХ РАЗНОГО ГЕНЕЗА ...	20
1.1 Периферические образования легких: состояние проблемы в свете дифференциальной диагностики	20
1.1.1 Эпидемическая ситуация по туберкулезу, нетуберкулезному микобактериозу и периферическому раку легкого.....	22
1.1.2 Место бронхоскопических биопсий в диагностике туберкулеза, микобактериоза и периферического рака согласно клиническим рекомендациям	24
1.2 Эволюция бронхоскопических биопсий периферических образований легких – «от ригидной до гибкой бронхоскопии».....	25
1.2.1 Положение «дренирующего» бронха по отношению к периферическому опухолевому образованию по классификации Eitaka Tsuboi (1967)	25
1.2.2 Диагностика ПОЛ злокачественного генеза в «эру гибкой бронхоскопии» до внедрения навигационных методик	28
1.2.3 Оценка предикторов эффективности, влияющих на диагностику ПОЛ	34
1.2.4 Классические бронхоскопические биопсии в диагностике туберкулеза и микобактериоза у пациентов с отсутствием возбудителя в мокроте.....	36
1.3 Развитие малоинвазивной диагностики и навигационных методик при бронхоскопической диагностике ПОЛ неопластического генеза	44
1.3.1 Трансторакальная игловая аспирационная биопсия/пункция под контролем КТ/УЗИ.....	44
1.3.2 Радиальная эндобронхиальная ультрасонография	46
1.3.3 Электромагнитная навигация	49
1.3.4 Виртуальная бронхоскопия.....	51
1.3.5 Варианты комбинаций биопсий и методов навигации	51

1.4 Применение навигационных методик для бронхоскопических биопсий при диагностике ПОЛ в странах с высоким и средним бременем туберкулеза	53
1.4.1 Применение навигационных методик при бронхобиопсиях в диагностике ПОЛ микобактериальной (туберкулез, микобактериоз) и иной инфекционной этиологии.....	53
1.4.2 Структура нозологических диагнозов среди пациентов с ПОЛ и отсутствием возбудителя туберкулеза в мокроте, нуждавшихся в проведении диагностики с использованием бронхобиопсий с навигацией.....	62
1.5 Выводы по главе 1	65
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ.....	68
2.1 Дизайн исследования	69
2.2 Бронхоскопическая диагностика с выполнением комплекса биопсий по классической методике (выбор «зоны поиска» и дренирующих бронхов по данным КТ ОГК)	74
2.3 Обработка и лабораторное исследование материала бронхобиопсий.....	79
2.4 Методика радиальной эндобронхиальной ультрасонографии: принцип действия и интерпретация изображений	83
2.5 Клиническая характеристика пациентов	90
2.6 Выводы по главе 2.....	101
ГЛАВА 3. ЗНАЧЕНИЕ ЛУЧЕВЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИФЕРИЧЕСКИМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ЛЕГКИХ.....	103
3.1 Компьютерно-томографическая характеристика пациентов с периферическими образованиями легких с отсутствием возбудителя ТБ в мокроте	103
3.2 Особенности эндоскопической патологии трахеобронхиального дерева у пациентов с периферическими образованиями легких.....	117
3.3 Оценка клеточного состава цитогаммы БАЛ и эффективности других бронхобиопсий в группах сравнения	122

3.4 Оценка безопасности эндоскопических вмешательств при различных видах навигационных биопсий среди пациентов сравниваемых групп.....	125
3.5 Безопасность при рЭБУС навигации минизондом	128
3.6 Клиническое наблюдение к главе 3. Безопасность проведения БАЛ и браш-биопсии при верификации ТБ, проявившегося рентгенологически ПОЛ с кавитацией у иммунокомпрометированной пациентки	130
3.7 Выводы по главе 3.....	135
ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ БРОНХОБИОПСИЙ ПРИ НАВИГАЦИОННОЙ МЕТОДИКЕ – РАДИАЛЬНОЙ ЭНДОБРОНХИАЛЬНОЙ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ В СРАВНЕНИИ С КЛАССИЧЕСКИМИ БРОНХОБИОПСИЯМИ ПРИ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ ТУБЕРКУЛЕЗА, МИКОБАКТЕРИОЗА И ОБРАЗОВАНИЙ НЕОПЛАСТИЧЕСКОГО И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА.....	139
4.1 Эффективность бронхоскопических биопсий с навигацией радиальной эндобронхиальной ультрасонографией в верификации туберкулеза у пациентов с периферическими образованиями легких.....	140
4.2 Эффективность бронхоскопических биопсий с навигацией радиальной эндобронхиальной ультрасонографией в верификации периферических образований легких неопластического генеза	148
4.3 Эффективность бронхоскопических биопсий с навигацией радиальной эндобронхиальной ультрасонографией в верификации микобактериоза у пациентов с периферическими образованиями легких.....	154
4.4 Эффективность бронхоскопических биопсий с навигацией радиальной эндобронхиальной ультрасонографией в верификации внебольничных пневмоний затяжного течения	159
4.5 Значение навигации рЭБУС в суммарной эффективности применения бронхоскопических биопсий в изучаемых подгруппах	163
4.6 Клинические наблюдения	169
4.7 Выводы по главе 4.....	180

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ БРОНХОБИОПСИЙ С РАДИАЛЬНОЙ ЭНДОБРОНХИАЛЬНОЙ УЛЬТРАСОНОГРАФИЕЙ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ.....	183
5.1 Эффективность в зависимости от компьютерно-томографических и ультразвуковых аспектов	185
5.2 Эффективность в зависимости от видов биопсий и методов лабораторного исследования.....	192
5.3 Клиническое наблюдение. Симптом «дренирующего бронха» и размер образования менее 20мм.....	195
5.4 Выводы по главе 5.....	200
ГЛАВА 6. ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОСОНОГРАФИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ МИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ПРОЦЕССОВ.....	202
6.1 Основные оцениваемые паттерны и характеристики эндосонографических изображений ПОЛ.....	202
6.2 Результаты оценки ЭГИ в дифференциальной диагностике периферических образований легких микобактериального и злокачественного генеза	210
6.3 Собственная классификация эндосонографических изображений в комплексном аспекте оценки ПОЛ.....	216
6.4 Выводы по главе 6.....	227
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	229
ВЫВОДЫ	253
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	257
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	259
СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ	262
ПРИЛОЖЕНИЕ А	291
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	294
ПРИЛОЖЕНИЕ В	297

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Проблема диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза (ТБ) легких в современной сложной эпидемической ситуации в мире и в различных регионах Российской Федерации (РФ) остается актуальной и во многом нерешенной, несмотря на безусловные успехи по снижению заболеваемости, особенно в 2019 (Нечаева О.Б., 2019), 2020, 2021 гг. (Васильева И.А., 2022). Особое внимание в диагностическом поиске требуется пациентам с диагнозом ТБ, имеющим код по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем – А16.0 «туберкулез легких при отрицательных результатах бактериологических и гистологических исследований» и А16.1 «Туберкулез легких без проведения бактериологического и гистологического исследований», которым, как правило, назначают химиотерапию по 1 режиму из-за отсутствия данных о лекарственной устойчивости возбудителя, да и сама этиология процесса остается неподтвержденной (Карпина Н.Л., 2020). При этом в России лишь за один год (2018-2019 гг.) среди заболевших выросла доля туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) с 55,3% до 56,7% (Эргешов А.Э., 2018; Нечаева О.Б., 2019). При этом доля МЛУ ТБ среди впервые выявленных больных в РФ выросла с 26,6% в 2015 г. до 33,6% в 2020 (Нечаева, 2021). Получение диагностического материала из образований в легочной паренхиме всегда актуально во фтизиатрической и пульмонологической практике, особенно в случае их локализации в ядерной (центральной) и плащевой (периферической) зонах легких. Методом, позволяющим получить материал из легочной ткани является бронхоскопия с биопсиями, но ее эффективность в значительной степени зависит от точности навигации на «очаг поражения». Исследования, посвященные эффективности микробиологической диагностики (культуральной и молекулярно-генетической (ПЦР)) в материале бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), бронхиального смыва (БС), браш-биопсий и трансбронхиальной биопсии легкого (ТББЛ) у пациентов при туберкулезе без

бактериовыделения, демонстрируют вариабельность данных от 26% (Sivokozov I., 2020) – 39,4-47% (Tueller, 2005; Kim Y.W., 2020; Самородов Н.А., 2021) до 86-92% (Bodal V.K., 2015; Mondoni M., 2017). Результаты зависят от объема материала, вида бронхобиопсий (БАЛ, БС, ТББЛ), наличия распада ткани, локализации и размера уплотнений, легочных узлов и фокусов. Отмечено, что у пациентов с туберкулезом эффективность выявления кислотоустойчивых микроорганизмов (КУМ) в материале БАЛ при микроскопии (49,0%) уступает культуральному исследованию (95,0%) (Soto A., 2012). Первые публикации, посвященные бронхологической диагностике периферических образований легких (ПОЛ) неопластического генеза с ТББЛ и браш-биопсией под флуороскопическим (бронхографическим) контролем пришлись на конец 60-х XX века и показали эффективность от 20 до 92% (Hattori S., 1964; Andersen, 1965; Tsuboi E., 1967), в тоже время эффективность бронхоскопических биопсий при образованиях размером менее 2см составила только 18% (Gasparini S., 1995; Baaklini W.A., 2000). Внедрение в клиническую практику компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) позволило значительно улучшить визуализацию ПОЛ, что используется для скрининга периферического рака легкого (Гомболевский В.А., 2021) и для диагностики туберкулеза (Эргешов А.Э., 2018; Васильева И.А., 2020). Мультидисциплинарная оценка КТ ОГК позволяет расширить спектр навигационных методик для прицельной биопсии при бронхоскопии, к которым относится радиальная эндобронхиальная ультрасонография (рЭБУС) (Becker H.D., 1999; Herth F.J.F., 2002; Kurimoto N., 2004). Применения при бронхоскопии с биопсиями и рЭБУС – навигацией высокочастотных минизондов радиального сканирования (12-20 МГц) позволяет уточнить локализацию ПОЛ, выбрать правильный дренирующий бронх для получения материала из него, повышает диагностическую эффективность, обеспечивая чувствительность метода до 73% (при ПОЛ размером менее 2см – до 56%, размером 2 см и более – до 78%) (Paone G., 2005; Herth F.J.F., 2006.). Преимуществом является возможность выполнять навигацию без флуороскопического контроля, что исключает лучевую нагрузку как на врача, так и на пациента. Wong-Memoli J. и соавт. (2012) при проведении

метаанализа результатов навигационных бронхоскопий у 3052 пациентов с ПОЛ показали, что биопсия с навигацией рЭБУС более эффективна, чем классическая ТББЛ (73,2% против 62%), но уступает трансторакальной пункции под контролем КТ (90,0%), при этом сопряжена с меньшим количеством осложнений (1,5% против 40,0%). Востребованность дифференциальной диагностики в настоящее время обусловлена успехом по борьбе с туберкулезом в России, что привело не только к снижению заболеваемости, но и к изменению форм выявляемого туберкулеза в сторону минимизации рентгенологических проявлений, снижением частоты бактериовыделения у впервые выявленных больных; увеличением частоты встречаемости микобактериозов, особенно у пациентов с иммуносупрессией; значительной распространенностью неопластических процессов. Все перечисленное делает актуальным поиск путей дальнейшего совершенствования бронхоскопических методов получения диагностически значимого материала из «очага поражения» в легких.

Степень разработанности темы исследования

В литературе имеется определенный объем информации, посвященный навигационным методикам при бронхоскопии в диагностике ПОЛ, преимущественно неопластического генеза, среди которых встречаются единичные случаи выявления образований туберкулезного или микобактериального генеза. Несколько исследований из Китая, Тайваня, Сингапура, Южной Кореи и Японии посвящены эффективности бронхобиопсий с рЭБУС в диагностике ТБ и микобактериоза на небольших когортах. Зачастую, количество пациентов, входящих в выборку при проведении бронхоскопии с рЭБУС колебалось от единичных наблюдений до нескольких десятков случаев, выполнялись моноварианты биопсий, выявление возбудителя ТБ ограничивалось только молекулярно-генетическим методом, значительно реже посевом и морфологической верификацией. Тем не менее, было показано, что диагностическая эффективность бронхобиопсий при использовании навигации рЭБУС по данным микробиологического и морфологического исследования

повышается как для БАЛ, так и ТББЛ до 77,6-80,8% (Chan A., 2015) по сравнению с 35,6-58,5% при классическом исполнении (Mondoni M., 2017). Lin SM. и соавт. (2009, 2010) сравнили результаты выявления возбудителя ТБ в бронхобиопсиях у пациентов с ПОЛ и отсутствием возбудителя в мокроте: диагностическая эффективность в материале БАЛ в группе с рЭБУС-навигацией была значимо выше, чем при классическом исполнении: по выявлению КУМ при бактериоскопии – 30,4% против 9,3%; ($p=0,01$); по выявлению ДНК МБТ – 89,3% против 65,1%; ($p=0,006$); по данным культурального исследования – 67,9% против 46,5% ($p=0,041$). В исследовании китайских авторов у пациентов схожей когорты диагностическая эффективность бронхобиопсий, при использовании навигации рЭБУС вместе с электромагнитно-навигационной биопсией в верификации ТБ составила 56,9% (Gu Y., 2019). Частота выявления НТМБ при бронхоскопии с рЭБУС – навигацией может достигать 25,6%-66,7% среди пациентов с ПОЛ инфекционного генеза (Minezawa T., 2015; Hayama H., 2016; Yeonseok C., 2019). Анализ литературы о возможностях выполнения рЭБУС у пациентов в диагностике ТБ и микобактериоза показал, что сведения носят фрагментарный характер и касаются исключительно оценки эффективности самой процедуры бронхоскопии с биопсиями, без детальной клинической характеристики пациентов, данных лекарственной чувствительности ТБ. Все образования, которые диагностируются как ТБ или НТМ, расценены как ПОЛ доброкачественной этиологии без детализации рентгенологических особенностей и анамнестических характеристик. Таким образом, представляется актуальным и практически значимым выделить основные рентгенологические паттерны (синдромы), анамнестические, клинико-лабораторные особенности, диагностические методы верификации, виды бронхоскопических биопсий, факторы, повышающие эффективность навигационных методик наведения на «очаг поражения» на когорте пациентов с периферическими образованиями в легких в условиях противотуберкулезного учреждения. Это позволит улучшить этиологическую диагностику ПОЛ, в частности, обусловленных туберкулезом и микобактериозом и проводить

дифференциальную диагностику с образованиями легких неопластического и иного генеза.

Цель исследования

Совершенствование эндоскопической диагностики с помощью навигационных методик получения биопсийного материала из очага поражения в дифференциальной диагностике туберкулеза легких у пациентов с периферическими образованиями легких.

Задачи исследования

1. Провести анализ структуры верифицированных заболеваний органов дыхания у пациентов с периферическими образованиями легких, направленных в противотуберкулезные учреждения для дифференциальной диагностики с туберкулезом.

2. Провести анализ анамнеза, результатов клинико-рентгенологического и лабораторного обследования, включая иммунологические кожные тесты на туберкулез у пациентов с периферическими образованиями легких, направленных в противотуберкулезные учреждения для дифференциальной диагностики.

3. Определить значимость микробиологического, цитологического и морфологического исследований материала бронхобиопсий (БАЛ, браш, ТББЛ) в диагностике этиологии ПОЛ.

4. Сравнить эффективность и безопасность верификации ПОЛ малоинвазивными (бронхоскопия с биопсиями классическая и с навигацией рЭБУС) и инвазивными методами (хирургическая диагностика).

5. Провести сравнительный анализ эффективности комплекса бронхобиопсий, выполненных по классической методике (выбор зоны «интереса» по КТ) и при навигации рЭБУС по данным микробиологического, цитологического и морфологического исследования при дифференциальной диагностике туберкулеза.

6. Изучить предикторы эффективности бронхоскопической биопсии с навигацией рЭБУС при периферических образованиях легких, этиологически обусловленных туберкулезом и неопластическим процессом.

7. Оценить эндосонографические изображения при разном генезе периферических образований легких, выявить паттерны злокачественности и инфекционных процессов.

8. Создать классификацию эндосонографических изображений, используя анализ рЭБУС, полученных при навигационной бронхоскопии, для определения рациональных подходов к бронхобиопсийным манипуляциям при дифференциальной диагностике ПОЛ.

9. Разработать научно-обоснованный алгоритм эффективной бронхоскопической диагностики с включением вспомогательных навигационных методик у пациентов с периферическими образованиями легких.

Научная новизна

Впервые доказана высокая эффективность диагностики периферических образований легких туберкулезного генеза при использовании бронхобиопсии с навигацией рЭБУС без флуороскопического контроля.

Впервые на репрезентативном материале – пациенты с туберкулезом без выделения *M.tuberculosis* с мокротой установлены факторы, повышающие эффективность бронхобиопсий с рЭБУС – навигацией.

Впервые проанализированы подходы к выбору бронхоскопических биопсий в зависимости от совокупности паттернов эхохарактеристик, выявляемых при радиальной эндобронхиальной ультрасонографии у пациентов с периферическими образованиями легких туберкулезного и нетуберкулезного генеза.

Впервые в условиях фтизиатрического учреждения разработан подход, включающий сочетанную оценку визуализации рентгенологических синдромов на КТ ОГК и эндосонографического изображения при рЭБУС с данными анамнеза, клиническими проявлениями, результатами иммунологических кожных тестов на туберкулез у пациентов с периферическими образованиями легких.

Разработана новая классификация типов эндосонографических изображений периферических образований легких для выбора оптимальных подходов к бронхобиопсийным манипуляциям при дифференциальной диагностике.

Впервые разработан высокоэффективный научно-обоснованный алгоритм бронхоскопической диагностики с навигацией рЭБУС при дифференциальной диагностике периферических образований легких туберкулезной и нетуберкулезной этиологии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлено, что клинические проявления при периферических образованиях легких связаны с умеренной манифестацией и, более чем в половине случаев выявляются при профосмотре. Для дифференциальной диагностики локализация и распространенность ПОЛ по КТ ОГК мало значима и, в большей, степени следует учитывать размер, рентгеноморфологию образований, состояние окружающей легочной паренхимы, данные анамнеза, возраст и результаты кожных иммунологических тестов на туберкулез.

Установлена повышающая роль бронхобиопсий с навигацией рЭБУС без тубус-проводника и флуороскопического контроля в диагностике ТБ и микобактериоза, определены наиболее предпочтительные методы микробиологической диагностики возбудителей микобактериальной инфекции в материале респираторных образцов и цитологических щеток.

Установлена повышающая роль применения бронхобиопсий с навигацией рЭБУС без тубус-проводника и флуороскопического контроля в диагностике ПОЛ неопластического генеза, показано, что в случае наличия симптома «дренирующего бронха» по данным КТ ОГК размер образования и локализация не влияют на эффективность диагностики.

Оценена безопасность бронхобиопсий с навигацией рЭБУС и классической методикой выполнения у пациентов с ПОЛ различного генеза.

Выявлены предикторы эффективности бронхобиопсий с навигацией рЭБУС, показывающие, что верификация ПОЛ доброкачественного и злокачественного

генеза может не различаться при условии корректного соблюдения всех аспектов диагностики (экспертная оценка КТ ОГК, выбор зоны биопсии, симптом «дренирующего бронха», комплекс биопсий, методы лабораторной диагностики).

Произведена оценка эндосонографических изображений, полученных при радиальной эндобронхиальной ультрасонографии и создана классификация из трех типов сочетания паттернов (контур, форма, эхоструктура, включения) для сужения дифференциально-диагностического поиска и рациональных подходов в выборе комплекса биопсийных методов.

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертационная работа представляет собой исследование, в котором решается задача совершенствования эндоскопической диагностики с помощью навигационных методик получения биопсийного материала из очага поражения с целью диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза легких у пациентов с периферическими образованиями легких. В исследование включено 278 пациентов с отсутствием *M.tuberculosis* в мокроте с рентгенологическими признаками поражения легких, подпадающими под определение «периферическое образование легкого», которые были направлены из различных медицинских учреждений РФ в ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2014 по 2019 годы для дифференциальной диагностики туберкулеза. Тип исследования: ретроспективное когортное открытое. Ретроспективно обследованные пациенты с рентгенологическими проявлениями в виде ПОЛ, прошедшие этапы малоинвазивной (бронхоскопия с комплексом биопсий – классическая и с навигацией) и инвазивной (хирургические вмешательства) диагностики были разделены на 4 группы в зависимости от верифицированной этиологии заболевания легких (решение задачи 1): группа ТБ – 158 (56,8%) пациентов с туберкулезом легких; группа Нео – 79 (28,4%) пациентов с неопластическими процессами; группа НТМ – 21 (7,6%) пациент с микобактериозом легких; группа ВПЗТ – 20 (7,2%) пациентов с внебольничными пневмониями затяжного течения. Оценка данных пациентов в зависимости от этиологического фактора проводилась с целью

решения задачи 2 – провести сравнительный анализ анамнеза, данных клинико-лабораторного, рентгенологического и инструментальных методов и оценить их значимость в дифференциальной диагностике туберкулеза.

С целью решения задачи 3 и 4, была оценена эффективность и безопасность бронхобиопсий и методов лабораторного исследования для этиологической верификации заболеваний легких в общей когорте пациентов.

Для решения задачи 5 пациенты каждой из групп были разделены на 2 подгруппы: пациенты с классической методикой выполнения бронхобиопсий (выбор «зоны поиска» и дренирующих бронхов по данным КТ ОГК) и бронхобиопсии с рЭБУС навигацией, в дальнейшем проведен анализ в зависимости от этиологического фактора и вида навигации при бронхобиопсии.

Для решения задач 6, 7, 8 проводился анализ только в подгруппе пациентов, которым выполнялись бронхобиопсии с навигацией рЭБУС.

Предметом исследования диссертационной работы являлись вопросы диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза легких, микобактериозов, неопластических процессов, внебольничных пневмоний с затяжным течением, решаемые с помощью клинических, лабораторных, функциональных, компьютерно-томографических, эндоскопических, эндосонографических, микробиологических, цитологических и морфологических методов исследования. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Office Excel 10,0, а также программы Statistica 17. Учитывались результаты с уровнем статистической надежности ($p < 0,05$).

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с периферическими образованиями легких, не выделяющих *M.tuberculosis* с мокротой, наиболее частыми рентгенологическими синдромами являются «уплотнения», «округлые тени», «очаги». Среди пациентов с ПОЛ, направленных в противотуберкулезные учреждения, в структуре верифицированных диагнозов преобладает туберкулез, затем идут неопластический процесс, микобактериоз и внебольничная пневмония затяжного

течения, что следует учитывать при организации дифференциально-диагностического поиска.

2. У своевременно выявленных пациентов с периферическими образованиями легких клинические проявления отсутствуют либо мало значимы для дифференциального диагноза. Такие данные как анамнез, возраст пациентов, рентгеноморфология и размер образований в легких, а также результаты иммунологических тестов на туберкулез (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) и реакция Манту с 2ТЕ ППД-Л)) позволяют сузить дифференциально-диагностический поиск.

3. У пациентов с ПОЛ, не выделяющих *M.tuberculosis* с мокротой основным методом малоинвазивной диагностики является бронхоскопия с биопсиями, для увеличения эффективности которых возможно использование навигации с рЭБУС. Среди методов верификации материала бронхобиопсий в учреждении фтизиопульмонологического профиля целесообразно использовать комплекс микроскопических, молекулярно-генетических и культуральных методов (ВАСТЕС MGIT960) микробиологического, а также цитологического и гистологического исследования.

4. Предполагаемый генез образования определяет выбор комбинации бронхобиопсий (БАЛ, БС, браш, ТББЛ), что влияет на эффективность получения диагностически значимого материала при бронхоскопии у пациентов с ПОЛ. При подозрении на ТБ и микобактериоз предпочтение следует отдавать выполнению комплекса биопсий с включением БАЛ или бронхиального смыва как малоинвазивных и имеющих высокую информативность; при подозрении на неопластический процесс следует выполнять комплекс с включением тканевых биопсий (браш+ТББЛ), обеспечивающих обнаружение малигнизации ткани легкого.

5. Предикторами повышения эффективности получения диагностически значимого материала бронхобиопсии при рЭБУС у пациентов с ПОЛ туберкулезного и нетуберкулезного генеза, являются: симптом «дренирующего» бронха по КТ ОГК, ультразвуковая визуализация образования, положение УЗ зонда

«внутри очага», размер образования 20 мм и более, локализация дренирующих бронхов для биопсии, выбор биопсийных методик и методов лабораторной верификации.

6. Эндосонографические изображения при рЭБУС дают дополнительную информацию о предполагаемом генезе ПОЛ, которая в совокупности с клиничко-рентгенологическими данными предопределяет рациональный подход в выборе комплекса биопсийных методов, что позволяет повысить результат диагностики.

7. Выполнение бронхобиопсий у пациентов с ПОЛ, как при рЭБУС, так и при классической методике имеет низкий риск осложнений (0,8-7,6%). Визуализация при рЭБУС сосуда «рядом» или «внутри» образования свидетельствует о высоком риске развития постбиопсийного кровотечения, поэтому необходима коррекция зоны биопсии и профилактическое проведение эндоскопического или системного гемостаза.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность и обоснованность результатов работы подтверждается четкой формулировкой цели и вытекающих из нее задач; адекватным, соответствующим материалу подбором современных статистических методов обработки полученных показателей; тщательным анализом многопараметрной базы данных на 278 пациентов, включенных в исследование; всесторонним изучением отечественной и зарубежной литературы, полноценной интерпретацией большого объема результатов клинических, лабораторных, рентгенологических и инструментальных (бронхоскопических и хирургических) исследований.

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на 4 международных конгрессах и 15 национальных конгрессах и конференциях с международным участием: XIX Международном Конгрессе Всемирной Ассоциации бронхологов и интервенционных пульмонологов (WABIP) (9 мая 2016 г, Флоренция), XXVIII Международном Конгрессе Европейского респираторного общества (Париж, 18 сентября Франция 2018), XXX Международном виртуальном Конгрессе Европейского респираторного общества (Вена, Австрия 7-9 сентября

2020г), XXXI Международном виртуальном Конгрессе Европейского респираторного общества (Барселона, Испания 5 сентября 2021г), I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез в XXI веке: Новые задачи и современные решения» (Москва, 1 июня 2016 г); XXVI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 18 октября 2016 г); Юбилейном Конгрессе Российского общества Рентгенологов и Радиологов (Москва, 9 ноября 2016); V международном конгрессе и школе врачей «Кардиоторакальная радиология» (Москва, 23 марта 2018 г); XXVIII Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (18 октября 2018г), XXIX Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания, (Москва, 29 октября – 1 ноября, 2019); VII Московском Международном фестивале эндоскопии и хирургии в рамках I Национального Конгресса по эндосонографии (8 декабря 2020), Ежегодной Российской конференции молодых ученых с международным участием «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» ФГБНУ «ЦНИИТ» Москва, (26 марта 2021), XII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии», Санкт-Петербург (14 мая 2021г), 1-м Национальном Онко-Пульмонологическом конгрессе с международным участием (НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва (11 июня 2021)), Юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский института туберкулеза», Москва (29 сентября 2021), XXXI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания, Москва (28 октября 2021), X Конгрессе Национальной Ассоциации Фтизиатров, Санкт-Петербург (26 ноября 2021г), Ежегодной Российской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы ликвидации туберкулеза в России и мире», Москва (25 марта 2022), XI Конгрессе Национальной Ассоциации Фтизиатров, Санкт-Петербург (25 ноября 2022 г), Научно-практической конференции «Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению заболеваний дыхательной системы», Москва (29 мая 2023г).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует паспортам специальностей научных работников: 3.1.29. – Пульмонология (пункт-1,4), 3.1.26. – Фтизиатрия (пункт – 1, 4,14).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику в клинических подразделениях ФГБНУ «ЦНИИТ». Материалы диссертационного исследования используются в работе учебного центра ЦНИИТ при проведении тематических лекций в рамках программы «Телемедицина», при прохождении курсов профессиональной переподготовки, а также при обучении врачей – эндоскопистов.

Личный вклад автора

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от выбора темы исследования, постановки цели и задач, их реализации до обобщения и обсуждения полученных результатов в научных публикациях, докладах и внедрении в практику. Автором лично проведено выполнение классических бронхоскопий с бронхобиопсиями и с навигацией рЭБУС в исследуемой когорте пациентов, сбор и обработка теоретического и клинико-лабораторного, рентгенологического и инструментального, эндоскопического и эндосонографического материалов и сформулировано научное обоснование выводов.

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации

Диссертационная работа является фрагментом исследований НИР «Мультидисциплинарный подход в диагностике, дифференциальной диагностике туберкулеза и других заболеваний органов дыхания в современных условиях» (уникальный номер 0515-2019-0019), выполняемых в Центре диагностики и

реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликованы 36 научных работ, в том числе 17 работ в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 297 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, 4 клинических наблюдений, списка использованной литературы, содержащего 56 отечественных и 189 зарубежных источников, приложений. Работа иллюстрирована 52 рисунками и 39 таблицами.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ЗНАЧЕНИЕ НАВИГАЦИОННЫХ МЕТОДИК ПРИ БРОНХОСКОПИЧЕСКИХ БИОПСИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИФЕРИЧЕСКИМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ЛЕГКИХ РАЗНОГО ГЕНЕЗА

1.1 Периферические образования легких: состояние проблемы в свете дифференциальной диагностики

Периферические образования легких (ПОЛ) (peripheral pulmonary lesions, PPLs) – фокусные затемнения легочной паренхимы различного размера, как правило, округлой или овальной формы, четко или нечетко очерченные, локализующиеся в центральной/ядерной или периферической/плащевой зонах легкого. В это понятие входят солитарные периферические узелки легких (Solitary Pulmonary Nodules – SPN) размером до 3 см преимущественно округлой формы, которые четко дифференцируются и должны быть окружены, хотя бы частично, легочной тканью по данным рентгенографии или компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК) [223] без сочетания с ателектазом и лимфаденопатией средостения. Специалисты лучевой диагностики разделяют их на солитарные солидные узелки, частично солидные узелки и узелки по типу «матового стекла». Рекомендации профессионального сообщества рентгенологов (Флейшнеровского общества) регламентируют неинвазивные и инвазивные подходы при установлении этиологии ПОЛ и сроки динамического наблюдения за ними в зависимости от множества характеристик: рентген-морфологии образования, удвоения роста в динамике, накопления контраста (метаболической активности), возраста пациента, анамнеза заболевания и т.д. [50, 157]. Установление этиологического фактора ПОЛ является приоритетной задачей специалистов малоинвазивной и инвазивной диагностики торакального профиля (хирургов и эндоскопистов), в первую очередь – для исключения злокачественной их природы [50]. Согласно данным National Lung Screening Trial (NLST), проведенному в США (2011г.) в когорте пациентов (n=53454) с высокой вероятностью рака легкого (РЛ) (курильщики старше 55 лет, индекс курения (ИК)

которых превышал 20 пачка/лет) при проведении скрининга низкодозной КТ ОГК солитарные периферические узлы легких были выявлены у 6466 (12%) пациентов, при этом злокачественными оказались только 3,6% [174]. По данным исследования Danish Lung Cancer Screening Trial (2012) на выборке 4104 пациентов – курильщиков, старше 50 лет ПОЛ размером от 5 до 15 мм выявлены у 25% (983) обследованных, из них злокачественными оказались только 0,83% [194]. Верификация ПОЛ представляет сложную проблему, частично – из-за их расположения (граница центральной/ядерной и периферической зон легкого), частично – из-за небольшого размера [50]. Общепринятая номенклатурная классификация по зонам легкого (прикорневая/центральная/периферическая) среди специалистов лучевой диагностики часто вызывает разночтения в радиологической интерпретации локализации ПОЛ [173, 174, 233]. Помимо истинных солитарных узлов легкого к ПОЛ относятся уплотнения (повышение плотности легкого на КТВР), в результате замещения воздуха альвеол или заполнения воздушных пространств жидкостью, клетками или другим материалом), затемнения – повышение плотности легкого, в виде «матового стекла» или консолидации, конгломератные образования – большое затемнение, часто включающее в себя бронхи и сосуды [104], узловые образования – masses, которые по определению имеет те же характеристики, что и периферически расположенный солитарный легочный узел, однако их размер превышает 3 см. В реальной клинической практике ПОЛ наиболее часто манифестируют в первую очередь, -первичные и вторичные неопластические процессы [35], во вторую очередь – инфекционные процессы, в том числе туберкулез, микозы, внебольничные пневмонии, что и определяет необходимость дифференциальной диагностики [9, 50].

1.1.1 Эпидемическая ситуация по туберкулезу, нетуберкулезному микобактериозу и периферическому раку легкого

Болезни органов дыхания стабильно занимают лидирующую позицию (45%) в структуре первичной заболеваемости всеми болезнями в РФ [44] и проявляют тенденцию к увеличению, так, по сравнению с 2015 г. общая заболеваемость болезнями органов дыхания в 2019 г. (период до пандемии COVID-19) увеличилась на 5,4% [4]. В 2021 году заболеваемость туберкулезом в России сократилась на 4% относительно 2020-го и достигла исторического минимума – 31,2 на 100 тыс. населения [6]. В 2021 году РФ, благодаря успехам в борьбе с туберкулезом, была исключена ВОЗ из списка стран с высоким бременем туберкулеза, однако продолжает находиться в списках стран с высоким уровнем ВИЧ-ассоциированного туберкулеза и стран с МЛУ/РУ-ТБ [6, 235]. МЛУ/РУ-ТБ – одна из главных проблем фтизиатрии как во всем мире, так и в РФ [6, 39, 48, 49, 187]. В России доля МЛУ-ТБ среди впервые выявленных пациентов в 2020 г составила 33,6%, что превышает показатели 2019 г – 32,8% [32, 33]. Рост числа пациентов с туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя требует улучшения и сокращения сроков диагностики для их успешного лечения [6, 49]. Это в большей мере касается когорты пациентов, имеющих по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, коды А16.0 «Туберкулез легких при отрицательных результатах бактериологических и гистологических исследований» и А16.1 «Туберкулез легких без проведения бактериологического и гистологического исследований» [38, 39, 48, 49]. Эти пациенты получают химиотерапию, не основанную на данных о лекарственной устойчивости возбудителя, да и этиология процесса остается не верифицированной [46, 47]. По данным статотчета отраслевых показателей противотуберкулезной работы в 2018 и 2019 гг доля впервые выявленных случаев ТБ с отрицательными результатами микроскопии и культуральной диагностики составила 43,4% и 43,8% [33]. Таким образом, прослеживается низкий уровень бактериологического подтверждения диагноза туберкулеза легких в РФ (56,6% в 2018 году) и высокий уровень

лекарственной устойчивости МБТ среди впервые выявленных больных (49,3% в 2018 году). Это обосновывает поиск возбудителя в любом биологическом материале, полученном из очага поражения, что требует внедрения новых технологий и подходов [15, 20, 38]. Сходность рентгенологических проявлений ПОЛ по данным КТ ОГК (фокусы, уплотнения легочной паренхимы, внутрилобулярные или ацинарные очаги, солитарные легочные узлы и узловое образования) при очаговом туберкулезе легких, узелковой форме микобактериоза, малоинвазивных аденокарциномах легкого, затрудняют дифференциально-диагностический поиск [9, 35, 50, 156, 157, 233, 241].

В 2019 г. в России диагноз рак легкого (РЛ) впервые установлен у 47 021 человек [43]. РЛ занимает 1-е место у мужчин среди онкологических заболеваний (16,5%). Смертность от РЛ на 2020г составила 48,9 на 100 тыс. населения. На фоне роста общего показателя морфологической верификации, частота ее при раке трахеи, бронхов, легкого составляет – 84,7%, то есть ниже, чем при раке почки (88,1%), костей и суставных хрящей (91,3%), яичника (94,9%) [43]. Ряд проспективных рандомизированных исследований показали, что проведение низкодозной КТ ОГК с частотой раз в год в группах риска по РЛ приводит к снижению летальности от этого заболевания в популяции на 20% и более [9, 17, 157, 174].

Существует проблема диагностики микобактериоза (НТМ) легких, его проявления, фиксируемые при КТ ОГК, часто не отличаются от таковых при туберкулезе: это могут быть уплотнения (пневмониеподобная форма) в 32,2% наблюдений, единичные или множественные округлые тени/очаги в 21,1% наблюдений (узелковая форма) [7].

Эпидемиология легочных НТМ во многих странах мира, в том числе и России, не определена. Популяционные данные из США [57], Канады [162], Великобритании [169] и Австралии [218] показали, что ежегодно распространенность микобактериоза легких увеличивается: в США распространенность оценивается более чем в 50 случаев на 100 тыс. человек. Крупные исследования в Японии [123] и Южной Корее [145] демонстрировали, что

уровень заболеваемости составил более 14,7 и 19,0 случаев на 100 тыс. населения соответственно. Многоцентровое исследование (NTM-Network European Trials Group – 62 лаборатории и 30 стран мира), включавшее данные респираторных образцов от 20182 пациентов показало доминирование среди нетуберкулезных микобактерий *Mycobacterium avium complex* (MAC) [118]. Увеличение числа пациентов с иммунокомпromетированным состоянием (в том числе с ВИЧ-инфекцией), а также с хроническими легочными заболеваниями приводит к росту заболеваемости микобактериозом [94]. К факторам риска их развития относятся: структурные перестройки бронхолегочной системы, изменение мукоцилиарного клиренса, прием иммуносупрессивных препаратов и нарушение иммунного ответа [131].

1.1.2 Место бронхоскопических биопсий в диагностике туберкулеза, микобактериоза и периферического рака согласно клиническим рекомендациям

Бронхоскопия является основным инструментальным методом визуализации и получения биопсий при патологии легких и бронхов. Согласно Национальным клиническим рекомендациям (Злокачественное новообразование легкого) (2021) [17] проведение бронхологического исследования (фибробронхоскопии) обязательно для пациентов с подозрением на РЛ при центральном расположении опухолевого узла в легком или периферическом расположении новообразования [182, 190].

Выполнение бронхоскопии рекомендуется у пациентов с подозрением на туберкулез органов дыхания, имеющих двух-трех-кратный отрицательный микроскопический и/или молекулярно-генетический анализ мокроты [49, 148, 166].

При диагностике микобактериоза легких однократное выявление возбудителя в жидкости БАЛ (жБАЛ) при посеве и гранулематозного воспаления в биоптатах ТББЛ являются «опорными точками» верификации диагноза [84]. Таким образом, диагностика ТБ и дифференциальная диагностика его с периферическим

образованием легких любой этиологии требуют новых алгоритмов, в том числе включающих бронхоскопию с биопсией и улучшающие ее результаты вспомогательные навигационные методики.

1.2 Эволюция бронхоскопических биопсий периферических образований легких – «от ригидной до гибкой бронхоскопии»

Совершенствование рентгеновской аппаратуры и лучевых методов исследования (от рентгенографии до компьютерной томографии высокого разрешения (ВРКТ)/конусно-лучевой КТ и томосинтеза) позволили визуализировать солитарные ПОЛ в легких минимального размера. Дискутабельным остается вопрос о целесообразности тех или иных биопсийных вмешательств при выявлении при ВРКТ очаговых теней (легочных узелков) диаметром до 8 мм. Приоритет в арсенале диагностических приемов, безусловно, принадлежит малоинвазивным и инвазивным методикам, среди которых широко используют различные виды: бронхоскопические биопсии, трансторакальная игловая аспирационная биопсия (ТТИА), видеоторакоскопическая и торакотомическая биопсия легкого [17]. Указанные выше биопсии различаются по травматичности и информативности [2, 46, 157].

Среди специалистов респираторной эндоскопии ПОЛ определяются в большинстве исследований как поражения легких, которые не видны при бронхоскопии в пределах визуализируемых сегментарных/субсегментарных бронхов [102, 124, 173].

1.2.1 Положение «дренирующего» бронха по отношению к периферическому опухолевому образованию по классификации Eitaka Tsuboi (1967)

Одной из самых исторически значимых публикаций, посвященных бронхоскопической диагностике ПОЛ является исследования Tsuboi E. и соавт. [220, 221]. В исследование 1967г [220] было включено 338 пациентов с ПОЛ,

биопсия выполнялась при местной анестезии 4% раствором ксилокаина, по бронхиальному дереву в очаг поражения под флуороскопическим контролем проводился рентгенпозитивный катетер Метра, его дистальный конец устанавливался в сегментарный/субсегментарный дренирующий бронх, для чего иногда менялось положение пациента (легкие повороты корпуса при положении лежа на спине). Далее по катетеру заводилась специально разработанная кюретка, и с усилием ею проводилась биопсия периферических бронхов, дренирующих образование. Полученный материал бронхобиопсии наносился на предметные стекла и направлялся на цитологическое исследование. Среди пациентов с первичными периферическими карциномами эффективность диагностики составила 81,6% (129/158), диагностику метастатических поражений легких удалось осуществить в 29,1% (7/24) наблюдений. В исследуемой когорте неопухолевая этиология ПОЛ, в том числе туберкулезного генеза (n=79) была отмечена (по заключительному диагнозу) у 156/338 пациентов, эффективность биопсии составила только 1,9% (3/156). Авторы сделали вывод, что в диагностике туберкулеза трансбронхиальная биопсия (цитологическое исследование) – малоэффективна. Была впервые проведена оценка эффективности трансбронхиальной диагностики в зависимости от размера периферических опухолей легких: при размере менее 20 мм она составила – 92,8%, при 21-30 мм – 92,6%, при 31-40 мм – 80,1%, при 41-60 мм – 74,5%. Следовательно, был выявлен тренд снижения диагностической эффективности при увеличении размера образования. Для объяснения подобной нелогичной тенденции у 137 пациентов было проведено сравнение данных трансбронхиальной биопсии и хирургического вмешательства. На основании анализа результатов Tsuboi E. и соавторы предложили классификацию из 4 типов (рисунок 1.1). соотношения периферического образования и «дренирующего бронха», которая остается актуальной до настоящего времени.

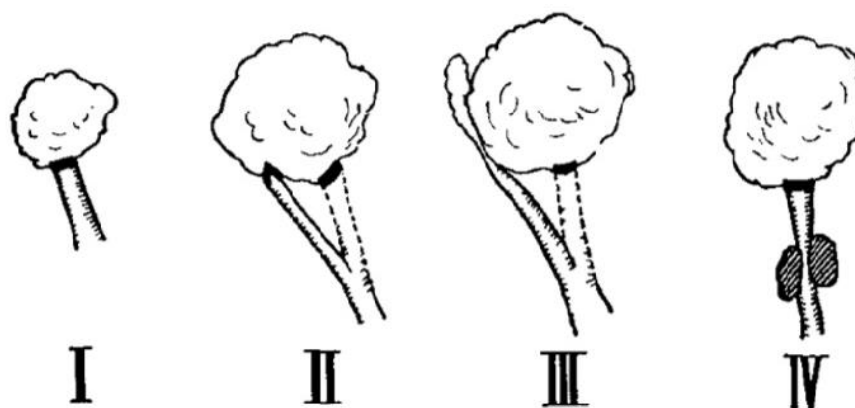


Рисунок 1.1 – Четыре типа соотношения периферической опухоли легкого (образования) и дренирующего бронха по классификации Tsuboi E. (из статьи Tsuboi E., 1967)

I тип – просвет бронха сохранен вплоть до вхождения в ткань опухоли, которая полностью перекрывает его дистальный просвет. Авторы отмечают, что при данном типе легко выполняется трансбронхиальный кюретаж (биопсия) и эффективность диагностики достигает 92%.

II тип – бронх выглядит так, как будто он захвачен растущей опухолью. Опухоль отодвигает его в сторону и сдавливает просвет, частично повреждая стенку бронха. В случае, когда биопсийный инструмент глубоко проводится через сдавленный бронх, то можно получить опухолевую ткань.

III тип – бронх отдавливается и огибает растущую опухоль, стенки его могут быть сдавлены, но не разрушены, при этом соприкосновения биопсийного инструмента с опухолевой тканью нет. Эффективность биопсии – низкая.

IV тип – опухоль очень большая и к ней подходят несколько дренирующих бронхов, но они сдавлены в дистальной части растущим новообразованием либо внутрилегочными лимфатическими узлами, что закрывает прямой доступ к опухолевой ткани. Эффективность биопсии – низкая.

Авторы отмечают, что 82,7% (24/29) случаев неэффективной биопсии были ассоциированы с IV типом соотношения.

Отдавая дань исследователям, выполнявшим бронхоскопическую диагностику ПОЛ в период до появления гибкой фибробронхоскопии, следует

упомянуть S. Hattori с соавторами, которые впервые применили браш-биопсию под рентген-телевизионным контролем в диагностике ПОЛ [111]. Andersen H.A. и соавт. (1965) из клиники Mayo (США) описали выполнение трансбронхиальной биопсии легкого (ТББЛ) при ригидной бронхоскопии с помощью биопсийных щипцов у 13 пациентов с диффузными поражениями легких, в 11 наблюдениях получив легочную ткань, микроскопическое исследование которой позволило установить диагноз [61]. В. Nordenstrom (1965) отдельно использовал биопсийные щипцы типа Alligator, которые вводились через бронхиальный катетер для диагностики ПОЛ [175]. Fennessy J. J. применил нейлоновую щетку, проводя ее через артериальный катетер Одемана, чтобы получить опухолевые клетки непосредственно из очага легочного поражения [95].

1.2.2 Диагностика ПОЛ злокачественного генеза в «эру гибкой бронхоскопии» до внедрения навигационных методик

В течение длительного времени хирургическая резекция/диагностическая торакотомия легкого была доминирующим методом диагностики ПОЛ, обеспечивая достаточный объем биопсийного материала для исследований. Совершенствование эндоскопической и иной аппаратуры привело к лидирующему значению малоинвазивных вмешательств, в том числе бронхоскопии [51, 52].

В случае злокачественного генеза ПОЛ время, затраченное на терапию “*ex juvantibus*” и/или динамическое наблюдение, как правило, приводит к невозможности радикального лечения [17]. Согласно клиническим рекомендациям успешное терапевтическое или хирургическое лечение рака легкого невозможно без морфологического подтверждения, т.к. только данные о морфологической структуре опухоли позволяют выработать адекватную тактику, определить этапы и последовательность при комбинированных и комплексных вариантах лечения [17].

Вся история эндоскопической диагностики заболеваний органов грудной клетки основана на минимизации травматических эффектов эндоскопических и

трансбронхиальных вмешательств, вследствие чего осложнения при бронхоскопических биопсиях не превышают 2-7% [73, 190]. Поэтому, алгоритм малоинвазивной диагностики ПОЛ начинается с бронхоскопических биопсий.

Для представления об этапах становления малоинвазивной бронхоскопической диагностики ПОЛ (чувствительность методик, виды биопсий в моновариантах и в комплексе, методы контроля раскрытия щипцов, когорты пациентов, факторы, повышающие эффективность) следует обратиться к ключевым исследованиям бронхоскопической диагностики начала 70-80-90х годов XX века. Следует отметить, что исторически оправданными при диагностике ПОЛ явились биопсии, направленные на получение легочной ткани и содержимого бронхиального и бронхоальвеолярного пространства. Это следующие виды биопсий:

- трансбронхиальная биопсия легкого щипцовая (ТББЛ), Transbronchial biopsy of lungs (TBBL/TBV) (позволяет получать материал для цитологического, гистологического и микробиологического исследований);
- трансбронхиальная игловая аспирация (ТБИА), Transbronchial needle aspiration (TBNA) (обеспечивает цитологическую и микробиологическую, редко гистологическую диагностику);
- браш-биопсия, Bronchial brushing (BB) (обеспечивает цитологическую и микробиологическую диагностику);
- бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) Bronchoalveolar Lavage (BAL), полученный биологический субстрат – жидкость БАЛ (жБАЛ) обеспечивает цитологическую и микробиологическую диагностику
- бронхиальный смыв (БС) Bronchial Washing (BW) (обеспечивает цитологическую (редко) и микробиологическую диагностику).

Наивысший диагностический выход при бронхобиопсиях обеспечивается при комплексном применении вышеуказанных биопсийных методик [91].

Алгоритм диагностики ПОЛ представлен в исследовании Wallace J.M. и соавт. (1982), в котором 143 пациентам с выявленными при рентгенографии «округлыми тенями» в легких размером до 4 см, проведена фибробронхоскопия

(ФБС) с комплексом биопсий: БС, браш-биопсия, ТББЛ и постбронхоскопическая мокрота. В последующем 50 пациентам выполнена трансторакальная игловая пункция (ТТИП), а 32-м – диагностическая торакотомия. Окончательная верификация диагноза получена у 117/143 (82,0%) пациентов. Бронхоскопическая диагностика позволила верифицировать диагноз только в 19,0% (27/143). Выполнение ТТИП позволило повысить диагностику до 36,0% (18/50), и торакотомия обеспечила 100%-й (32/32) диагноз. Наблюдалась выраженная корреляция между размером ПОЛ и диагностической эффективностью как при бронхоскопических биопсиях, так и при ТТИП. Комбинация ФБС с биопсиями и ТТИП позволила установить диагноз у 88% (45/51) пациентов, в основном, злокачественного генеза. У 24 пациентов с доброкачественными ПОЛ малоинвазивная диагностика, по мнению авторов, оказалась неэффективна [229]. В других исследованиях эффективность ТББЛ в диагностике ПОЛ была вариабельна и составляла от 20 – 37,7% [82] до 80% [184].

Shure D. и соавт. (1983, США) исследовали когорту из 42 пациентов с периферическим раком легкого и отметили, что добавление трансбронхиальной игловой аспирации (ТБИА) (игла размером 20 gauge, выдвигаемая часть 1см) к стандартной комбинации ТББЛ + браш-биопсия + бронхиальный смыв значительно повышало эффективность бронхоскопической диагностики (от 48 до 69%, $p=0,046$). В случае диагностики ПОЛ размером >2 см, комбинация ТБИА + браш-биопсия + БС превосходила результат комплекса ТББЛ + браш-биопсия + БС (76% против 52% соответственно, $p=0,041$) [209]. Подобное по дизайну исследование было проведено Wang КР. (1985), который отмечал, что цитоморфологическая верификация материала ТБИА позволила установить диагноз злокачественных ПОЛ у 11/20 пациентов. Эффективность ТБИА, по мнению автора, превышала, результат ТББЛ или браш-биопсии, каждой в отдельности и в комбинации ($p<0,05$). Процедура осложнилась пневмотораксом у 1 пациента, которому выполняли ТББЛ [231]. В метаанализе 2016 г [167], посвященном оценке методики трансбронхиальной игловой аспирации в диагностике ПОЛ по результатам 18 исследований, сообщается, что эффективность составила 53% (95%ДИ 44-61%).

В исследованиях японских авторов традиционно сохранялось выполнение кюретажа и комплекса ТББЛ + браш-биопсия, а также высокая методология диагностики (флуороскопический/бронхографический контроль, выполнение биопсий несколькими врачами в течение одной процедуры, большое число биоптатов (8-10), что позволяло повышать диагностический выход до 97,8% [177] с редкой частотой осложнений: единичных случаев кровотечения или пневмоторакса. Matsuda M. и соавт. (1986) [163] сообщили о результатах диагностики 443 пациентов при выполнении бронхоскопии с браш-биопсией и ТББЛ, что обеспечило верификацию в 90,3% (400/443) наблюдений: при ТББЛ – в 64,8% (287/443), комбинации обеих методик – 93,7%. Rudd RM. и соавт. (1982) оценивали конкордантность верификации диагноза злокачественных ПОЛ в материале ТББЛ (при ригидной и фибробронхоскопии (ФБС)) в сравнении с образцами ТТИП у 180 пациентов, которым в последствие были выполнены торакотомии [192]. Совпадение результатов при ФБС с окончательным диагнозом составило 95,7% и при ригидной бронхоскопии – 86,5%.

Исследование, наиболее полно отражающее тренды малоинвазивной диагностики 80-90хх годов XX века, выполнено итальянскими исследователями. Gasparini S. и соавт (1995) опубликовали результаты 8-летнего опыта малоинвазивной диагностики ПОЛ у 1027 пациентов (средний диаметр образования 35 мм; мин. размер – 8 мм, макс. – 80 мм) [102]. Уникальность метода состояла в одновременной работе в одной рентген-операционной команды из трех врачей: эндоскописта, рентгенолога и цитоморфолога. Использовалась следующая последовательность: (1) бронхоскопия и осмотр трахеобронхиального дерева, трансbronхиальная игловая аспирационная биопсия (ТБИА) под контролем флуороскопии, немедленное цитологическое исследование материала (immediate cytological assessment (ICA)); (2) через этот же бронх выполнялась ТББЛ – не менее трех биоптатов; (3) если результат ТБИА был диагностическим, процедуру прекращали; если нет – выполняли повторную аспирационную биопсию иглой через бронхи, дренирующее образование; (4) если результат второй ТБИА был неинформативным, выполняли трансторакальную игловую аспирационную

пункцию (ТТИП) (не более трех биоптатов) с ICA. В результате было выполнено 557 ТББЛ, 483 ТБИА, и 652 ТТИП. Чувствительность процедуры для злокачественных образований была следующей: для ТББЛ – 53,9%, для ТБИА – 69,3%, для ТББЛ+ТБИА – 75,4%, для ТТИП – 93,2%, общий результат – 95,2%. Диагностическая верификация доброкачественных ПОЛ составила для ТББЛ – 41,4%, для ТБИА – 17,4%, для ТТИП – 45,8% и в целом – 59,5%. Опыт авторов показывает, что трансбронхиальный и чрескожный трансторакальный доступы следует рассматривать как взаимодополняющие. Создание мультидисциплинарных бригад, способных использовать оба подхода с немедленной цитологической оценкой, по мнению авторов, следует внедрять для оптимизации диагностики ПОЛ [102]. Данный подход предвосхитил появление процедуры, называемой сейчас ROSE (Rapid On-Site-Evaluation), когда цитолог/патолог со световым микроскопом и реагентами для быстрой окраски находится в эндоскопической операционной, оценивая биопсийный материал по мере его получения, и через 6-9 минут после взятия биопсии эндоскопист получает заключение о качестве диагностического биопсийного материала [240].

Результаты бронхобиопсий в диагностике ПОЛ при фибробронхоскопии до появления навигационных вспомогательных методик отражены в метаанализе Rivera РМ. и соавт. (США, 2013), оценившим литературные источники из электронных баз хранения научной информации с 1977 по 2001 годы [190]. В анализ включены результаты 34 исследований. Было отмечено, что ТББЛ обеспечивает самую высокую чувствительность (57%, 21 исследование), ей уступает трансбронхиальная браш-биопсия (54%, 18 исследований) и жБАЛ/бронхиальный смыв (43%, 14 исследований) [83, 180]. Несмотря на факт, что трансбронхиальная игловая биопсия (ТБИА) показала высокую чувствительность (65%, (7 исследований)), по мнению авторов, данные заслуживали осторожной интерпретации из-за ограниченного числа исследований и большого различия в размере выборки [196]. Общая чувствительность для комплекса всех бронхоскопических биопсийных модальностей диагностики ПОЛ составила 78% (16 исследований). Отмечены аспекты, которые могли повлиять на

диагностический выход биопсий при бронхоскопии. Во-первых, в большинстве исследований использовалась флуороскопия для визуализации ПОЛ и контроля раскрытия щипцов внутри «патологического очага», что, безусловно, повысило результат диагностики [82]. Во-вторых, важное значение имело число биоптатов при ТББЛ: с чувствительностью 45% – для одного биоптата и 70% – для 6 образцов [90, 91, 181].

До появления КТ ОГК при визуализации ПОЛ по прямой и боковой проекциям рентгенограмм ОГК чувствительность бронхоскопии напрямую зависела от размера образования [64, 102, 170, 176, 178, 188, 209, 229], сообщалось, что чувствительность браш-биопсии+ТББЛ при размере ПОЛ <20 мм составила 34%, для ПОЛ размером >20 мм 63%. Фиксировалось повышение эффективности бронхобиопсий, если при R-графии или при КТ-сканировании имелся бронх, дренирующий образование (60% против 25%) [70, 100, 101, 173, 229]. В России и на постсоветском пространстве также проведены исследования, посвященные бронхоскопической диагностике ПОЛ. В исследовании Черниченко Н.В. и соавт. (2010) [52] была произведена бронхоскопия с комплексом ТББЛ + браш-биопсия 236 пациентам с ПОЛ. Морфологический диагноз установлен в 78,4% (185/236) наблюдений, из них гистологическим методом – в 62,7% (116/185), только цитологическим методом – в 37,3% (69/185). Эффективность цитологического исследования при браш-биопсии составила 59,8% (55/92). При ПОЛ размером <20 мм, при выполнении ТББЛ под рентген-телевизионным контролем диагноз периферического рака легкого удалось верифицировать у 90,7% (39/43) пациентов, при этом проводились срочные цитологические исследования по мере получения биопсии. У 3/236 (1,0%) пациентов ТББЛ осложнилась пневмотораксом [52]. Спужак Р.М. и соавт. (Харьков) [45] выполнили бронхоскопию 1193 пациентам с одиночными «округлыми тенями» размером – от 10 до 15мм в 25,6% случаев, от 15 до 20 мм – в 33,3% и от 20 до 40 мм – в 41,1% наблюдений. ТББЛ под флуороскопическим контролем позволила получить материал практически при любой локализации образования, подтверждены: рак легкого – в 78% наблюдений, туберкулема – в 8%, гамартома – в 7,4%, карциноид легкого – в 4,4%, солитарный

метастаз – в 2,2%. Чаще всего ПОЛ локализовались в периферической/плащевой (66,7%), реже в прикорневой (14,4%) и центральной/ядерной (18,9%) зонах легкого. Информативность бронхоскопии с ТББЛ составила 97,9%. В исследовании Муравьева В.Ю. и соавт. (2017) при выполнении комплекса ТББЛ+браш-биопсии для морфологической верификации этиологии ПОЛ у 142 пациентов с подозрением на периферический рак легкого использовался флуороскопический контроль положения биопсийных инструментов. В 55,7% (79/142) наблюдений удалось добиться морфологической верификации по результатам бронхоскопии. В 33 случаях не удалось получить морфологическую верификацию, но диагноз рака легкого был впоследствии не подтвердился у 30 из них. Таким образом, в группе пациентов со злокачественным генезом ПОЛ удалось подтвердить диагноз в 70,5% случаях (79/112) [30].

1.2.3 Оценка предикторов эффективности, влияющих на диагностику ПОЛ

Использование низкодозной компьютерной томографии в качестве скринингового метода обследования для выявления рака легкого позволяет обнаружить ПОЛ в 13-14,8% случаев [9, 99, 104]. Распространенность ПОЛ в масштабах мировой популяции населения в рамках скрининговых программ низкодозного КТ ОГК варьирует от 8 до 51% [109, 211, 213, 228]. Основой дифференциальной диагностики является морфологическая верификация доброкачественных и злокачественных ПОЛ. Последние составляют значительную долю (до 68%) среди пациентов с синдромом «округлой тени» в легком [9, 46, 50].

Достижением компьютерной томографии ОГК при диагностике ПОЛ явилось и введение понятия «bronchus sign» – признак (симптом) «дренирующего бронха», что по своей сути являлось визуализацией в улучшенном виде обнаруженных Tsuboi E. (1967) вариантов I, II, III, IV соотношения дренирующего бронха и ПОЛ [99]. Так, в одном из первых исследований после появления КТ ОГК Gaeta M. и соавт. (1991) [100] сообщили, что среди 33 пациентов с ПОЛ по КТ ОГК, при ТББЛ диагноз верифицирован у 59% (13/22) пациентов с симптомом

«дренирующего бронха» и только у 18% (2/11) без такового. Vilaçeroglu S. и соавт. (1998) [70] проведено проспективное исследование у 92 пациентов с ПОЛ диаметром 20-50 мм на КТ ОГК (коллимация 2 мм). Пациентам, выполняли ФБС с бронхиальным смывом (БС), браш-биопсией, трансбронхиальной игольной аспирацией (ТБИА) и ТББЛ под флуороскопическим контролем. Верификация диагноза получена у 82% (40/49) пациентов с симптомом «дренирующего» бронха на КТ и у 44% (19/43) – с его отсутствием ($p < 0,01$). В исследование Baaklini WA. (2000) [64] были включены 151 пациент со злокачественным и 26 пациентов с доброкачественным генезом ПОЛ. Диагностическая точность бронхобиопсий (комплекс ТББЛ, БС и браш) при злокачественных и доброкачественных ПОЛ составила 64% (97/151) и 35% (9/26) соответственно. Как Baaklini WA. [64], так и Stringfield JT. [209] пришли к мнению, что размер $ПОЛ \leq 20$ мм, локализованных в периферической трети/зоне легкого является самым значимым фактором, определяющим низкую эффективность бронхобиопсий.

Резюмируя опыт исследований с 70-х годов до конца XX века, следует отметить, что основными предикторами высокой эффективности бронхобиопсий при ПОЛ до появления навигационных методик были: размер образования >20 мм или >30 мм (по разным источникам), наличие симптома «дренирующего» бронха на КТ (или при бронхографии), злокачественный генез ПОЛ, использование немедленного цитологического исследования [102], количество биопсий при ТББЛ (более 6 биоптатов), выполнение комплекса биопсий (БАЛ/БС, браш-биопсия, ТББЛ, ТБИА), более проксимальная локализация образования по отношению к корням легких (внутренние две трети/зоны легкого), флуороскопический контроль положения биопсийных инструментов «внутри очага».

В небольшом числе публикаций, для контроля инструментов внутри «очага поражения» применялось низкодозное КТ ОГК, однако, такие исследования были очень дорогостоящими, длительными по времени, связанными с лучевой нагрузкой, требующими присутствия в операционной специалиста лучевой диагностики, и использовались в малом количестве центров. Полученные результаты эффективности бронхобиопсий под КТ-контролем были сопоставимы с

данными применения бронхоскопических биопсий с контролем флуороскопией и не нашли широко распространения в реальной клинической практике [112, 222].

1.2.4 Классические бронхоскопические биопсии в диагностике туберкулеза и микобактериоза у пациентов с отсутствием возбудителя в мокроте

Выбор наиболее оптимальных биопсийных методик при бронхоскопии имеет важное значение, так при диагностике туберкулеза это материал для комплексной микробиологической диагностики *M.tuberculosis* с использованием как быстрых молекулярно-генетических методов (МГМ), а так и традиционного микроскопического и культурального исследований, что особенно важно, когда идет речь о пациентах с диагнозом А 16.0 по МКБ-10 [38, 39, 85].

Одной из наиболее часто выполняемых бронхоскопических методик в условиях ЛПУ фтизиопульмонологического профиля является БАЛ, который обладает самым удовлетворительным профилем переносимости, безопасности и информативности по данным публикаций из стран с высоким бременем туберкулеза. Поэтому при отсутствии противопоказаний, возможно проведение БАЛ в качестве первого метода бронхоскопической диагностики ТБ у пациентов с отсутствием бактериовыделения в мокроте, что не противоречит Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике ТБ у взрослых [49] и Клиническим рекомендациям Американского Торакального Сообщества по использованию бронхоальвеолярного лаважа в диагностике интерстициальных заболеваний легких, в т.ч. у пациентов с поражениями легких инфекционного генеза [51, 74].

Особо следует отметить факт, что значение методики БАЛ в дифференциальной диагностике туберкулеза легких одними из первых было освещено отечественными авторами, работавшими в Центральном Научно-Исследовательском Институте Туберкулеза (ныне ФГБНУ «ЦНИИТ») [13, 25-28, 49]. В диссертационном исследовании Ловачевой О. В. [25] у 615 пациентов с активным туберкулезом легких было показано, что использование БАЛ: не влечет обострения туберкулезного процесса и распространения его на другие участки

легких, в том числе при наличии деструктивных процессов; увеличивает эффективность выявления возбудителя туберкулеза. Так, бактериологическая диагностика МБТ у пациентов с отрицательными результатами микроскопии мокроты была увеличена до 32,4%, и это до эры использования молекулярно-генетических методов. Наиболее информативные результаты получали при выполнении БАЛ из наиболее пораженного туберкулезом сегмента легкого, в том числе и содержащих деструкции (каверны). При выполнении билатеральных БАЛ было установлено, что в 8,9% случаев возбудитель может быть получен из интактного легкого [26]. Эффективность методики БАЛ по выявлению возбудителя при негативной мокроте при фиброзно-кавернозном туберкулезе составила – 67%, при диссеминированном туберкулезе – 44%. При этом в ряде публикаций [8, 13, 16, 19, 27, 28, 128] представлены данные по использованию БАЛ при туберкулезе для изучения различных аспектов патогенеза туберкулеза легких и прогноза его течения.

Следует отметить, что имеется достаточно публикаций, выполненных в ЛПУ фтизиопульмонологического профиля РФ, в которых применение БАЛ рассматривается как рутинный способ дифференциальной диагностики туберкулеза легких при негативной мокроте [14, 34, 51, 54].

При оценке бронхоскопических биопсийных модальностей по данным публикаций из стран с высоким бременем туберкулеза респираторные образцы – жБАЛ или бронхиальный смыв (БС) имеют значимо более высокую чувствительность (63,4%), по сравнению с мокротой после бронхоскопии (43,5%) для выявления МБТ при культуральном исследовании и ПЦР – диагностике [72]. Kumar R. и соавт. (2014) [139] показали, что исследование респираторных образцов бронхоскопии позволяет подтверждать ТБ в 68,2% случаев у пациентов с отсутствием МБТ в мокроте, причем эффективность диагностики ТБ в образцах БС или жБАЛ составила 51,5%.

Анализ данных электронных баз хранения научной информации показывает эволюцию предпочтений в течение последних 20 лет в методиках детекции *M.tuberculosis* в материале бронхоскопии: жБАЛ, БС, браш-биопсии и ТББЛ.

Появление МГМ для выявления ДНК МБТ, позволило сократить время верификации диагноза. Эффективность выявления ДНК МБТ в жБАЛ составляет 31,3%-83,8% [72, 78], в бронхиальном смыве (bronchial washing) от 51,9% до 97,2% [72, 74, 191, 216]. Результаты молекулярно-генетических методов по выявлению фрагмента генома ДНК МБТ в БС и жБАЛ (31,3%-83,8%) превышали традиционные бактериологические исследования, которые позволяли выявить КУМ в 10%-37% при микроскопии и в 12,5%-62,5% при культуральном исследовании на плотной питательной среде [58, 191, 193]. В исследовании Vodal V.K. и соавт. (Индия) методом флуоресцентной микроскопии были выявлены КУМ в образцах браш-биопсии – в 16% (12/75), в жБАЛ – в 8% (6/75), в бронхиальном смыве – в 5,3% (4/75) [71]. В данном исследовании микроскопия с окрашиванием по Цилю – Нильсену обеспечила выявление КУМ у 10,7% (8/75) пациентов в материале БС, у 8% (6/75) – в мокроте после бронхоскопии, у 6,7% (5/75) пациентов – в жБАЛ. В исследовании Tueller С. и соавт. [224] микроскопия жБАЛ у пациентов с туберкулезом без бактериовыделения оказалась информативной в 47% случаев, ожидаемо уступая эффективности ПЦР-диагностики, достигавшей 78%. Комбинация двух методов исследования диагностического материала позволила обеспечить выявление возбудителя ТБ в 83% наблюдений.

Общие диагностические результаты, связанные с детекцией возбудителя ТБ при микроскопии или ПЦР-диагностике, в жБАЛ или БС, значительно различаются в разных исследованиях и регионах с различной заболеваемостью ТБ по всему миру [224]. Израильскими исследователями (2013) при обследовании когорты из 217 мужчин и 145 женщин в возрасте 63 ± 15 лет с низкой вероятностью ТБ легких рост микобактерий в образцах классической бронхоскопии был получен только в 2,8% (10/362) наблюдений; посев на *M. tuberculosis* дал положительный результат только у 0,55% (2/262) обследованных, нетуберкулезные микобактерии были выявлены в 2,2% (8/362) наблюдений (*M. avium complex* (MAC) – у 6 пациентов и *M. simiae* – у 2) [214].

На текущий момент наиболее чувствительными является ПЦР – диагностика в режиме реального времени (ПЦР-РВ) для выявления ДНК МБТ и культуральное

исследование на жидкой питательной среде в автоматической системе ВАСТЕС MGIT-960 для выявления МБТ. В исследовании Soto A. и соавт. (Бразилия) микроскопия жБАЛ у пациентов с туберкулезом легких показала эффективность в 49%, в то время как культуральное исследование жБАЛ позволило выявить 95% всех случаев туберкулеза [205, 206]. В некоторых исследованиях отмечено незначительное преимущество ПЦР-диагностики над культуральным методом [58].

ПЦР-диагностика ДНК МБТ в жБАЛ может применяться даже в детской практике. Так, в исследовании Русских А. и соавт. (2020) у 35 детей (младшего детского с 3 лет (n=17) и подросткового (n=18) возрастов) с отсутствием *M.tuberculosis* в мокроте в жБАЛ были выявлены: методом микроскопии – КУМ у 8,6% (3/35) пациентов, при культуральном исследовании – получен рост МБТ у 11,4% (4/35), ДНК МБТ была получена у 60,0% (21/35) обследованных [193]. В исследовании Liu X. и соавт. (2018) [155] у пациентов с отсутствием возбудителя ТБ в мокроте в 19,7% наблюдений и в 40,0% наблюдений при отсутствии свободно-откашливаемой мокроты при культуральном исследовании жБАЛ выявлялся рост *M. tuberculosis*, факторами, повышающими эффективность, были: возраст пациентов до 35 лет, положительный IGRA-тест и наличие распада в легких.

Тенденции в использовании бронхобиопсий для диагностики туберкулеза, в 2011-2018 гг. проявлялись в минимизации биопсийных модальностей (только БС или только БАЛ) и лабораторных методов в пользу ПЦР-диагностики. Как правило, в случаях наличия обширных легочных уплотнений с полостями распада на КТ ОГК для подтверждения ТБ бывает достаточно проведения бронхоскопии с БАЛ и выполнения ПЦР-диагностики. Это связано с тем, что благодаря донационной стратегии ВОЗ, тест-система Xpert MTB/RIF широко распространилась в странах с высоким бременем туберкулеза и тяжелой экономической ситуацией, и, по сути, являлась единственным методом микробиологической диагностики в материале бронхоскопии (жБАЛ и БС), достигая эффективности до 81-100%, что решало вопросы химиотерапевтической стратегии [66, 132, 137, 199, 219, 226, 237].

Следует отметить, что в России, МГМ используют в тандеме с культуральными методами, так как данные по лекарственной устойчивости не

всегда совпадают, что регламентировано нормативными документами [49]. Сравнение в ФГБНУ «ЦНИИТ» результатов лекарственной устойчивости МБТ при использовании методов Xpert MTB/RIF и ВАСТЕС MGIT960 показало совпадение лишь в 91,7%. Чувствительность метода ПЦР-РВ (Синтол, Россия) по отношению к ВАСТЕС MGIT 960, составила 90% [40]. Ряд авторов отмечают, что метод микроскопии, выявляя кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) в биологическом материале при отсутствии ДНК МБТ, позволяет заподозрить наличие у пациента микобактериоза, поэтому исключать этот метод из схемы обследования, в специализированных противотуберкулезных учреждениях нецелесообразно [40, 41]. Необходимость соблюдения всех этапов комплекса микробиологического исследования показана Карпиной Н.Л. с соавт. (2021) [20] и Асановым Р.Б. [3], чтобы исключить случаи гипердиагностики деструктивного туберкулеза за счет гиподиагностики микобактериоза легких и неопластических процессов.

Существует мнение, что диагностическая эффективность таких биопсийных методик как браш-биопсии и БАЛ при диагностике туберкулеза с негативной мокротой выше по сравнению с образцами БС, что не всегда совпадает с данными литературы [203]. Сивокозов И.В. с соавт. (2014) оценили результаты микробиологического исследования материала бронхоскопии 203 пациентов с ТБ и негативной мокротой (группа I – БАЛ/БС (82 пациента), группа II – браш+БАЛ/БС (121 пациент). Сравнительная диагностическая эффективность по выявлению ДНК МБТ в группах составила 42,6% (35/82) и 45,5% (55/121) соответственно, что превышало результаты люминесцентной микроскопии – 20,7% (17/82) vs 17,4% (21/121), и культурального метода (ВАСТЕС MGIT 960) – 32,9% (27/82) vs 42,1% (51/121). Диагностическая эффективность выявления возбудителя ТБ для комбинации всех видов биопсии в группе I составила 53,7% (44/82), для группы II – 56,1% (68/121) наблюдений без статистически значимой разницы [203]. При обращении к международным базам данных научной информации найдено незначительное число публикаций, посвященных анализу сравнительной эффективности использования БАЛ и БС для выявления МБТ. Kim YW. и соавт. (2020) [135] провели рандомизированное разделение 91 пациента с негативной

мокротой на 2 группы: бронхоскопия с БАЛ (n=43) и бронхоскопия с БС (n=48). Частота обнаружения *M.tuberculosis* с помощью посева или МГМ значимо чаще отмечена в жБАЛ, по сравнению с образцами БС (85,7% против 50,0%, $p=0,009$), не было различий для микроскопии (28,6% vs. 16,7%), и для ПЦР с применением тест-системы Xpert MTB/RIF – 75,0% vs. 84,6% ($p>0,05$). Частота обнаружения МБТ любым методом достигала 48,8% и 62,5% для БАЛ и БС соответственно ($p>0,05$).

В исследование Сивокозова И.В. и соавт. (2021) 63 пациентам (33 женщины, 40 мужчин, средний возраст – 36,5 лет) с подозрением на ТБ легких по данным КТ ОГК и негативной мокротой, при диагностической бронхоскопии, в качестве биопсии использовали БАЛ или БС. В группе БАЛ (n=34) частота обнаружения МБТ достигла 23,5%, 14,7%, 23,5%, 23,5%, в группе БС (n=29) 41,4%, 17,2%, 13,8%, 10,3% соответственно (микроскопия, ПЦР – РВ, культуральное исследование на жидких и плотных питательных средах соответственно). Авторы считают, что результативность культуральных методов на жидкой среде ВАСТЕС и на плотной среде Л-Й выше при использовании жБАЛ, а при проведении ПЦР-диагностики и микроскопии выше при использовании БС [202]. Частота обнаружения МБТ любым методом достигала 32,4% и 48,3% для БАЛ и БС соответственно ($p>0,05$).

Некоторыми авторами при отсутствии противопоказаний рекомендуется выполнение комбинации ТББЛ + БАЛ для увеличения эффективности биопсии [51, 75, 76, 127, 138, 147, 153, 165, 216]. Данные об эффективности ТББЛ при диагностике туберкулеза переменны в диапазоне от 16 до 75,8% при удовлетворительном профиле безопасности. Риски осложнений при выполнении ТББЛ по сравнению с БАЛ/БС несколько выше (до 5-7%), и требуется экспертная квалификация эндоскописта [125, 165, 208, 216, 237, 238, 240]. Возникновение пневмоторакса после ТББЛ наблюдалось, по данным японских авторов, в 0,63–0,8% [62]. В США, по результатам М. Н. Tukey и R. S. Wiener, пневмоторакс развился в 0,97% случаев ТББЛ, причем в 0,55% требовалось дренирование плевральной полости, частота легочных кровотечений после ТББЛ по их же данным отмечена в диапазоне 0,6–1,3% [253]. Значительное различие литературных данных по эффективности ТББЛ можно объяснить гетерогенностью

лабораторных методов верификации ТБ легких (например, применение только гистологического, или только микробиологического метода, или их комбинации), размером образований, распространенностью процесса, радиологическими проявлениями поражения легочной паренхимы (диффузные изменения, альвеолярная консолидация, локальные формы). В исследовании Kohno S. (1990) выполнение ТББЛ позволило верифицировать диагноз ТБ в 75,8% (25/33) наблюдений, получив при гистологическом исследовании гранулематозное воспаление с казеозным некрозом в 21,7% наблюдений, бактериовыделение было подтверждено методом люминесцентной микроскопии отпечатков материала ТББЛ [138]. В когорте пациентов с локальными формами ТБ при негативной мокроте Lai RS. и соавт. (1996) выполнение ТББЛ позволило верифицировать диагноз ТБ – гистологически и культурально в 55% (22/40) наблюдений. Авторы отмечали, что при размере образований <20 мм – эффективность составила 28,6%, при 20-40 мм – 62,5% [147]. Ряд исследователей сообщили об эффективности цитологической верификации ТБ (типичные гранулемы с казеозным некрозом) в образцах, полученных при браш-биопсии или трансбронхиальной аспирационной игловой биопсии под флуороскопическим контролем [49, 102, 165, 216].

Представляет интерес оценка эффективности ТББЛ среди 246 пациентов с отсутствием возбудителя ТБ в мокроте всеми микробиологическими методами в исследовании, проведенном в Кабардино-Балкарии (2018) [38, 39]. Перед проведением ТББЛ было выполнено КТ ОГК с оценкой бронхов в «зоне интереса» и, конкретно, наличия «дренирующего» бронха, что может считаться вариантом навигационной методики. Туберкулез легких верифицирован у 43,5% (107/246) пациентов. Эффективность культурального исследования в выявлении МБТ составила 77,9% (81/107), МГМ (ДНК МБТ) – 64,4% (67/107), микроскопии (КУМ) – 28,8% (30/107). В 99,0% (102/103) наблюдений удалось провести тест на лекарственную устойчивость МБТ. Лекарственно-чувствительный ТБ выявлен в 65,0% (67/102) наблюдений, у 35% (35/102) – лекарственно-устойчивый, из них в 16,5% – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. У 18,7% (46/246) пациентов выявлена нетуберкулезная этиология заболевания легких.

Диагноз не верифицирован – у 37,8% (93/246) пациентов. Авторы отмечают, что, следует рекомендовать выполнение ТББЛ в алгоритме выявления больных туберкулезом легких с негативной мокротой [38, 39].

Анализируя особенности микробиологической верификации по материалам бронхобиопсий у пациентов с диагнозом А16.0 (по МКБ-10), специалисты пришли к выводу, что сохранение тройного контроля – микроскопия, ПЦР – диагностика, культуральное исследование биологических образцов позволяет избежать пропуска нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), учитывая улучшение методов их идентификации [10, 29, 40]. Эффективность выявления НТМБ в жБАЛ и бронхиальном смыве зависит от КТ-морфологии процесса в легком [158, 212]. Park J.H. и соавт. (2014) отметили, что у 130 пациентов с бронхоэктазиями, выявленными на КТ ОГК и жалобами на кровохаркание в материале бронхиального смыва, НТМБ выявлены в 21,3% наблюдений (*M. abscessus* – у 8,7% (11/130) пациентов, *M. avium* – у 3,9% (5/130) [180].

Sekine A. и соавт. (2017) при бронхоскопии с ТББЛ у 38 пациентов с подозрением на микобактериоз выделили по результату осмотра трахеобронхиального дерева группу с дренированием гнойного отделяемого из бронхов (n=15) и группу без отделяемого (n=23). В группе с наличием отделяемого процент выявления гранулематозного воспаления в материале ТББЛ был значимо выше (53,3% vs 13,0%, p = 0,01) [198]. Sugihara E. и соавт. (2003) сообщалось, что у пациентов с отрицательными результатами исследования мокроты и выявлением полостей распада и/или бронхоэктазий при рентгенологическом исследовании легких прямая микроскопия жБАЛ выявила КУМ у 50,0% (8/16) пациентов, положительные результаты ПЦР идентификации *M. avium complex* (MAC) были у 66,7% (10/15), а культуральное исследование определило MAC в 93,7% (15/16) наблюдений. В образцах браш-биопсии MAC были выявлены у 35,7% (5/14) пациентов, а в материале ТББЛ – у 40,0% (2/5) пациентов [210]. В исследованиях Эргешова А.Э. и соавт (2016) [55, 56], Гунтуповой Л.Д. и соавт. (2016) [10], Владимировой Е.Б. и соавт. (2019) [8], Карпиной Н.Л. (2021) и соавт. [20] эффективность выявления НТМБ в материале бронхобиопсий отмечалась в 39,8%

(62/156), 32,3% (10/31), 33,3% (30/90), 44,4% (16/36) наблюдений соответственно. Таким образом, БАЛ/БС может быть использован для скрининга пациентов с негативной мокротой и подозрением на микобактериоз легких.

Корейскими авторами проведен анализ пациентов с очаговой/узелковой формы микобактериоза легких, окончательная верификация которого получена при выполнении хирургической диагностики. У этих пациентов по данным КТ ОГК и ПЭТ-КТ ранее был заподозрен неопластический процесс. У 49 пациентов средний диаметр ПОЛ колебался от 12,5–28,5 мм (в среднем 18мм). 82% ПОЛ располагались в периферической зоне легкого, имели контур по типу «лучистого венца» – в 80%, в 73% выявлена связь с листками плевры, в 31% – имелась кальцинация и в 6% – очаги отсева. При проведении ПЭТ-КТ в 76% (31/41) имелись признаки повышенной метаболической активности ($SUV_{max} > 2,5$). Дооперационная диагностика выявила НТМБ в 53,0% (26/49) наблюдений: в мокроте – у 46% (12/26), в жБАЛ – у 54% (14/26), в материале ТТИП – у 12% (3/26), в бронхиальном смыве – у 88% (23/26), в мокроте + ТТИП – у 58% (15/26), в жБАЛ + ТТИП – у 65% (17/26) пациентов [241]. Таким образом, опыт применения бронхоскопических биопсий в выявлении *M.tuberculosis* и НТМБ у пациентов с отсутствием возбудителя в мокроте показывает, что БАЛ и бронхиальный смыв используются чаще, чем браш-биопсия и ТББЛ для комплексного микробиологического исследования.

1.3 Развитие малоинвазивной диагностики и навигационных методик при бронхоскопической диагностике ПОЛ неопластического генеза

1.3.1 Трансторакальная игловая аспирационная биопсия/пункция под контролем КТ/УЗИ

Согласно рекомендациям Американской коллегии специалистов по заболеваниям органов грудной клетки (АССР) в диагностике рака легкого [190] у пациентов с солитарными ПОЛ при подозрении на немелкоклеточный рак легкого

трансторакальная игловая аспирационная биопсия/пункция (ТТИП) рекомендована как методика, достигающая 90%-й эффективности. При этом относительно высокий риск пневмоторакса и других осложнений, ограничивает ее применение при ПОЛ размером менее 20 мм при расположении в прикорневой/перигиллярной зоне [108]. Аблицовым Ю. А. (2004) [1] и Мурзиным В.Ю. (2012) [31] в диссертационных исследованиях, посвященных диагностике ПОЛ, показано, что у пациентов с неэффективностью бронхоскопической диагностики, основным методом получения материала для морфологического диагноза периферического рака легкого малого размера является трансторакальная игловая аспирационная биопсия (ТТИП) под контролем КТ, а при субплевральной локализации опухоли – под контролем ультразвукового исследования с общей результативностью до 90%. В настоящее время в большинстве центров референсного уровня пациентам с ПОЛ небольшого размера проводят трансторакальную тонкоигольную биопсию под контролем КТ (СТФНА). Метод СТФНА, также, как и ТТИП под рентген-контролем значительно улучшает диагностические результаты и может достигать 80-98%. Недостатком СТФНА является: необходимость экспертной интервенционной радиологии, подготовка КТ-томографа к работе и трансторакальный чрескожный доступ, при котором частота пневмоторакса составляет от 15 до 28% [236]. В случае малого размера ПОЛ и увеличения дистанции от кожного покрова грудной клетки до образования (перигиллярной зона) частота пневмоторакса повышается [117, 151]. При сравнении эффективности ТББЛ (n=30) и ТТИП под контролем КТ (n=20) в диагностике ПОЛ туберкулезного генеза в Уральском НИИ Фтизиопульмонологии Мальцевой А. и соавт. (2019) [160] патологически измененная легочная ткань получена в 85% наблюдений в группе ТТИП и в 56,3% в группе с ТББЛ ($p < 0,05$), в остальных случаях получена неизмененная легочная ткань. Гранулематозное воспаление по туберкулезному типу (наличие казеифицированных гранулем) выявлено в 61,7% случаев, еще в 38,3% были только неказеифицированные гранулемы и гигантские клетки Пирогова-Лангханса, что в сочетании с клиническими данными и результатами ПЦР-диагностики позволило

провести дифференциальную диагностику туберкулеза легких и саркоидоза легких.

1.3.2 Радиальная эндобронхиальная ультрасонография

В 1990 г Becker H.D. и соавт. провели экспериментальные испытания эндобронхиального радиального ультразвукового зонда на фантомах, трупах и животных моделях [18, 67, 68]. Упоминание об использовании радиальных УЗ датчиков при бронхоскопии у пациентов относится к 1990-1992 годам [119, 120]. Принцип метода заключается в разнице импеданса УЗ сигнала между нормальной легочной тканью и образованием в легком при сканировании на высоких частотах. Наличие воздуха в легочной паренхиме полностью отражает ультразвуковой сигнал. Образования (опухолевые узловые фокусы, туберкулемы, гамартомы) имеют более низкую эхогенную структуру по сравнению с окружающей тканью легкого за счет чего возникает четко очерченная граница демаркации из-за сильной отражающей поверхности между наполненным воздухом легким и ПОЛ [92, 93]. T. Hurter и P. Hanrath (1992) [122] сообщили об успешной визуализации ПОЛ в 19 из 26 наблюдений. Goldberg и соавт. (1994) [105] отметили, что радиальная эндобронхиальная ультрасонография (рЭБУС) позволила получить уникальную информацию в 18 из 25 случаев (включая 6 периферических расположенных ПОЛ в виде солитарных узлов и 19 перибронхиальных опухолей с локализацией в перигиллярной зоне). Kurimoto N. и соавт. (2002) [141] провели классификацию паттернов, получаемых при рЭБУС-изображении внутренней структуры ПОЛ при доброкачественном и злокачественном генезе. Herth F. и соавт. (2002) [115] впервые использовали рЭБУС в качестве навигационной методики для ТББЛ. На сегодняшний день радиальный УЗдатчик для рЭБУС представляет собой миниатюрный гибкий зонд диаметром 1,4 мм (1,7мм-2,0мм), который свободно проходит по рабочему каналу бронхоскопа. Такие зонды обеспечивают 360° визуализацию прилежащих структур. Наиболее часто используются датчики с частотой 20 МГц, что обеспечивает разрешение меньше 1 мм и позволяет различить

определенные гистологические особенности стенки бронха [142] и периферических образований [62, 245], при этом глубина сканирования составляет около 5 см. Поначалу достижение хорошего качества изображения было проблематичным ввиду прослойки воздуха между сканирующей поверхностью зонда и бронхиальной стенкой [12, 18]. В последствии применение зонда дополнилось введением небольшого количества (5-7мл) жидкости (физиологический раствор) в дистальные генерации бронхов, и задача качественной визуализации была решена [92]. Первые исследования (2001-2002-2004гг.), посвященные рЭБУС-навигации при бронхоскопии демонстрировали возможность локализовать радиальный минидачик непосредственно в ПОЛ в режиме реального времени [105, 115, 122, 142, 176].

Следующим этапом развития данного метода было появление в 2003 году тубус-проводника (guide-sheath) для ультразвукового зонда, что потом легло в основу почти всех эндобронхиальных методик, связанных с использованием тех или иных зондов, особенно в Азиатско-Тихоокеанском регионе. Принцип его использования очень прост – УЗ датчик внутри полого проводника заводится в инструментальный канал бронхоскопа, и, после обнаружения «зоны интереса», сам датчик извлекается, а проводник остается на месте (иногда он снабжен радиологической меткой), через него осуществляется введение биопсийных инструментов в ПОЛ, обеспечивая получение материала непосредственно из «очага поражения» [144]. Далее последовали единичные сообщения из отделений эндоскопии референсных торакальных клиник, оценивающие диагностическую эффективность бронхобиопсий при навигации рЭБУС, варианты контроля раскрытия инструментов «внутри очага», варианты комплексов биопсий, факторы, оказывающие влияние на эффективность методики [87, 93, 114, 120, 176]. Была отмечена роль навигации рЭБУС в диагностике ПОЛ, не визуализируемых при флуороскопическом контроле [115]. Показатели эффективности трансбронхиальных бронхобиопсий (ТББЛ, браш, игловой аспирации) при навигации рЭБУС, по данным разных авторов, значительно варьировали в зависимости от размера образований и комбинации биопсийных методик – от 46 до

77-80,0% [88, 146]. Так в исследовании Boonsarngsuk, V. и соавт. выполнение ТББЛ с рЭБУС навигацией показало диагностическую ценность 50,6%, браш-биопсии 42,0%, БАЛ – 44,3%, что позволило верифицировать диагноз в 69,0% [72]. Было отмечено, что навигация рЭБУС повышает диагностику периферического рака легких; изображение ПОЛ при рЭБУС позволяет интрапроцедурно дифференцировать доброкачественный и злокачественный характер ПОЛ [141].

Исследования, посвященные оценке УЗИ изображений с прогностической целью доброкачественного или злокачественного генеза ПОЛ в дифференциальной диагностике, периодически появляются в публикациях [64, 77, 140, 171]. Авторы предлагают различные критерии оценки малигнизации ПОЛ [245], однако, единого мнения пока не выработано. В последние годы ряд исследователей в Азии применяет программное обеспечение (искусственный интеллект) оценки УЗИ изображений при рЭБУС с целью исключения субъективности [65, 126]. Badiei A. и соавт. (2019) было проанализировано 85 ультразвуковых сканограмм ПОЛ при рЭБУС (38 – доброкачественных и 47 – злокачественных). Пять градаций оттенков серой шкалы значимо различались между доброкачественными и злокачественными ПОЛ, доброкачественные имели более высокую среднюю ($p < 0,01$) и максимальную ($p < 0,001$) интенсивность, больший диапазон ($p < 0,001$) яркости пикселей и большую энтропию ($p < 0,01$). Самые высокие положительные прогностические значения были связаны с максимальной интенсивностью (87,8%) и диапазоном интенсивности пикселей (83,8%) [65].

С 2011 г стали публиковаться ревью и метаанализы, оценивающие различные виды комбинаций вспомогательных навигационных методик, в том числе и рЭБУС с тубус/проводником, так и без него. В целом, суммарная информативность ТББЛ под контролем рЭБУС, по данным мета-анализов D.P. Steinfors и соавт. (2011) [207], JS. Wang Memoli и соавт. (2012) [230] и MS. Ali (2017) [60], достигает от 70,3% до 73%. В России также имеется опыт выполнения навигационных бронхоскопий с применением рЭБУС, преимущественно, в диагностике периферического рака легкого. Согласно данным В. Н. Королева и соавт. (2012) [22], информативность ТББЛ под контролем рЭБУС с тубус-проводником достигала 61,4% у пациентов со

злокачественными ПОЛ, по данным Е.С. Вакуровой (2016) – 79,1% среди подобной группы пациентов [5]. В исследовании И.В. Сивокозова и соавт. (2013) [42] суммарная информативность бронхобиопсии с рЭБУС навигацией составила 63,2% (26/38) в диагностике ПОЛ злокачественного генеза. В исследовании Кулаева К.И. (2019) выполнение бронхоскопии с рЭБУС – навигацией с тубус-проводником на амбулаторном этапе позволило обеспечить морфологическую верификацию злокачественных ПОЛ в 52,7% случаев. Верификация злокачественных ПОЛ при использовании стандартного тубуса-проводника зависела от позиции УЗзонда: и при расположении «внутри очага» составила 60,7%, а в «прилежащей» позиции снижалась до 39,4% ($p < 0,001$). Применение модифицированного тубуса-проводника [35] в случаях расположения УЗзонда в «прилежащей позиции» в патологическом очаге позволило повысить эффективность верификации ПОЛ в материале бронхобиопсий на 13,1% [23, 24].

1.3.3 Электромагнитная навигация

Электромагнитная навигационная бронхоскопия (ЭНБ) появилась в 2003 году и впервые была описана Schwarz и соавт. на модели животных [197]. Для проведения ЭНБ используется аппарат inReach system, superDimension Ltd (Minneapolis, Minnesota), разработанный именно для максимального повышения прецизионности подведения биопсийных инструментов к «зоне поражения» при ПОЛ [89]. В фазе планирования с помощью запатентованного программного обеспечения анализируется мультиспиральное КТ ОГК с высокой коллимацией, показывающее локализацию ПОЛ. Затем программное обеспечение конвертирует мультиспиральное КТ ОГК в мультипланарные изображения с 3D-реконструкцией и виртуальной бронхоскопией (ВБ) (постпроцессинговая обработка). Отслеживание позиции зонда осуществляется путем создания электромагнитного поля [18]. После интубации трахеи гибким бронхоскопом электромагнитный (ЭМ)-зонд вводят в полый тубус-проводник. При этом магнитное поле облегчает маневрирование зонда, позволяет уточнить его положение, что фиксируется на 3D

– изображении, которое выводится на экран в трех плоскостях. Программное обеспечение создает цветную «маршрутизацию» в виде ВБ (в нескольких ключевых точках трахеобронхиального дерева (ТБД), чтобы облегчить навигацию. По мере приближения к «очагу поражения» зонд можно поворачивать или сгибать по мере необходимости. Как только ПОЛ достигнуто, бронхоскоп вклинивается в «дренирующий» бронх, а рабочий канал фиксируется в нужном положении, зонд извлекается, в рабочем канале бронхоскопа остается только проводник (оплетка), по которому затем заводятся инструменты (щетка для браш-биопсии, щипцы для ТББЛ, гибкая игла для пункции) для взятия биопсийного материала [69, 150]. Опыт применения в РФ данного вида навигации ограничен единственным центром, где эта методика применялась в течение недолгого времени. Тем не менее авторы отмечают, что с помощью ЭНБ можно выполнить эффективную биопсию при диагностике ПОЛ размером менее 1 см [12]. По данным разных авторов, диагностическая чувствительность ЭНБ составляет от 59 до 77% [161]. При этом сообщается, что комбинация рЭБУС с ЭНБ позволяет повысить результативность биопсий до 88% [133]. В проведенном Gex G. и соавт. метаанализе, суммирующем 15 клинических исследований с общим количеством случаев с ПОЛ 1033, диагностическая точность бронхоскопии с ЭНБ составила 73,9%, чувствительность для определения рака легкого – 71%, при этом частота осложнений в виде пневмотораксов не превышала 3,1% [103]. Бронхоскопия с ЭНБ, как и любая методика имеет свои отрицательные моменты: большие временные затраты, (этап планирования и сама диагностическая процедура могут достигать нескольких часов), высокая стоимость оборудования [12]. ЭНБ имеет значительно больше шансов на успех при симптоме «дренирующего бронха». При ПОЛ размером менее 2 см диагностическая точность составляет 59%, при более 3 см – 94% [159, 172]. Дыхательные движения во время процедуры также влияют на точность позиционирования ЭМзонда и могут снижать эффективность биопсии.

1.3.4 Виртуальная бронхоскопия

Виртуальная бронхоскопия (ВБ) – технология, основанная на принципах компьютерной томографии, которая позволяет осуществлять неинвазивную внутрипросветную визуализацию трахеобронхиального дерева. Это программное обеспечение конвертирует изображения формата DICOM (Digital Imaging in Medicine Standarts) в мультипланарные изображения с 3D-реконструкцией (постпроцессинговая обработка), что позволяет визуализировать просвет и диаметр трахеи и бронхов до 7-8-го ветвления, при этом радиологическая анатомия трахеобронхиального дерева схожа с наблюдаемой при реальном бронхоскопическом исследовании [18]. Технология нашла применение при диагностике ПОЛ — это планирование маршрута к образованию, что значительно облегчает путь при обнаружении симптома «дренирующего бронха» на КТ ОГК. Диагностическая эффективность ВБ по данным метаанализа JS. Wang Memoli (2012) [230] составляет 72%. Одной из первых программ для ВБ стала Vf-NAVI® (Япония, 2008), впоследствии замененная на DirectPath®, в США с 2009 г. используется программа LungPoint® [215]. В реальной клинической практике ВБ используется в сочетании с другими видами навигации – рЭБУС либо ЭНБ [125, 215, 239]. Отмечено, что комбинированное использование ВБ и рЭБУС-навигации может не влиять на эффективность диагностики периферического рака легкого и общее время бронхоскопии с биопсиями, но значительно сокращает время, необходимое для рЭБУС навигации ПОЛ через дренирующий бронх, выбранный ВБ [154].

1.3.5 Варианты комбинаций биопсий и методов навигации

Проспективное рандомизированное контролируемое исследование показало, что комбинированное использование рЭБУС вместе с ЭНБ при бронхоскопии дает лучший диагностический результат – 88%, чем каждая из этих навигаций по отдельности [90]. Одноцентровое ретроспективное исследование

продемонстрировало, что использование комбинации ЭНБ в сочетании рЭБУС с бронхиопсией в диагностике ПОЛ сопряжено с высокой эффективностью и безопасностью [232]. В одноцентровом ретроспективном исследовании, включавшем комбинацию ЭНБ, конусно-лучевой КТ ОГК и 3D-флуороскопии у 75 пациентов с ПОЛ, была достигнута диагностическая эффективность ТББЛ – 83,7% даже при очень малых размерах ПОЛ (средний размер 16,0 мм) с диагностической точностью 93,5% и низкой частотой осложнений при допустимом уровне лучевой нагрузки [186]. Многочисленные исследования демонстрируют, что комбинация различных техник эндобронхиальной навигации и радиологического контроля включая конусно-лучевую КТ и 3D-флуороскопию [186], ультратонкие бронхоскопы и рЭБУС [75], ЭНБ [204] и тонкоигольную трансторакальную аспирацию [119] повышают диагностическую эффективность с 70% до 84% [75, 119, 179, 186, 204]. Проспективное одноцентровое исследование показало, что использование конусно-лучевой КТ и 3D-флуороскопии в визуализации ПОЛ в дополнение к исходной эндобронхиальной навигации ЭНБ и/или рЭБУС может значительно повысить успешность методики, что позволяет достичь выявления почти 90% ПОЛ малого размера. Тем не менее, общая диагностическая эффективность 72,4% не увеличилась при стабильно более высоком успехе навигации [227]. Появление роботических навигационных систем (Ion platform) при бронхоскопии в сочетании с рЭБУС – навигацией и 3D мультипланарной флуороскопией (Cios-Spin мобильная 3D C-дуга) в ретроспективном исследовании продемонстрировало 90%-ю диагностическую эффективность в когорте из 10 пациентов с визуализацией ПОЛ во всех случаях [130].

Метаанализ 2020 г Jiang S. и соавт., посвященный сравнению бронхоскопической диагностики ПОЛ, включавший поиск публикаций в базах хранения научной информации PubMed, Ovid, Embase, Web of science, Scopus, Science Direct с 1990 по 2019 гг., продемонстрировал, что диагностический выход бронхоскопии с навигацией статистически значимо выше, чем при бронхоскопии без навигации (ОШ 1,69; 95%ДИ 1,32 – 2,18; $p < 0,001$), особенно для ПОЛ, локализованных в периферической зоне легкого (ОШ 2,26; 95% ДИ 1,48 – 3,44;

$p < 0,001$) и при наличии на КТ ОГК симптома «дренирующего бронха» (ОШ 2,26; 95% ДИ 1,21 – 4,26; $p = 0,011$). Применение навигационной бронхоскопии показало лучшие результаты, по сравнению с бронхоскопией без навигации, в случае размера ПОЛ ≤ 20 мм (ОШ 2,09; 95% ДИ 1,44 – 3,03; $p < 0,001$). Повышение диагностики отмечено при злокачественном генезе ПОЛ (ОШ 1,67; 95% ДИ 1,26 – 2,22; $p < 0,001$) и билатеральной локализации ПОЛ в верхних долях легких (ОШ 1,50; 95% ДИ 1,09 – 2,08; $p = 0,014$) [129].

1.4 Применение навигационных методик для бронхоскопических биопсий при диагностике ПОЛ в странах с высоким и средним бременем туберкулеза

1.4.1 Применение навигационных методик при бронхобиопсиях в диагностике ПОЛ микобактериальной (туберкулез, микобактериоз) и иной инфекционной этиологии

В странах с высоким бременем туберкулеза существует постоянная необходимость в дифференциальной диагностике ТБ с другими процессами. При этом выявление МБТ решает не только диагностическую задачу, но и лечебную, давая возможность подбора схемы противотуберкулезных препаратов, согласно лекарственной чувствительности возбудителя. Перечисленное побуждает искать новые возможности для улучшения эффективности малоинвазивных биопсий.

Одними из первых исследований, оценивающих эффективность бронхоскопии с навигационной методикой рЭБУС у пациентов с негативной мокротой на ТБ («bacteriologically-negative tuberculosis») были публикации из Тайваня Lin SM. и соавт. (2009, 2010) [152, 153]. По результатам бронхоскопий, выполненных в 2005-2006 гг. в университетской клинике Chang Gung Memorial Hospital (3300 коек) 121 пациент был разделен на 2 группы: пациенты ($n=48$), которым выполнялась классическая бронхоскопия с биопсиями с предварительной навигацией по КТ ОГК и пациенты ($n=73$), которым выполнялись бронхобиопсии с рЭБУС. Верификация ТБ легких в группе бронхобиопсий с рЭБУС (БАЛ и ТББЛ)

по данным микробиологического, цитологического и гистологического исследований составила 80,8% (59/73), что статистически значимо превышало результат группы, где рЭБУС не проводилась - 58,3% (28/48), ($p=0,035$). В материале бронхобиопсий с рЭБУС эффективность выявления возбудителя ТБ статистически значимо превышала результаты в группе без навигации: при микроскопическом выявлении КУМ в жБАЛ (31,5% (23/73) vs 12,5% (6/48), $p=0,018$), при культуральном методе в жБАЛ (67,1% (49/73) vs 47,9% (23/48), $p=0,04$), гистологическом обнаружении гранулематозного воспаления по туберкулезному типу в образцах ТББЛ (32,9% (24/73) vs 4,2% (2/48), $p<0,001$). При субанализе эффективности в зависимости от размера ПОЛ установлено, что при размере <30 мм бронхоскопия с рЭБУС ($n=31$) позволила получить статистически значимо более высокие результаты, чем при бронхоскопии без рЭБУС ($n=22$), как по диагностике ТБ в целом (80,6% (25/31) vs 31,8% (7/22) наблюдений, $p<0,0005$), так и по отдельным методам: микроскопия (КУМ+ в жБАЛ (35,5% (11/31) vs 4,5% (1/22), $p = 0,009$), культуральный метод (МБТ+ в жБАЛ (61,3% (19/31) vs 27,3% (6/22), $p=0,025$), морфология (гранулематоз в ТББЛ (32,3% (10/31) vs 4,5% (1/22), $p=0,017$). В subgroupе пациентов с ПОЛ размером более 30 мм выполнение бронхобиопсий с рЭБУС ($n=42$) также было связано со значимо более высокими результатами по сравнению с бронхобиопсиями без навигации ($n=26$), но только для гистологического подтверждения туберкулезного воспаления в ТББЛ (33,3% (14/42) против 4,5% (1/26), $p=0,006$). Диагностическая эффективность классических бронхобиопсий – 58,3%, полученная Lin SM. и соавт., в верификации ТБ легких с негативной мокротой, соответствовала результатам ранее выполненных исследований [76, 230]. При образованиях, которые не визуализировались при классической бронхоскопии с флуороскопическим контролем, изображения рЭБУС позволяли визуализировать «очаг поражения». Авторы отметили, что применение навигации рЭБУС с точной локализацией ПОЛ с последующими бронхоскопическими биопсиями (БАЛ и ТББЛ), повысило диагностическую верификацию туберкулеза до 80,8% [153]. В этих исследованиях применение рЭБУС не повышало риск возникновения пневмоторакса при ТББЛ,

частота которого 1,7% (2/121) соответствовала таковой в ранее проведенных исследованиях [116, 144, 207].

Далее Lin S.M. и соавт. (2010) сравнили результаты выявления возбудителя туберкулеза в жБАЛ у пациентов с ПОЛ: диагностическая эффективность в группе с рЭБУС-навигацией была статистически значимо выше, чем при классической бронхоскопии: при бактериоскопии (окрашивание по Цилю-Нильсену) – 30,4% (17/56) vs 9,3% (4/43), $p=0,01$ [ОШ 4,25; 95% ДИ 1,31-13,78]; по выявлению ДНК МБТ – 89,3% (50/56) vs 65,1% (28/43), $p=0,006$ [ОШ 4,46; 95% ДИ 1,56-12,81]; при культуральном исследовании (ВАСТЕС 460ТВ и плотная питательная среда (ППС) Левенштейна-Йенсена) – 67,9% (38/56) vs 46,5% (20/43), $p=0,041$ [ОШ 2,43; 95% ДИ 1,07-5,53]. Комбинирование положительных результатов выявления КУМ при микроскопии и ДНК МБТ в жБАЛ позволили быстро поставить диагноз ТБ у 91,1% (51/56) пациентов в группе рЭБУС и лишь у 67,4% (29/43) группы классической бронхобиопсии ($p=0,004$). У 2 (1,2%) пациентов в группе классической бронхоскопии после ТББЛ развился пневмоторакс, не потребовавший дренирования плевральной полости, в группе рЭБУС – пневмоторакса отмечено не было. Ни в одной из групп во время процедуры не развилось серьезное кровотечение, превышающее II степень по шкале Nashville [97, 152].

Chan A. и соавт. (2015) [76] из Singapore General Hospital (1700 коек) оценивали бронхоскопическую диагностику с рЭБУС с тубус-проводником и флуороскопическим контролем у 123 пациентов с ПОЛ в условиях управляемой седации. Средний возраст пациентов составил $62,6 \pm 12,6$ лет и 60,0% были мужчины. Пациенты с верифицированным злокачественным генезом ПОЛ статистически значимо различались по возрасту по сравнению с пациентами с доброкачественной этиологией ПОЛ (средний возраст: $65,1 \pm 10,3$ vs. $58,2 \pm 15,0$ лет, $p=0,004$). Окончательная верификация диагнозов показала распределение между злокачественным и доброкачественным генезом ПОЛ – 63,5% (76/120) и 37,7% (44/120) наблюдений соответственно. В группах пациентов со злокачественным и доброкачественным генезом ПОЛ не было выявлено значимой разницы по курению (44,6% vs 33,3% $p=0,247$), среднемаксимальному размеру

образований (26 ± 12 мм vs 24 ± 13 мм, $p=0,357$), локализации в верхней доле правого ($20/76$ vs $12/44$, $p=0,910$) и левого ($28/78$ vs $14/44$, $p=0,579$) легких, среднему расстоянию от плевры до ПОЛ (17 ± 13 мм vs 16 ± 14 мм $p=0,606$), частотой жалоб на кашель, потерю веса, кровохаркание и повышение температуры. Отмечено, что у 30,2% ($23/76$) и 36,4% ($16/44$) пациентов вообще отсутствовала клиническая симптоматика. Эффективность верификации немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) при бронхоскопии с рЭБУС составила – 71,4% ($45/63$), туберкулеза легких – 77,3% ($17/22$), пневмонии – 70,0% ($14/20$), фиброза легких – 100% ($2/2$) соответственно. Чувствительность бронхоскопии с рЭБУС при ПОЛ злокачественной этиологии составила 65,8% ($50/76$) (95%ДИ: 53,9–76,0), положительная прогностическая ценность 100% (95%ДИ: 91,1–100), отрицательная прогностическая ценность 62,9 % (95%ДИ: 50,4–76,0), а общая диагностическая точность – 82,5%. Не было отмечено значимой разницы по эффективности рЭБУС между злокачественными и доброкачественными ПОЛ ($p=0,308$). У 10 пациентов образования были верифицированы как легочные метастазы; диагностическая ценность бронхоскопии при такой этиологии ПОЛ составила всего 20%. Применение бронхоскопии с рЭБУС позволило верифицировать диагноз ТБ в 77,3% наблюдений (95%ДИ: 54,2–91,3), положительная прогностическая ценность составила 100% (95%ДИ: 77,1–100), отрицательная прогностическая ценность – 95,1% (95%ДИ: 88,5–98,2) и диагностическая точность 95,8%. Выявление возбудителя ТБ при культуральном исследовании бронхобиоптатов отмечено в 88,2% ($15/17$) наблюдений: в жБАЛ – в 100% ($9/9$), в материале ТББЛ – в 27,3% ($6/22$) случаев соответственно. Выявление гранулематозного воспаления по туберкулезному типу при гистологическом исследовании обеспечило верификацию в 45,5% ($10/22$) наблюдений. При рЭБУС – навигации визуализация ПОЛ достигнута в 87,5% ($105/120$) наблюдений. Положение минизонда «внутри очага» отмечено у 74,3% ($78/105$), прилежащее – у 21,0% ($22/105$) пациентов. Положение УЗзонда в «внутри очага» при рЭБУС обеспечило верификацию диагноза в 78,2% ($61/78$) наблюдений, что значительно превышало результаты диагностики в случае «прилежащей» позиции или

отсутствия визуализации – 44,4% (12/27) ($p = 0,001$). Не было отмечено значимой разницы в эффективности рЭБУС бронхоскопии для ПОЛ диаметром > 20 мм и ≤ 20 мм (67,6% против 70,8%) ($p = 0,840$), а также влияния долевого локализации ПОЛ ($p = 0,590$). Общая частота осложнений составила 6,5% (8/123) (7 кровотечений I-II степени по шкале Nashville и один пневмоторакс, не требовавший дренирования плевральной полости). По мнению авторов, эффективность диагностики ТБ с при бронхобиопсиях с рЭБУС – 77,3% с частотой осложнений 6,5% сопоставима с таковой при трансторакальной игловой аспирационной биопсии – 68,6%, когда риск осложнений достигает 15–25% [236, 242].

В 2016 г украинскими авторами [53] опубликованы результаты бронхоскопической ТББЛ при навигации рЭБУС под флуороскопическим контролем у 504 пациентов с ПОЛ и отсутствием возбудителя туберкулеза в мокроте. По результатам гистологического и цитологического исследования биоптатов, полученных при ТББЛ, диагноз был установлен в 95,2% наблюдений, из них у 58,8% (296/504) пациентов был диагностирован туберкулез легких. При проведении ТББЛ осложнений, связанных с исследованием, не было, отмечались кратковременное кровохарканье после биопсии.

Китайские исследователи из Шанхая (2019) [107] опубликовали результаты бронхоскопической диагностики с вспомогательными навигационными методиками – рЭБУС и ЭНБ у 78 пациентов с отсутствием возбудителя туберкулеза в мокроте по данным микроскопических и молекулярно-генетических методов, которым ранее уже выполнялась классическая бронхоскопия, оказавшаяся неэффективной. Выбор метода навигации: только рЭБУС с тубус проводником или комбинация рЭБУС+ЭНБ осуществлялся в зависимости от локализации ПОЛ, порядка бронха, дренирующего ПОЛ, и угла его отхождения. Из «очага поражения» выполнялись браш-биопсии, ТББЛ, трансбронхиальная игловая биопсия под флуороскопическим контролем и БС, которые направлялись на микробиологические, цитологическое и гистологическое исследования. По результатам бронхоскопии с навигационными методиками ТБ диагностирован у 56,4% (44/78) пациентов, в остальных случаях верифицированы неопластические

процессы, неспецифическая инфекция и т.д. Общая эффективность бронхобиопсий составила – 70,5% (55/78), при верификации диагноза ТБ – 56,8% (25/44). Эффективность бронхобиопсий в верификации неопластического генеза ПОЛ составила 86,7% (13/15) наблюдений, неспецифической инфекции – 100,0% (15/15) наблюдений. В группе, где выполнялась только навигация рЭБУС с тубус-проводником эффективность бронхоскопической диагностики ПОЛ составила 67,9% (36/53), в группе комбинации рЭБУС+ЭМН – 76,0% (19/25) ($p=0,466$).

Южнокорейские исследователи Moon S.M. и соавт. (2019) [168] представили результаты диагностики бронхобиопсий с рЭБУС в когорте 184 пациентов, со средним возрастом 65 лет. Бронхоскопические биопсии с ЭБУС обеспечили верификацию злокачественного генеза ПОЛ в 59,2% (109/184) наблюдений. Остальным 75 пациентам с неинформативными результатами бронхоскопии проведена хирургическая резекция, ТТИА или динамическое наблюдение с выполнением КТ ОГК. В результате злокачественные опухоли были диагностированы у 45,3% (34/75) пациентов, доброкачественные образования – у 36,0% (27/75), из них туберкулез был у 22,2% (6/27), микобактериоз легких – у 0,7% (2/27) пациентов. У 14/184 пациентов отмечено рассасывание изменений на КТ ОГК в динамике на фоне антибактериальной терапии широкого спектра (АБШС), что позволило верифицировать ПОЛ как внебольничную пневмонию затяжного течения (ВПЗТ). Еще у 14 пациентов этиология ПОЛ осталась неизвестной из-за отрыва от наблюдения или отсутствия динамики на КТ ОГК в течение 2-летнего наблюдения. На основании окончательной верификации диагноза точность бронхобиопсий с рЭБУС составила 80% (136/170), а чувствительность и специфичность в отношении злокачественных новообразований – 76% (109/143) и 100% (27/27) соответственно. Наивысшая диагностическая эффективность отмечена при локализации ПОЛ в средней доле (85%) и позиции минизонда «внутри очага» (84%). Одновариантный анализ выявил, что размер образования (≥ 30 мм) (ОШ 2,245; 95%ДИ 1,010–4,987; $p=0,047$), периферическая локализация образования (ОШ 3,273; 95%ДИ, 1,090–9,830; $p=0,035$), позиция УЗ зонда «внутри очага» (ОШ 3,160; 95%ДИ 1,424–7,013; $p=0,005$), были статистически значимо

связаны с повышением диагностики ПОЛ злокачественного генеза. Мультивариантный анализ показал, что периферическая локализация ПОЛ (ОШ 3,925; 95% ДИ, 1,203–12,811; $p=0,023$) и положение УЗ зонда «внутри очага» (ОШ 2,435; 95% ДИ, 1,424–7,013; $p=0,035$) ассоциировались с диагнозом ПОЛ злокачественного генеза.

В когортном исследовании 159 пациентов со 171 ПОЛ доброкачественного генеза Shinagawa N. и соавт. (2012) оценивали результаты эффективности бронхобиопсий с рЭБУС и тубус-проводником (guide-sheath) с флуороскопическим контролем [200]. Средний возраст 159 пациентов составил 61,8 лет (диапазон от 21 до 85 лет). В среднем было проведено $5,2 \pm 1,9$ ТББЛ+браш (диапазон от 0 до 9) из одного ПОЛ. Среди 171 ПОЛ было верифицировано 45 случаев микобактериальной инфекции (НТМ – 34, ТБ – 11), 45 случаев облитерирующего бронхиолита при хронической организующей пневмонии, 23 случая бактериальной пневмонии, 13 абсцессов, 11 случаев саркоидоза и 34 других доброкачественных ПОЛ (актиномикоз, ANCA-ассоциированный некротизирующий васкулит, криптококкоз, легочный альвеолярный протеиноз, аспергиллез и др.). Авторы отметили, что на эффективность диагностики оказывали влияние: размер образований (≥ 30 мм – 68% (46/68), ≤ 30 мм – 51% (53/103), $p=0,08$) и положение УЗ зонда: «внутри очага» – 64% (79/123), «прилежащее» – 52% (17/33), отсутствие визуализации – 20% (3/15), ($p=0,01$). При анализе данных ПОЛ доброкачественного генеза ($n=25$), отмечено, что эффективность бронхобиопсий с рЭБУС-GS была значимо выше, чем без таковой (58% против 28% соответственно; $p=0,04$). Shinagawa N. и соавт. изучили вопрос – действительно ли эффективность бронхобиопсий с навигацией рЭБУС доброкачественных ПОЛ настолько низкая как сообщается в исследованиях 29% – 45%, [115, 116, 144, 178, 207]? Shinagawa N. и соавт. справедливо отметили, что возможно это связано с фактом, что морфологическое выявление легочного фиброза в биоптатах ТББЛ расценивается как «неинформативная диагностика». Авторы ссылаются на исследование Khourі и соавт. [134], сообщавших, что признание ПОЛ незлокачественным должно основываться на следующих критериях: успешная биопсия легкого (ТББЛ или

хирургическая резекция) при визуальной оценке, отсутствие подозрения на малигнизацию в тканевом образце, адекватность опорно-диагностических признаков в материале биопсии за исключением описания нормальной ткани легкого, и отсутствие эндобронхиального поражения в виде экзофитов и инфильтрации. Khouгі и соавт. разделили диагностику доброкачественных заболеваний легких на 2 категории: специфические доброкачественные ПОЛ и неспецифические доброкачественные ПОЛ, состоящие из неспецифических воспалительных изменений и фиброза. Shinagawa N. и соавт. [200] все ПОЛ доброкачественного генеза, которые вошли в когорту классифицировали на 4 типа верификации: А: окончательный диагноз был поставлен только в материале бронхобиопсии (23,4%), В: окончательный диагноз был поставлен с помощью бронхобиопсий и клинических симптомов (34,5%), С: окончательный диагноз не был верифицирован при бронхоскопии (хотя подозрения сохранялись), даже с учетом клинической симптоматики (11,1%), D: ни клиническая симптоматика, ни материал бронхоскопии не позволили установить окончательный диагноз (31,0%). В проведенном им исследовании 57,9% (99/139) ПОЛ относились к классу А и В.

Науама Н. и соавт (2016) среди 696 пациентов с ПОЛ различной плотности, которым проводились бронхобиопсии с рЭБУС-GS и флуороскопическим контролем, ретроспективно выделили отдельную когорту пациентов с полостными образованиями легких – 50 наблюдений (27 ПОЛ верифицированы – как злокачественные и 23 ПОЛ оказались доброкачественными) Общая диагностическая эффективность биопсий с рЭБУС-GS составила 80% (40/50) [114]. Среди пациентов с установленным злокачественным генезом ПОЛ диагностическая информативность материала бронхобиопсий (браш, ТББЛ, БАЛ) составила 63,0% (17/27) – при цитологической и 74,1% (20/27) – при морфологической диагностике. В случае доброкачественного генеза ПОЛ эффективность морфологического и микробиологического исследования материала бронхобиопсий составила 69,6% (16/23) и 47,8% (11/23) соответственно. Авторами отмечено, что эффективность микробиологического исследования была наивысшей при диагностике микобактериальной инфекции (100% – при ТБ, 66,7%

– при НТМ). Микобактериальная инфекция являлась этиологическим фактором 15 ПОЛ (ТБ – в 3, микобактериоз – в 12 случаях), эффективность бронхобиопсий с рЭБУС-GS составила 80% (12/15), а суммарная эффективность микробиологической верификации составила – 73,3% (11/15), морфологической – 60% (9/15). Однофакторный и многофакторный анализы показали, что положение УЗ-зонда «внутри очага» было единственным предиктором, значимо повышающим диагностическую эффективность бронхобиопсий (ОШ 7,04; $p=0,03$). Не было отмечено влияния на эффективность предварительной ВБ, размера ПОЛ >30мм, симптома «дренирующего» бронха на КТ ОГК, возраста, пола, долевой локализации.

Французские исследователи Lachkar S. и соавт. (2021) после выполнения бронхоскопии с ВБ и рЭБУС-GS у 2735 пациентов с ПОЛ ретроспективно выделили отдельную когорту пациентов с верифицированной организующей пневмонией (ОП) ($n=33$) [146]. Бронхоскопии с рЭБУС-GS проводились под местной анестезией в 85% (28/33) наблюдений. Среди 33 законченных случаев верификации ОП 17/33 расценены мультидисциплинарным консилиумом как криптогенные, а 16/33 – вторичные. Симптом «дренирующего бронха» на КТ был обнаружен во всех случаях. Цитоморфологическая верификация в материале бронхобиопсий (БАЛ, браш, ТБЛ) с рЭБУС получена в 67,0% (22/33) наблюдений, в материале хирургической резекции – в 12% (4/33), а в 21% (7/33) диагноз был поставлен на основании клинических, рентгенологических симптомов и регрессии изменений при динамическом наблюдении. Диагностическая эффективность бронхобиопсии с рЭБУС составила 67% и повышалась до 79% (22/28) при получении ультразвукового изображения. Авторы отмечают, что каких-либо различий между изображениями при рЭБУС в случае диагностики ОП и изображениями ПОЛ злокачественного генеза не установлено [146].

Ввиду вышеизложенного, отмечается неоднородность верифицированных диагнозов среди пациентов с ПОЛ в странах с высоким и средним бременем ТБ, а также вариабельность диагностической эффективности навигационных биопсий при диагностике ТБ от 56,8% до 77,3-80,8% и НТМ – до 66,7%, ВПЗТ от 79-100%.

В разных исследованиях отмечено, что превышение размера ПОЛ >30 мм->20мм не всегда влияет на диагностическую эффективность, более важным является наличие «дренирующего бронха» на КТ и положение УЗзонда «внутри образования». Микробиологическое исследование обеспечивает диагностику возбудителя ТБ в материале бронхоскопии культуральными методами от 31,8% – до 67,9%-88,2%, МГМ от 67,5% до 89,3%, наряду с гистологическим заключением о гранулематозном воспалении по туберкулезному типу от 20,5% до 32,9-45,5%.

1.4.2 Структура нозологических диагнозов среди пациентов с ПОЛ и отсутствием возбудителя туберкулеза в мокроте, нуждавшихся в проведении диагностики с использованием бронхобиопсий с навигацией

Как следует из таблицы 1.1 тенденции частоты выявления ТБ в странах с высоким бременем ТБ (Китай, Сингапур, Тайвань) среди пациентов с негативацией мокроты, которым выполняются бронхобиопсии с навигацией – сходны и превышают 50% [53, 81, 107, 120, 152, 153]. Эффективность диагностики при бронхоскопии может колебаться от от 56,8 до 78,8% [107, 153]. В исследовании из Тайваня (2010) среди 347 пациентов, с отсутствием возбудителя ТБ в мокроте, которым выполнялись бронхоскопии с рЭБУС – окончательная верификация доброкачественных процессов отмечена в 61,4% (213/347) наблюдений: где ТБ составил 28,5% (99/347) наблюдений, ВПЗТ и легочный фиброз – 21,0% (73/347) и 11,8% (41/347) наблюдений соответственно, у 38,6% (134/347) пациентов отмечена злокачественная этиология процессов [152]. В исследовании Gu Y. и соавт. (2019) (Китай), у 56,4% (44/78) обследованных был верифицирован ТБ легких, у 19,2% (15/78) – злокачественные образования, у 19,2% (15/78) – образования, вызванные неспецифической инфекцией, по 1 наблюдению из 78 (1,3%) – микобактериоз и аспергиллез [107].

Таблица 1.1 – Результаты выявления туберкулеза или микобактериоза и эффективности навигационных бронхобиопсий (рЭБУС) у пациентов ПОЛ в странах с высоким и средним бременем ТБ

Автор, ссылка*	Число пациентов	Страна, год	Структура заболеваний при ПОЛ				Эффективность бронхобиопсий с рЭБУС навигацией в зависимости от этиологии ПОЛ				Предикторы эффективности
			ТБ	НТМ	Нео	ВП/ОП/легочн. фиброз	ТБ	НТМ	Нео	ВП/легочн фиброз	
Lin SM. [153]	347	Тайвань, 2010	28,5% (99/347)	-	38,6% (134/347)	32,9% (114/347)	78,8% (78/99)	-	н/о	н/о	положение УЗ-зонда «внутри очага», размер >20 мм
Minezawa T. [164]	149	Япония 2012-13	1,3% (2/149)	6,7% (10/149)	73,8% (110/149)	12,1% (18/149)	н/о	н/о	78,2%	н/о	«дренирующий бронх на КТ», размер > 20мм
Shinagawa N. [200]	159	Япония 2012	6,9% (11/159)	21,4% (34/159)	-	22,6% (36/159)	Общая – 80,0%				положение УЗ-зонда «внутри очага», размер >30 мм
Chan A. [76]	120	Сингапур 2015	18,3% (22/120)	-	63,5% (76/120)	18,3% (22/120)	77,3% (17/22)	-	71,4% (45/63)	70,0% (14/20)	положение УЗ-зонда «внутри очага»
Шпак О.И. [53]	504	Украина 2016	58,8% (296/504)	-	29,4% (148/504)	-	Общая – 95,2%				н/о
Cheng SL [80]	99	Гонконг 2019	14,1% (14/99)	2,0% (2/99)	69,7% (69/99)	4,1 (4/99)	50% (7/14)	н/о	74,6% (50/67)	50% (2/4)	положение УЗ-зонда «внутри очага»
Hayama, H. [114]	50	Япония 2016	6,0% (3/50)	24,0% (12/50)	54,0 (27/50)	16,0 (8/50)	100% (3/3)	66,7% (8/12)	74,1% (20/27)	75,0% (6/8)	положение УЗ-зонда «внутри очага»
Gu Y. [107]	78	Китай 2019	56,4% (44/78)	1,2% (1/78)	19,2% (15/78)	19,2% (15/78)	56,8% (25/44)	н/о	86,7% (13/15)	100% (15/15)	положение УЗ-зонда «внутри очага»
Moon S. M. [168]	184	Южная Корея 2019	3,3% (6/184)	1,1% (2/184)	77,7% 143/184	7,6% (14/184)	83,3% (5/6)	50,0% (1/2)	76,2% (109/143)	78,6% (11/14)	размер ПОЛ ≥30 мм, положение УЗ-зонда «внутри очага», периферическая зона локализации
Примечание: – не было наблюдений. н/о – не оценивалось, ТБ туберкулез, НТМ микобактериоз, ВП внебольничная пневмония, ОП организующая пневмония, легочный фиброз.											

В исследовании Шпак О.И. и соавт. (2016) из Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины среди 504 пациентов с ПОЛ и отсутствием возбудителя ТБ в мокроте, которым выполнялись бронхобиопсии (ТББЛ) с навигацией рЭБУС под контролем флуороскопии, в 58,8% (296/504) наблюдений верифицирован ТБ, в 29,4% (148/504) – злокачественные образования (метастазы, первичные опухолевые поражения и онкогематологические изменения), легочные проявления системных заболеваний (ревматоидные узелки, васкулиты и т.д.) в 11,9% (60/504) случаев [53].

Применение бронхоскопии с использованием ультратонких бронхоскопов с биопсиями (БС, браш, ТББЛ) под флуороскопическим контролем в сравнении со стандартными бронхоскопами на когорте 40 пациентов с ПОЛ в ЮАР [96] позволило верифицировать неопластический генез ПОЛ в 37,5% наблюдений, туберкулезную – в 30,0% (n = 12) и другую доброкачественную (бактериальные инфекции, силикоз, гамартома) этиологию – в 32,5% (n = 13) наблюдений.

В странах с низким бременем туберкулеза (Япония, Южная Корея) в когорте пациентов при бронхоскопической диагностике ПОЛ инфекционного генеза частота выявления ТБ иногда уступает выявлению НТМ или неспецифической инфекции [114, 164, 200], более чем в 70% наблюдений выявляются злокачественные процессы [80, 114, 164, 168], эффективность бронхобиопсий колеблется от 74,1% до 86,7%. В публикации Cheng S.L. и соавт. (Гонконг) (2019) среди 99 пациентов с ПОЛ, которым ранее выполнялись бронхобиопсии с флуороскопическим контролем, либо с рЭБУС-навигацией, и оказались неэффективными из-за отсутствия визуализации на флуороскопии или рЭБУС при ПОЛ по типу «матового стекла» – GGO), вторым этапом проведена бронхоскопия с ЭНБ. В результате распределение диагнозов была следующим: у 67,7% (67/99) пациентов верифицированы злокачественные ПОЛ, в 14,1% (14/99) – ТБ, в 4% (4/99) – ОП, в 2% (2/99) – доброкачественные опухоли [80]. Minezawa T. и соавт. (Япония) оценили результаты бронхоскопического исследования 149 последовательно набранных пациентов (когорты), которым выполнялась бронхоскопическая ТББЛ с рЭБУС-GS навигацией с целью диагностики ПОЛ

(диаметром ≤ 30 мм) [164]. Окончательная верификация позволила установить злокачественный генез ПОЛ – у 73,8% (110/149) пациентов, доброкачественный – у 26,2% (39/149). Среди доброкачественных образований диагноз НТМ установлен 10 пациентам, ОП – 10, неспецифическое воспаление – 6, грибковая инфекция, бактериальная пневмония – 2, ТБ – 2 пациентам. Эффективность навигационной биопсии составила 78,2% и 56,4% для злокачественных и доброкачественных ПОЛ соответственно ($p = 0,0089$). В исследовании Shinagawa N. [200] на долю микобактериальной инфекции пришлось 26,3% наблюдений, 26,3% – облитерирующего бронхиолита и ОП, 13,5% – бактериальной пневмонии, 7,6% – абсцессов легкого. В исследовании Науата, Н. и соавт. (2016) среди 23 пациентов с доброкачественным генезом ПОЛ в виде солитарных полостей – 65,2% (15/23) наблюдений были вызваны микобактериальной инфекцией (52,2% – НТМ, 13% – ТБ), у 54% (27/50) пациентов верифицированы злокачественные процессы [114].

Согласно представленной таблице 1.1, можно примерно определить объем необходимого использования бронхобиопсий с навигацией для выявления туберкулеза, микобактериоза и злокачественных новообразований среди пациентов с ПОЛ и негативной мокротой на ТБ. В публикациях из РФ таких данных не представлено, что и явилось одной из задач нашего исследования. Таким образом, в странах с высоким или средним бременем туберкулеза, к которым относится Россия, следует отметить различную структуру окончательных диагнозов в когорте пациентов с отсутствием возбудителя туберкулеза в мокроте в учреждениях онкологического и фтизиопульмонологического профиля, что определяет необходимость выработки диагностического алгоритма навигационных бронхоскопий с учетом этиологического фактора, что может помочь в сужении дифференциально-диагностического поиска.

1.5 Выводы по главе 1

Выполнение бронхоскопии с биопсиями доказало свою состоятельность в диагностическом процессе ПОЛ. Бронхоскопическая диагностика ПОЛ претерпела

серьезную эволюцию, связанную как с научно-техническим прогрессом оборудования, так и развитием доступных источников получения информации для освоения методик бронхобиопсии (интернета, международных электронных баз хранения научной информации, онлайн-конференций, конгрессов, тематических вебинаров с участием специалистов экспертного уровня, тренингов на фантомах и 3D – моделях [189]). Анализ публикаций выявил наиболее перспективные и безопасные методы бронхоскопической диагностики ПОЛ: БАЛ, браш, ТББЛ, эффективность которых составляет от 43% до 80,8%. Наиболее безопасными для выявления ПОЛ инфекционного генеза является БАЛ, БС и браш, обеспечивая достижение эффективности до 66,7-80,8%. Далее эффективность биопсий повышалась за счет разработки и внедрения навигации (рЭБУС, ЭНБ, ВБ) и развития лабораторных методик (МГМ, немедленной цитологической диагностики). Была разработана и внедрена аппаратура, использующая различные физические эффекты методов лучевой диагностики: от флуороскопического контроля до радиальной эндобронхиальной ультрасонографии/ЭНБ в комплексе с конусно-лучевой томографией, 3D-флуороскопией и роботическими системами. В основном, методики тестировались и применялись в учреждениях онкологического профиля для выявления и дифференциальной диагностики рака легкого. В странах с высокой распространенностью МЛУ-ТБ, улучшение эндоскопической диагностики ПОЛ путем применения бронхобиопсий с навигацией для получения материала для лабораторных исследований решает два главных вопроса: первый – этиологическая диагностика ТБ и второй – лечение туберкулеза, основанное на лекарственной чувствительности возбудителя.

Бронхоскопическое исследование на современном этапе требует мультдисциплинарного подхода, который предусматривает интерпретацию данных КТ ОГК со знанием торакальной рентгенологии экспертного уровня, сегментарной и субсегментарной анатомии трахеобронхиального дерева, применения комплекса классических биопсийных методик, их сочетания с возможными вариантами навигации, правильный выбор метода анестезии, оценку факторов, оказывающих влияние на эффективность биопсий (моноварианта или

комплекса), выбора лабораторных исследований и дифференциально-диагностического ряда ПОЛ, применительно к каждому пациенту персонально. Данные аспекты позволяют избежать необоснованной хирургической диагностики ПОЛ, особенно у пациентов, которые имеют противопоказания к проведению торакальных хирургических вмешательств или отказываются от их выполнения.

Успехи по борьбе с туберкулезом в РФ привели не только к снижению заболеваемости, но и к изменению форм выявляемого туберкулеза в сторону минимизации рентгенологических проявлений при отсутствии бактериовыделения. Это повышает актуальность использования бронхоскопических методов с навигацией в диагностическом процессе и требует стандартизации подходов в зависимости от размера образований, их распространенности, локализации (доля, зона), эндоскопической картины и клинико - анамнестических и лабораторных данных.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

В период с 2014 по 2019 гг. на базе Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ» обследовано 278 пациентов с отсутствием возбудителя туберкулеза в мокроте и рентгенологически выявленными изменениями в легких, которые подпадают под определение «периферические образования легких» (фокусы, солитарные легочные узлы, узловые образования, фокусные уплотнения округлой формы, массивные уплотнения и затемнения, консолидация). Пациенты были направлены в консультативное отделение (КО) Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ» из других медицинских учреждений для проведения дифференциальной диагностики с туберкулезом легких.

Пациенты (278), включенные в исследование, прошли в зависимости от сложности диагностики, не менее двух уровней обследования в ФГБНУ «ЦНИИТ»

На первом уровне в консультативном отделении проводились:

- 1) сбор жалоб, изучение анамнеза жизни, анамнеза заболевания, наличие сопутствующих заболеваний, осмотр и физикальное обследование пациента.
- 2) анализ показателей лабораторного обследования (клинические анализы крови, мочи, биохимический анализ крови, параметры функции внешнего дыхания (ФВД), ЭКГ.
- 3) изучение данных рентгенологических методов обследования (рентгенография ОГК, КТ ОГК), при наличии архива – в динамике.
- 4) иммунодиагностика туберкулеза: кожные пробы: проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л.
- 5) микробиологическое исследование мокроты для выявления микобактерий туберкулеза и нетуберкулезных микобактерий: люминесцентная микроскопия, МГМ (ПЦР в режиме реального времени (Синтол, Россия)), культуральные методы (посев на жидкую питательную среду в системе ВАСТЕС

MGIT 960 и плотную питательную среду Левенштейна-Йенсена (при необходимости).

У всех 278 пациентов, включенных в исследование, на первом уровне патологический процесс в легких не был верифицирован и им выполнен 2-й уровень обследования. При этом результаты посева мокроты на *M. tuberculosis* были еще не готовы из-за длительности технологического процесса.

Второй уровень обследования включал бронхоскопию с комплексом биопсий (по показаниям включались перечисленные методики: бронхиальный смыв, БАЛ, трансбронхиальная браш-биопсия, ТББЛ). Для улучшения эффективности биопсий (БАЛ, браш- и ТББЛ) использовались навигация с помощью радиального эндобронхиального ультразвукового сканирования минизондом (рЭБУС) или классическая методика бронхобиопсий с определением бронхов, ведущих к образованию по данным КТ ОГК. Полученный материал бронхобиопсий направлялся на микробиологические исследования, перечисленные в I уровне, а также цитологическое (включая микроскопию с окраской по Цилю-Нильсену) и гистологическое исследования. Второй уровень позволил верифицировать диагноз у 69,4% (193/278) пациентов.

Пациентам, результаты бронхоскопической диагностики которых были неинформативны, предлагали **третий уровень обследования** – проведение диагностических операций (ВАТС-резекции легкого). Резецированный материал направляли на цитологическое, гистологическое и все микробиологические исследования, перечисленные на I уровне.

2.1 Дизайн исследования

Как видно из рисунка 2.1. для выполнения поставленных задач было включено 278 пациентов с рентгенологическим выявлением локальной патологии легочной паренхимы, определенной для эндоскопической диагностики как «периферические образования легких», проходивших обследование в «ЦНИИТ» в период с 2014 по 2019 годы.

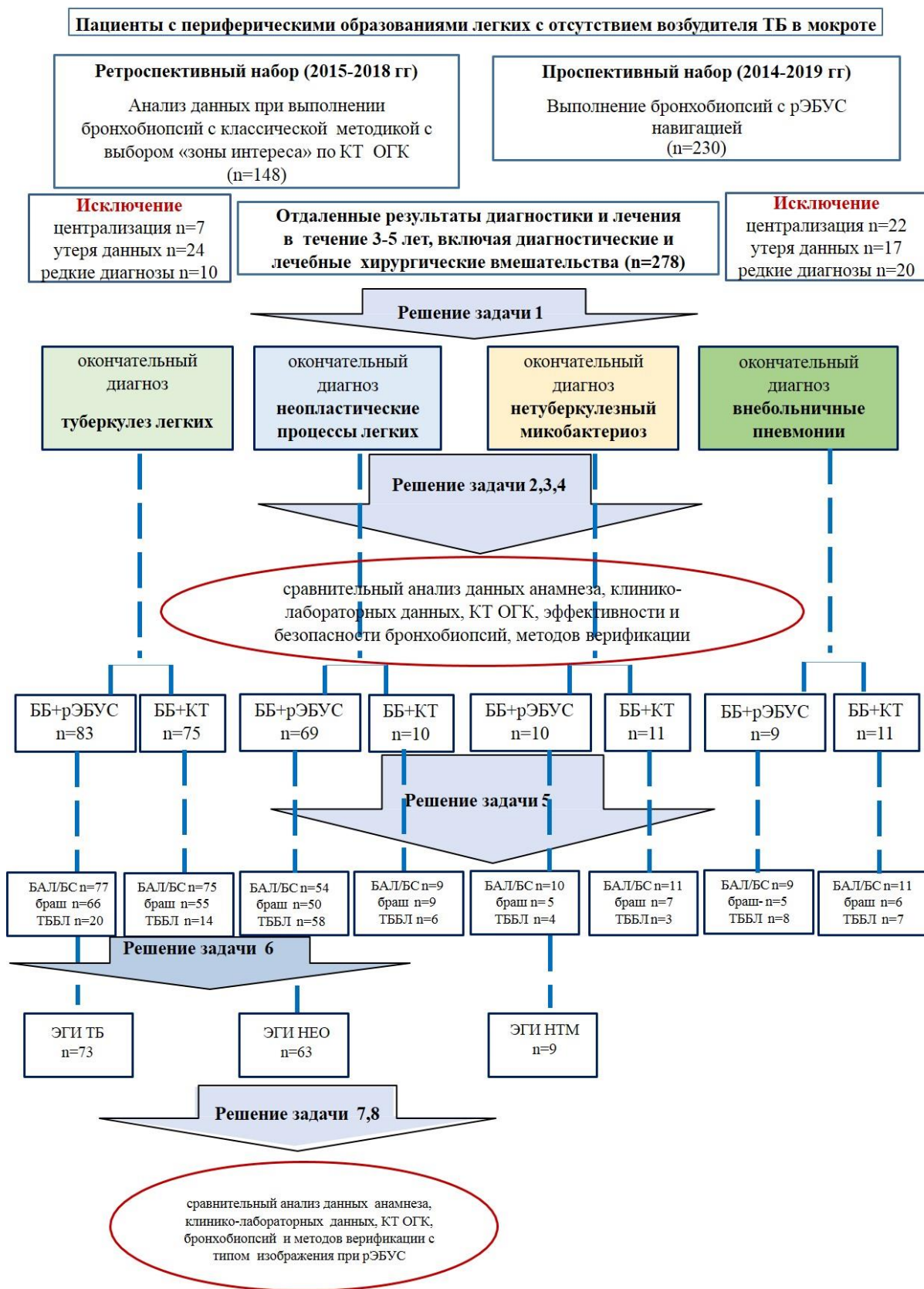


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования и распределение пациентов по группам в зависимости от верифицированного диагноза, и подгруппам по виду навигации при выполнении бронхобиопсий (ББ+ рЭБУС, ББ+КТ)

Критерии включения:

- наличие изменений в легких, попадающее под определение «периферического образования легкого» (узелки, легочные узлы, узловое образования, уплотнения, единичные полости распада, участки гиповентиляции), размер которых не превышает 6 см при измерении с помощью функции «линейка» в программе просмотра файлов DICOM по данным компьютерной томографии,
- пациенты с отсутствием выделения *M.tuberculosis* в мокроте всеми методами комплексного микробиологического (микроскопия, посев в автоматической системе BACTEC MGIT 960) и молекулярно-генетического исследований.
- пациенты возрастной группы от 13-85 лет мужского и женского пола с подписанным информированным согласием пациента / официального представителя на проведение эндоскопического (бронхоскопии) и эндосонографического (рЭБУС) исследования с выполнением комплекса биопсий,
- пациенты с установленным диагнозом A16.0 ранее получавшие противотуберкулезную химиотерапию длительностью не более 4-6 месяцев с отсутствием эффекта/отрицательной динамикой по данным рентгенологического исследования,
- пациенты, которым до обращения в ЦНИИТ была проведена бронхоскопия с бронхобиопсиями, результаты которых оказались неинформативными.

Критерии невключения:

- отказ пациента от малоинвазивной и инвазивной диагностики,
- наличие тяжелой сопутствующей патологии, не позволяющее пациенту перенести бронхоскопию с комплексом биопсий или видеоторакоскопическую биопсию,
- ВИЧ-инфекция.

Критерий исключения:

- пациенты с наличием выявленной при бронхоскопии эндобронхиальной патологии: центрального рака легкого, туберкулеза бронхов,

инфильтративных изменений слизистой, исключая необходимость выполнения навигационной бронхоскопии.

– верификация редких диагнозов: абсцесс легкого, инфекционный бронхолит, ANCA-некротизирующий васкулит, фибротический тип интерстициального заболевания (пневмофиброз) (по 1-2-3 наблюдения на заболевание)

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000г.). У всех пациентов (их официальных представителей) было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Проведенное исследование является когортным и состояло из двух этапов. На проспективном этапе в исследовании приняла участие когорта из 230 пациентов с рентгенологическими проявлениями в виде ПОЛ с отсутствием МБТ в мокроте, впервые выявленных в период с 01 января 2014 года по 31 декабря 2019 года, которым с целью подтверждения диагноза проводилась бронхоскопия с комплексом бронхобиопсий (БАЛ/БС, браш, ТББЛ) с навигацией рЭБУС с последующим комплексным исследованием материала, включавшим люминесцентную микроскопию, бактериологический посев в жидкие и плотные питательные среды, молекулярно-генетическое, цитологическое и гистологическое исследования. Ретроспективный этап был основан на анализе протоколов бронхоскопии и медицинской документации (амбулаторные карты, истории болезни, выписки из историй болезни) 148 пациентов, впервые выявленных пациентов в период с 01 января 2015 года по 31 декабря 2018 года, которым выполнение бронхобиопсий при диагностической бронхоскопии осуществлялось по классической методике с определением «зоны интереса» по КТ ОГК. При этом возраст, предварительный диагноз, рентгенологические проявления, выбор объема бронхобиопсий и методов лабораторного исследования, заключения врача-эндоскописта, а иногда и день бронхоскопии совпадал с данными проспективно набранной когорты. Ретроспективный анализ обеих когорт включал оценку

лабораторных результатов малоинвазивной (бронхоскопия с комплексом биопсий) и инвазивной (хирургические вмешательства) диагностики и мультдисциплинарного консилиума, после анализа отдаленных результатов всех этапов диагностики, а, в некоторых случаях, и этапного хирургического лечения. В результате ретроспективного анализа из проспективно набранной группы 59 пациентов были исключены из-за соответствия критериям исключения или отсутствия отдаленных результатов верификации диагноза (потеря данных). В ретроспективной набранной группе 41 пациент был исключен по тем же причинам. Таким образом, в окончательный анализ когорты вошли 278 пациентов, соответствовавших критериям включения с верифицированными диагнозами ПОЛ для решения задач исследования с целью проведения дифференциально-диагностического поиска.

Таким образом, пациенты с рентгенологическими проявлениями в ПОЛ прошедшие этапы малоинвазивной (2-ой уровень обследования – бронхоскопия с комплексом биопсий) и инвазивной диагностики (3-й уровень обследования – диагностические операции) после решение задачи 1 по оценке структуры верифицированной этиологии заболевания легких были разделены на 4 группы: группа ТБ – 158 (56,8%) пациентов с туберкулезом легких; группа Нео – 79 (28,4%) пациентов с неопластическими (Нео) процессами; группа НТМ – 21 (7,6%) пациент с микобактериозом легких, группа ВПЗТ – 20 (7,2%) пациентов с периферическими образованиями неспецифического характера (внебольничными пневмониями затяжного течения (ВПЗТ)). Сравнение пациентов в зависимости от этиологического фактора проводилось для решения задачи 2 – провести сравнительный анализ анамнеза, данных клинико-лабораторного, рентгенологического исследования и инструментальных методов, оценив их значимость в дифференциальной диагностике туберкулеза.

Для решения задачи 3 была оценена эффективность бронхобиопсий и методов лабораторного их исследования по этиологической верификации заболеваний легких в общей когорте пациентов.

Для решения задачи 4 сравнивалась эффективность и безопасность верификации ПОЛ малоинвазивными (бронхоскопия с биопсиями классическая и с навигацией рЭБУС) методами.

Для решения задачи 5 все пациенты были разделены на 2 подгруппы: подгруппа – пациенты с классической методикой выполнения бронхобиопсий (ББ) (выбор «зоны поиска» и дренирующих бронхов по данным КТ ОГК) – ББ+КТ (n=107) и подгруппа пациентов, у которых выполнялись бронхобиопсии с рЭБУС навигацией (ББ+рЭБУС) (n=171), также проводился анализ в зависимости от эффективности вида навигации при бронхобиопсии и этиологии ПОЛ.

Для решения задач 6 проводился анализ только среди пациентов, которым выполнялись бронхобиопсии с навигацией рЭБУС. Для оценки предикторов эффективности сравнивались группа Нео (неопластические процессы) (n=69) и группа ТБ (туберкулезный процесс) (n=83).

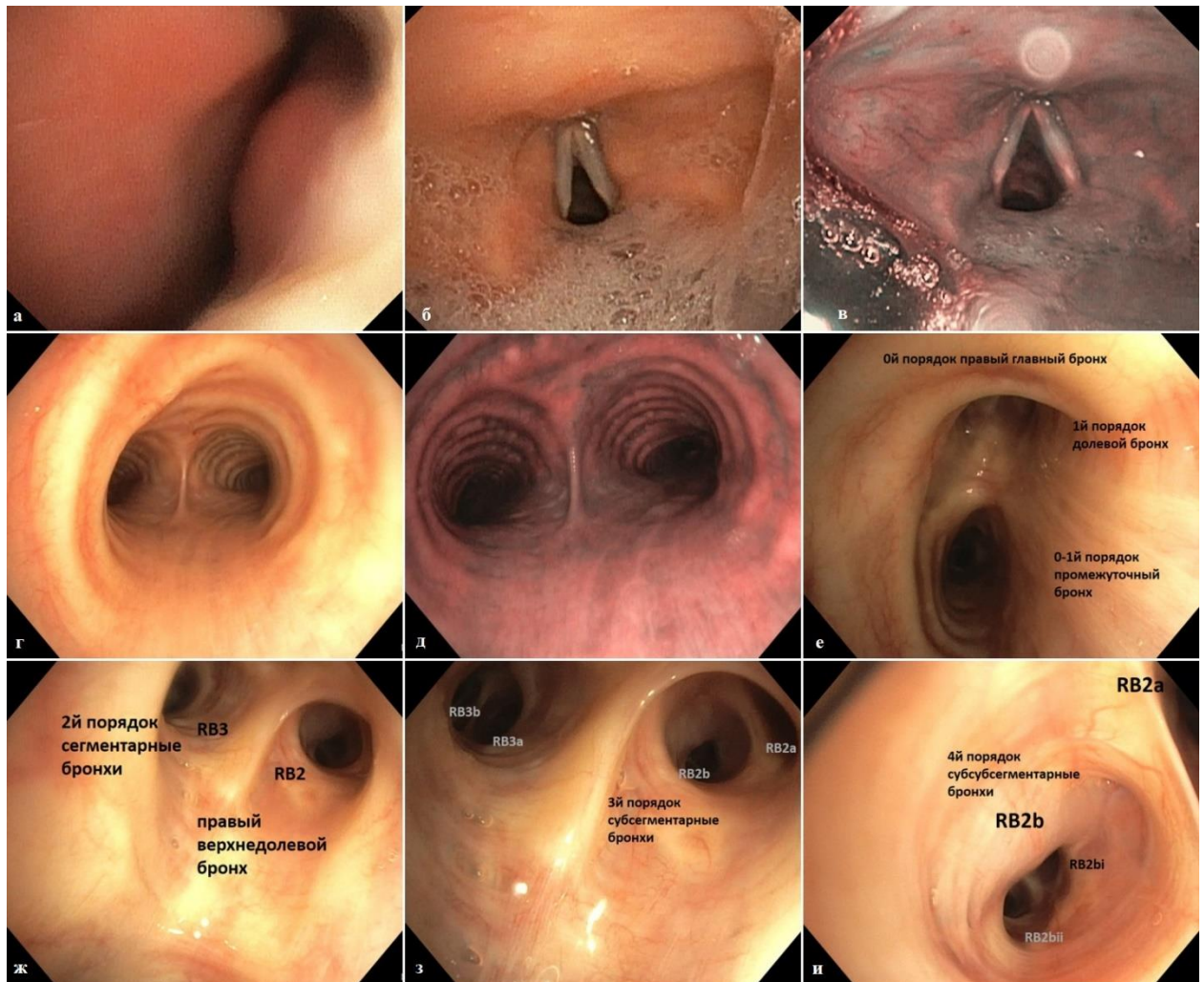
При анализе значения эндосонографических изображений (ЭГИ), полученных при рЭБУС (задача 7, задача 8) использовались данные визуализации образований группы ТБ (n=73) и НТМ (n=9), объединенные в группу (ТБ+НТМ) (n=82) и визуализации образований группы Нео (n=63) (злокачественные).

2.2 Бронхоскопическая диагностика с выполнением комплекса биопсий по классической методике (выбор «зоны поиска» и дренирующих бронхов по данным КТ ОГК)

Бронхологические исследования выполнялись в положении больного лежа, под местной анестезией эндоскопами фирмы «Olympus» и «Pentax». В качестве анестетика использовали 2%-10% раствор лидокаина. Путем инстилляцией аэрозоля 10% раствора лидокаина осуществлялась анестезия носовых ходов, носоглотки и ротоглотки через которые проводился бронхоскоп. Затем анестезировали наиболее рефлексогенную зону – голосовую щель и гортань. С этой целью анестетик через инструментальный канал бронхофиброскопа прицельно вводили в голосовую щель (2% раствор лидокаина). Через 3-5 минут бронхофиброскоп проводили через

голосовую щель и производили анестезию трахеи, бронхов путем последовательного местного орошения анестетиком (2% раствор).

При визуальной оценке трахеобронхиального дерева определялось состояние слизистой оболочки бронхов, их просветов, межбронхиальных шпор, наличие и характер бронхиального содержимого.



а) носовой ход; б) гортань: голосовая щель (WLI); в) гортань (режим NBI); г-д) бифуркация трахеи (режим WLI, NBI); е) правый главный бронх (режим WLI); ж) правый верхнедолевой бронх; з) сегментарные бронхи верхней доли справа; и) устья субсегментарных бронхов и субсубсегментарных бронхов (режим WLI)

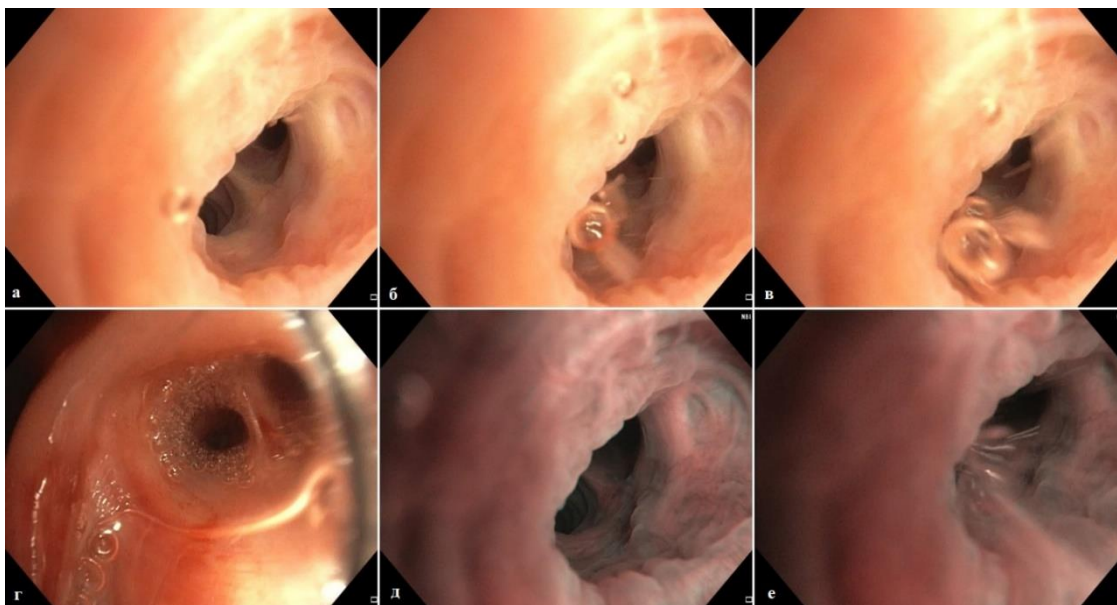
Рисунок 2.2 – Серия эндифото, отражающая этапы визуальной оценки гортани, трахеобронхиального дерева и порядок бронхов при диагностике периферически расположенных образований легких

Этапы визуальной оценки носоглотки, гортани и трахеобронхиального дерева представлены на серии эндофото (рисунок 2.2). Классификация порядка бронхов при бронхоскопическом исследовании приводится на основании публикаций японских авторов Kurimoto N. и Morita K. [143].

После визуальной оценки состояния слизистой оболочки и просветов бронхов проводили **диагностический бронхоальвеолярный лаваж**, до выполнения биопсии бронхов и паренхимы легких. Для диагностического БАЛ на КТ ОГК выбирался сегмент/субсегмент с наиболее выраженными проявлениями основного R-синдрома («уплотнение» / «округлая тень» / «очаг»). Для промывания использовали подогретый до 37°C стерильный физиологический раствор [13, 18, 28, 51, 74]. Введение раствора проводили через канал гибкого бронхоскопа по 25-50 мл трижды с аспирацией каждой порции в силиконовую емкость с помощью электроасpirатора. Перед введением жидкости дистальный конец бронхофиброскопа плотно фиксировали в устье субсегментарного / субсубсегментарного бронха, ведущего к ПОЛ (определенного либо на основании данных КТ ОГК, либо по навигации рЭБУС). После каждого введения раствора производили его аспирацию в емкость объемом до 100мл. Этапы выполнения БАЛ представлены на серии эндофото ниже. Полученный материал жБАЛ объемом не менее 50-80 мл разделялся на аликвоты для цитологического, комплексного микробиологического исследования на микобактерии туберкулеза / нетуберкулезные микобактерии.

Браш-биопсия – инструмент для браш-биопсии представляет собой щетку, упакованную в пластиковую оплетку, которая вводится через рабочий канал бронхоскопа в «зону интереса» – бронх, ведущий к образованию. Затем щетку выдвигают из оплетки в возвратно-поступательной траектории в диапазоне 2-3 см материал собирают многократными поступательно-возвратными (вперед-назад) движениями [51]. После чего щетку возвращают в оплетку и удаляют из рабочего канала бронхоскопа. Трансбронхиальную браш-биопсию выполняли без непосредственного флуороскопического контроля, с определением бронхов, дренирующих субсегмент легкого по данным КТ ОГК, в котором локализовалось

ПОЛ либо при навигации радиальной эндобронхиальной ультрасонографией (рисунок 2.3).



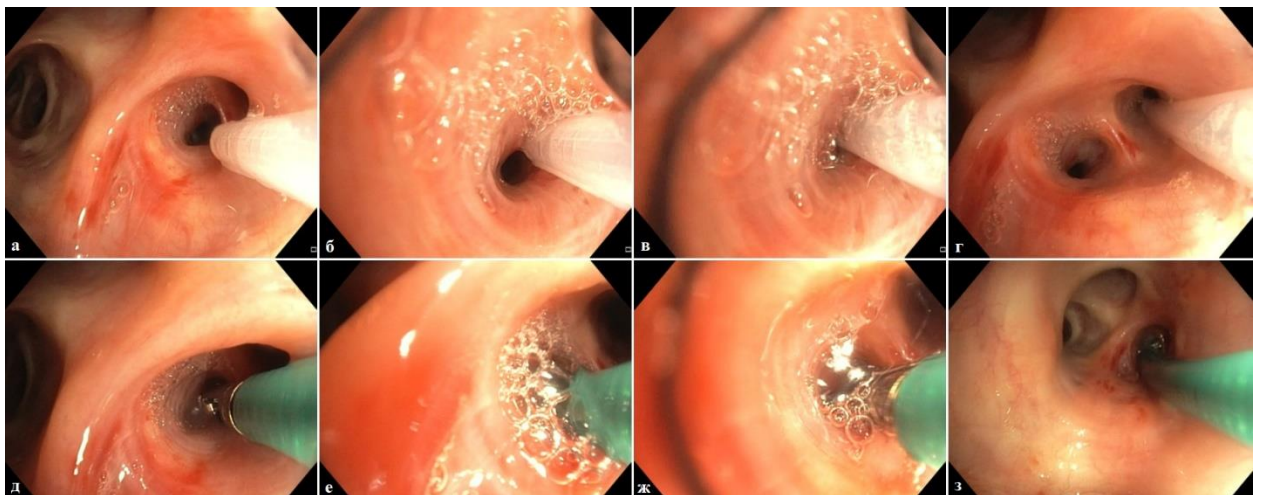
а) введение стерильного физиологического раствора в просвет бронха RB2b; б-в) – аспирация порции раствора (пузырьки воздуха); г) симптом «виноградной грозди» – «пенка» пузырьков воздуха в устье бронха RB2b после выполнения БАЛ; д) повторное введение следующей порции раствора; е) – аспирация (режим NBI)

Рисунок 2.3 – Серия эндофото, отражающая этапы выполнения БАЛ

При выведении щетки из оплетки, полученный материал наносили на предметные стекла, зажимая щетку между двумя стеклами и проворачивая ее по оси (давление стекол не должно быть сильным), потом «промывали» щетку в вакутейнере с физиологическим раствором, который отправляли на комплексное микробиологическое исследование. В случае выполнения комбинации методик БАЛ или бронхиального смыва и браш – биопсии материал браш смешивали, производя «полоскание» щетки в вакутейнере, куда уже помещен материал БАЛ или БС. При микробиологическом исследовании на посев неспецифической флоры – материал «щеток» помещали в аликвоту с питательной средой.

Во время бронхоскопии также выполнялась **трансбронхиальная биопсия легкого (ТББЛ)**, согласно стандартной методике [73]. Для ТББЛ использовали гибкие щипцы фирмы «Olympus» диаметром 2,0 мм с браншами типа «чашечек»

без иглы. Трансбронхиальную биопсию выполняли из намеченных по данным КТ ОГК субсегментов легкого без непосредственного флуороскопического контроля, с определением дренирующих бронхов по данным КТ ОГК либо при навигации рЭБУС, что допускается руководствами [73]. Биопсийные щипцы под визуальным эндоскопическим контролем проводили в устье намеченного субсегментарного бронха (по данным КТ ОКГ), затем «вслепую» в более глубокие генерации. Далее, щипцы продвигали в периферические бронхиальные ветви и устанавливали в глубине легочной паренхимы по данным «дистанционной разметки» при рЭБУС, ориентируясь на появление легкого сопротивления при продвижении щипцов. После этого производилась ретракция щипцов на 1-1,5 см, в этом положении бранши щипцов раскрывали и продвигали на 1-1,5 см дистальнее, вызывая разрушение стенки бронха мелкой генерации, и легочная ткань, попав между браншами щипцов выкусывалась при их закрытии. Этапы выполнения трансбронхиальной браш-биопсии и ТББЛ представлены на серии эндофото ниже (рисунок 2.4).



а-в) введение цитологической щетки (браш) в просвет бронха RB2b_i; г) смена устья на RB2a_{ii};
д-з) введение гибких щипцов в дистальные ветви RB2a_{ii} и R2b

Рисунок 2.4 – Серия эндофото, отражающая этапы выполнения трансбронхиальной браш-биопсии и ТББЛ с предшествующим БАЛ

Число биоптатов легочной ткани определялось в зависимости от внешних параметров. Так, приемлемым по качеству считался биоптат достаточного размера (не менее 2x2 мм), который после помещения в раствор, забуференный 10% раствором формалина по внешнему виду явно не являлся стенкой хрящевого бронха, не распадался на фрагменты, и не имел признаков сгустка крови, а не ткани легкого (либо бронха). Достаточным считалось получение не менее 2-3 биоптатов приемлемого внешнего качества. Для получения этих биоптатов могло выполняться 4 или даже (редко) 6 попыток, в процессе биопсий иногда проводилась смена целевого бронха. Если, несмотря на все попытки, адекватных по внешнему биоптатов легочной ткани получить не удавалось, ТББЛ завершалась.

На заключительном этапе бронхологического исследования осуществлялся контроль гемостаза. Поступление крови из зоны биопсии у большинства пациентов прекращалось спонтанно и лишь в единичных случаях применялось введение через канал бронхоскопа 5-7 мл 0,25% раствора этамзилата (общим объемом до 1500 мг) и закупорка бронха тубусом бронхоскопа до формирования сгустка (wedging), в случае выполнения бронхоскопии в условиях внутривенного наркоза с миорелаксацией и ИВЛ гемостаз проводился системно через кубитальный катетер – однократно вводился раствор транексамовой кислоты 1000 мг.

2.3 Обработка и лабораторное исследование материала бронхобиопсий

Для изучения жБАЛ с помощью цитологического метода достаточно объема 10 мл, который сразу же после его получения фильтровали через 4 слоя стерильной марли в центрифужную силиконизированную пробирку.

Для подсчета общего количества клеток в 1 мл жБАЛ 10 капель фильтрата смешивали на часовом стекле с 1 каплей жидкости Сампсона и заполняли счетную камеру. Проводили подсчет клеточных элементов во всей камере и определяли их число в 1 мл биообразца. Для определения эндопульмональной цитограммы фильтрат жБАЛ центрифугировали при комнатной температуре не менее 10 мин со скоростью 1500 оборотов в минуту. Из осадка готовили препарат на стекле,

высушивали на воздухе, фиксировали метиловым спиртом смесью Никифорова и окрашивали краской Романовского в течение 4 минут [13].

Эндопульмональную цитограмму определяли на основании подсчета не менее 500 клеток с использованием иммерсионного объектива. Материал жБАЛ считался приемлемым для дальнейшего цитологического исследования, если доля клеток бронхиального эпителия в нем не превышала 5%. Оценивались следующие параметры жБАЛ: общий цитоз (млн клеток/мл), цитограмма лаважной жидкости (процентное соотношение альвеолярных макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов). По структуре, материал жБАЛ оценивался как лимфоцитарный (число лимфоцитов выше 18%), нейтрофильный (число нейтрофилов выше 9%), макрофагальный (лимфоциты и нейтрофилы ниже пороговых значений), смешанный (все остальные варианты). При оценке цитограммы жБАЛ применялись нормативные значения, приведенные в работах Евгущенко Г.В. и соавт. (1988), Ловачевой О.В. (1993), Филиппова В.П. (2014) [13, 25, 51]: альвеолярные макрофаги 90-93%, лимфоциты 5-10%, нейтрофилы 0-1%, эозинофилы 0%, базофилы 0%.

Число биоптатов ткани при ТББЛ колебалось от 1 до 4. Материал направлялся на гистологическое исследование, мазки-отпечатки биоптатов анализировались при цитологическом исследовании.

Полученные образцы ТББЛ фиксировались в 10% растворе забуференного формалина (рН 7,2-7,4), обезвоживали в спиртах восходящей окраски и заключали в парафин. Полученные на микротоме срезы толщиной 3-4 микрона окрашивали гематокслином и эозином (обзорная окраска), использовали для гистологического исследования. Помимо обзорной окраски, при необходимости применялись и дополнительные методы окраски гистологических срезов: по Цилю-Нильсену (для выявления в препаратах кислотоустойчивых микобактерий) с обязательным использованием положительного контроля, кислый орсеин в сочетании с окраской по Ван Гизон для выявления эластических волокон сосудов и ткани легкого, а также волокон соединительной ткани, серебрение по Грокотту для выявления мицелия грибов, окраска по Массону для выявления фокусов фибриноидного

некроза, волокон эластического каркаса и соединительной ткани, а также ПАС-реакция для выявления мицелия грибов, тел простейших, базальных мембран сосудов.

Анализировались следующие данные для гистологического исследования микробиоптатов: наличие легочной ткани (да/нет), информативность материала (да/нет), гранулемы (да/нет), наличие казеозного некроза (да/нет), тип инфильтрации (макрофагальная, лимфоидная, нейтрофильная, смешанная), фиброз (да/нет), наличие признаков метаплазии/атипии (да/нет) железистого или эпителиального происхождения, гиперхроматоза ядер (да/нет).

Предметные стекла с мазками-отпечатками материала браш-биопсии или ТББЛ высушивались на воздухе, впоследствии выполнялась комбинированная окраска стекол по методике Мая-Грюнвальда-Романовского-Гимзы по Паппенгейму. Готовый краситель – фиксатор Мая-Грюнвальда, представляющий собой раствор эозинметиленового синего в метиленовом спирте пипеткой наливался на нефиксированный мазок на 3 минуты. Затем к краске добавлялось равное количество дистиллированной воды с продолжением окраски еще 1 мин. После этого окраска отмывалась, и проводилось высушивание мазка на воздухе. Затем препарат докрашивался свежеприготовленным водным раствором краски Романовского в течение 8-15 мин. Этот метод считается наилучшим, особенно для окраски мазков цитологического материала ТББЛ [20].

Для цитологического исследования мазков-отпечатков полученных микробиоптатов анализировались следующие показатели: гранулема/компоненты гранулемы (клетки Пирогова-Лангханса, эпителиодные клетки, круговой/кольцевидный фиброз), тип инфильтрации (макрофагальная, лимфоидная, нейтрофильная, смешанная), фиброз (да/нет), эозинофилии (да/нет) наличие признаков метаплазии/атипии (да/нет) железистого или эпителиального происхождения, гиперхроматоза ядер (да/нет).

Важное место при обследовании уделялось микробиологической диагностике. Биообразцы бронхоскопии исследовали на микобактерии туберкулеза методом бактериоскопии методом люминесцентной микроскопии. Количественная

оценка бактериальной концентрации в препарате проводилась по методу Гаффки – Стинкена, модифицированному Чайкиной Т.Н.

ПЦР в реальном времени биообразцов, полученных при бронхоскопии проводили с помощью набора реагентов компании «СИНТОЛ» (Россия) с интеркалирующим флуоресцентным агентом EvaGreen.

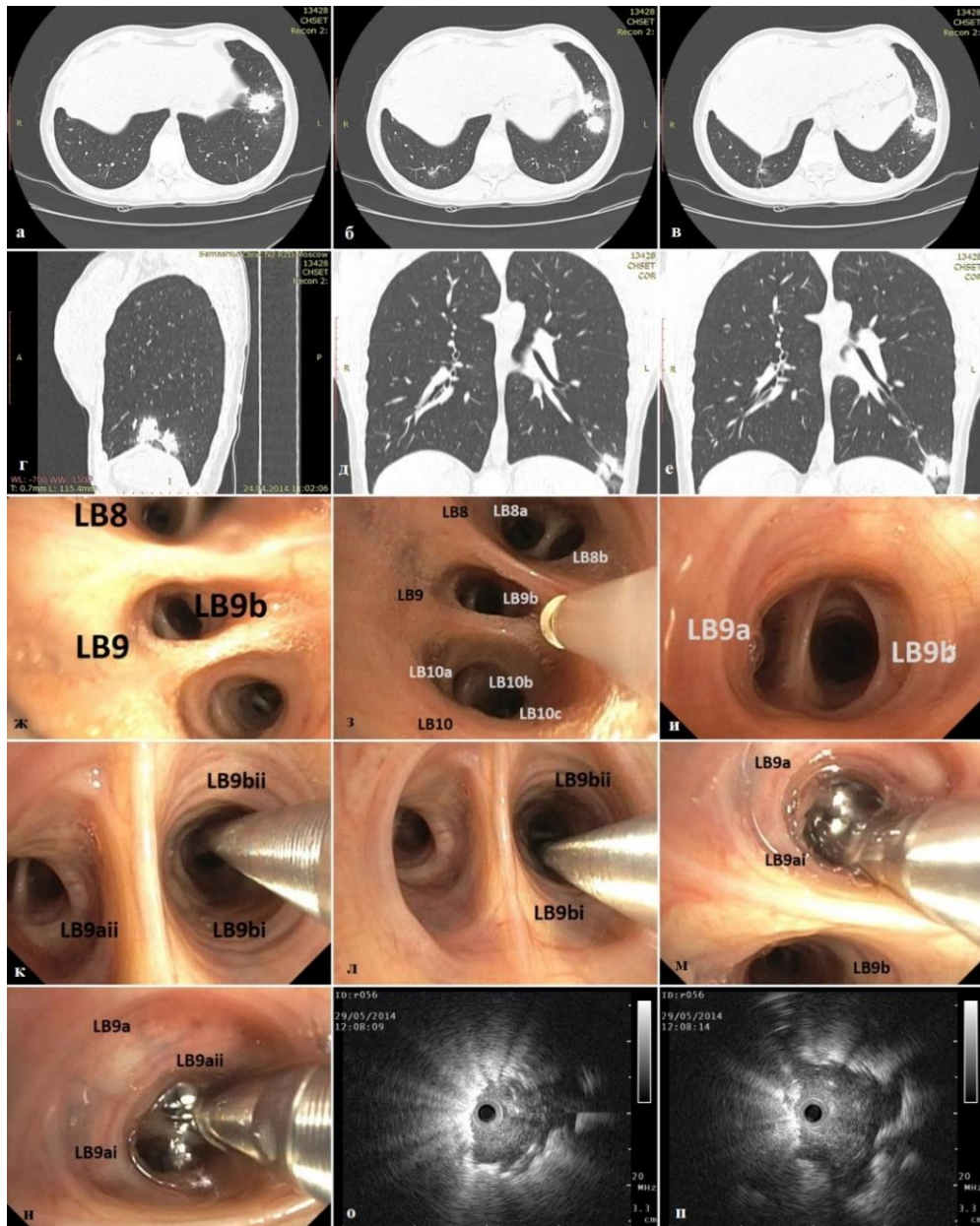
Для диагностики ТБ культивирование на жидкой питательной среде проводилось в системе ВАСТЕС MGIT 960 с автоматической детекцией роста МБТ. Выросшие культуры подвергались идентификации с применением следующих методов: иммунохроматографический тест по определению антигена МРТ64 (Standard Diagnostics, Корея), микроскопия с окраской по Цилю-Нильсену для выявления кислотоустойчивых микроорганизмов (КУМ). Для контроля контаминации неспецифической микрофлорой проводили посев культуры на кровяной агар. Видовую идентификацию культур с отрицательным иммунохроматографическим тестом, положительной микроскопией по Циль-Нильсену проводили с использованием набора реагентов Geno Type Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия). В случаях расхождения результатов количественной оценки массивности бактериовыделения по данным микроскопии и посева учитывался результат высшего порядка. Например, если при скудном бактериовыделении по данным микроскопии выявлялось обильное бактериовыделение по данным посева, то бактериовыделение считалось обильным.

В соответствии с задачами исследования в группе пациентов с ТБ входили больные с отрицательными результатами микробиологического исследования мокроты, у которых МБТ было обнаружено только в материале бронхобиопсий или хирургическом материале при культуральном или молекулярно-генетическом исследовании с последующим определением ЛЧ МБТ. В группе НТМ были включены как пациенты с отрицательными результатами исследования мокроты, так и три пациента, у которых НТМБ выявлялись в мокроте однократно, что не позволяло установить диагноз микобактериоза согласно критериям ATS, BTS, ERS, IDSA [84].

2.4 Методика радиальной эндобронхиальной ультрасонографии: принцип действия и интерпретация изображений

Техника выполнения. Навигация рЭБУС проводилась эндобронхиальными высокочастотными минизондами (Olympus UM-S20-17R (Olympus Corp, Tokyo, Japan)) радиального сканирования диаметром 1,4 мм, подключенными с помощью передающего привода к эндоскопическому ультразвуковому центру Olympus EU M1 (Olympus Corp, Tokyo, Japan). Перед выполнением бронхологического исследования на основании аксиальных срезов КТ ОГК определялась «зона интереса» (рисунок 2.5 а-е), предварительно определялся сегмент легкого (рисунок 2.5 а-г) и сегментарный или субсегментарный/субсубсегментарный бронх (рисунок 2.5 д-е), ведущий к ПОЛ по методике (определение дренирующего бронха по КТ ОГК), предложенной Kurimoto N. и опубликованной в 2020 г. [143].

Далее выполнялась бронхофиброскопия или видеобронхоскопия в условиях местной анестезии с орошением носо- и ротоглотки 10% раствором лидокаина либо для проведения гибких бронхоскопов использовали тубус ригидного бронхоскопа Storz 11-12 размера в условиях тотальной внутривенной анестезии с миорелаксацией и высокочастотной вентиляцией. Через инструментальный канал (2,0 мм) гибкого бронхоскопа (диаметр дистальной части 4,0-5,2 мм), введенного в трахеобронхиальное дерево, проводился радиальный ультразвуковой (УЗ) минизонд с частотой сканирования 12-20 МГц и далее осуществлялся поиск образования (под контролем УЗ – сканирования), путем продвижения его в намеченные по данным КТ ОГК периферические бронхи 3-4-5 порядка (рисунок 2.5 ж-н). Возникновение картины ультразвукового изображения образования в акустическом окне основано на эффекте отражения ультразвукового сигнала при проведении вращающегося на 360° минидатчика частотой 12-20 МГц за счет разницы плотности границы сред с различным акустическим сопротивлением (разница импеданса).



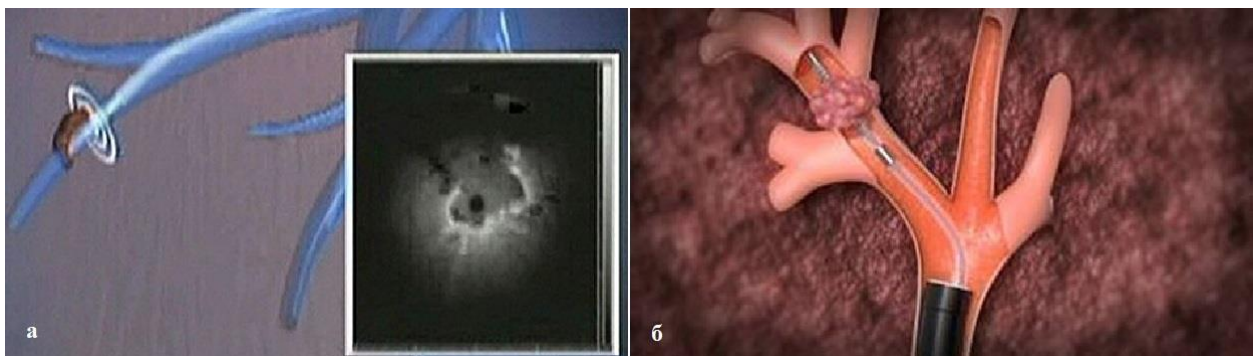
а-в) КТ ОГК (легочное окно); г-е) коронарная реконструкция: в LS9 отмечаются два бронхолобулярных уплотнения полигональной формы неоднородной структуры, вследствие просветов дренирующих бронхов, с септальными тяжами к прилежащим листкам плевры; ж-и) эндифото базальных бронхов левого легкого, и намеченного для сканирования LB9; к-н) введение радиального эндобронхиального минизонда в ветви 4-5 порядка субсегментарных бронхов LB9b и LB9a; о-п) через LB9a_{ii} достигнуто УЗ изображение образования при рЭБУС – зонд «внутри очага» окружен патологической тканью, ПОЛ неправильной формы с нечетко визуализируемым прерывистым гиперэхогенным контуром, гетерозоженной структуры с включениями гиперэхогенных «точек», «линейных дуг» и «воздушной бронхограммой»

Рисунок 2.5 – Серия изображений пациентки с периферическими образованиями в S9 левого легкого, отражающая этапы выполнения навигации с радиальной эндобронхиальной ультрасонографией

Образования легких (туберкулемы, солидные опухоли) по акустическому сопротивлению превышают по плотности окружающую легочную ткань, в результате чего пучок УЗ волн фиксирует границу с разной плотностью тканей, что повышает амплитуду зарегистрированного сигнала и позволяет визуализировать границу объекта с наибольшей яркостью.

На рисунке 2.6. представлена схема отражения УЗсигнала от минизонда при прохождении бронха мелкой генерации в патологическом объекте, окруженном легочной тканью.

В случае, когда дренирующий бронх, по которому проводится радиальный УЗ минизонд, заканчивается образованием, либо проходит через него, (что соответствует ПОЛ типа I и типа II по классификации Е. Tsuboi) [220]) в акустическом окне визуализируется «центральное» положение УЗ-датчика.

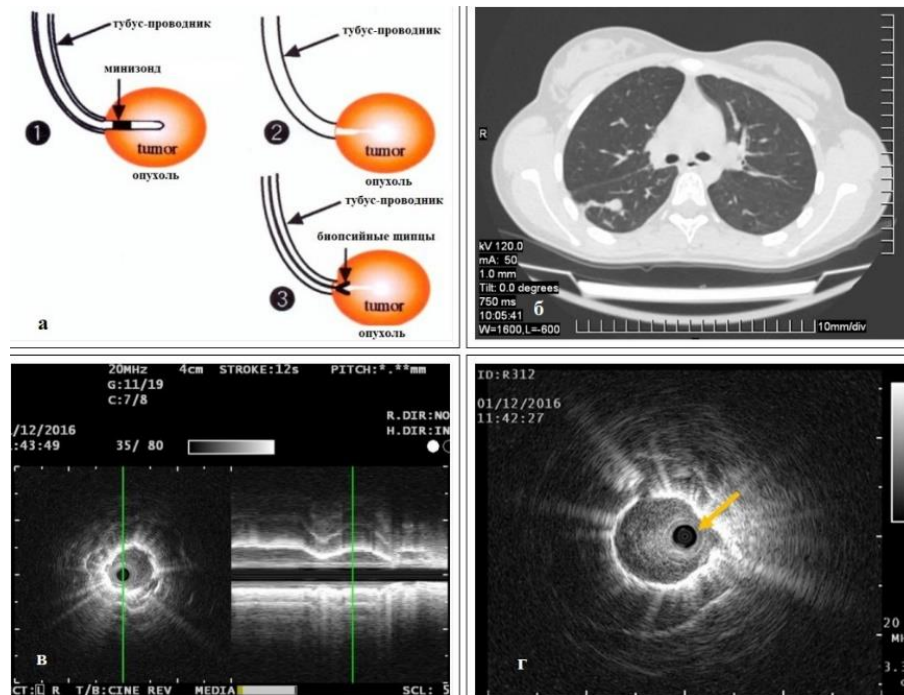


а) в акустическом окне при рЭБУС; б) дальнейшего проведения биопсийных инструментов через образование

Рисунок 2.6 – Схема возникновения ультразвукового изображения образования легкого

При выполнении рЭБУС центральное положение радиального минизонда по отношению к образованию означает его визуализацию «внутри очага» в корректной позиции для выполнения бронхобиопсии, и означает то, что дренирующий бронх заканчивается образованием (соответствует типу I по Tsuboi Е. (рисунок 2.7) [220]. По данным ВРКТ ОГК с высокой коллимацией (0,6мм) при такой позиции зонда выявляется признак «дренирующего бронха» в аксиальном

легочном окне или при мультипланарной реконструкции в сагиттальной и коронарной проекции.



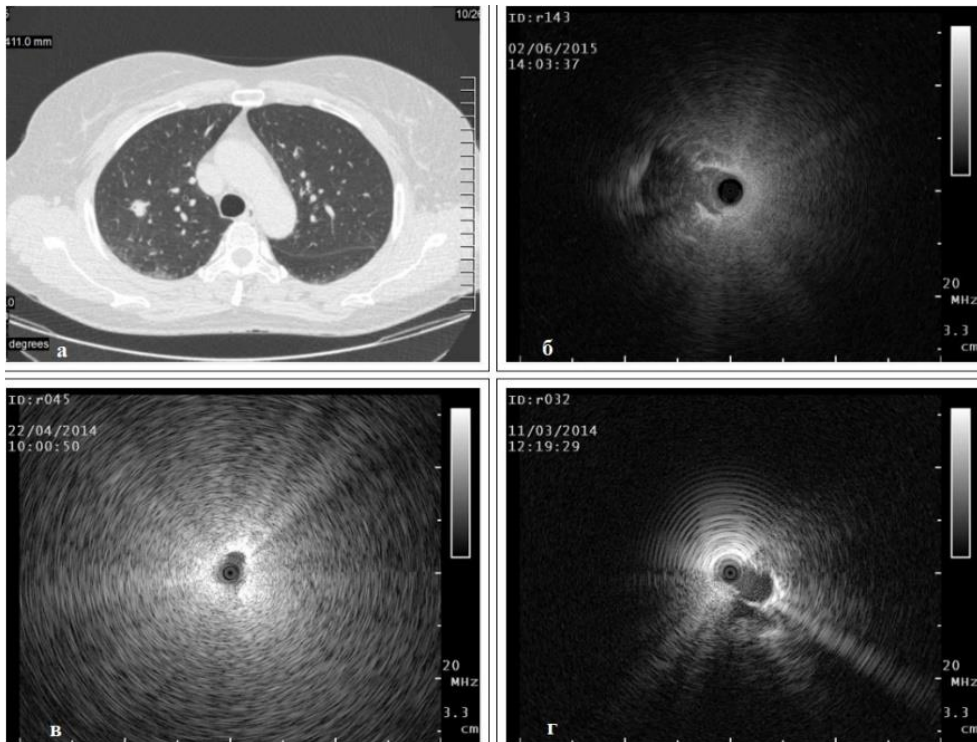
а) схематичное изображение продвижения УЗ-минизонда в образование; б) КТВР ОГК легочное окно. Образование по типу «округлой тени» – фокус уплотнения округлой формы в S6 правого легкого с «дорожкой» к костальной плевре и утолщением плевральных листков у пациентки А. группы ТБ; в) 3D реконструкция рЭБУС прохождения и отражения УЗ- сигнала (импеданс) при продвижении УЗ- минизонда на границе разной плотности среды (образование/легочная ткань) при послойном сканировании в аксиальной и сагиттальной позиции по дренирующему бронху (1 тип по Tsuboi E.); г) УЗ сканограмма этого образования. Зонд «внутри очага» в центральной позиции полностью окружен тканью образования округлой формы. На границе с легочной паренхимой образование имеет гиперэхогенную, ровную границу и гомогенную эхоструктуру. Стрелкой указана позиция минизонда. Размер образования 12мм

Рисунок 2.7 – Этапы рЭБУС – центральное положение зонда

Прилежащее положение мини-зонда означает, что зонд проходит рядом с образованием, УЗ сигнал отражается, создавая акустическую тень от его границы. Получение такой картины при рЭБУС означает, что дренирующий бронх проходит рядом с образованием, что соответствует типу III по Tsuboi E. Подобная позиция зонда по данным литературы имеет меньшую прогностическую эффективность бронхобиопсий по сравнению с позицией «внутри очага» [144, 164, 171].

При выявлении ПОЛ в прилегающей позиции рекомендуется проводить поиск позиции «внутри очага», используя рядом лежащие бронхиальные ветви субсубсегментарного или субсубсубсегментарного порядка. Если позиции зонда «внутри очага» достичь не удалось, то используют «прилегающую» позицию зонда для биопсии с небольшим усилием проведения биопсийных инструментов.

В случае, когда образование не было визуализировано наблюдалась картина обычной легочной ткани – «снежная буря» (рисунок 2.8 в), либо сосудов (рисунок 2.8 г), сопровождающих бронх в дистальные генерации легочной ткани (субсегменты, субсубсегменты, и т.д. до легочной дольки).



а) КТВР ОГК легочное окно. Образование по типу ацинарного очага средней плотности – «легочный узелок» в S2 правого легкого; б) На 9 часов визуализируется прилегающая позиция ПОЛ по отношению к зонду, четкого контура образования не прослеживается; в) УЗ сканограмма неизменной легочной паренхимы – симптом «снежной бури/метели» при рЭБУС; на 1 час – сосуд; г) на 4 часа изображение сосуда субсубсубсегментарного порядка при рЭБУС, дающее реверберационный акустический след

Рисунок 2.8 – Ультразвуковое изображение при выявлении образования в прилегающей позиции, нормальной легочной паренхимы и сосуда мелкого калибра, сопровождающего бронхи субсубсегментарной генерации

В рамках исследования при проведении бронхобиопсий с рЭБУС – навигацией сознательно не использовались дорогостоящие методики, повышающие контроль биопсийных инструментов внутри «патологического очага», такие как «тубус-проводник» и флуороскопический контроль. Выбор такого подхода был обусловлен стремлением получить репрезентативные данные по диагностике ПОЛ в условиях реальной клинической практики, когда методики навигации могут быть доступны не только в референсных центрах, но и в обычных многопрофильных и фтизиатрических стационарах без повышения стоимости исследования и усиления лучевой нагрузки как для врачей-эндоскопистов, операционных медицинских сестер, так и пациентов.

После визуализации ПОЛ на мониторе, оценки его эхохарактеристик, визуальной фиксации на уровне субсегментарного бронха (см. рисунок 2.8), ведущего к образованию, проводилась разметка – измерение дистанции для последующего заглубления биопсийных инструментов (щипцов, цитологических щеток) по методике, предложенной Chung Y.H. и соавт. (2007) [81] и используемой в странах с высоким бременем туберкулеза [243, 244].

Дистанционная «разметка» проводилась следующим образом: на уровне входа УЗзонда в инструментальный канал бронхоскопа выставлялась «метка» – (резиновая «шайба» (рисунок 2.9 а), лейкопластырь или палец эндоскописта) при достижении позиции «дистальной точки» радиального минизонда «внутри» образования [243, 244]. Далее осуществлялось медленное выведение (тракция назад) УЗзонда до визуализируемого бронха субсегментарного или субсубсегментарного порядка, через который выполнялась рЭБУС, что фиксировалось в виде второй «проксимальной точки» на входе в инструментальный канал бронхоскопа. С помощью линейки измерялась дистанция по зонду между этими «точками» в см для оценки глубины проведения биопсийных инструментов [243, 244].

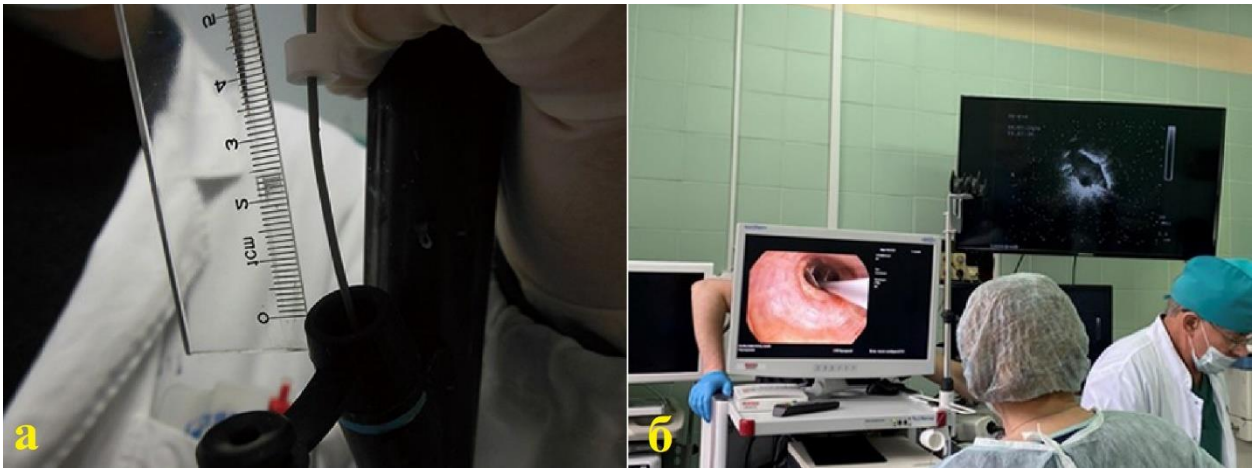


Рисунок 2.9 – Проведение дистанционной разметки по минизонду для измерения глубины проведения биопсийных инструментов (а), вид эндоскопической операционной при проведении бронхоскопии с рЭБУС (б)

Все полученные в ходе исследования данные вносились в электронную базу данных, разработанную в среде СУБД MS Access. Копии записей базы данных формировались в виде многоуровневых отчетов MS Access. Статистический анализ данных проводился в среде MS Excel, а также программного пакета Statistica 10 согласно заранее разработанному плану статанализа, с использованием инструментов описательной статистики, непараметрических методов сравнения при малом объеме анализируемой выборки (методы Крускалла-Уоллиса, Манна-Уитни и др), регрессионного и факторного анализа данных (методы, Фишера, Пирсона). Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения. Поэтому в дальнейшем расчеты производились методами непараметрической статистики. В качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации – квартили (Me [Q1; Q3]). Для сравнения несвязанных выборок использовался U-критерий Манна-Уитни. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 4-10, то для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий

Фишера или поправка Йетса для критерия Хи квадрат. Доверительный интервал (ДИ) для долей рассчитан методом Вилсона. При проверке ключевых результатов в рамках исследования обязательно проводился анализ доказательной силы гипотезы, граничным критерием силы гипотезы был выбран уровень 0,05.

2.5 Клиническая характеристика пациентов

Для решения задачи 2 о значимости анамнеза, клинических, лабораторных, рентгенологических данных, кожных иммунологических тестов в дифференциальной диагностике туберкулеза анализировались и сравнивались данные в группах туберкулеза легких (ТБ), неопластических процессов (Нео), микобактериоза (НТМ), внебольничной пневмонии с затяжным течением (ВПЗТ).

Распределение пациентов по полу в группах представлено в таблице 2.1.

Как видно из таблицы 2.1, распределение пациентов по верифицированным диагнозам показало, что во всех группах преобладали женщины (группа ТБ – 54,4%, группа Нео – 59,5%, группа ВПЗТ – 55,0% наблюдений соответственно), в группе НТМ преобладание достигало статистической значимости – 85,7% наблюдений (95%ДИ 65,4-95,0).

В группе НТМ 85,7% (18/21) составили женщины, что значимо превышало долю женщин в группах Нео ($p < 0,05$ по критерию ГТФ=0,03773) и ВПЗТ ($p < 0,05$ ГТФ=0,04307).

Таблица 2.1 – Гендерное распределение в группах обследованных

Группы пациентов	Число	Пол			
		мужчины		женщины	
		абс.	%	абс.	%
ТБ	158	72	45,6	86	54,4
Нео	79	32	40,5	47	59,5
НТМ	21	3	14,3	18*	85,7
ВПЗТ	20	9	45,0	11	55,0

Примечание: * $p < 0,05$ между группой 3 и группами 2 и 4

Возраст пациентов в общей группе варьировал от 13 до 85 лет и в среднем составил 45,6 лет. Медиана возраста для групп сравнения была следующей: группа ТБ – 30 лет [Q₁-Q₃ 26-42], группа Нео – 60 лет [Q₁-Q₃ 49-68], группа НТМ – 47 [Q₁-Q₃ 32,5-57,5], группа ВПЗТ 53,5 [Q₁-Q₃ 40-60,5]. Это может иметь значение в дифференциально-диагностическом поиске. При этом возраст менее 30 лет отмечен у 48,1% (76/158) пациентов в группе ТБ, что чаще, чем в группах Нео, НТМ, ВПЗТ (p>0,05).

Распределение пациентов по возрасту в группах представлено в таблице 2.2.

В двух группах преобладали пациенты старше 40 лет (в группе НТМ – 66,7% (14/21), ВПЗТ – 80,0% (16/20), что значимо превышало частоту этого возраста в группе ТБ – 27,9% (44/158) (p<0,001 $\chi^2=21,601$).

Таблица 2.2 – Распределение пациентов в группах по возрасту

Группа	n	Возраст пациентов									
		13-29		30-39		40-49		50-59		60 и более	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ТБ	158	76	48,1	38	24,0	13	8,2	15	9,5	16	10,1
Нео	79	3	3,8	3	3,8	15	19,0	18	22,8	40*	50,6
НТМ	21	3	14,3	4	19,1	5	23,8	5	23,8	4**	19,1
ВПЗТ	20	1	5,0	3	15,0	4	20,0	7	35,0	5**	25,0

Примечание: * p<0,001 между группами 1-2, p**<0,05 между группами 2-3, 2-4.

В группе Нео у 50,6% (40/79) пациентов возраст был старше 60 лет, что значимо превышало аналогичный показатель в группах ТБ – 10,1% (16/158) (p<0,001 $\chi^2=47,886$), НТМ – 19,1% (4/21) (p=0,010 $\chi^2_{\text{П-Йется}}=6,717$) и ВПЗТ – 25,0% (5/20) (p=0,040 $\chi^2_{\text{П-Йется}}=4,229$).

Различия в возрасте распределялись ожидаемо в зависимости от этиологического фактора: в группе ТБ – преобладание пациентов в возрасте до 40

лет – 72,1% (114/158), в группе непластических процессов – старше 60 лет – 50,6% (40/79), что может учитывать при дифференциально-диагностическом поиске.

Было установлено, что в группах, где этиологическим фактором являлись инфекции – ТБ, НТМ и ВПЗТ у большинства пациентов заболевание было выявлено при обращении за медицинской помощью (жалобы на кашель, повышение температуры) в 51,3% (51/178), 71,4% (15/21) и 85,0% (17/20) наблюдений соответственно ($p > 0,05$) (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Распределение пациентов по выявлению ПОЛ

Группы пациентов	Число	По обращению		Профилактический осмотр		p
		абс.	%	абс.	%	
ТБ	158	81	51,3	77	48,7	
Нео	79	33	41,8	46*	58,2	
НТМ	21	15	71,4	6	28,6	$p_{2-3} < 0,05$
ВПЗТ	20	17	85,0	3	15,0	$p_{2-4} < 0,05$

Примечание: * статистически значимые различия

В группе Нео у 58,2% (46/79) пациентов ПОЛ выявлены при профилактическом осмотре (диспансеризации или при подготовке к операции по поводу другого заболевания), что статистически значимо чаще, чем в группах НТМ – 28,6% (5/21) ($p < 0,05$, ТТФ=0,00073) и ВПЗТ – 15,0% (3/20) ($p < 0,05$, ТТФ=0,00001).

Установлено, что симптомы интоксикации в виде слабости и утомляемости наблюдалось в группах ТБ и Нео у 27,8% (44/158) и 24,1% (19/79) пациентов соответственно, в группах НТМ и ВПЗТ – в 42,9% (9/21) и 45,0% (9/20) наблюдений без значимой разницы (таблица 2.4).

Повышение температуры тела до субфебрильных цифр в группе ТБ выявлено в 44,3% (70/158) наблюдений, что чаще по сравнению с группами Нео в 2,5% (2/79) и ВПЗТ- 5,0% (1/20) ($p > 0,05$).

Таблица 2.4 – Частота и виды клинических проявлений заболевания органов дыхания у пациентов разных групп

Группы	ТБ n=158.		Нео n =79		НТМ n=21		ВПЗТ n=20	
	1		2		3		4	
Клинические симптомы	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Слабость утомляемость	44	27,8	19	24,1	9	42,9	9	45,0
Субфебрильная лихорадка	70	44,3	2	2,5	-	-	1	5,0
Снижение массы тела на 10-15%	4	2,5	4	5,1	1	4,8	-	-
Одышка	13	8,2	34	22,0	3	14,3	10*	50,0
Тяжесть/боли в грудной клетке	7	4,4	9	11,4	2	9,5	4	20,0
Кровохарканье	4	2,5	-	-	1	4,8	-	-
Примечание *статистически значимые различия								

Этот факт, по нашему мнению, связан с тем, что пациенты групп Нео, ВПЗТ и группы НТМ получали антибактериальную терапию одним или несколькими антибактериальными препаратами широкого спектра (пенициллины антифлактаминового действия, амоксициллина клавуланат, макролиды, респираторные фторхинолоны) с положительным эффектом, при обращении за медицинской помощью по поводу кашля, слабости, утомляемости при выявлении изменений легких по данным рентгенологического исследования. Пациенты в группе ТБ также получали антибактериальную терапию, однако, полного разрешения явлений интоксикации после применения, например, амоксициллина клавуланата или азитромицина у них не происходило. Согласно данным таблицы 2.4 снижение массы тела в группах отмечено в группе ТБ, Нео и НТМ в 2,5% (4/158), 5,1% (4/79) и 4,8% (1/21) наблюдений соответственно ($p > 0,05$).

Одышка наблюдалась у пациентов группы ВПЗТ в 50,0% (10/20) наблюдений, что значимо чаще, чем в группах ТБ в 8,2% (13/158) ($p < 0,001$ $\chi^2 = 27,531$) и НТМ – 14,3% (3/21) ($p < 0,05$ ТТФ = 0,02025).

У пациентов группы Нео жалобы на одышку отмечены в 22,0% (34/79) наблюдений, что значимо превышало ее частоту в группах ТБ – 8,2% (13/158)

($p < 0,001$ $\chi^2 = 40,141$) и НТМ – 14,3% (3/21) ($p < 0,05$ ТТФ = 0,02088). Разница в частоте жалоб на одышку между группами ВПЗТ и Нео была незначимой ($p > 0,05$).

Боль или ощущение тяжести в грудной клетке чаще отмечено при ВПЗТ в 20,0% (4/20) наблюдений, в то время как для групп ТБ, Нео и НТМ частота выявления составила 4,4% (7/158), 11,4% (9/79) и 9,5% (2/21) наблюдений соответственно ($p > 0,05$). Кровохарканье отмечено в единичных наблюдениях в группе ТБ и НТМ в 2,5% (4/158) и 4,8% (1/21) соответственно ($p > 0,05$).

При распределении пациентов по наличию бронхолегочных симптомов было установлено, что кашель встречался в группе ТБ, Нео, НТМ и ВПЗТ в 52,5%, 55,7%, 66,7% и 70,0% наблюдений соответственно без значимой разницы между группами ($p > 0,05$) (таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Частота бронхолегочных симптомов в группах обследованных пациентов

Группы	абс.	Бронхолегочные симптомы									
		Кашель		Мокрота				Хрипы			
				серозная		слизисто-гно́йная		сухие		влажные	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ТБ	158	83	52,5	22	13,9	11	7,0	-		4	2,5
Нео	79	44	55,7	17	21,5	4	5,1	1	1,3	5	6,3
НТМ	21	14	66,7	4	19,0	4	19,0	1	4,8	1	4,8
ВПЗТ	20	14	70,0	3	15,0	1	5,0	1	4,0	4	20,0

Отмечено, что в группах ТБ, Нео и ВПЗТ мокрота была серозная в 13,9%, 21,5% и 15,0% наблюдений ($p > 0,05$).

Жалобы на продуктивный кашель в группе НТМ совпадали по частоте с наличием мокроты слизисто-гно́йного характера в 19,0% наблюдений.

Всем пациентам выполнялся клинический анализ крови с определением уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и СОЭ. Частота отклонений в показателях клинического анализа крови представлена в таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Анализ показателей гемограммы у пациентов разных групп

Группы	Снижение гемоглобина		Частота изменений							
			лейкоцитоз		п/я сдвиг		лимфоцитоз		ускорение СОЭ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ТБ	9	5,7	10	6,3	3	1,9	13	8,2	33	20,9
Нео	6	7,6	5	6,3	3	3,8	10	12,7	31	39,2
НТМ	-	-	-	-	-	-	4	19,0	3	14,3
ВПЗТ	2	10,0	1	5,0	3	15,0	2	10,0	13*	65,0

п/я - палочкоядерный сдвиг
Примечание: * $p < 0,05$ между группами 2-4, 3-4

Отклонений в показателях клинического анализа крови у 62,7%, 69,6%, 71,4%, 40,0% пациентов групп ТБ, Нео, НТМ, ВПЗТ выявлено не было.

Лейкоцитоз встречался в группах пациентов с ТБ, Нео и ВПЗТ в 6,3%, в 6,3% и 5,0% наблюдений ($p > 0,05$), снижение уровня гемоглобина в 5,7%, 7,6% и 10,0% наблюдений соответственно ($p > 0,05$). В группе НТМ пациенты с лейкоцитозом отсутствовали. При оценке лейкоцитарной формулы в группах ТБ, Нео, НТМ и ВПЗТ повышение числа лимфоцитов (%) выше ВГН отмечено в 8,2%, 12,7%, 19,0%, 10,0% наблюдений, что чаще, чем повышение числа палочкоядерных нейтрофилов (выше ВГН) – 1,9%, 3,8%, 15,0%.

Ускорение СОЭ в группе ВПЗТ наблюдалось у 65,0% (13/20) пациентов, что значительно чаще по сравнению с группой Нео – 27,8% (22/79) ($p < 0,05$ ТТФ= 0,04646), и с группой НТМ – 14,3% (3/21) пациентов ($p < 0,05$ ТТФ= 0,00131).

Проводились исследования функции внешнего дыхания (ФВД), определялись: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду к жизненной емкости легких (ОФВ1/ЖЕЛ%), исследовалось диффузионная способность легких (DLCO) и коэффициенты диффузии (DLCO/VA), газовый состав крови, пиковая скорость форсированного выдоха (ПОС), максимальные скорости форсированного выдоха при выдохе 25, 50 и 75% ЖЕЛ (МСВ₂₅, МСВ₅₀ и МСВ₇₅). Границей

нормальных значений ЖЕЛ ФЖЕЛ ОФВ1, ОФВ1/ЖЕЛ %, CLCO-SB и DLCO/VA считали 80% должной величины; ПОС, МСВ₂₅, МСВ₅₀, МСВ₇₅ – 60% должной величины; РаО₂ – 80 мм рт.ст, РаСО₂ – 35- 45 мм.рт.ст. Выраженность функциональных изменений определяли по степени отклонения функциональных показателей от границ нормы.

При анализе функции внешнего дыхания установлено (таблица 2.7), что вентиляционная способность легких в группах была в пределах нормы у 89,2%, 77,2%, 85,7% и 80,0% пациентов групп ТБ, Нео, НТМ, ВПЗТ. Значимая разница в частоте отмечена между группами ТБ и Нео – 89,2% (141/158) против 77,2% (61/79) наблюдений соответственно ($p=0,014$ $\chi^2=6,051$).

Смешанный обструктивно-рестриктивный тип нарушения встречался во всех группах в единичных случаях.

Таблица 2.7 – Частота и вид нарушений функции внешнего дыхания у пациентов разных групп

Группы	Число	Тип нарушений функции внешнего дыхания					
		Без нарушений		Обструктивный		Обструктивно-рестриктивный	
	абс.	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ТБ	158	141*	89,2	15	9,5	2	1,3
Нео	79	61	77,2	16**	20,3	2	2,5
НТМ	21	18	85,7	2	9,5	1	4,8
ВПЗТ	20	16	80,0	3	15,0	1	5,0

Примечание: * $p=0,014$ между группами 1 и 2; ** $p=0,021$ между группами 1 и 2.

Обструктивный тип нарушения функции внешнего дыхания чаще выявлялись в группе Нео по сравнению с группой ТБ – 20,3% (16/79) против 9,5% (15/79) наблюдений соответственно ($p=0,021$ $\chi^2=5,363$), значимой разницы с другими группами выявлено не было. Выраженность нарушений вентиляционной способности была во всех случаях умеренной.

Пациентам проводились кожные тесты на туберкулез с использованием пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, Диаскинтест®), представляющим собой комплекс рекомбинантных белков CFP-10 и ESAT-6, которые продуцируются *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT, и предназначенным для внутрикожного применения. Проба с АТР внедрена в клиническую практику Приказом Минздравсоцразвития России № 855 от 2009 г. Техника проведения внутрикожной пробы с АТР аналогична технике пробы Манту: 0,1 мл препарата вводят внутрикожно в область внутренней поверхности средней трети предплечья. Учет результатов реакции проводился согласно инструкции: – отрицательная – полное отсутствие инфильтрата и гиперемии или наличие «уколочной реакции» до 2 мм; – сомнительная – гиперемия (любого размера без инфильтрата); – положительная – инфильтрат (папула) любого размера (слабо выраженная – инфильтрат до 5 мм; умеренно выраженная – инфильтрат 5–9 мм; выраженная – инфильтрат 10–14 мм; гиперергическая – размер инфильтрата 15 мм и более).

При анализе кожных иммунологических проб: в группе ТБ у 77,6% (121/156) пациентов проба с АТР была ожидаемо положительной, что значимо выше по сравнению с группой Нео – 15,1%, ($p < 0,001$ $\chi^2 = 79,549$ сила связи относительно сильная), с группами НТМ – 9,6% ($p > 0,05$) и ВПЗТ – 15,0% ($p > 0,05$) (таблица 2.8).

Таким образом, в исследуемой когорте чувствительность пробы с АТР при туберкулезе составляет – 77,6%; специфичность при дифференциальной диагностике с неоплазиями – 85,9%, ПЦПО = 91,7%, ПЦОО = 67,9%, точность = 80,8%. Специфичность при дифференциальной диагностике с с НТМ – 90,4%, с ВПЗТ – 85,0%. Такие показатели, возможно, обусловлены тем, что в анамнезе у 12,0% пациентов с Нео был перенесенный туберкулез легких.

Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л в группе ТБ была положительной у 75,3% (116/154) пациентов, что значимо выше чем в в группе Нео – в 34,2% (25/73) ($p < 0,001$ $\chi^2 = 35,512$) и НТМ – 47,4% (9/19) ($p = 0,011$ $\chi^2 = 6,594$), без значимой разницы с группой ВПЗТ – 25,0% (5/20) ($p > 0,05$) наблюдений

Таблица 2.8 – Анализ результатов иммунодиагностики туберкулеза (кожные пробы: с АТР и с 2 ТЕ ППД-Л) у пациентов разных групп

Результат	Проба с АТР				проба Манту			
	ТБ	Нео	НТМ	ВПЗТ	ТБ	Нео	НТМ	ВПЗТ
	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %
отрицательный	35 (22,4)	62 (84,9)	19 (90,4)	17 (85,0)	38 (24,7)	48 (65,8)	10 (52,6)	15 (75,0)
положительный	121* (77,6)	11 (15,1)	2 (9,6)	3 (15,0)	116** (75,3)	25 (34,2)	9 *** (47,4)	5 (25,0)
Итого	156	73	21	20	154	73	19	20

Примечание: * $p < 0,001$ между группами 1-2, ** $p < 0,001$ между группами 1-2; *** $p < 0,05$ между группами 1-3.

Чувствительность пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л для туберкулеза составила – 75,3%, специфичность при дифференциальной диагностике с неоплазиями – 65,8%, НТМ – 52,6%, ВПЗТ-75,0%.

В группе ТБ ложноотрицательный результат пробы АТР и Манту отмечен в 22,4% и 24,7% наблюдений, что усложнило диагностику на 1 этапе.

Данные таблицы 2.9 демонстрируют, что у 27,8% (44/158) пациентов в группе ТБ отмечалась сопутствующая патология, что значимо реже чем в группе Нео – 50,6% (40/79) ($p < 0,001$, $\chi^2 = 13,697$), в группе НТМ – 52,4% (11/21) ($p = 0,023$, $\chi^2 = 5,241$), в группе ВПЗТ – 50,0% (10/20) ($p = 0,043$, $\chi^2 = 4,122$). Между группами Нео, НТМ и ВПЗТ значимой разницы не выявлено.

В группе Нео поражение сердечно-сосудистой системы отмечено чаще, чем в группе ТБ – 27,8% (22/79) против 3,8% (6/158) наблюдений ($p < 0,001$ $\chi^2 = 29,240$), что возможно из-за существующей между группами разницы в возрасте. Хотя в группе ВПЗТ подобную патологию указали 20,0% (4/20) пациентов статистически значимых различий с группами ТБ, Нео и ВПЗТ не отмечено.

Отмечена значимая разница в частоте курильщиков между группами Нео – 65,8% и группой ТБ – 32,8% ($p < 0,001$ $\chi^2 = 24,117$), и группой НТМ – 23,8% ($p < 0,001$ $\chi^2 = 11,947$).

Таблица 2.9 – Коморбидная патология пациентов групп ТБ, Нео, НТМ и ВПЗТ на момент включения в исследование в ФГБНУ «ЦНИИТ»

Анамнез	ТБ		Нео		НТМ		ВПЗТ		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Наличие коморбидных состояний	44	27,8	40*	50,6	11	52,4	10	50,0	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3,1-4}<0,05$
Сердечно-сосудистой	6	3,8	22*	27,8	1	4,8	4	20,0	$p_{1-2}<0,001$
Дыхательной системы	7	4,4	5	6,3	6*	28,6	1	5,0	$p_{2-3}<0,05$
Желудочно-кишечного тракта, печени и желчевыводящих путей	4	2,5	2	2,5	1	5,0	-	-	$p_{1-2,2-3,3-4,1-3,1-4,2-4}>0,05$
Эндокринной системы: СД, патология щитовидной железы	14	8,9	6	8,6	2	9,5	3	15,0	$p_{1-2,2-3,3-4,1-3,1-4,2-4}>0,05$
Опорно-двигательной системы/травмы	4	2,5	1	1,3	-	-	-	-	$p_{1-2,2-3,3-4,1-3,1-4,2-4}>0,05$
Системные, аутоиммунные заболевания	5	3,2	3	3,9	-	-	-	-	$p_{1-2,2-3,3-4,1-3,1-4,2-4}>0,05$
Других систем	4	2,5	-	-	-	-	-	-	$p_{1-2,2-3,3-4,1-3,1-4,2-4}>0,05$
Число курильщиков*	51	32,8	52	65,8	5	23,8	9	45,0	$p_{1-2, 2-3}<0,001$ $p_{1-4,3-4,1-3,2-4}>0,05$

Сопутствующие заболевания дыхательной системы отмечены в группе НТМ в 28,6% (6/21) наблюдений, что значительно чаще, чем в группе Нео – 6,3% (5/79) ($p<0,05$, ТТФ= 0,00999). Значимой разницы в частоте сопутствующих заболеваний в группах в зависимости от системно-органный класса за исключением дыхательной и сердечно-сосудистой систем не выявлено.

В качестве специальных методов использовались лучевые методы исследования: цифровая рентгенография (ЦР). Для производства снимка

указывались физико-технические условия съемки (напряжение на рентгеновской трубке (kV), количество электричества или сила тока (тА), экспозиция (mAs), выбор фокуса трубки. Снимки выполнялись в прямой и правой боковой проекциях. Описание полученного цифрового изображения с монитора проводилось после его компьютерной обработки.

Применение КТ помимо, известных, классических характеристик очагов: локализации, числа, формы, размеров, интенсивности, контуров и анализа структурных изменений легочного рисунка, позволяет дополнительно анализировать еще множество структурных признаков.

238/278 пациентам выполнена КТ на аппарате Somatom Emotion 16 фирмы Siemens (Германия) в режиме высокого разрешения с использованием стандартного алгоритма. При задержке дыхания от 10 до 30 секунд, при скорости движения стола 5 мм/сек, и коэффициентом смещения (Pitch) 1,5мм, толщина каждого томографического среза колебалась от 0,6 мм до 5мм. Полученные изображения анализировались в различных электронных «окнах» – стандартном легочном и средостенном окне. Применение относительно узкого мягкотканого «окна» (ширина +350...+500HU, уровень +35...+45HU) позволяло оценить состояние грудной стенки, плевры и плевральной полости. Легочное «окно» (ширина +900...+1200HU, уровень – 850HU) использовали для уточнения характера изменений в легочной ткани и легочного рисунка. Плевральное «окно» (ширина +1500...+2000, уровень – 600HU) использовали для оптимального изображения легочной ткани с содержащимися в ней сосудами, бронхами, листками плевры и другими мягкоткаными структурами. Для визуализации сложных сосудистых, бронхиальных структур в зоне легочных деструкций использовали такие КТ инструменты как MPR. Рентгенологические проявления с пациентов с ПОЛ по данным КТВР ОГК представлены в таблице 2.10. Разнообразие выявляемых паттернов на КТ ОГК, согласно измененному глоссарию [221], было решено упростить во избежание множества рентгенологических терминов, и условно назвать 3-мя основными синдромами: «уплотнения» (уплотнения/консолидация) – 44,6% (124/278), «округлые тени» (фокусные уплотнения, узлы, узловые

образования округлой/овальной формы) – 48,9% (136/278) и «очаги» (узелки, ацинарные, нодулярные фокусы) – 18/278 (6,5%).

Таблица 2.10 – Рентгенологические синдромы, выявляемые у пациентов разных групп

Группы	Уплотнения		Округлые тени/единичные очаги	
	абс	%	абс	%
ТБ	82/158	51,9	76/158	48,1
Нео	24/79	30,4	55/79	69,6
НТМ	3/21	14,3	18/21	85,7
ВПЗТ	15/20	75,0	5/20	25,0
	$p_{1-2, 1-3, 2-4, 3-4} < 0,01$ $p_{1-4, 2-3} > 0,05$		$p_{1-2, 1-3, 2-4, 3-4} < 0,01$ $p_{1-4, 2-3} > 0,05$	
Итого	124	44,6	154	55,4

Как видно из таблицы 2.10. между группами Нео и НТМ статистически значимых различий по частоте выявления «уплотнения», «округлой тени» не было ($p > 0,05$). При этом в группе ВПЗТ и ТБ отмечено значимое преобладание «уплотнений» в 75,0% и 51,9% наблюдений по сравнению с группой Нео – 30,4% ($p < 0,001$ по критерию Хи -квадрат) и НТМ (14,3%) ($p < 0,01$). Соответственно, в группах Нео и НТМ выявление «округлых теней» отмечено значимо чаще в 69,6% и 85,7% наблюдений по сравнению с группой ВПЗТ – 25,0% и ТБ (48,1%) ($p < 0,01$ по критерию Хи квадрат).

2.6 Выводы по главе 2

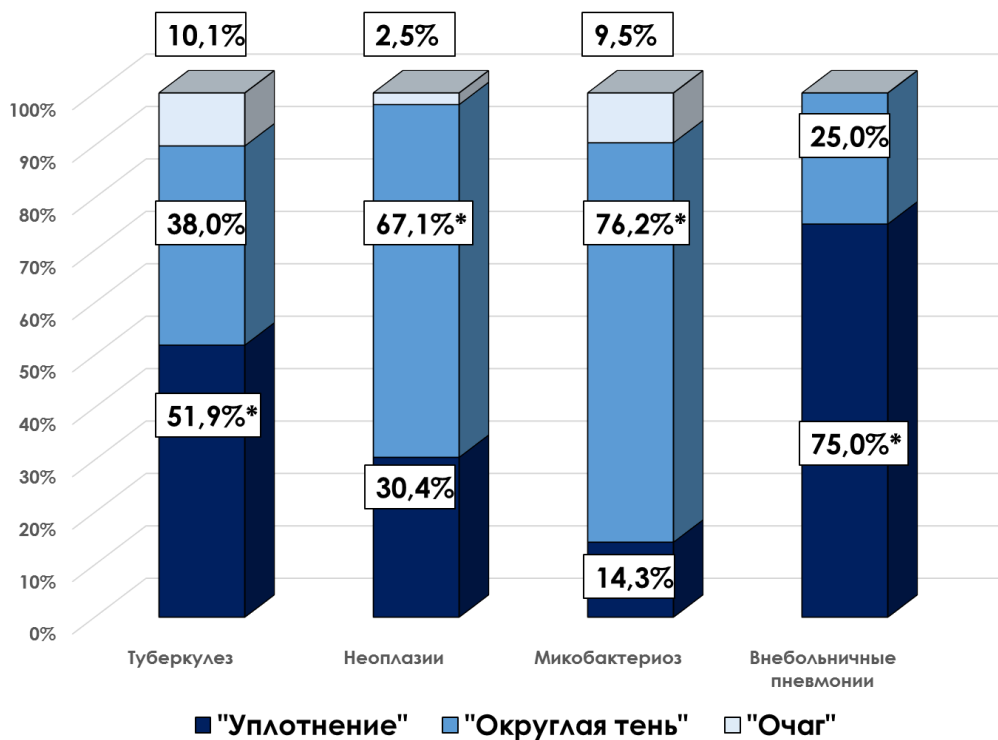
В главе дана характеристика дизайна, клинического материала, проведена сравнительная оценка групп наблюдения: ТБ, Нео, НТМ, ВПЗТ. Подробно описаны методики классических и навигационных бронхобиопсий, методов лабораторного исследования материала бронхоскопии, основные принципы получения и интерпретации результатов при рЭБУС. Установлено, что у пациентов с ПОЛ клинические проявления к моменту выполнения бронхоскопии могут быть минимальны либо не получено статистически значимых различий между

заболеваниями легких различной этиологии. Статистически значимые различия были найдены в группах сравнения для таких параметров как: возраст пациентов, наличие в анамнезе сведений о курении, данные КТ ОГК (рентгенморфология), результаты иммунологических тестов на туберкулез (проба с АТР и проба Манту с 2ТЕ ППД-Л)), частота коморбидной патологии.

ГЛАВА 3. ЗНАЧЕНИЕ ЛУЧЕВЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИФЕРИЧЕСКИМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

3.1 Компьютерно-томографическая характеристика у пациентов с периферическими образованиями легких и отсутствием возбудителя ТБ в мокроте

Рентгенологические проявления у 278 пациентов с периферическими образованиями легких по данным КТ ОГК представлены тремя основными синдромами, условно названными: «уплотнения» – 44,6% (124/278), «округлые тени» – 47,5% (132/278) и «очаги» – 7,9% (22/278) (рисунок 3.1).



Статистически значимые различия

Рисунок 3.1 – Частота выявления рентгенологических синдромов (инфильтратов/округлых теней/очагов) у пациентов обследованных групп

Данные диаграммы демонстрируют, что между группами Нео и НТМ статистически значимых различий по частоте выявления рентгенологических синдромов: условно названных «уплотнения» и «округлые тени» не было ($p=0,140$ по критерию χ^2). В группах ТБ и ВПЗТ отмечено значимое преобладание R-синдрома «уплотнение» в 51,9% (82/158) ($p<0,001$ по критерию χ^2) и 75,0% (15/20) ($p=0,002$ по критерию χ^2) наблюдений по сравнению с группой Нео в 30,4% (24/79) наблюдений. В группе НТМ выявление «уплотнений» отмечено только в 14,3% (3/21) наблюдений, что значимо реже по сравнению с группой ВПЗТ ($p<0,05$ по критерию ТТФ).

В группах Нео и НТМ выявление «округлых теней» отмечено значимо чаще в 67,1% (53/79) и 76,2% (16/21) наблюдений, что превышает частоту их выявления в группе ТБ – 38,0% (60/158) ($p<0,001$ ($\chi^2=17,895$ (для разницы с группой Нео) и ($\chi^2=11,081$ (для разницы с группой НТМ) сила связи средняя). В группе ВПЗТ – R-синдром «округлой тени» выявлен только у 25,0% (5/20), что значимо реже, чем в группе НТМ ($p<0,05$, ТТФ= 0,00168, сила связи относительно сильная), и в группе Нео ($p<0,05$, ТТФ=0,00089, сила связи средняя).

Перед выполнением бронхологического исследования на основании оценки аксиальных, коронарных и сагиттальных срезов КТ ОГК (мультипланарная реконструкция) определялась «зона интереса» для выполнения биопсий при бронхоскопии.

Проведен сравнительный анализ локализации ПОЛ (доля, зона), распространенности (сторона поражения, одиночность / единичность / множественность, субсегмент/сегмент/доля/несколько долей), КТ-морфологии (край/контур, размеры, плотность), изменений в окружающей ПОЛ легочной паренхиме (кальцинаты, очаги «отсева», бронхоэктазии), выявленных по данным КТ ОГК у обследованной когорты пациентов.

Локализация изменений по типу «уплотнений» в легочной паренхиме у пациентов с ПОЛ различной этиологии в зависимости от стороны поражения представлена в таблице 3.1. Как видно из таблицы, статистически значимых

различий по локализации у пациентов групп ТБ, Нео, ВПЗТ и НТМ не выявлено ($p > 0,05$, по критерию ТТФ).

Таблица 3.1 – Локализация (стороны поражения) изменений в легких по типу «уплотнение» по данным КТ ОГК в группах сравнения

№	Группы	Число пациентов	Локализация «уплотнения»					
			Правое легкое		Левое легкое		Оба легких	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	ТБ	82	44	53,7	26	31,7	12	14,6
2	Нео	24	13	54,2	8	33,3	3	12,5
3	НТМ	3	3	100	-	-	-	-
4	ВПЗТ	15	11	73,3	3	20,0	1	6,7
Итого		124	71 (57,3)		37 (29,8)		16 (12,9%)	
Сравнение между группами			$p_{1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4} > 0,05$		$p_{1-2, 1-4, 2-4} > 0,05$		$p_{1-2, 1-4, 2-4} > 0,05$	

У пациентов с R-синдромом «уплотнение» в группах ТБ, Нео и ВПЗТ правосторонняя локализация встречалась чаще в 53,7%, 54,2% и 73,3% соответственно ($p > 0,05$ по критерию Хи-квадрат), чем левосторонняя – в 31,7%, 33,3% и 20,0% соответственно и двусторонняя – в 14,6%, 12,5% и 6,7% наблюдений ($p > 0,05$). В группе НТМ «уплотнения» в 100% наблюдений локализовались исключительно в правом легком, что обусловлено малым числом наблюдений.

Учитывая малую встречаемость синдрома «очаг» – всего 20 наблюдений в когорте и подходящий их размер под критерий «округлых теней» – менее 3см, некоторые характеристики, такие как локализация, среднемаксимальный размер и критерий одиночности/единичности/множественности для «очагов» и «округлых теней» рассчитывался совместно.

Согласно данным таблицы 3.2. правосторонняя локализация при синдроме «округлой тени» / «очага» в группе ТБ, Нео, НТМ и ВПЗТ выявлялась в 61,9%, 65,4%, 72,2% и 60,0% наблюдений соответственно без значимой разницы ($p > 0,05$), что превышало левостороннюю и 2-стороннюю локализацию. Левосторонняя локализация в группе ТБ, Нео, НТМ и ВПЗТ выявлялась реже – в 28,9%, 29,1%,

27,8% и 20,0% наблюдений соответственно без статистически значимой разницы в группах сравнения ($p > 0,05$ по критерию Хи-квадрат).

Таблица 3.2 – Сравнительный анализ стороны поражения при синдроме «округлой тени» / «очага» по данным КТ ОГК в сравниваемых группах

№	Группы	Число пациентов	Локализация «округлых теней» / «очагов»					
			Правое легкое		Левое легкое		Оба легких	
			абс	%	абс	%	абс	%
1	ТБ	76	47	61,9	22	28,9	7	9,2
2	Нео	55	36	65,4	16	29,1	3	5,5
3	НТМ	18	13	72,2	5	27,8	-	-
4	ВПЗТ	5	3	60,0	1	20,0	1	20,0
Итого		154	99 (64,3)		44 (28,6)		11 (7,1)	
Сравнение между группами			$p_{1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4} > 0,05$		$p_{1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4} > 0,05$		$p_{1-2, 1-4, 2-4} > 0,05$	

Согласно данным таблицы 3.3, при сравнительном анализе нижнедолевой и двусторонней локализации ПОЛ статистически значимых различий между группами ТБ, Нео, НТМ и ВПЗТ не выявлено ($p > 0,05$ по критерию Хи-квадрат).

Верхнедолевая локализация образований наиболее часто отмечена в группах НТМ, ТБ, и Нео в 71,4%, 66,5% и 63,2% наблюдений соответственно ($p > 0,05$ по критерию Хи-квадрат), что значимо превышало частоту локализации в группе ВПЗТ в 30,0% наблюдений ($p < 0,01$ по критерию Хи-квадрат) (таблица 3.3.).

Среднедолевая локализация в группе ВПЗТ отмечена в 40,0% (8/20) наблюдений, что чаще по сравнению с группой Нео – 3,8% (3/79) ($p < 0,05$ по критерию ТТФ) и группой НТМ – 4,8% наблюдений ($p > 0,05$). В группе ТБ – среднедолевой локализации образований не отмечено. Нижнедолевая локализация в группе ТБ, Нео, НТМ и ВПЗТ отмечена в 22,8%, 25,3%, 23,8% и 25,0% соответственно ($p > 0,05$). В целом, верхнедолевая локализация ПОЛ в 63,3% (176/278) преобладала над нижнедолевой, 2-х сторонней и среднедолевой.

Таблица 3.3 – Частоты локализации ПОЛ по долям легкого по данным КТ ОГК в группах сравнения

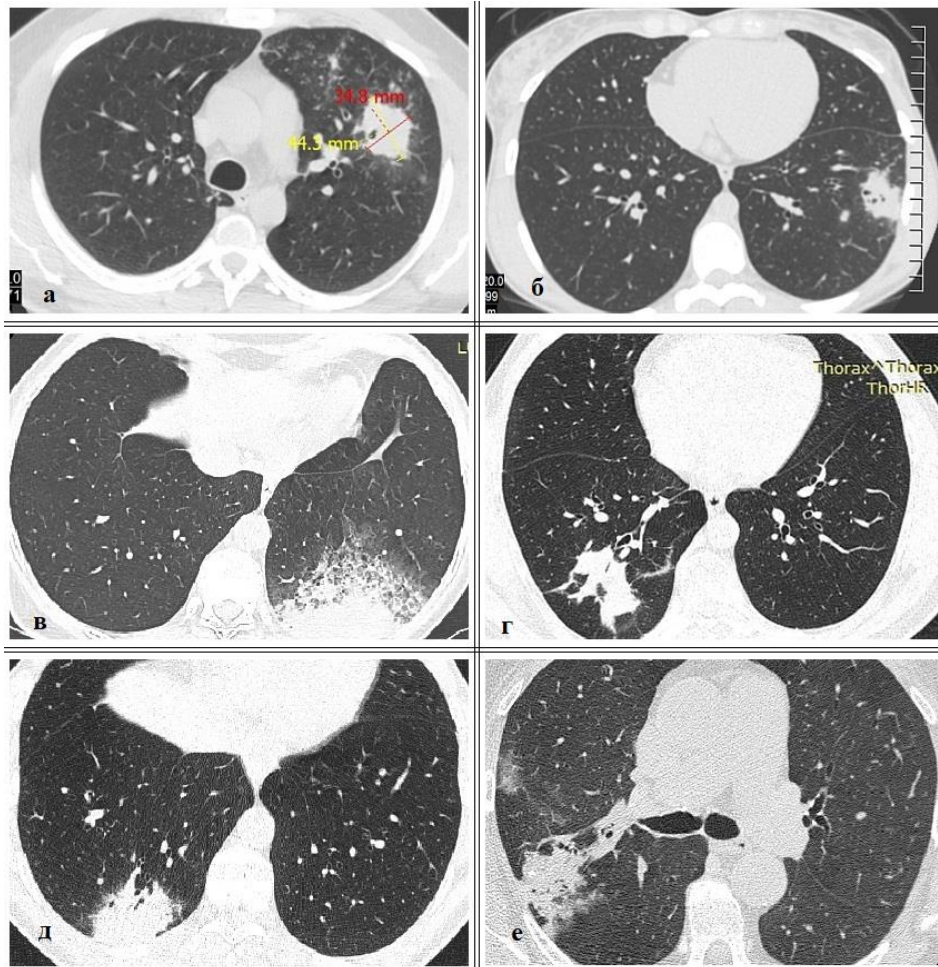
Локализация	Частота локализации ПОЛ абс. (%)									p
	ТБ n=158		Нео n=79		НТМ n=21		ВПЗТ n=20		Итого n=278	
	1		2		3		4			
Верхнедолевая	105*	66,5	50	63,2	15	71,4	6	30,0	176	$p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$ * $p_{1-4} = 0,002$ $\chi^2 = 10,052$ * $p_{2-4} = 0,008$ $\chi^2 = 7,199$ * $p_{3-4} = 0,008$ $\chi^2 = 7,037$
Среднедолевая	-	-	3	3,8	1	4,8	8*	40,0	12	$p_{2-3, 3-4} > 0,05$ * $p_{2-4} < 0,05$ ГГФ=0,00008
Нижнедолевая	36	22,8	20	25,3	5	23,8	4	25,0	65	$p_{1-2, 1-3, 2-3, 1-4, 2-4, 3-4} > 0,05$
2-х сторонняя	17	10,8	6	7,6	-	-	2	10,0	25	$p_{1-2, 2-4, 1-4} > 0,05$
Примечание: *статистически значимая разница.										

Как представлено в таблице 3.4, по данным КТ ОГК как при синдроме «уплотнение», так при синдроме «округлая тень», в целом, преобладали одиночные по сравнению с единичными образованиями в 66,9% (83/124) и в 73,4% (113/154) наблюдений соответственно.

Таблица 3.4 – Частота одиночных и единичных «уплотнений» и «округлых теней»/ «очагов» у пациентов сравниваемых групп

№	Группы	«Уплотнения», абс/%					«Округлые тени» / «очаги», абс/%				
		n	одиночные	единичные			n	одиночные	единичные		
1	ТБ	82	51	62,2	31	37,8	76	47	61,8	29	38,2
2	Нео	24	19	79,2	5	20,8	55	49*	89,1	6	10,9
3	НТМ	3	2	66,7	1	33,3	18	14	77,8	4	22,2
4	ВПЗТ	15	11	73,3	4	26,7	5	3	60,0	2	40,0
Итого		124	83		41		154	113		41	
Сравнение		$p_{1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4} > 0,05$					* $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4} > 0,05$				
Примечание: *статистически значимые различия.											

Суммарно (все группы ТБ+Нео+НТМ+ВПЗТ) одиночные ПОЛ отмечены в 70,5% (196/278) наблюдений, единичные/ множественные – в 29,5% (82/278) наблюдений. В группах ТБ, Нео, НТМ, ВПЗТ «уплотнения» были одиночными в 62,2%, 79,2%, 66,7% и 73,3% наблюдений соответственно без значимой разницы между группами ($p>0,05$) (рисунок 3.2).



а) Инфильтративное уплотнение с центролобулярными очагами и явлениями интерстициальной инфильтрации с наличием просвета дренирующего бронха (симптом Риглера) в LS3 пациента К. группы ТБ; б) Инфильтративное полигональное уплотнение неоднородной структуры (за счет просветов мелких бронхиол) в LS8, контактирующее с прилежащими листками костальной плевры пациентки С. в группе ТБ; в) Альвеолярно-интерстициальное уплотнение с участками консолидации с вовлечением костальной плевры в LS10 пациентки К. группы Нео; г) Полигональное уплотнение легочной ткани с элементами гиповентиляции с явлениями «воздушной бронхографии» и лимфангоита в RS10 пациента В. группы Нео; д) Инфильтративное уплотнение неправильной формы в RS10, прилежащее к костальной плевре пациента Л. группы ВПЗТ; е) Уплотнение неправильной формы с нечеткими контурами с кальцинатом с частичным вовлечением листков висцеральной плевры, очагами отсева и перифокальной реакцией по типу «матового стекла» в RS2 и RS6, пациентки Б. группы НТМ, вызванное *M.avium*

Рисунок 3.2 – КТ ОГК легочное окно. Рентген-синдром условно названный «уплотнение» в группах исследования

Выявление единичных/множественных «уплотнений» в группе ТБ, Нео, НТМ и ВПЗТ отмечено в 37,8%, 20,8%, 33,3% и 26,7% наблюдений ($p>0,05$) (рисунок 3.3). Схожесть ПОЛ в отношении локализации могла привести к трудностям дифференциальной диагностики. При анализе распространенности «округлых теней» отмечено преобладание одиночных «округлых теней» / «очагов» в группах ТБ, Нео, НТМ и ВПЗТ в 61,8%, 89,1%, 77,8% и 60,5% наблюдений соответственно (рисунок 3.4) над единичными/множественными – в 38,2%, 10,8%, 22,2% и 40,0% соответственно (рисунок 3.3).

В группе Нео одиночные «округлые тени» значительно чаще выявлялись по сравнению с группой ТБ ($p<0,001$ $\chi^2=12,100$ сила связи средняя), что можно учитывать при дифференциальной диагностике. Не отмечено значимой разницы между группами ТБ, НТМ и ВПЗТ в частоте выявления одиночных и единичных/множественных ПОЛ ($p>0,05$ по критерию Хи-квадрат), как и между группами Нео, НТМ и ВПЗТ ($p>0,05$) (рисунок 3.3).

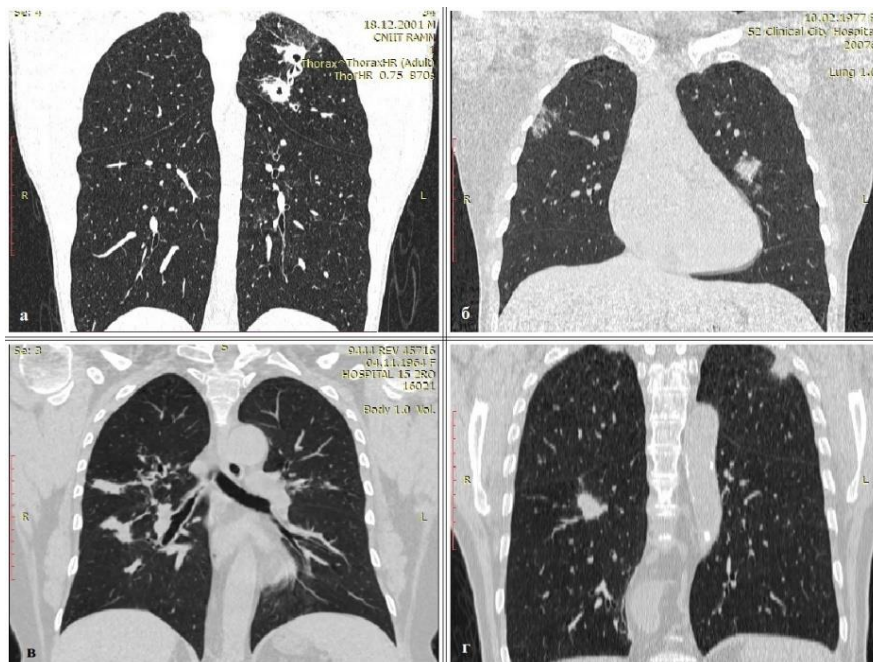
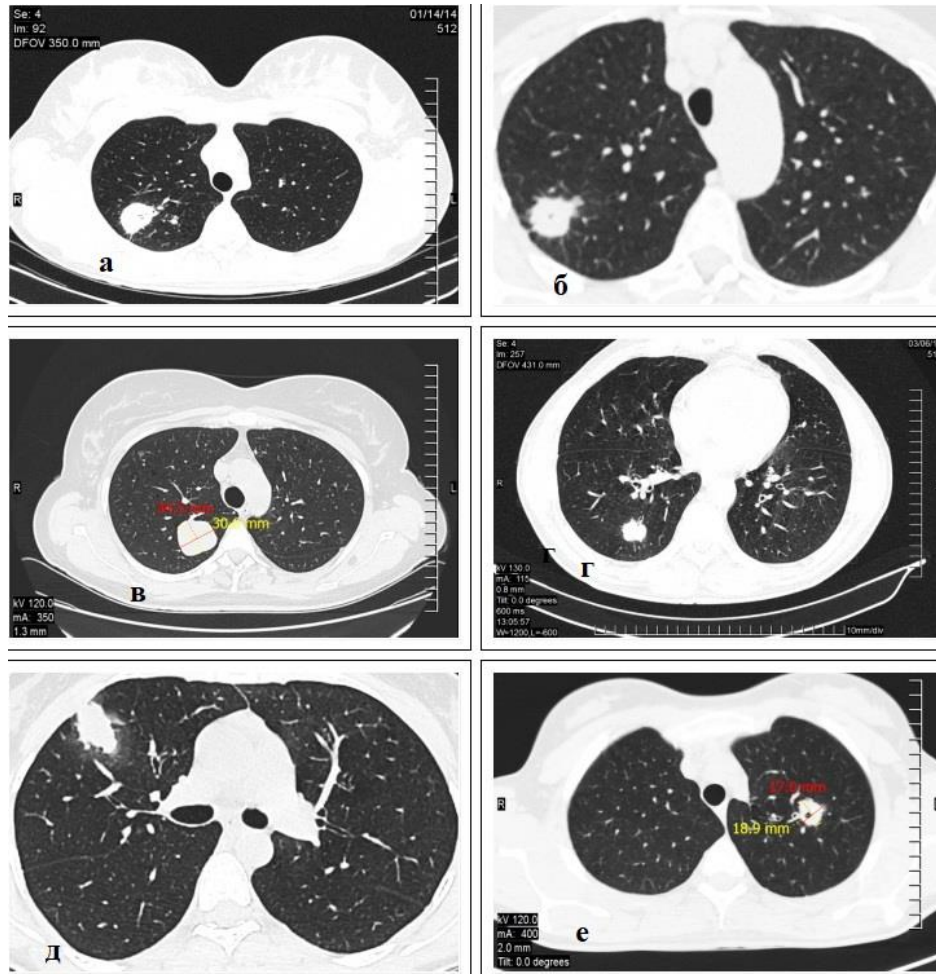
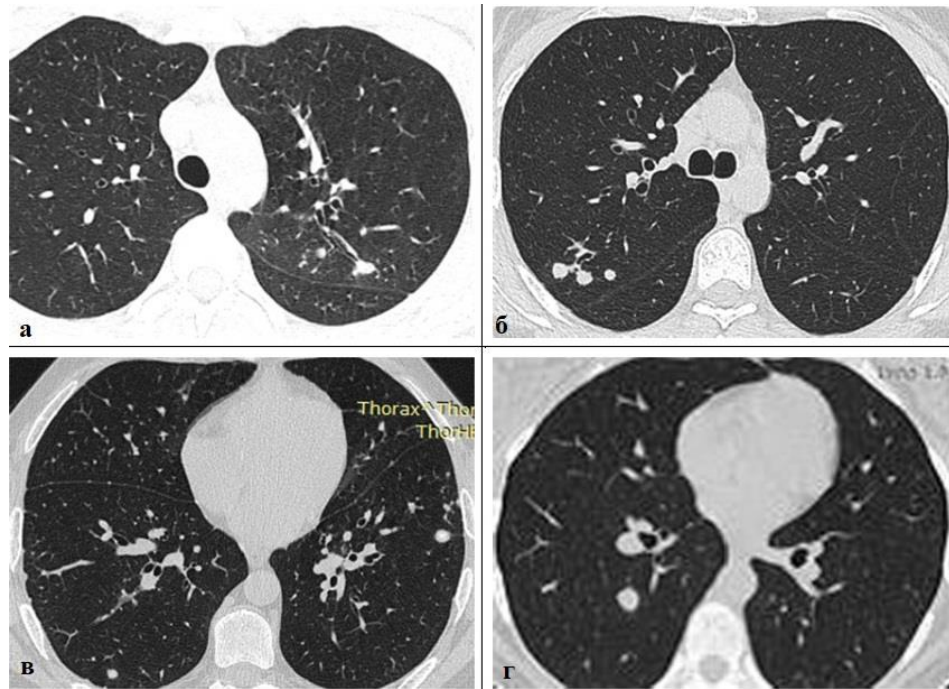


Рисунок 3.3 – КТ ОГК. Легочное окно. Коронарная проекция. MPR. Единичные разноразмерные «уплотнения» и «округлые тени» в верхних и нижних отделах ЛЕГКИХ



а) фокус уплотнения округлой формы однородной плотности с четким контуром с входящим дренирующим бронхом (симптом Риглера) и единичными очагами в окружающей легочной ткани в RS2 пациентки Г. группы ТБ; б) фокус уплотнения с нечеткими контурами неправильно-округлой формы с входящим дренирующим бронхом (симптом Риглера) и септальными тяжами к плевре (лимфангоит) в RS2 пациентки М. группы ТБ; в) однородное четко очерченное узловое образование в RS2 пациентки Р. группы Нео; г) лобулярный узел с неровными контурами и септальными тяжами по периферии (лучистый венчик) в RS10 пациента М. группы Нео; д) конгломератное уплотнение овально-вытянутой формы с неровными контурами с вовлечением костальной плевры и перифокальной инфильтрацией в RS3 пациентки Ш. группы НТМ с *M. xenopi*; е) фокус уплотнения с дольчатым контуром неправильно-округлой формы с входящим дренирующим бронхом (симптом Риглера) в LS1+2 пациента М. группы НТМ с *M. xenopi*

Рисунок 3.4 – КТ ОГК легочное окно. Рентген-синдром условно названный «округлая тень»/солитарный легочный узел в группах сравнения



а) единичные ацинозные очаги в LS1+2 пациентки Ч. группы ТБ; б) группа округлых эндобронхиальных очагов в RS2 пациентки Б. группы НТМ, вызванных *M. avium*; в) одиночные четко-очерченные округлой формы очаги высокой плотности в кортикальных отделах RS9 и LS8 у пациента К. группы ТБ; г) мелкофокусное уплотнение по типу гомогенного узлового образования размером 11мм в RS6 – нейроэндокринная опухоль пациентки С. группы Нео

Рисунок 3.5 – КТ ОК легочное окно. Рентген-синдром условно названный «очаг» у пациентов разных групп

При анализе распространенности в пределах субсегмент / сегмент / доля / несколько сегментов в одной доле / разных долях статистически значимых различий между группами не выявлено (таблица 3.5).

Отмечено преобладание локализации ПОЛ в пределах субсегмента в группах ТБ, Нео, НТМ и ВПЗТ в 53,8%, 48,1%, 57,1% и 40,0% наблюдений соответственно ($p > 0,05$) и в пределах сегмента – в 26,0% 32,9%, 23,8% и 45,0% соответственно, что затрудняло дифференциально-диагностический поиск. Суммарно (все группы) локализация ПОЛ в пределах субсегмента (143/278) или сегмента (81/278) отмечалась в 80,6% (224/278) наблюдений.

Таблица 3.5 – Локализация ПОЛ в пределах анатомических структур легкого у пациентов групп сравнения

№	Группы	Субсегмент		Сегмент		Сегменты одной доли		Сегменты в разных долях одного легкого		Сегменты в разных легких	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1	ТБ	85	53,8	41	26,0	11	7,0	13	8,2	8	5,0
2	Нео	38	48,1	26	32,9	6	7,6	3	3,8	6	7,6
3	НТМ	12	57,1	5	23,8	3	14,3	1	4,8	-	-
4	ВПЗТ	8	40,0	9	45,0	-	-	3	15,0	-	-
Итого		143	51,4	81	29,2	20	7,2	20	7,2	14	5,0
Сравнение		$p_{1-2,1-3,1-4,2-3,2-4,3-4} > 0,05$		$p_{1-2,1-3,1-4,2-3,2-4,3-4} > 0,05$		$p_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$		$p_{1-2,1-3,1-4,2-3,2-4,3-4} > 0,05$		$p_{1-2} > 0,05$	

Симптом «дренирующего бронха» на КТ ОГК важная радиологическая характеристика ПОЛ, особенно, в случае применения бронхоскопической диагностики с выполнением трансбронхиальных биопсий, т.к. позволяет проводить биопсийные инструменты через «дренирующий бронх» непосредственно в «зону интереса» в легком. Данный симптом показывает соотношение периферически локализованного патологического объекта (ПОЛ) в легочной ткани с дренирующим бронхом [100, 101, 164]. Распределение частоты этого симптома в группах сравнения представлено в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Частота симптома «дренирующего» бронха на КТ ОГК в группах сравнения

Симптом «дренирующего» бронха на КТ	Группы сравнения				
	ТБ (n=158) 1	Нео (n=79) 2	НТМ (n=21) 3	ВПЗТ (n=20) 4	p
	абс (%)	абс (%)	абс (%)	абс (%)	
присутствует	129 (81,6%)	71 (91,1%)	16 (76,2%)	17 (85,0%)	$p_{1-2,1-3,2-3,2-4,3-4,1-4} > 0,05$
отсутствует	29 (18,4%)	8 (8,9%)	5 (23,8%)	3 (15,0%)	

В группах сравнения не было найдено значимой разницы в частоте наличия / отсутствия симптома «дренирующего бронха» на КТ ($p > 0,05$ по критерию Хи-квадрат). Преимущественно в исследование включались пациенты с наличием симптома «дренирующего бронха» (диапазон от 76,2% в группе НТМ, до 91,1% в группе Нео).

Практический интерес для дифференциальной диагностики имеет определение рентгенологических паттернов (КТ-морфологии) для каждой нозологии заболеваний органов дыхания, проявляющихся периферическим образованием легких (таблица 3.7).

Основной характеристикой, которая обращает на себя внимание является контур образования. Гладкий / ровный, четко определяемый контур ПОЛ (фокусов и уплотнений) в группе ТБ отмечен в 46,2% (73/158) наблюдений, что значительно чаще, чем в группе Нео – 7,6% (6/79) ($p < 0,001$ $\chi^2_{\text{П-Йетса}} = 33,630$, сила связи средняя). В группе НТМ ровный контур отмечен в 71,6% (15/21) наблюдений, что несколько выше, чем в группе ТБ – 46,2% (73/158) без значимых различий ($p > 0,05$), в группе ВПЗТ выявление такого контура отмечено в 35,0% (7/20) случаев без значимой разницы с группой ТБ, и значительно реже, чем в группе НТМ ($p < 0,05$, ТТФ=0,02937).

Спикулообразный контур («лучистый венец» или «corona radiata») фокусов, узлов, уплотнений в группе Нео отмечался в 65,8% (52/79) наблюдений, что значительно чаще, чем в группе НТМ – 14,3% (3/21) ($p < 0,05$, ТТФ=0,000041 сила связи относительно сильная) и ВПЗТ – 5,0% (1/20) ($p < 0,05$, ТТФ=0,00000). Значимой разницы с группой ТБ – 1,9% (3/158) не выявлено ($p > 0,05$)

Нечеткий размытый контур в группе ТБ отмечался в 24,7% (39/158) наблюдений, в группе Нео – в 17,7% (14/79) без значимой разницы ($p > 0,05$). В группе ВПЗТ – эта характеристика отмечена в 50,0% (10/20) наблюдений, что значительно чаще, чем в группе ТБ (39/158) ($p = 0,017$ $\chi^2 = 5,703$), группе Нео (14/79) ($p = 0,003$ $\chi^2 = 9,054$) и НТМ – 9,6% (2/21) ($p < 0,05$ ТТФ=0,00630, сила связи относительно сильная).

Таблица 3.7 – Рентгенологические характеристики ПОЛ сравниваемых групп

Рентгенологические симптомы		Группы сравнения абс/%				
		ТБ	Нео	НТМ	ВПЗТ	
		1	2	3	4	
Контур образования	ровный, четко определяемый	73* (46,2%)	6 (7,6%)	15*(71,4%)	7 (35,0%)	p ₁₋₂ <0,001 p ₃₋₄ <0,05
	«лучистый венец»/спикулообразный	3 (1,9%)	52* (65,8%)	3 (14,3%)	1 (5,0%)	p _{2-3,2-4} <0,05
	полигональный/дольчатый	-	7 (8,9%)	1 (4,8%)	2 (5,0%)	p _{2-3,3-4} >0,05
	нечеткий, размытый	39 (24,7%)	14 (17,7%)	2 (9,6%)	10* (50,0%)	p _{1-4,2-4,3-4} <0,05
Очаговые изменения (до 12мм) в окружающей ПОЛ легочной ткани	центролобулярные / сублобулярные	111 (70,3%)	2 (2,5%)	-	-	p ₁₋₂ >0,05
	периваскулярные	-	7 (8,9%)	-	-	p>0,05
	перилимфатические	-	7 (8,9%)	-	-	p>0,05
	ацинозные	2 (1,3%)	-	-	-	p>0,05
Кальцинаты	внутри основного синдрома	7 (4,4%)	1 (1,3%)	4 (19,0%)	-	p>0,05
	в другой локализации	6 (3,8%)	4 (5,1%)	2 (9,5%)	2 (10,0%)	p _{1-2,1-3,1-4,2-3,2-4,3-4} >0,05
Наличие симптома «воздушной бронхографии»		6 (3,8%)	24*(43,0%)	-	2 (10,0%)	p ₁₋₂ <0,001
Плотность	однородная (солидная)	120 (75,9%)	63 (79,7%)	20 (95,2%)	20 (100%)	p _{1-2,1-3,1-4,2-3,2-4,3-4} >0,05
	неоднородная (частично солидная)	38 (24,1%)	11 (13,9%)	1 (4,8%)	-	p _{1-2,2-3,1-3} >0,05
	«матовое стекло»	-	5 (6,4%)	-	-	p>0,05
Кавитация (распад, деструкция) внутри образования		41* (25,9%)	6 (7,6%)	5 (23,8%)	-	p ₁₋₂ <0,01
Бронхоэктазии	в окружающей ПОЛ легочной ткани	10 (6,3%)	-	3 (14,3%)	1 (5,0%)	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
	в другой локализации	4 (2,5%)	-	8 (38,1%)	-	p ₁₋₃ >0,05
Интерстициальные изменения в окружающей ПОЛ легочной ткани	матовое стекло	42 (26,6%)	-	3 (14,3%)	6 (30,0%)	p _{1-3,1-4,3-4} >0,05
	подчеркнутая ретикулярность	-	12 (15,2%)	2 (9,5%)	4 (20,0%)	p _{2-3,2-4,3-4} >0,05
Примечание: *статистически значимая разница.						

Кальцинаты выявлялись неожиданно чаще внутри образований при НТМ – в 19,0% (4/21) наблюдений, что значимо превышало их выявление в группе ТБ – 4,4% (7/158) ($p=0,033$, $\chi^2_{\text{П-Йетса}}=4,566$ сила связи – слабая). В группе ТБ выявление в окружающей ПОЛ паренхиме легкого центрлобулярных / сублобулярных очагов (очагов отсева) отмечено в 70,3% (111/158) наблюдений, что чаще, чем в группе Нео – 2,5% (2/79) ($p>0,05$).

Следует отметить, что в случаях выявления на КТ ОГК «уплотнений» неопластического генеза, верифицированных как «аденокарцинома легкого со стелющимся характером роста» в окружающей легочной ткани отмечены периваскулярные и перилимфатические полигональные очаги в 8,9% (7/79) и в 8,9% (7/79) наблюдений соответственно. Частота выявления «уплотнений» и фокусных образований/узлов солидной плотности в группах значимо не различалось – ТБ – 75,9% наблюдений, Нео – 79,7%, НТМ и ВПЗТ – по 100,0%. Частичная солидная плотность ПОЛ в группе ТБ составила 24,1% (38/158) наблюдений без значимой разницы с группой Нео – 13,9% (11/79). Перифокальные изменения в виде «матового стекла» отмечены в группе ТБ – в 26,6%, в группе НТМ – в 14,3% и ВПЗТ – в 30,0% наблюдений соответственно без значимой разницы ($p>0,05$). Симптом «воздушной бронхографии» в группе Нео выявлялся в 43,0% (24/79) наблюдений, что значимо чаще, чем в группе ТБ – 3,8% (6/158) ($p<0,001$ $\chi^2_{\text{П-Йетса}}=31,299$, сила связи средняя) и группе ВПЗТ – 10,0% (2/20) наблюдений ($p>0,05$).

Для группы НТМ было характерно выявление бронхоэктазий, как вокруг основного процесса в 14,3% (3/21) наблюдений, так и локализующихся в других отделах легкого – 38,1% (8/21), что чаще по сравнению с группой ТБ – 6,3% (10/158) ($p>0,05$) и 2,5% (4/158) ($p>0,05$) соответственно.

Наличие деструкции (распада) внутри образований ожидаемо было выше в группе ТБ – 27,2% (40/158), что значимо чаще, чем в группе Нео – 7,6% (6/79) ($p=0,003$ $\chi^2_{\text{П-Йетса}}=9,472$ сила связи средняя), и без значимой разницы с группой НТМ – 23,8% (6/21).

Безусловно, большое значение имеет размер образования, особенно при дифференциальной диагностике злокачественного периферического образования от доброкачественного, что представлено в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Средний максимальный размер ПОЛ в разных группах по данным КТ ОГК (максимальный размер определялся с использованием функции «линейка» в режиме просмотра файлов DICOM)

Рентген синдром	Средний максимальный размер образования ($M \pm m$ мм) в сравниваемых группах/номер				
	ТБ 1	Нео 2	НТМ 3	ВПЗТ 4	p
«уплотнение»	30,85±0,1	45,96±0,08	36,1±0,02	39,14±0,04	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{2-3, 2-4, 3-4} > 0,05$ $p^{1-4} < 0,05$
«округлая тень/очаг»	23,94±0,16	29,38±0,08	18,33±0,06	25,6±0,01	$p_{1-2, 2-3} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,05$, $p_{2-4} > 0,05$
Суммарно	25,97±0,71	34,53±0,13	20,86±0,06	34,35±0,01	$p_{1-2, 2-3, 1-4} < 0,01$ $p_{2-4, 1-3} > 0,05$

По данным литературы [35, 50, 157, 190, 209, 212, 223] считается: чем меньше размер образования, тем меньше риск его злокачественности.

Как видно из данных таблицы 3.8, при сравнительном анализе среднего максимального размера образований, в группе Нео размер «уплотнения» (45,96±0,08 мм) превышал размеры таковых в группе ВПЗТ (39,14±0,04 мм) ($p < 0,05$) и в группах НТМ (36,1±0,02 мм ($p < 0,01$)) и ТБ (30,85±0,1мм ($p < 0,01$)). Между группами НТМ и ВПЗТ статистически значимых различий по размеру не выявлено ($p > 0,05$).

Размер образований по типу «округлой тени» / «солитарного легочного узла» / «очага» (фокуса) в группе Нео (29,38±0,08 мм) также значимо превышал размеры образований в группе НТМ – 18,33±0,06 мм и ТБ – 23,94±0,16мм ($p < 0,01$) и с незначимой разницей в группе ВПЗТ – 25,6±0,01 мм ($p > 0,05$).

Таким образом, в группе Нео отмечались значимо большие среднемаксимальные размеры «уплотнений» и «округлых теней», чем в группе ТБ,

НТМ и ВПЗТ, что позволяло сузить поиск в отношении онкологической настороженности.

По нашему мнению, даже если эта особенность выборки в виде бо'льшего размера образований могла способствовать повышению эффективности малоинвазивной диагностики, то эти пациенты имели худшие прогностические характеристики при выполнении трансбронхиальных биопсий легкого по показателю риск/польза (пожилой и старческий возраст, наличие коморбидной патологии, позднее обращение за медицинской помощью, ранее проводимая неэффективная терапия противотуберкулезными препаратами при отсутствии возбудителя ТБ в мокроте). В группе ПОЛ туберкулезного и микобактериального генеза размер образований был значительно меньше, что также учитывалось при дифференциальной диагностике, и, предопределяло необходимость микробиологического исследования и выбора комплекса биопсий с обязательным выполнением БАЛ или БС.

3.2 Особенности эндоскопической патологии трахеобронхиального дерева у пациентов с периферическими образованиями легких

Начало бронхоскопической диагностики основано на оценке состояния трахеобронхиального дерева при его осмотре согласно стандартной методике [51, 73, 124]. Для визуальной оценки анатомии бронхов, слизистой, секрета применялась бронхоскопия в белом свете (WBL) фибробронхоскопами BF P60, BF MP60 (Olympus Corp, Tokyo, Japan), видеобронхоскопами экспертного класса BF Q-190 (Olympus Corp, Tokyo, Japan), Pentax EB15 J10 (Pentax DEFINA Pentax, Japan), в случае наличия участков измененного сосудистого рисунка или зон, подозрительных на наличие инфильтрации слизистой применялся режим осмотра в «узком спектре» NBI или I-scan. Результаты визуальной оценки трахеобронхиального дерева в исследуемых группах, полученные при проведении бронхоскопии в белом свете представлены в таблице 3.9.

Значимых различий по частоте выявленных изменений трахеобронхиального дерева в виде неспецифического бронхита как диффузного, так и локального 1-ой или 2-ой степени интенсивности воспаления, деформирующего бронхита, наличия рубцовых стенозов и перибронхиальных компрессионных стенозирования бронхов 4-5-6 порядка в группах сравнения не было ($p > 0,05$).

Выявление атрофического бронхита в группе НТМ – 28,6% (6/21) и Нео – 15,2% (12/79) наблюдений значимо превышало частоту его выявления в группах ТБ – 5,7% ($p < 0,05$ по критерию Хи квадрат), что, частично, объясняется старшим возрастным составом пациентов этих групп и более частым выявлением в группе НТМ сопутствующих БА и ХОБЛ. Дистония (экспираторный стеноз) мембранозной части трахеи и главных бронхов разной степени в группе ВПЗТ отмечена значимо чаще – 30,0% (6/20) наблюдений по сравнению с группой Нео (5,0%) ($p < 0,05$), с группой ТБ разница не значима ($p > 0,05$).

В группе ТБ отсутствие патологии встречалось чаще, чем в группах Нео, НТМ и ВПЗТ – 41,8% (66/158) против 17,7% (14/79), 19,0% (5/21), 35,0% (7/20) наблюдений соответственно, что было ожидаемо, учитывая более молодой возрастной состав пациентов и редкое выявление коморбидной патологии со стороны дыхательной системы, меньшее число курильщиков. Различия были значимы для групп ТБ и Нео ($p < 0,001$ по критерию Хи квадрат).

В группах ТБ (12,5% наблюдений) и Нео (22,8% наблюдений) выявлялись стенозы бронхов 4-5-6 порядка, что было обусловлено перибронхиальным фиброзом или перибронхиальной компрессией прилежащим неопластическим процессом, степени стеноза были соответственно группам: 1-й степени – (5,1% и 10,1%), 2-й степени – (5,1% и 8,9%), 3-й степени (2,5% и 4,0%), частота встречаемости по группам не различалась. Безусловно, эти изменения бронхиального просвета помогали четко установить бронхи, дренирующие ПОЛ, и являлись проявлением перенесенного туберкулеза бронхов 4-5 порядка или косвенными признаками централизации периферического онкологического процесса.

Таблица 3.9 – Эндоскопические симптомы, выявленные у пациентов групп сравнения

Эндоскопический диагноз	ТБ	Нео	НТМ	ВПЗТ	p
	1	2	3	4	
	abc/%	abc/%	abc/%	abc/%	
Без патологии	66* (41,8%)	14 (17,7%)	5 (19,0%)	7 (35,0%)	$p_{1-4, 1-3, 2-3, 2-4, 3-4} > 0,05$ $p_{1-2} < 0,001 \chi^2 = 13,624$
Экспираторный стеноз мембранозной части трахеи и главных бронхов до 2-3 степени	3 (2,0%)	4 (5,0%)	-	6* (30,0%)	$p_{1-2, 1-4} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ ГТФ= 0,00416
Диффузный двусторонний неспецифический бронхит 1 степени интенсивности воспаления	33 (25,8%)	17 (21,5%)	8 (38,1%)	4 (20,0%)	$p_{1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4} > 0,05$
Диффузный двусторонний атрофический бронхит	9 (5,7%)	12 (15,2%)	6* (28,6%)	-	$p_{1-2} < 0,05 \chi^2 = 9,830$ $p_{1-3} = 0,030 \chi^2 = 4,671$ $p_{2-3} > 0,05$
Локальный неспецифический бронхит 1 степени интенсивности воспаления	12 (7,6%)	3 (4,0%)	-	2 (10,0%)	$p_{1-2, 1-4, 2-4} > 0,05$
Локальный неспецифический бронхит 2 степени интенсивности воспаления	15 (5,7%)	-	1 (4,7%)	-	$p_{1-3} > 0,05$
Диффузный двусторонний деформирующий бронхит	-	3 (4,0%)	1 (4,7%)	1 (5,0%)	$p_{2-3, 2-4, 3-4} > 0,05$
Диффузный двусторонний гипертрофический бронхит с явлениями бронхомаляции	-	7 (8,7)	-	-	н/о
Рубцовый или перибронхиальный стеноз 1 степени бронхов 4-5-6 порядка, ведущих к образованию	8 (5,1%)	8 (10,1%)	-	-	$p_{1-2} > 0,05$
Рубцовый или перибронхиальный стеноз 2 степени бронхов 4-5 порядка, ведущих к образованию	8 (5,1%)	7 (8,9%)	-	-	$p_{1-2} > 0,05$
Рубцовый или перибронхиальный стеноз 3 степени бронхов 4-5 порядка, ведущих к образованию	4 (2,5%)	3 (4,0%)	-	-	$p_{1-2} > 0,05$
Рубцовые изменения слизистой без нарушения просвета бронха	1 (0,6%)	-	-	-	н/о
Трахеальный бронх	-	1 (1,3%)	-	-	н/о

Согласно дизайну исследования, критериями исключения из исследования были: наличие у пациента при бронхоскопии центрального рака легкого, туберкулеза бронхов, инфильтративных изменений слизистой, исключающих необходимость выполнения навигационной бронхоскопии. Тем не менее, мы включали пациентов со стенотическими изменениями, руководствуясь следующими причинами:

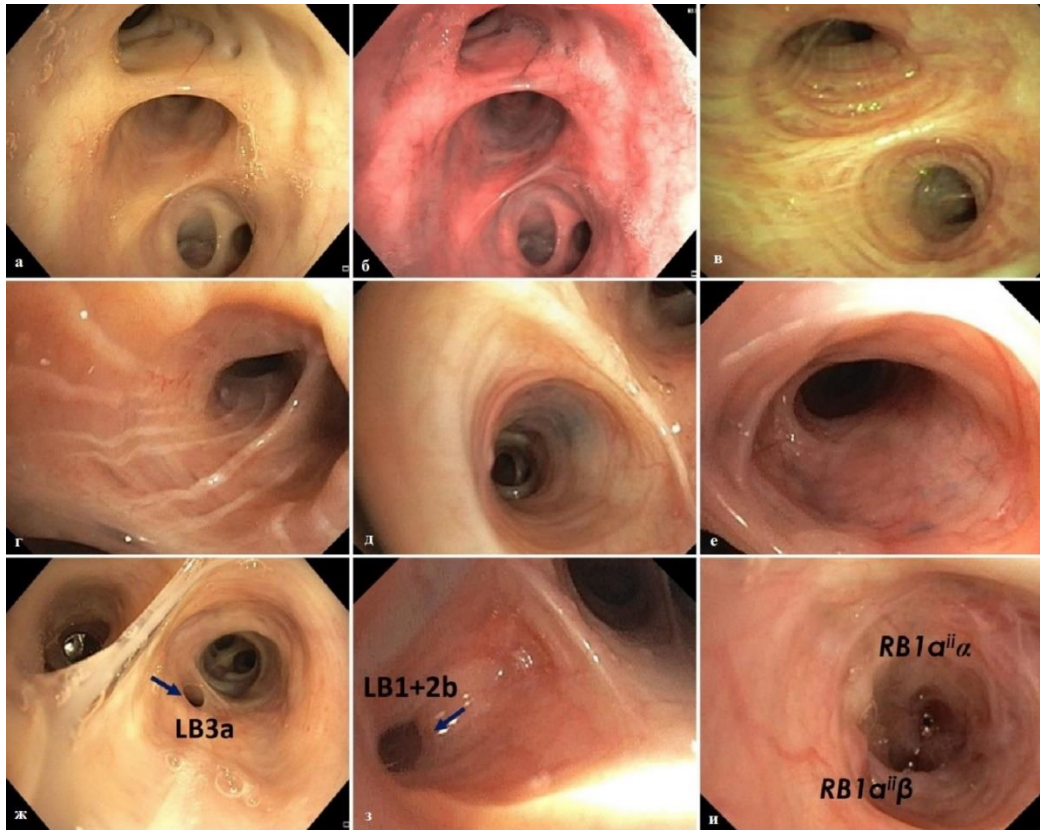
Во – первых, эндобронхиальная биопсия щипцами визуализируемой слизистой, как в случае выявления рубцового, так и компрессионного перибронхиального стеноза будет неинформативной для верификации ПОЛ, и, кроме визуальной констатации степени стеноза (т.к. экзофита или инфильтрации не отмечается), не обеспечит этиологическую диагностику процесса.

Во – вторых, преодоление зоны стеноза минизондом позволяет понять степень проходимости за зоной стеноза и оценить состояние патологического образования при рЭБУС (включение сосудов, паттерны «линейных дуг» и «гиперэхогенных точек» или анэхогенеза), а также степень ригидности тканей (смогут ли пройти биопсийные инструменты? и открыться бранши биопсийных щипцов?).

В – третьих, при незавершенном рубцовом стенозировании бронхов мелких генераций можно с помощью минизонда и биопсийных инструментов раздренировать стеноз и получить биообразец, содержащий этиологически значимый возбудитель, например, для верификации ТБ или НТМ.

Таким образом, по нашему мнению, включение части пациентов со стенозированием бронхов в «зоне интереса» не повлияло на эффективность биопсий, а просто облегчило выбор бронхов – «навигацию» для проведения биопсии.

На рисунке 3.6 представлен ряд эндофото, отражающих различные изменения бронхиального дерева, отмеченные при выполнении бронхоскопии у пациентов с периферическими образованиями легких различного генеза.



а) атрофический бронхит (бледная слизистая с обедненным сосудистым рисунком и подчеркнутыми устьями бронхиальных желез) WLI; б) атрофический бронхит при осмотре в режиме NBI (очагово обедненный сосудистый рисунок) встречаются бессосудистые участки слизистой; в)-г) гипертрофический бронхит с деформацией бронхов; д) участки локального антракоза (серо-голубой цвет) слизистой бронхов 5 порядка е) «точечные» участки антракоза слизистой в бронхе 5 порядка; ж) рубцовый стеноз устья LB3a до 3 степени (стрелка) з) рубцовый стеноз устья LB1+2b (стрелка) до 2 степени; и) воспалительный стеноз до 2 степени устьев бронхов 6 порядка – RB1 α ii α и RB1 α ii β .

Рисунок 3.6 – Варианты патологии трахеобронхиального дерева при бронхоскопии пациентов разных групп с ПОЛ

3.3 Оценка клеточного состава цитограммы БАЛ и эффективности других бронхобиопсий в группах сравнения

Для решения задачи 3 по оценке эффективности биопсий и методов лабораторной верификации диагноза оценивался БАЛ в качестве наиболее часто выполняемой диагностической опции при бронхоскопическом исследовании из-за его высокой информативности как для микробиологического, так и для цитологического исследования в установлении этиологического фактора легочной патологии, а также низкой частоты осложнений. БАЛ выполнялся в группе ТБ в 70,8% (125/158) наблюдений, в группе Нео – 74,7% (59/79), в группе НТМ – 90,5% (19/21), в группе ВПЗТ – 95,0% (19/20) наблюдений. Разница частоты его проведения между группами Нео, НТМ и ВПЗТ не была значима ($p > 0,05$). Мы не проводим сравнения с группой ТБ, так как пациентам, которым не выполнялся БАЛ, был выполнен бронхиальный смыв для микробиологического исследования, и, в дальнейшем анализе, при верификации ТБ мы рассматриваем суммарную совокупность результатов этих респираторных биообразцов (БАЛ и БС).

Помимо выявления возбудителя ТБ/НТМ (МБТ и НТМБ) в жидкости БАЛ (жБАЛ) представлял интерес характер эндопульмональной цитограммы при локализованных образованиях легких различного генеза. В зависимости от преобладания той или иной фракции клеток структура лаважа (тип) описывалась качественно: макрофагальный-лимфоцитарный-нейтрофильный-лимфоцитарно-смешанный. Качественные свойства эндопульмональной цитограммы жБАЛ представлены на рисунке 3.7.

Нейтрофильный тип жБАЛ выявлялся значительно чаще в группе НТМ – 63,1% (12/19) наблюдений, чем в группе ТБ – 39,2% (49/125) наблюдений ($p = 0,049$ $\chi^2 = 3,877$ сила связи слабая), и в группе Нео – 23,7% (14/59) ($p = 0,009$ $\chi^2 = 6,935$ сила связи средняя).

Лимфоцитарный и смешанный тип жБАЛ отмечен в группе ВПЗТ с одинаковой частотой – в 42,1% (8/19) в 42,1% (8/19) наблюдений, что превышало частоту лимфоцитарного характера цитограммы БАЛ в группе Нео – 22,0% (13/59)

и в группе ТБ – 25,6% (34/125) ($p>0,05$) наблюдений соответственно без значимых различий.

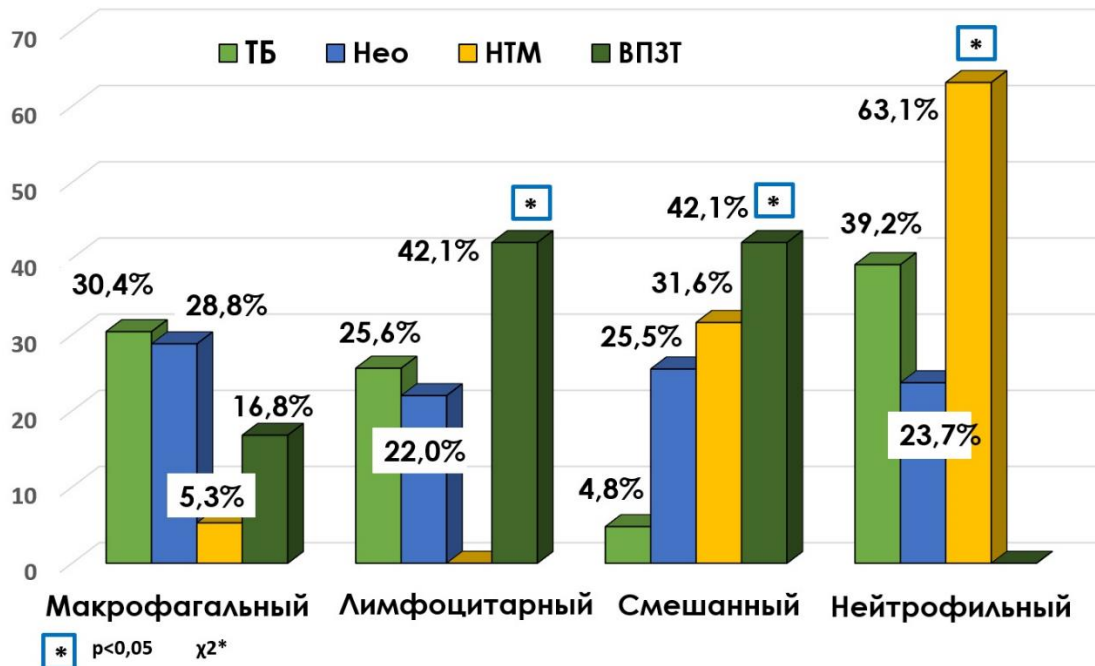


Рисунок 3.7 – Тип эндопульмональной цитогаммы жБАЛ у пациентов в группах сравнения

При смешанном типе цитогаммы БАЛ получена значимая разница между группами ВПЗТ – 42,1%, НТМ – 31,6% (6/19) и ТБ – 4,8% ($p<0,05$ по критерию ТТФ).

Макрофагальный тип цитогаммы жБАЛ отмечен в группе ТБ – в 30,4% (38/125), группе Neo – в 28,8% (17/59), в группе ВПЗТ – 16,8% и НТМ – в 5,3% (1/19) наблюдений соответственно без значимой разницы.

Информация сравнительного анализа эффективности тех или иных биопсий в зависимости от этиологии заболевания легкого представлена на рисунке 3.8.

Данные, представленные на рисунке 3.8, демонстрируют, что в группах ТБ и НТМ при отсутствии возбудителя в мокроте вероятность получения в материале БАЛ/БС диагностически значимого результата (выявление МБТ и НТМБ) достигает 64,7% (101/156) (95%ДИ 58,13-72,76%) и 61,9% (95% ДИ 40,88-79,25%) соответственно, что превышало результат при ВПЗТ (выявление возбудителей пневмонии в значимом титре) – 21,1% (4/19). Мы связываем этот факт с ранее

проводившейся терапией АБШС в течении одного-двух, а иногда и трех курсов во всех группах.

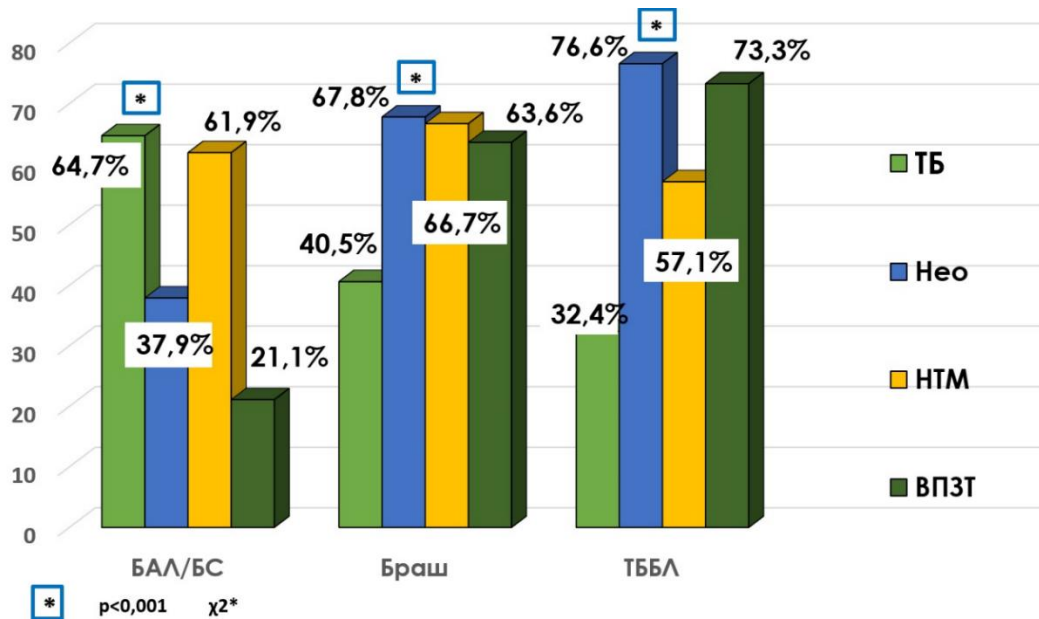


Рисунок 3.8 – Эффективность различных бронхоскопических биопсийных методик в получении диагностически значимого материала в группах сравнения

Среди пациентов, которым выполнялся БАЛ/БС эффективность получения диагностически значимого материала по выявлению МБТ в жБАЛ – 64,7% (101/156) (95%ДИ 56,97-71,80%) была статистически значимо выше по сравнению с выявлением комплексов злокачественных клеток в группе Нео – 37,9% (22/58) (95%ДИ 26,56-50,80%) наблюдений ($p < 0,001$, $\chi^2 = 12,436$ сила связи средняя)). Разница между группами Нео и НТМ была незначима ($p > 0,05$).

Эффективность цитологического исследования в материале брaш-биопсии в группе Нео составила 67,80% (40/59) (95%ДИ 55,11-78,31%) что значимо выше, чем в группе ТБ – 40,5% (49/121) ($p < 0,001$, $\chi^2 = 11,826$ сила связи средняя), однако, по сравнению с группой НТМ (гранулематозное воспаление, КУМ+) – 66,7% (8/12) и ВПЗТ (неспецифическое воспаление) – 63,6% (7/11) значимой разницы не было ($p > 0,05$).

При анализе гистологического исследования биоптатов ТБЛ отмечено, что его эффективность в группе Нео (злокачественное перерождение легочной ткани)

значимо превышала выявление гранулематозного воспаления в группе ТБ – 71,9% (46/64) против 32,4% (11/34) наблюдений ($p < 0,001$ $\chi^2 = 14,253$ сила связи средняя). Не было выявлено значимой разницы при гистологическом исследовании ТББЛ в группе Нео с группами НТМ – 71,9% против 57,1% (4/7) (гранулематозное воспаление) и ВПЗТ – 73,3% (11/15) (неспецифическое воспаление с явлениями организации) ($p > 0,05$).

Эффективность морфологической верификации в группе ВПЗТ превышала результаты группы ТБ – 73,3% против 32,4% ($p < 0,05$, ТТФ= 0,01241 сила связи средняя). Значимой разницы между эффективностью гистологического исследования между группой ТБ и НТМ и группой НТМ и ВПЗТ не выявлено.

Следует отметить, что высокий результат эффективности ТББЛ по данным гистологического исследования в диагностике ВПЗТ не стоит воспринимать как абсолютный или «истинно положительный», так как он складывался из нескольких факторов: наличие у 11/15 пациентов заключения о неспецифическом воспалении легких с явлениями организации (измененная легочная ткань), отсутствие в пределах биоптата гранулематозного воспаления или неопластического процесса, сопоставление этих данных с выраженной положительной клинико-лабораторной и рентгенологической динамикой после 3-его и более курса терапии антибактериальными препаратами широкого спектра (диагноз выставлялся ретроспективно). В случае верификации ТБ, НТМ или Нео подобное заключение считалось бы неинформативным («истинно-отрицательным»).

3.4 Оценка безопасности эндоскопических вмешательств при различных видах навигационных биопсий среди пациентов сравниваемых групп

С целью решения задачи 4 оценивалась безопасность выполнения бронхобиопсий в исследуемых группах. Диагностическая бронхоскопия с комплексом биопсий у пациентов ПОЛ туберкулезного генеза в условиях местной анестезии выполнена 95,6% (151/158) пациентам, в условиях внутривенной анестезии – 4,4% (7/158) пациентам. Клинически значимых осложнений, связанных

с проведением самой бронхоскопии, анестезиологического пособия, навигации рЭБУС, биопсийными вмешательствами при бронхоскопии, не возникло ни у одного из участников исследования данной группы.

У одной пациентки (0,6%) (подгруппа бронхобиопсии + КТ) отмечался выраженный болевой синдром после проведения ТББЛ и подозревался травматический ятрогенный пневмоторакс, который не подтвердился при рентгеноскопии ОГК.

Среди пациентов с ТБ в подгруппе бронхобиопсий с рЭБУС навигацией у 7,2% (6/83) и в подгруппе классических бронхобиопсий у 4,0% (3/75) пациентов отмечались незначительные постбиопсийные кровотечения, самостоятельно прекратившиеся в течение 1 минуты и не потребовавшие действий для их остановки (степень 1 по шкале Nashville), разница не значима ($p > 0,05$). Суммарно в группе пациентов с ТБ, которым выполнялись биопсии частота возникновения кровотечений составила 5,7% (9/158). При проведении рЭБУС у пациентов с ТБ каких-либо нежелательных явлений не было отмечено ни в одном случае.

Выполнение БАЛ у 87,1% (242/278) пациентов всей исследуемой когорты не в одном случае не вызвало нежелательных явлений (десатурации, резорбтивной лихорадки, бронхоспастических реакций).

Диагностическая бронхоскопия с комплексом биопсий с целью верификации диагноза ПОЛ нетуберкулезного генеза (Нео+НТМ+ВПЗТ) в условиях местной анестезии выполнена 83,4% (100/120) пациентов, в условиях внутривенной анестезии с миорелаксацией – 16,6% (20/120) пациентам. Клинически значимых осложнений, связанных с проведением самой бронхоскопии, анестезиологического пособия, не возникло ни у одного пациента.

Среди пациентов с ПОЛ нетуберкулезной этиологии отмечен один случай пневмоторакса – 0,8% (1/120), потребовавший дренирования плевральной полости, у пациентки группы Нео 69 лет, которой выполнялась ТББЛ с навигацией рЭБУС (зона локализации ПОЛ – апикальные участки S1+2 левого легкого). После купирования пневмоторакса и расправления легкого пациентке была проведена диагностическая VATC-резекция легкого для верификации диагноза ПОЛ, т.к.

материал бронхоскопии оказался неинформативным. Частота пневмоторакса среди всех пациентов, которым были выполнены ТББЛ составила 0,8% (1/120).

В 10,0% (12/120) наблюдений, в группе с ПОЛ нетуберкулезной этиологии (Нео+НТМ+ВПЗТ) отмечались постбиопсийные кровотечения: самостоятельно прекращающиеся в течение 1 минуты с образованием сгустка (степень 1 по шкале Nashville) – 5,8% (7/120) [97]; кровотечения 2-й степени по шкале Nashville [97], потребовавшие эндоскопического гемостаза отмечены в 4,2% (5/120) наблюдений. Также отмечено два случая (1,6%) десатурации у пациенток группы Нео, что потребовало прекращения исследования, при этом тканевые биопсии были ограничены либо браш-биопсией, либо однократным выполнением ТББЛ с получением биоптата легкого. У одной пациентки 70 лет с умеренными нарушениями вентиляционной способности легких в виде обструкции мелких бронхов десатурация развилась при выполнении бронхоскопии в условиях интубации тубусом ригидного бронхоскопа и высокочастотной вентиляции при тотальной внутривенной анестезии в подгруппе классической бронхобиопсии. У другой пациентки 57 лет десатурация развилась при выполнении бронхоскопии под местной анестезией на 8-й минуте исследования. Впоследствии было выяснено, что пациентка утаила наличие в анамнезе транзиторной ишемической атаки по типу «острого нарушения мозгового кровообращения» (за год до обращения в ФГБНУ «ЦНИИТ»), в результате чего был выбран неадекватный метод анестезии при бронхоскопии и около 3х минут потрачено только на выполнение навигации (ПОЛ локализовалось в базальных сегментах левого легкого). Это осложнение заставило более серьезно относиться к сбору анамнестических данных.

Не было выявлено статистически значимой разницы между частотой постбиопсийных кровотечений в группе ТБ по сравнению с группой Нео – 5,7% vs 10,0% ($p>0,05$).

Среди всех пациентов исследуемой когорты общая частота кровотечений после биопсии/рЭБУС, не превышающая 1-ю степень по шкале Nashville [97], составила 5,6% (16/278) наблюдений, частота кровотечений 2-й степени по шкале Nashville составила – 1,8% (5/278), а ятрогенного пневмоторакса – 0,4% (1/278), что

соответствует данным метаанализов, посвященных безопасности навигационных бронхоскопий в диагностике ПОЛ различного генеза [60, 129, 207, 230].

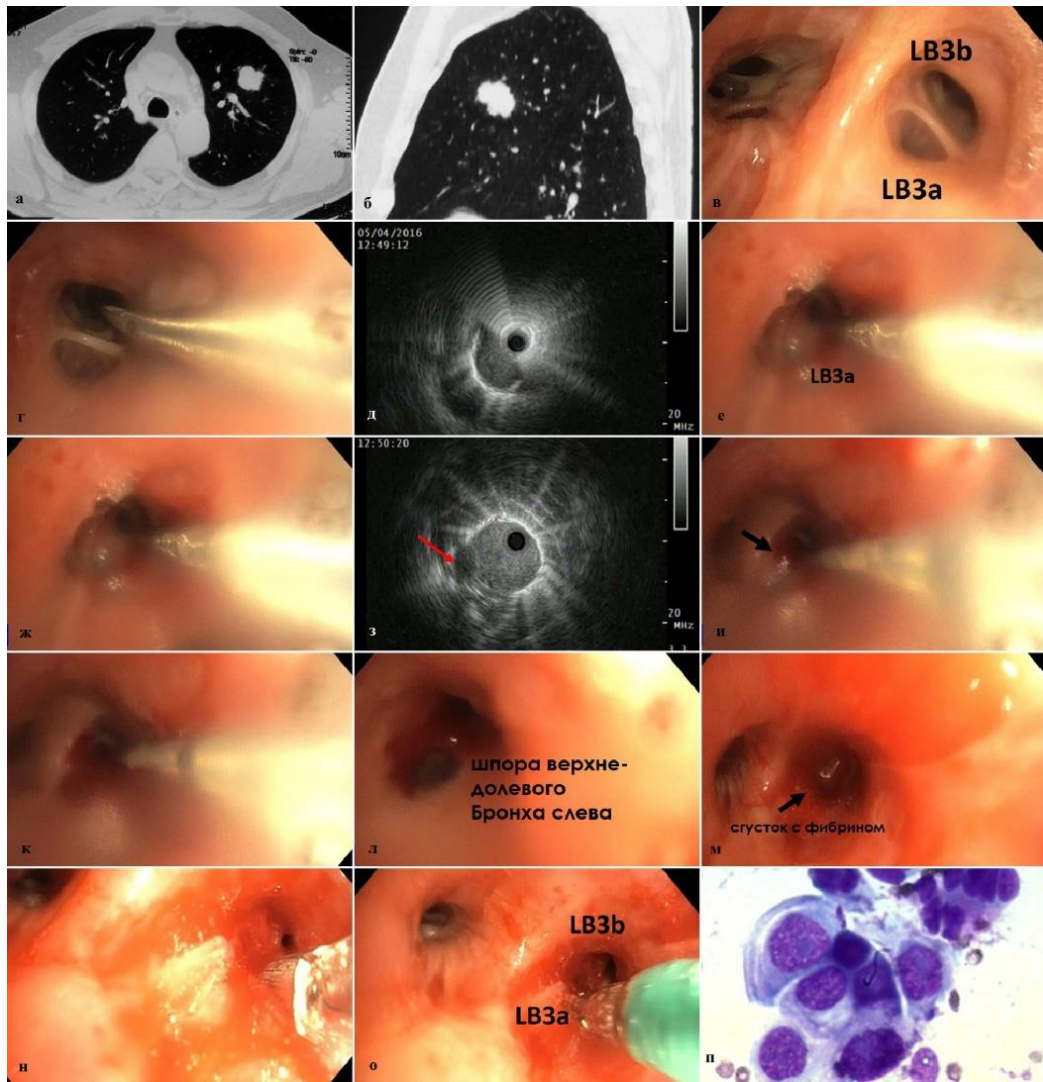
3.5 Безопасность при рЭБУС навигации минизондом

Во время выполнения сканирования при рЭБУС у 1,8% (3/171) пациентов в группе с неопластическим генезом ПОЛ (два случая сосудистых опухолей и один случай аденокарциномы) после визуализации образования возникло кровотечение 2-й степени по Nashville [97]. На рЭБУС изображениях зафиксировано «центральное» положение зонда в образовании с прилежащим сосудом.

Таким образом, в случае, когда сосуд интимно прилегает к образованию (в основном, неопластического генеза) или образование имеет признаки инвазии в сосудистую стенку (неровный контур сосуда), после навигации радиальным минизондом может возникнуть кровотечение, которое эндоскопически имеет вид «дорожки» свежей крови из бронха, по которому проводился минизонд.

При возникновении кровотечения в процессе сканирования или после выведения зонда из дренирующего бронха следует удалить УЗонд из инструментального канала, вклинить дистальную часть бронхоскопа в бронх 3-4-5 порядка (wedging техника), через который поступает кровь и некоторое время ждать формирования сгустка фибрина в дренирующем бронхе. Далее можно проводить выполнение биопсий на фоне эндоскопического гемостаза (орошение холодным физиологическим раствором, раствором вазоконстриктора (группа С01СА24 (код АТХ) альфа- и бета-адреномиметик 0,001% р-р эпинефрина (адреналина)) или гемостатическими препаратами группы В02ВХ01(код АТХ) р-р этамзилата). Также возможно проведения системного гемостаза (внутривенное введение транексамовой кислоты (группы В02АА02) (код АТХ) – гемостатическое средство – ингибитор фибринолиза).

На рисунке 3.9 представлен случай кровотечения 2-й степени по шкале Nashville после рЭБУС сканирования и этапы его преодоления.



а-б) в верхней доле левого легкого определяется гомогенной структуры узловое образование с волнообразным наружным контуром; в,г,е,ж) эндоскопическая картина ветвей LB3 и рЭБУС через LB3b и LB3a; д) неэффективная рЭБУС через LB3b з) рЭБУС через LB3a: визуализируется ПОЛ, включающее сосуд (красная стрелка); и-к-л-м) «дорожка» крови (черная стрелка), достигшая левой междолевой шпоры и останавливающаяся в течение >3 мин. (кровотечение 2-й степени по Nashville); и-о) браш и ТББЛ через бронх, дренирующий ПОЛ после формирования сгустка; п) комплекс злокачественных клеток железистого характера (цитология), увеличение x100 окр. по Романовскому–Гимзе

Рисунок 3.9 – Кровотечение из бронха (2-я степень по Nashville) после радиального сканирования из образования с сосудом, этапы бронхоскопии, эндосонографии, этапы гемостаза и биопсий

В случае, когда при рЭБУС-сканировании визуализируется сосуд на границе с ПОЛ, и после сканирования не возникло кровотечения, перед выполнении комплекса биопсий, включающего браш и ТББЛ, можно с профилактической целью провести эндоскопический (введение раствора вазоконстрикторов или

этамзилата) или системный гемостаз (транексамовая кислота внутривенно). Второй вариант – попробовать провести сканирование через другую бронхиальную ветвь и добиться более безопасного положения минизонда и дальнейшего проведения биопсийных инструментов.

3.6 Клиническое наблюдение к главе 3. Безопасность проведения БАЛ и браш-биопсии при верификации ТБ, проявившегося рентгенологически ПОЛ с кавитацией у иммунокомпрометированной пациентки

Пациентка Д. 1988 г.р. (28 лет) И/б № 13/16

Из анамнеза известно, что в декабре 2015 г. повысилась температура тела, появился малопродуктивный кашель. На рентгенограмме ОГК и после на КТ ОГК выявили легочное уплотнение в верхней доле правого легкого с распадом и очагами отсевов. Был установлен диагноз внебольничная пневмония. В течение 10 дней принимала моксифлоксацин 400мг/день с незначительным эффектом (уменьшился кашель). Был заподозрен туберкулез. При обследовании в ПТД по месту жительства кожная проба с АТР через 72 часа положительная (папула 19 мм). Ранее туберкулезом не болела, контакт с больным ТБ отрицает. В 2009 году пациентке был установлен диагноз микроскопического полиангиита, ассоциированного с ANCA со специфичностью к МПО (миелопероксидазе). С 2009 года первоначально принимала системные ГКС в сочетании с цитостатиками. К 2016 году в качестве базисной терапии васкулита получала только метилпреднизолон в дозе 4 мг/день, наблюдалась у ревматолога. На фоне системной кортикостероидной терапии была достигнута ремиссия ANCA – ассоциированного васкулита.

Пациентка поступила на стационарное лечение в 4-е терапевтическое отделение Отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ» в удовлетворительном состоянии. Отмечались жалобы на чувство дискомфорта в грудной клетке, утомляемость. При физикальном осмотре кожа и слизистые оболочки чистые, обычной влажности и окраски. Отеков нет. ИМТ снижен (16,2 кг/м²).

Периферические лимф. узлы не изменены. При аускультации в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД – 16 в мин. Тоны сердца звучные, ритмичные. ЧСС – 92 в мин. АД 125/85 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

По данным КТ ОГК от 14.12.2015 г. справа в верхней доле в проекции S1 и S2 неоднородное уплотнение легочной ткани инфильтративного характера с наличием полости распада в S2. Полость распада с неравномерно-широкими стенками с выраженными симптомами дренажного перибронхита. В прилежащих отделах легочной ткани и S2 инфильтрация соединительно-тканых структур с наличием разнокалиберных очагов. Верхняя доля уменьшена в объеме. Инфильтрированная междолевая плевра и корень легкого смещены кверху. На остальном протяжении правого легкого и в левом – очаговых и инфильтративных изменений не определяется. Синусы свободны. Сердце и аорта не изменены (рисунок 3.10 а, б). При контрольном рентгенологическом обследовании ОГК от 13.01.16г. было отмечено частичное рассасывание очаговых и инфильтративных изменений в верхней доле правого легкого и незначительное уменьшение размеров полости распада и перикавитарной и перибронхиальной инфильтрации.

При проведении ИФА в крови выявлены IgG антитела к МБТ, значительно превышающие верхние границы нормы – 1112 мкг/мл. В клиническом анализе крови, клиническом анализе мочи и биохимическом анализе крови отклонений от нормы не выявлено. При исследовании функции внешнего дыхания (форсированная спирометрия) от 13.01.2016 вентиляционная способность легких в норме (ЖЕЛ – 101,3%, ОФВ1 – 112%, ОФВ1/ФЖЕЛ – 115,4%,) газы крови - PaO₂ - 83 мм (в пределах нормы), Pa CO₂ – 40 мм (в пределах нормы).

При цитологическом исследовании мокроты 11.01.16 в препаратах – КУМ не найдены. Трехкратный анализ мокроты на МБТ методом люминесцентной микроскопии был отрицательным, МГМ: ДНК МБТ не выявлены, методом посева ВАСТЕС MGIT960 – рост МБТ не выявлен (ретроспективные данные). Учитывая положительные кожные пробы, изменения на КТ ОГК и отрицательные результаты

эксфолиативного материала (мокроты) на МБТ вторым этапом диагностики туберкулеза явилось проведение бронхоскопии с биопсиями с навигацией рЭБУС. Длительность наблюдения от появления жалоб до бронхоскопии – 7 недель.

18.01.2016. пациентке выполнена видеобронхоскопия бронхоскопом Olympus BF Q190 (Система Evis Exera III Olympus Corp., Japan) в условиях местной анестезии (лидокаин – спрей 10% раствор – 9 доз (носороглотка), лидокаин 2% раствор – орошение на слизистую гортани, трахеи, главных и долевых бронхов справа и слева – всего 11 мл). Видеобронхоскоп проведен через левый носовой ход. Гортань без особенностей. Трахея свободная. Карина бифуркации трахеи острая, подвижная. Устья бронхов 1-5 порядка справа и слева открыты, не деформированы (рисунок 3.10 в, г). Шпоры бронхов острые, подвижные. Слизистая всех доступных осмотру бронхов бледно-розовая, с нежным сосудистым рисунком (рисунок 3.10 в, д). Слизистая В2а справа – локально гиперемирована, шероховатая (рисунок 3.10 и, л).

рЭБУС: при сканировании радиальным минизондом частотой 20 МГц через RB2b (рисунок 3.10 д) образование не визуализируется (рисунок 3.10 е). При рЭБУС через RB2a_i и RB2a_{ii} справа (рисунок 3.10 ж) на расстоянии 2 см от устья бронха в позиции «внутри очага» определяется образование овальной формы с четким неровным гиперэхогенным контуром, гетероэхогенной структуры (с зонами гипозоногенеза и гиперэхогенными точками) уходящее в глубину на 1,5 см, размером по длинной оси 20 мм (рисунок 3.10 з). Через субсубсегментарные ветви RB2а выполнены БАЛ (возврат жидкости 60%) (рисунок 3.10 к) и браш-биопсия (рисунок 3.10 л). Полученные жБАЛ и мазки-отпечатки браш были направлены на цитологическое (с микроскопией с окрашиванием по Циль-Нильсену), микробиологическое и молекулярно-генетическое исследования. Этапы диагностического бронхоскопического исследования с навигацией представлены на рисунке 3.10. Длительность процедуры от момента интубации составила 7 минут, длительность навигации – 16 секунд.

Заключение: Локальный неспецифический бронхит 1 степени интенсивности воспаления В2а_i справа. Эхопризнаки образования с гипозоногенностью в S2 справа.

Каких-либо нежелательных явлений в виде резорбтивной лихорадки, жалоб на нарушение дыхания, усиления кашля в день выполнения бронхоскопии и в последующие дни не отмечено.

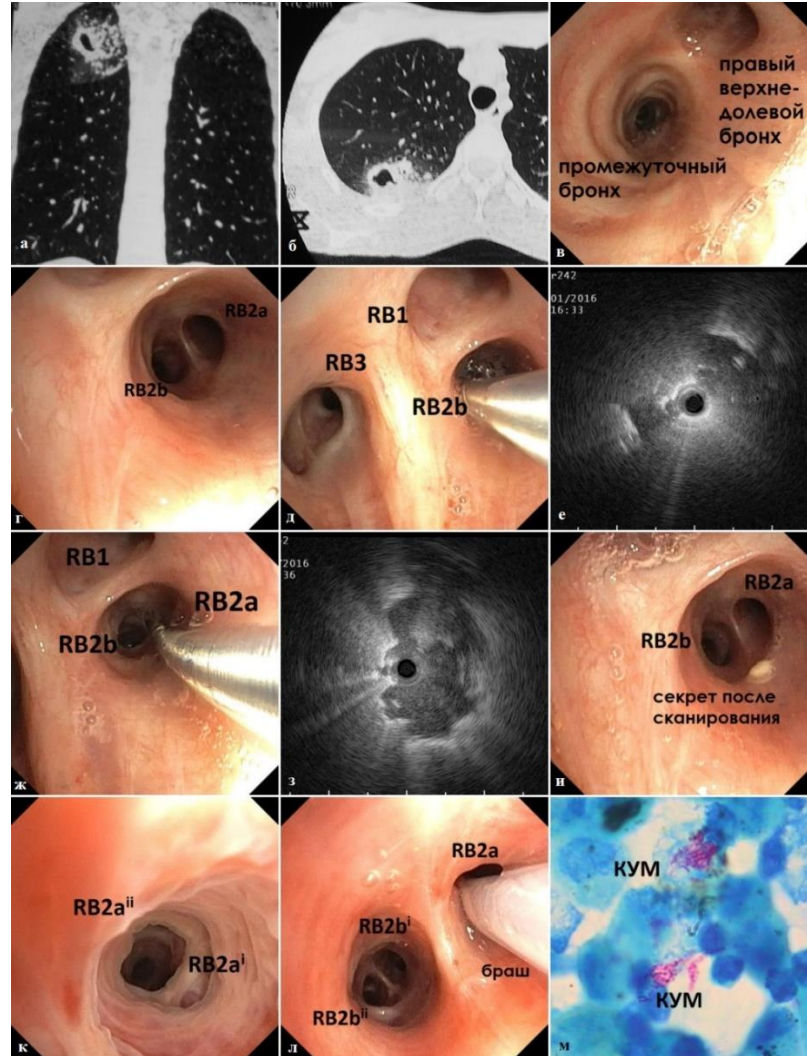


Рисунок 3.10 – Этапы бронхоскопии с навигацией рЭБУС пациентки Д.

Цитологическое исследование БАЛ: показало смешанный лимфоцитарно-нейтрофильный характер эндоцитогаммы (лимфоциты – 32%, нейтрофилы – 41%). **Выявлены КУМ** при окраске по Цилю-Нильсену (см. рис. 3.10 м – цитограмма БАЛ КУМ – красного цвета среди альвеолярных макрофагов голубой окраски *ув.х80*). При молекулярно-генетическом исследовании от 19.01.16 обнаружена **ДНК МБТ** в жБАЛ. При исследовании лекарственной чувствительности в тест-системе «СИНТОЛ» (геномные мутации) МБТ 25.01.16

имеется чувствительность к изониазиду (H), рифампицину (R), фторхинолонам (Fq).

Методом посева на жидкую питательную среду в системе ВАСТЕС MGIT 960 (17.02.16г) в жБАЛ выявлен **рост *M. tuberculosis***. При исследовании ЛЧ культуры МБТ в системе ВАСТЕС MGIT960 25.02.16г. получена чувствительность к H, R, этамбутолу, пипразинамиду, этионамиду, амикацину, капреомицину, левофлоксацину.

Цитологическое исследование материала браш-биопсии. 18.01.16г. в препаратах отмечаются пласты клеток бронхиального эпителия с наличием небольших дистрофических изменений, незначительной нейтрофильной инфильтрацией, встречаются единичные участки фиброза и некроза. КУМ не обнаружены.

Был установлен клинический диагноз: Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада и обсеменения. МБТ «+». Сопутствующий: Микроскопический полиангиит, ассоциированный с ANCA со специфичностью к МПО с поражением верхних дыхательных путей, почек, периферической нервной системы, суставов, ремиссия.

Диагноз туберкулеза установлен на основании данных КТ ОГК, обнаружения КУМ и ДНК МБТ в жБАЛ, роста МБТ при посеве, положительного кожного теста с АТР, резко повышенного уровня антител к МБТ и подтвержден значительным положительным эффектом противотуберкулезной терапии.

Пациентке было назначено лечение препаратами первого ряда с сохранением низкодозной терапии системными ГКС сопутствующего заболевания. По данным КТ ОГК 5.04.16г. (через 2 мес. терапии) отмечалось значительное рассасывание инфильтрации в верхней доле правого легкого. В участках перисциссурального уплотнения легочной ткани значительно уменьшилась полость распада. В прилежащей легочной ткани очаги уменьшились в размерах, уплотнились, отграничились, отмечено рассасывание инфильтрации по ходу дренажной системы, с сохранением утолщенных стенок бронхов. Через 6 мес. химиотерапии на КТ ОГК 21.06.2016г. отмечалась дальнейшая выраженная положительная

динамика, обусловленная значительным рассасыванием очагов перифокальной и интерстициальной инфильтрации.

Комментарий: Таким образом, выполнение бронхоскопии с навигацией рЭБУС с забором образцов из «патологического очага с распадом в легком» позволило выявить МБТ при микроскопии в жидкости БАЛ у пациентки, получающей терапию глюкокортикостероидными препаратами по поводу системного заболевания – ANCA – ассоциированного микрополиангиита, через 72 часа подтвердить выявление ДНК МБТ по данным МГМ с определением ТЛЧ к основным противотуберкулезным препаратам – H, R, Fq, развернуть химиотерапию по 1 режиму, обоснованность которой в дальнейшем была подтверждена результатами посева и данных ЛЧ в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT960. Кроме того, была выполнена задача дифференциальной диагностики между ТБ и микрополиангиитом, ассоциированным с ANCA, для которого характерно поражение легких в виде геморрагического альвеолита (что может быть манифестировано «матовым стеклом»). Несмотря на описание по данным КТ ОГК дренажного перибронхита эндоскопическая картина не выявила дренирования секрета из патологического очага, проведение навигации помогло точно позиционировать бронх для выполнения комплекса биопсий, раздренировать его (рисунок 3.10.и) и получить диагностический материал без возникновения каких-либо нежелательных последствий, несмотря на коморбидный фон. Своевременное получение информации о ЛЧ возбудителя ТБ в материале бронхобиопсий при рЭБУС – навигации позволило сразу назначить адекватное лечение и быстро получить положительный эффект даже при сохранении низкодозной кортикостероидной терапии коморбидного состояния без его декомпенсации.

3.7 Выводы по главе 3

Для решения задачи 2 проведен анализ компьютерно-томографического исследования ОГК в группах сравнения. Установлено, что имеются статистически значимые различия по следующим показателям: среднемаксимальный размер и

контур ПОЛ (фокуса/узла/уплотнения), наличие внутри ПОЛ деструкции, симптома «воздушной бронхограммы».

Отмечено, что в группе ТБ образования, в виде «уплотнения» имеют средний размер $30,85 \pm 0,1$ мм и встречаются в 51,9% наблюдений ($p < 0,001$); ПОЛ в виде R-синдрома «округлая тень» или «очаг» отмечены в 48,1% (76/158), имеют средний размер $23,94 \pm 0,16$ мм ($p < 0,01$). В 25,9% наблюдений ПОЛ включает деструкцию ($p < 0,01$), в 46,2% (73/158) наблюдений ровный/гладкий контур, в 24,7% наблюдений – нечеткий (размытый) контур. В легочной ткани вокруг ПОЛ в 70,3% наблюдений выявлены внутрилобулярные / сублобулярные очаги средней плотности.

Отмечено, что в группе Нео образования, в виде R-синдрома «округлая тень» наблюдались значимо чаще в 67,1% наблюдений, средний размер составил $29,38 \pm 0,08$ мм, контур «лучистый венец» отмечен в 65,8% наблюдений. Для ПОЛ группы Нео характерны однородная плотность (79,7% наблюдений) и синдром «воздушной бронхографии» в 43,0% (24/79). ПОЛ в виде R-синдрома «уплотнение» имеют среднемаксимальный размер $45,96 \pm 0,08$ мм и могут быть окружены периваскулярными и перилимфатическими полигональными очагами в 8,9% наблюдений.

Отмечено, что в группе НТМ ПОЛ, в виде R-синдрома «округлая тень» имеют наименьший по группам среднемаксимальный размер – $18,33 \pm 0,06$ мм, отмечаются в 76,2% (16/21) наблюдений; в 71,4% имеют ровный контур, в 19,0% – включения кальцинатов. В окружающей легочной ткани отмечено наличие бронхоэктазов в 38,1% случаев.

Отмечено, в группе ВПЗТ представлены «уплотнениями» в 75,0% наблюдений, средний размер которых – $39,14 \pm 0,04$ мм ($p < 0,05$), в 50,0% контур нечеткий (размытый) или полигональный среднеинтенсивной плотности без очагов отсева.

Перечисленные данные можно использовать при дифференциальной диагностике между ПОЛ. Установлено, что нет статистически значимых различий между группами по следующим показателям: сторона поражения,

распространенность процесса, локализация по долям, критерий одиночности и единичности. Соответственно доказана их неэффективность для использования при дифференциальной диагностике ПОЛ.

У пациентов с ПОЛ при бронхоскопическом осмотре не было найдено значимых различий в группах сравнения в частоте неспецифического бронхита как диффузного, так и локального 1 и 2 степени интенсивности воспаления, деформирующего бронхита, наличия рубцовых стенозов и периброхиальных компрессионных стенозов бронхов 4-5-6 порядка. В группе НТМ и Нео атрофический бронхит встречался значимо чаще, чем в группе ТБ. Отсутствие патологии бронхов в группе ТБ значимо превышало таковую в группе Нео, НТМ и ВПЗТ, выявленные изменения могут с разницей в возрасте и частоте сопутствующих заболеваний.

Для решения задачи 3 и 4 были оценены эффективность биопсий и их безопасность при бронхоскопии. При оценке цитограммы БАЛ отмечено, что при ТБ и НТМ частота нейтрофильного ее типа отмечена в 39,2% и 63,2% наблюдений, что чаще чем в группе Нео ($p < 0,01$). Лимфоцитарный и смешанный тип жБАЛ отмечен чаще в группе ВПЗТ – 42,1%, что чаще, чем в группе ТБ – 25,6% (34/125) ($p > 0,05$) и 4,8% ($p < 0,05$) наблюдений соответственно. Для разных групп в общей когорте оценена эффективность бронхобиопсий в выявлении этиологического фактора ПОЛ, установлены предпочтительные методы лабораторной верификации. Установлено, что в материале жБАЛ и/или БС возбудитель ТБ или НТМ выявляется в 64,7% и 61,9% соответственно. Цитологическое исследование материала браш-биопсий подтверждает туберкулезный генез ПОЛ в 40,5% (95% ДИ 32,17-49,40%) наблюдений, а морфологическое исследование материала ТББЛ – в 32,4% (95% ДИ 19,13-49,16%) наблюдений ($p > 0,05$). Все это обеспечивает суммарную детекцию МБТ и НТМБ – 65,8% (104/158) (95% ДИ 58,13-72,76%) и 61,9% (13/21) (95% ДИ 40,88-79,25%) ($p > 0,05$). В верификации ПОЛ неопластического генеза наиболее эффективными являются морфологическое исследование – 71,9% (95% ДИ 59,30-81,10%) и цитологическое исследование материала браш-биопсий и/или ТББЛ – 67,9% (95% ДИ 58,77-78,66), обеспечивая суммарную эффективность 77,2% (61/79). Эффективность в верификации

неопластического генеза ПОЛ составила: для БАЛ – 37,9% (95%ДИ 26,56-50,80%), браш – 67,8% (95%ДИ 55,11-78,31%), ТББЛ – 76,6% (95%ДИ 64,87-85,25%).

Диагностическая бронхоскопия с комплексом биопсий у пациентов с ПОЛ во всех группах в условиях местной анестезии выполнена 90,2% (251/278) пациентов, в условиях тотальной внутривенной анестезии с миорелаксацией, интубацией ригидным бронхоскопом и высокочастотной вентиляцией легких – 9,7% (27/278) пациентов.

Для решения задачи 4 оценена безопасность бронхобиопсий. Частота кровотечений 1 степени после биопсии по шкале Nashville составила – 5,8% (16/278) наблюдений, 2 степени по шкале Nashville – 1,8% (5/278), всего – 7,6% (21/278) ятрогенного пневмоторакса – 0,4% (1/278), что соответствует данным метаанализов, посвященных безопасности навигационных бронхоскопий в диагностике ПОЛ различного генеза. Во время выполнения сканирования при рЭБУС у 3,8% (3/79) пациентов с неопластическим процессом при визуализации ПОЛ, с прилегающим сосудом возникло кровотечение 2 степени по Nashville. Применены приемы безопасного выполнения методики ТББЛ в случаях выявления таких образований.

**ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ БРОНХОБИОПСИЙ ПРИ
НАВИГАЦИОННОЙ МЕТОДИКЕ – РАДИАЛЬНОЙ
ЭНДОБРОНХИАЛЬНОЙ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ В СРАВНЕНИИ С
КЛАССИЧЕСКИМИ БРОНХОБИОПСИЯМИ ПРИ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ
ВЕРИФИКАЦИИ ТУБЕРКУЛЕЗА, МИКОБАКТЕРИОЗА И
ОБРАЗОВАНИЙ НЕОПЛАСТИЧЕСКОГО И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО
ГЕНЕЗА**

Для решения задачи 3 (определить значимость микробиологического, цитологического и морфологического исследований материала бронхобиопсий (БАЛ, браш, ТББЛ) в диагностике этиологии ПОЛ, и задачи 5 (сравнительный анализ эффективности комплекса бронхобиопсий, выполненных по классической методике и при навигации рЭБУС по данным микробиологического, цитологического и морфологического исследования при дифференциальной диагностике туберкулеза) анализировались четыре группы пациентов: группа ТБ, группа Нео, группа НТМ, группа ВПЗТ. Каждая из этих групп была разделена на 2 подгруппы в зависимости от примененного метода навигации при выполнении бронхобиопсий: подгруппа бронхобиопсий с рЭБУС – навигацией (ББ+рЭБУС) и подгруппа бронхобиопсий с предварительной КТ – навигацией (ББ+КТ).

Выбор «зоны интереса» (уточнение топики бронха, дренирующего ПОЛ) как в подгруппе ББ+рЭБУС, так и подгруппе ББ+КТ осуществлялся при оценке КТ ОГК, в том числе и в программе мультипланарной реконструкции (Multiplanar Reformations/MPR), которая позволяла получить информацию о локализации образований в легких и их взаимоотношения с дренирующими бронхами. В случаях, когда визуализация бронхов, дренирующих ПОЛ, была затруднена при просмотре КТ ОГК в 3-х плоскостях (аксиальной, сагиттальной и коронарной), «маршрутизация» к ПОЛ осуществлялась идентификацией бронхов 5-6-7 порядка при послойной оценке сканов аксиального легочного окна КТ ОГК по методике «Bronchial Branch Tracing», описанной Kurimoto N., предложенной в 2010-2012 г и опубликованной (2020) [143]. Навигация рЭБУС при бронхоскопии

осуществлялась без флуороскопического контроля и использования тубус-проводника. Для точного позиционирования глубины проведения биопсийных инструментов к «патологическому очагу» проводилось «дистанционная» разметка. Данная методика часто применяется в клинической практике эндоскопических отделений [81], особенно в странах с высоким бременем туберкулеза. Zhang, S.J. и соавт. (2016) в рандомизированном исследовании было доказано, что эффективность «дистанционной методики» не уступает эффективности навигации рЭБУС с тубус-проводником при этиологической верификации диагноза ПОЛ – 72,4% против 75,6% ($p > 0,05$) [243, 244].

4.1 Эффективность бронхоскопических биопсий с навигацией радиальной эндобронхиальной ультрасонографией в верификации туберкулеза у пациентов с периферическими образованиями легких

Диагноз туберкулеза легких по результатам обследования материала бронхобиопсии подтвержден у 67,1% (106/158) (95% ДИ 59,43-73,93%) пациентов.

На рисунке 4.1. представлены основные клинические формы туберкулеза легких в группе ТБ при выявлении по данным КТ ОГК периферически расположенных процессов.

Согласно таблице 4.1, распределение по клиническим формам туберкулеза демонстрирует следующее: инфильтративный туберкулез выявлен – у 80 (50,8%) пациентов, туберкулема (ы) – у 56 (35,4%), очаговый туберкулез – у 17 (10,8%), диссеминированный – у 3 (1,9%), цирротический – у 2 (1,3%) (рисунок 4.1.). При инфильтративном туберкулезе бронхоскопическая диагностика оказалась наиболее эффективной – в 82,5% (66/80) наблюдений, в случаях туберкулем – эффективность бронхобиопсий составила – 53,6% (30/56) наблюдений, при очаговом туберкулезе – диагностически значимый материал при бронхобиопсиях получен лишь у 35,3% (6/17) пациентов.

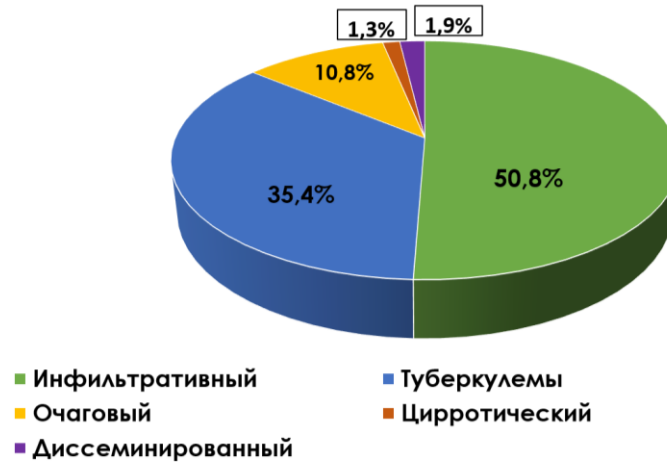


Рисунок 4.1 – Частота клинико-рентгенологических форм туберкулеза у пациентов с ПОЛ туберкулезной этиологии

Таблица 4.1 – Частота установления диагноза (заключительный диагноз) в ходе обследования у пациентов с ПОЛ туберкулезной этиологии

Диагноз / клинические формы	Заключительный диагноз установлен после:			Итого
	комплекса бронхобиопсий	иное		
		резекции легкого	клинического консенсуса	
		абс. (%)	абс. (%)	
Туберкулез легких	106 (67,1%)	28 (17,7%)	24 (15,2%)	158
Клинические формы				
Инфильтративный	66 (82,5%)	7 (8,8%)	7 (8,7%)	80
Туберкулема	30 (53,6%)	18 (32,1%)	8 (14,3%)	56
Очаговый	6 (35,3%)	2 (11,8%)	9 (52,9%)	17
Цирротический	1 (50,0%)	1 (50,0%)	-	2
Диссеминированный	3 (100%)	-	-	3

Среди 52/158 (32,8%) пациентов, материал бронхобиопсий которых оказался неинформативным, у 28/52 (53,8%) пациентов для подтверждения диагноза потребовалась хирургическая диагностика, обеспечив верификацию диагноза в 100% (28/28) наблюдений (особенно часто при туберкулемах – у 18/56 (31,2%)). У 24/52 (46,2%) пациентов хирургические методы были не показаны или не получено согласие пациента, поэтому диагноз установлен на основании клинического

консенсуса (результаты иммунологической пробы с АТР, анамнеза, данных о контакте с больным туберкулезом, рентгенологической картины, сведений о приеме препаратов, влияющих на иммунный статус), а затем подтвержден результатами противотуберкулезной терапии и/или хирургического лечения.

Методы выявления возбудителя ТБ в бронхобиоптатах представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Эффективность лабораторной диагностики в выявлении возбудителя ТБ в бронхобиопсиях в группе ТБ

Диагностический метод	Число пациентов (абс)	Положительный результат абс (%)
Люминесцентная микроскопия КУМ+	158	36 (22,8)
Микроскопия с окраской по Циль-Нильсену КУМ +	121	52 (43,0)
Молекулярно-генетические методы ДНК МБТ +	158	91* (57,6)
Культуральный методы (ВАСТЕС MGIT 960) рост <i>M.tuberculosis</i>	158	89* (56,3)
Выявления МБТ одновременно всеми методами (микроскопия, МГМ и посев)	158	35 (22,2)
Выявление МБТ хотя бы одним методом	158	104 (5,8)
Примечание: * статистически значимые различия.		

Данные таблицы 4.2 демонстрируют, что у пациентов с отсутствием возбудителя ТБ в мокроте наибольшая диагностическая эффективность в материале бронхобиопсий по выявлению МБТ достигнута молекулярно-генетическими методом (ПЦР в режиме реального времени) – в 57,6% наблюдений, что сопоставимо с диагностикой культуральным методом (ВАСТЕС MGIT 960) – в 56,3% наблюдений ($p > 0,05$) и статистически значимо превышает выявление КУМ методом люминесцентной микроскопии в 22,8% ($p < 0,001$, $\chi^2 = 39,824$, сила связи

средняя) и методом микроскопии при окраске по Цилю-Нильсену - 43,0% ($p=0,016$ $\chi^2=5,862$, сила связи слабая) наблюдений.

Далее проведено сравнение двух подгрупп: ББ+рЭБУС и ББ +КТ группы ТБ по различным характеристикам. Данные о возрастном-половом составе, размере, характере и локализации ПОЛ представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Характеристика исследуемых подгрупп группы ТБ по возрастному-половому составу и рентгенологической картине

Параметр		Подгруппы		p
		ББ + КТ навигация n=75	ББ + рЭБУС навигация n=83	
		абс. / (%)	абс. / %	
Мужчины		30 (40,0)	41 (49,4)	>0,05
Женщины		45 (60,0)	42 (50,6)	>0,05
Медиана возраста, [Q ₁ -Q ₃] лет		28 [25-37]	30 [25-44]	>0,05
Среднее максимальных размеров ПОЛ*, мм	«уплотнения»	32,09±0,12	29,62±0,1	>0,05
	«округлые тени»	23,36±0,08	23,94±0,16	>0,05
	«очаги»	9,43±0,01	8,95±0,01	>0,05
Локализация в верхней доле		53 (70,7)	52 (62,7)	>0,05
«уплотнения»		40 (53,3)	42 (50,6)	>0,05
«округлые тени»		24 (32,0)	36 (43,4)	>0,05
«очаги»		11 (14,7)	5 (6,0)	>0,05
Наличие распада		20 (26,7)	21 (25,3)	>0,05
Одиночные		46 (61,3)	48 (57,8)	>0,05
Единичные/ множественные		29 (38,7)	35 (42,2)	>0,05
Примечание: * максимальный размер ПОЛ легких по данным КТ ОГК, измерен в каждом отдельном случае с помощью функции «линейка» в программе просмотра файлов DICOM.				

Подгруппа ББ + рЭБУС включала 83 пациента: 41 женщину (ср. возраст – 32,73 ±0,07 лет) и 42 мужчины, (ср. возраст – 38,95±0,1 лет), медиана возраста 30 [25-44] лет. Подгруппа ББ + КТ состояла из 75 пациентов: 45 женщин (ср. возраст 34,49±0,05 лет) и 30 мужчин (ср. возраст – 32,93±0,1года), медиана возраста - 28

[25-37] лет. Как видно из данных таблицы 4.3. по возрастному и половому составу ($p>0,05$) подгруппы не имели статистически значимых различий.

Основными рентгенологическими синдромами, визуализированными на КТ ОГК в подгруппах ББ+рЭБУС и ББ+КТ были: «уплотнения» – 50,6% (42/83) и 53,3% (40/75) наблюдений соответственно. «Округлые тени» встречались в 43,4% (36/83) и 32,0% (24/75) наблюдений соответственно, «очаги» – в 14,7% (11/83) и 6,0% (5/75) наблюдений соответственно ($p>0,05$ по критерию Хи-квадрат)

Наиболее часто ПОЛ туберкулезного генеза локализовались в верхних долях – в подгруппах ББ+рЭБУС и ББ+КТ в 70,7% (53/75) и 62,7% (52/83) наблюдений соответственно ($p>0,05$), что в сумме составило 66,5% (105/158) наблюдений.

Как видно из таблицы 4.3, при сравнительном анализе среднего максимального размера образований, измеренного функцией «линейка» DICOM в подгруппах ББ+рЭБУС и ББ + КТ значимых различий не выявлено. По данным КТ ОГК одиночные ПОЛ встречались с одинаковой частотой в подгруппах ББ+рЭБУС и ББ + КТ– 61,3% и 57,8% наблюдений соответственно ($p>0,05$). Данные таблицы 4.3. демонстрируют, что подгруппы статистически значимо не различались по количеству и доле локализации ПОЛ (по данным КТ ОГК) ($p>0,05$) и сравнимы для оценки эффективности бронхобиопсий.

Сравнительный анализ показал, что диагноз ТБ по материалу бронхобиопсий в подгруппе ББ+ рЭБУС верифицирован статистически значимо чаще – в 81,9% (68/83) случаев, чем в подгруппе ББ+ КТ с навигацией – в 50,7% (38/75) ($p<0,001$ $\chi^2=17,438$ сила связи средняя) (ОШ – 4,414, 95% ДИ – 2,150- 9,063). Для подгруппы ББ+рЭБУС в диагностике ТБ чувствительность бронхобиопсий составила 81,9% (95%ДИ 72,2-88,9), специфичность - 96,7% (95%ДИ 90,4-99,3), прогностическая ценность положительного ответа (ПЦПО) - 95,8%, прогностическая ценность отрицательного ответа (ПЦОО) - 76,5%, точность – 88,6%. Для подгруппы ББ+КТ в диагностике ТБ чувствительность составила 50,7% (95%ДИ 39,6-61,7), специфичность - 94,1% (95%ДИ 79,9-99,4), ПЦПО - 95,0%, ПЦОО - 46,4%, точность – 64,2%.

Эффективность микробиологических методов диагностики туберкулеза в материале бронхобиопсий представлена в таблице 4.4. Статистически значимые лучшие результаты получены в подгруппе ББ+рЭБУС по сравнению с подгруппой ББ + КТ при следующих методах: люминесцентная микроскопия, микроскопия с окрашиванием по Цилю – Нильсену (КУМ+), МГМ (ДНК МБТ+), посев в системе ВАСТЕС MGIT960 (рост *M. tuberculosis*).

У 31,3% (26/83) пациентов подгруппы ББ+рЭБУС возбудитель ТБ выявлен в бронхобиоптатах всеми методами (микроскопия, МГМ и посев), что статистически значимо превышало аналогичный показатель в подгруппе ББ + КТ ($p < 0,001$, по критерию Хи-квадрат).

Таблица 4.4 – Эффективность различных микробиологических методов выявления возбудителя туберкулеза в материале бронхобиопсий в подгруппах сравнения

Лабораторные методы	Подгруппы				р χ^2
	ББ + КТ		ББ+ рЭБУС		
	абс	%	абс	%	
Люминесцентная микроскопия КУМ+	11	14,7	25*	30,1	=0,021 $\chi^2=5,348$ сила связи слабая
Микроскопии с окраской по Цилю-Нильсену КУМ +	11	14,7	41*	49,4	<0,001 $\chi^2= 21,524$ сила связи средняя
Молекулярно-генетические методы ДНК МБТК +	31	41,3	60*	72,3	<0,001 $\chi^2= 15,458$ сила связи средняя
Культуральные методы. Рост <i>M.tuberculosis</i>	33	44,0	56*	67,5	=0,003 $\chi^2= 8,822$ сила связи средняя
Выявления возбудителя ТБ всеми методами (микроскопия, МГМ и посев)	9	12,0	26*	31,3	<0,001 $\chi^2= 12,967$ сила связи средняя
Выявление возбудителя ТБ хотя бы одним методом	37	49,3	67*	80,7	<0,001 $\chi^2= 23,170$ сила связи средняя
Примечание: *различия статистически значимы.					

Материал бронхобиопсий, полученный при рЭБУС-навигации, обеспечивает повышение эффективности микробиологической диагностики *M.tuberculosis*: методом микроскопии с 14,7 до 49,4% ($p < 0,001$ по критерию Хи-квадрат),

молекулярно-генетическим методом – с 41,3 до 72,3% ($p < 0,001$ по критерию Хи-квадрат) и культуральным методом (ВАСТЕС MGIT 960) – с 44,0 до 67,5% ($p < 0,01$ по критерию Хи-квадрат) по сравнению с классической методикой получения биопсий, с определением локализации по КТ ОГК.

Выявление возбудителя туберкулеза хотя бы одним методом в подгруппе ББ+рЭБУС отмечено в 80,7% наблюдений по сравнению с 49,3% в подгруппе ББ+КТ ($p < 0,001$ по критерию Хи-квадрат). У двух пациентов (по одному в каждой подгруппе) не был выявлен возбудитель туберкулеза или его ДНК ни в одном из бронхобиоптатов, но в материале ТББЛ при цитологическом и гистологическом исследовании обнаружено гранулематозное воспаление с наличием казеозного некроза, что позволило верифицировать ТБ, который затем был подтвержден результатами лечения.

Среди пациентов группы ТБ, у которых был выявлен возбудитель, проводился сравнительный анализ данных теста лекарственной чувствительности в бронхобиоптатах подгрупп ББ+рЭБУС и ББ+КТ, результаты которого представлены на рисунке 4.2. Удалось получить данные ТЛЧ у 94,2% (98/104) пациентов: у одного пациента 2,7% (1/37) в подгруппе ББ+КТ и у 7,5% (5/67) – в подгруппе ББ+рЭБУС найдены ДНК МБТ, однако, материала было недостаточно для ТЛЧ.

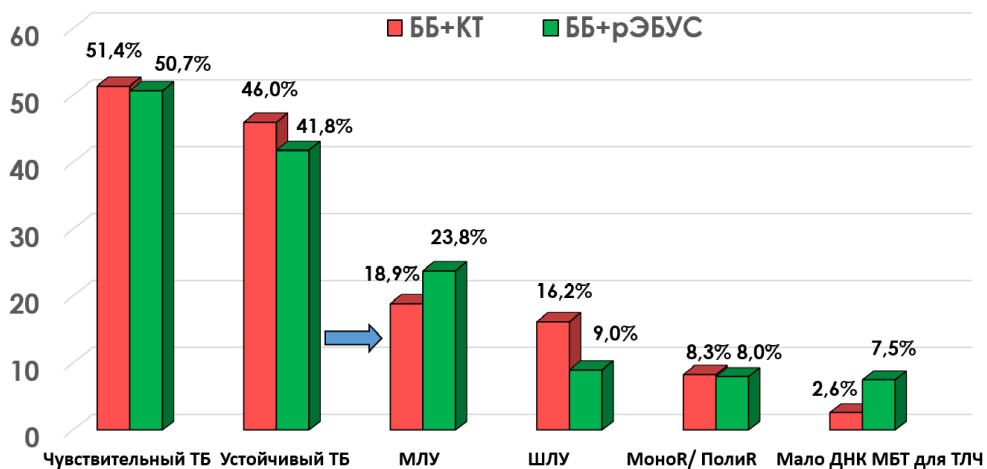


Рисунок 4.2 – Сравнительный анализ теста лекарственной чувствительности в бронхобиопсиях подгрупп ББ + рЭБУС и ББ+ КТ

Как видно из рисунка 4.2, значимой разницы в частоте обнаружения чувствительных (50,7% и 51,4% наблюдений) и устойчивых (41,8% и 46,0% наблюдений) МБТ в подгруппах сравнения не выявлено ($p>0,05$). Тем не менее, более чем в 40% наблюдений был выявлен ЛУ-ТБ, среди которого доминировал МЛУ-ТБ (42,7%), вторым по частоте отмечен ШЛУ-ТБ (15,2%) ().

Эффективность верификации туберкулеза при различных видах бронхиобисий и лабораторных методов приведена в таблице 4.5.

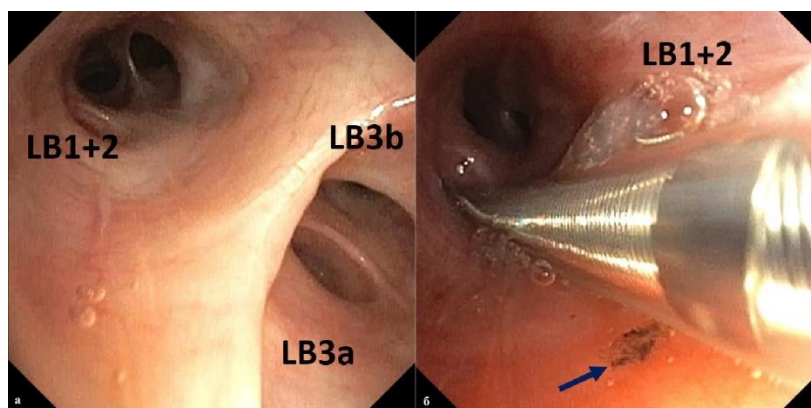
Таблица 4.5 – Эффективность диагностики туберкулеза при использовании разных бронхиобисий в сочетании с разными лабораторными методами в подгруппах сравнения

Биопсии /Лабораторные методы	Подгруппы				p
	ББ+КТ		ББ + рЭБУС		
	абс/н	%	абс/н	%	
Браш-биопсия цитологическое исследование (гранулемы), КУМ+	11/55	20,0	38/66	57,6	<0,001 $\chi^2= 17,578$ сила связи средняя
БС или БАЛ комплексное микробиологические исследование	37/75	49,3	64/81	79,0	<0,001 $\chi^2= 15,027$ сила связи средняя
ТББЛ цитологическое исследование	2/14	14,3	7/20	35,0	>0,05
ТББЛ гистологическое исследование	2/14	14,3	9/20	45,0	>0,05

Данные таблицы 4.5. демонстрируют статистически значимую более высокую эффективность верификации туберкулеза в подгруппе ББ+рЭБУС по сравнению с подгруппой ББ+КТ для таких сочетаний биопсийных методик, как БАЛ или бронхиальный смыв / комплексное микробиологическое исследование: 79,0% (64/81) наблюдений против 49,3% (37/75) ($p<0,001$ по критерию Хи-квадрат) и браш-биопсия/цитологическое исследование – 57,6% (38/66) против 20,0% (11/55) ($p<0,001$ по критерию Хи-квадрат). По остальным сочетаниям

бронхологических и лабораторных методик значимой разницы между подгруппами не установлено.

Установленное превосходство по выявлению возбудителя ТБ в бронхобиопсиях подгруппы ББ+рЭБУС, помимо лучшего позиционирования ПОЛ при ультразвуковом сканировании связано с принципом действия минизонда. Высокочастотный минизонд (20МГц), вращаясь в диапазоне 360°, травмирует стенки бронхов мелкого калибра, дренирующих «патологический очаг» – например, в результате чего улучшается их проходимость и пассаж содержимого (рисунок 4.3). Улучшение дренирования отделяемого из «очага» при рЭБУС служит дополнительным источником получения диагностического значимого материала, содержащего возбудителей ТБ или микобактериоза.



а) до начала сканирования; б) во время сканировании (видно появление в бронхах секрета, содержащего пигментированные включения (стрелка))

Рисунок 4.3 – Состояние бронхов верхней зоны левого легкого при сканировании радиальным минизондом у пациента группы ТБ

4.2 Эффективность бронхоскопических биопсий с навигацией радиальной эндобронхиальной ультрасонографией в верификации периферических образований легких неопластического генеза

В группу Нео включены 79 пациентов с впервые выявленными ПОЛ, которым по результатам бронхоскопической и хирургической диагностики были верифицированы как неопластические процессы. У 11/79 (13,9%) пациентов

группы Нео в анамнезе имелось указание на радикальное хирургическое лечение онкологического заболевания: у 10/79 (12,6%) – по поводу внелегочного рака, у одного – по поводу аденокарциномы легкого. 12,6% (10/79) пациентов перенесли от 2 до 4 курсов адъювантной химиотерапии или несколько курсов лучевой терапии, что повышает риск заболевания туберкулезом и иной инфекцией. У 6/79 (7,6%) пациентов группы Нео в анамнезе было указание на ранее перенесенный туберкулез.

Эффективность окончательной верификации диагнозов ПОЛ неопластического генеза представлено в таблице 4.6

Таблица 4.6 – Частота установления диагноза (заключительный диагноз) в ходе обследования у пациентов с ПОЛ неопластического генеза

Неопластические процессы	Заключительный диагноз установлен после:		Итого
	комплекса бронхобиопсий	резекции легкого	
	61 (77,2%)	18 (22,8%)	79
аденокарцинома, плоскоклеточный рак	57/73 (78,1%)	16/73 (11,9%)	73
недифференцируемая опухоль	1/1 (100%)	-	1
лимфомы	1/2 (50%)	1/2 (50%)	2
нейроэндокринная опухоль	1*/2 (50%)	1/2 (50%)	2
ангиоперицитома	1*/1 (100%)	-	1
Примечание: * диагноз, полученный в материале бронхобиопсии подтвержден при последующей хирургической диагностике.			

По результатам бронхологической верификации злокачественные новообразования были диагностированы – у 98,4% (60/61) пациентов, доброкачественные – у 1,6% (1/61). Среди 18/79 (22,8%) пациентов, материал бронхобиопсий которых оказался неинформативным, у 17/18 (94,4%) пациентов для подтверждения диагноза потребовалась хирургическая диагностика (ВАТС – резекция), у одного – трансторакальная игловая пункция под КТ-контролем, обеспечившие верификацию диагноза в 100% (18/18) наблюдений.

В группе Нео верифицирован заключительный диагноз «немелкоклеточного рака легкого» (аденокарциномы разной степени дифференцировки и плоскоклеточный рак) в 92,4% (73/79) наблюдений. В пяти случаях это были: недифференцируемая опухоль – один пациент, лимфомы – (лимфома Ходжкина – один пациент, В-клеточная лимфома – один пациент), в двух случаях – нейроэндокринные опухоли (типичный карциноид) – два пациента и доброкачественная сосудистая опухоль – один пациент.

Далее проведено сравнение двух подгрупп группы Нео. Подгруппу ББ+рЭБУС составили 69 пациентов, подгруппу ББ+КТ – 10 пациентов. Данные о половозрастной структуре анализируемых подгрупп, рентгенологических характеристик ПОЛ приведены в Таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Характеристика исследуемых подгрупп по возрастно-половому составу и данным рентгенологического исследования

Параметр		Подгруппы		p
		ББ+рЭБУС	ББ+КТ	
		абс. (%)	абс. (%)	
Число пациентов, n		69	10	
Пол	мужчины	29 (42,0)	3 (42,9)	>0,05
	женщины	40 (58,0)	7 (57,1)	>0,05
Медиана, [Q ₁ -Q ₃] лет		60 [49,5-68]	56,5 [44-69]	>0,05
Средний максимальный размер ПОЛ, мм		37,67± 19,6	36,1 ± 20,0	>0,05
Симптом «дренирующего» бронха на КТ		63 (91,3)	8 (80,0)	>0,05
Лучистый контур ПОЛ на КТ		46 (66,7)	6 (60,0)	>0,05
Симптом «воздушной бронхограммы»		22 (31,9)	2 (20,0)	>0,05
Плотность	солидная	54 (78,3)	6 (60,0)	>0,05
	частично солидная	11 (15,9)	3 (30,0)	>0,05
	«матовое стекло»	4 (5,8)	1 (10,0)	>0,05
Зона легкого	прикорневая	5 (7,2)	-	-
	центральная/ ядерная	37 (53,6)	6 (60,0)	>0,05
	периферическая/плащевая	27 (39,2)	4 (40,0)	>0,05

Несмотря на неравенство / диспаритет по количеству участников, подгруппы были сопоставимы по всем параметрам ($p > 0,05$ по критерию Хи-квадрат), представленным в таблице 4.7, что дает возможность сравнивать эти подгруппы.

Всем пациентам с целью верификации выявленных ПОЛ была выполнена диагностическая видеобронхоскопия с одним или несколькими видами биопсий в различных комбинациях. Всего проведено 94,9% (75/79) комплексных бронхологических исследований с навигацией, у 5,1% (4/79) пациентов был выполнен моновариант бронхибиопсии (браш, либо ТББЛ) из-за технических трудностей и/или развившихся в процессе бронхоскопии самостоятельно преходящих осложнений (десатурация), которые описаны в главе 3.

Верификация диагноза в подгруппе ББ+рЭБУС – навигации составила 81,2% (56/69) наблюдений, что статистически значимо превышало результаты в подгруппе ББ+КТ – 50,0% (5/10) наблюдений ($p = 0,029$ $\chi^2 = 4,820$ сила связи средняя). Для подгруппы ББ+рЭБУС в диагностике Нео чувствительность составила 81,2% (95%ДИ 70,3-88,8), специфичность - 97,1% (95%ДИ 91,6-99,4), прогностическая ценность положительного ответа (ПЦПО) – 94,9%, прогностическая ценность отрицательного ответа (ПЦОО) - 88,7%, точность – 90,8%. Для подгруппы ББ+КТ в диагностике Нео чувствительность составила 50,0% (95%ДИ 23,7-76,3) специфичность - 98,0% (95% ДИ 92,5-99,9), ПЦПО - 71,4%, ПЦОО - 95,1%, точность – 93,6%.

Чувствительность комплекса бронхибиопсий для ПОЛ неопластического генеза составила 77,2% (95%ДИ 66,83-85,07%), специфичность – 95,2%, прогностическая ценность положительного ответа - 85,9% (95%ДИ: 77,1–100), прогностическая ценность отрицательного ответа – 91,2 % (95%ДИ: 88,5–98,2) и диагностическая точность - 90,3%.

Диагностическая эффективность биопсий в подгруппе ББ+рЭБУС при наличии симптома «дренирующего бронха» на КТ составила 87,3% (55/63), в подгруппе ББ+КТ эффективность по этому критерию составила 62,5% (5/8), значимой разницы получено не было ($p > 0,05$) (таблица 4.8).

При отсутствии дренирующего бронха в подгруппе ББ+рЭБУС эффективность составила – 16,7% (1/6) наблюдения, а в подгруппе ББ+КТ равнялась нулю (0/2) ($p>0,05$). В подгруппе ББ+рЭБУС установлено влияние симптома «дренирующего» бронха на эффективность – 87,3% (55/63) против 16,7% (1/6) ($p<0,05$, $\text{тТФ}=0,00062$ сила связи относительно сильная).

Диагностическая эффективность при размере образования менее 20мм в подгруппе ББ+рЭБУС составила – 66,7%, в подгруппе ББ+КТ – 50,0% ($p>0,05$).

Таблица 4.8 – Эффективность биопсий в диагностике неопластических процессов в зависимости от вида биопсии, метода верификации, размера и локализации образований, симптома «дренирующего бронха» в подгруппах сравнения.

Параметр	Подгруппы		p
	ББ+рЭБУС	ББ+КТ,	
	абс/ n, (%)	абс/ n, (%)	
Результативность отдельных модальностей биопсий			
БАЛ	21/50 (52,5)	1/8 (12,5)	$>0,05$
Браш-биопсия	36/50 (72,0)	4/9 (44,4)	$>0,05$
ТББЛ	46/58 (79,3)	3/6 (50,0)	$>0,05$
Эффективность в зависимости от метода верификации			
Цитологическая (БАЛ+браш+ТББЛ)	49/69 (71,0)	4/9 (44,4)	$>0,05$
Цитологическая ТББЛ	46/58 (79,3)	3/6 (50,0)	$>0,05$
Гистологическая ТББЛ	43/58 (74,1)	3/6 (50,0)	$>0,05$
Суммарно	56/69 (81,2)	5/10 (50,0)	$<0,05$, $\text{тТФ}=0,04296$
Эффективность биопсий в зависимости от локализации по зонам/долям			
прикорневая зона	5/5 (100,0)	-	$>0,05$
ядерная/центральная	28/37 (76,7)	3/6 (50,0)	$>0,05$
периферическая зона	22/27 (81,5)	2/4 (50,0)	$>0,05$
верхнедолевая	40/45 (88,9)	2/5 (40,0)	$<0,05$ $\text{тТФ}=0,02417$
нижнедолевая	16/23 (69,6)	1/3 (33,3)	$>0,05$
среднедолевая	0/1	2/2 (100)	$>0,05$
симптом «дренирующего бронха» на КТ	55/63 (87,3)	5/8 (62,5)	$>0,05$
размер ПОЛ $>20\text{мм}$	52/63 (82,5)	4/8 (50,0)	$<0,05$, $\text{тТФ}=0,03521$
размер ПОЛ $\leq 20\text{мм}$	4/6 (66,7)	1/2 (50,0)	$>0,05$

Увеличение размера ПОЛ более 20мм сопровождалось ростом эффективности биопсий в подгруппах – до 82,5% (52/63) и 50,0% (4/8) со

статистически значимой разницей ($p < 0,05$ по критерию ТТФ сила связи средняя). Таким образом, при биопсиях с рЭБУС навигацией увеличение размера ПОЛ более 20 мм статистически значимо повышает эффективность диагностики. Наивысшая эффективность биопсий при рЭБУС навигации – 88,9% (40/45) была продемонстрирована при локализации «цели» в верхних долях легких что превышало результаты при нижнедолевой локализации – в 69,6% (16/23) без значимой разницы ($p > 0,05$).

Верхнедолевая локализация ПОЛ в подгруппе ББ+рЭБУС была ассоциирована с более высокой эффективностью, чем в подгруппе ББ+КТ – 88,9% (40/45) против 40,0% (2/5) наблюдений соответственно ($p < 0,05$ $_{\text{ТТФ}} = 0,02417$). При среднедолевой локализации эффективность диагностики ПОЛ в подгруппе ББ+КТ составила 100,0% (2/2).

Таким образом, наиболее значимым фактором для получения диагностического материала бронхобиопсии является наличие симптома «дренирующего» бронха на КТ [70, 100, 164], зависимость от локализации (зона) на эффективность диагностики не установлена. При локализации ПОЛ при неоплазиях в верхних долях эффективность биопсии при рЭБУС – 88,9% самая высокая ($p < 0,05$).

Как видно из данных таблицы 4.8 значимых различий между исследуемыми подгруппами для отдельных модальностей биопсий (браш и ТББЛ и БАЛ) в отношении эффективности верификации диагноза отмечено не было ($p > 0,05$ по критерию Хи квадрат). Также не было отмечено значимых различий в эффективности цитологического и гистологического методов диагностики бронхобиоптатов, полученных в исследуемых подгруппах. Суммарная эффективность цитологической и гистологической диагностики бронхобиопсий ПОЛ неопластического генеза в подгруппе ББ+рЭБУС по сравнению с подгруппой ББ+КТ была выше (81,2% (56/69) против 50,0% (5/10) ($p < 0,05$ по критерию $_{\text{ТТФ}} = 0,04296$). Верификация диагноза в подгруппе ББ+рЭБУС при центральной (ядерная зона) и периферической (периферическая зона) локализации ПОЛ была сопоставима – 76,7% наблюдений и 81,5% наблюдений, что соответствует данным

литературы [107, 114, 153, 168], и превышало результаты подгруппы ББ+КТ – 50,0% наблюдений без статистически значимых различий.

4.3 Эффективность бронхоскопических биопсий с навигацией с навигацией радиальной эндобронхиальной ультрасонографией в верификации микобактериоза у пациентов с периферическими образованиями легких.

Проведено ретроспективное исследование 21 пациента с установленным диагнозом микобактериоза (14,3% (3/21) мужчин и 85,7% (18/21) женщины), в возрасте от 21 до 68 лет. Для установления диагноза микобактериоза было достаточно выявления НТМБ в БАЛ/БС и гранулематозного воспаления в бронхобиоптатах (ТББЛ) или в операционном материале в соответствии с диагностическими критериями ATS, Европейского респираторного общества, Европейской ассоциации клинической микробиологии и инфекционных заболеваний и Американского общества инфекционных болезней (2020) [84].

Выявление возбудителя НТМ при бронхоскопии обеспечило верификацию диагноза – в 61,9% (13/21) наблюдений (95%ДИ 40,88-79,25). У 8 пациентов, материал бронхоскопии которых был неинформативен, выполнена хирургическая диагностика, при которой был подтвержден нетуберкулезный микобактериоз во всех случаях. О сложности идентификации материала, полученного при микобактериозе свидетельствует случай ошибочной гипердиагностики злокачественных образований. Так, среди наших пациентов была пациентка 41 года с ПОЛ по типу «округлой тени», у которой по результатам гистологического исследования материала ТББЛ несколькими специалистами сделано заключение о высококодифференцированной аденокарциноме, что, в дальнейшем, не подтвердилось при гистологическом исследовании операционного материала. Удаленный фрагмент легкого содержал бронхоэктаз, заполненный содержимым с выраженным гиалинозом, при микроскопии с окрашиванием по Цилю-Нильсену выявлены КУМ 4 в поле зрения (видовая идентификация была проведена).

Спектр идентифицированных микобактерий представлен в таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Видовая принадлежность нетуберкулезных микобактерий, выявляемых при периферических образованиях легких у пациентов с отсутствием возбудителя в мокроте

Виды микобактерий/ Виды биообразцов	<i>M. avium</i>	<i>M. kansassii</i>	<i>M. xenopi</i>	Итого
Мокрота однократно	1 (33,3%)*	1 (33,3%)*	1 (33,4%)*	3
Бронхоскопические образцы	10 (76,9%)	2 (15,4%)	1 (7,7%)	13
Резекционный материал	1 (12,5%)	4 (50,5%)	3 (37,5%)	8
Итого	11 (52,4%)	6 (28,6%)	4 (19,1%)	21

Примечание: *однократное выявление НТМБ в мокроте не является основанием для диагноза НТМ, у всех этих пациентов подобный возбудитель выявлялся в материале БАЛ/БС, что позволило обосновать диагноз согласно критериям международных сообществ [84].

Микобактериоз был вызван *M. avium* – в 52,4% (11/21) наблюдений, *M. kansassii* – в 28,6% (6/21) и *M. xenopi* – у 19,1% (4/21), что соответствует общемировым тенденциям [3,7,9,19,53,54,80].

В случае выявления *M. avium* в 76,9% (10/13) наблюдений возбудитель был получен в материале бронхоскопии (в респираторных образцах БС/БАЛ). Обнаружение *M. kansassii* и *M. xenopi* в материале бронхоскопии отмечено в 15,4% и в 7,7% наблюдений, что по частоте уступает их идентификации в резекционном материале – в 50,5% и 37,5% случаев соответственно ($p > 0,05$ по критерию Хи-квадрат).

Для сравнения эффективности навигационных методов группу НТМ разделили на 2 подгруппы. В подгруппу ББ+рЭБУС были включены 10 пациентов (90,0% (9/10) женщин и один (10,0%) мужчина (медиана возраста 54,5 [Q₁-Q₃ 42-65] лет. В подгруппу ББ+КТ включены 11 пациентов (81,8% (9/11) женщин и 18,2% (2/11) мужчин, (медиана возраста 41 [Q₁-Q₃ 29-53] год. Подгруппы были сопоставимы по гендерным характеристикам ($p > 0,05$).

Диагноз микобактериоза был установлен в подгруппе ББ+рЭБУС у 80,0% (8/10) пациентов, в подгруппе ББ+КТ навигацией этот результат был ниже – у 45,5% (5/11) пациентов, однако, значимой разницы не выявлено ($p > 0,05$ по критерию ТТФ), что, вероятно, является следствием недостаточной численности

пациентов с этим диагнозом в подгруппах. В подгруппе ББ+рЭБУС по данным комплексного микробиологического исследования среди 8 пациентов (7 женщин и один мужчина) с НТМ были выявлены *M. avium* – у 6/8 (75,0%) пациентов, *Mycobacterium kansasii* у – 1/8 (12,5%) пациента, *M. xenopi* у 1/8 (12,5%) пациента. В подгруппе ББ+КТ были выявлены *M. avium* – у 4/6 (66,7%) пациентов, у 1/5 (20,0%) – *M. kansasii*.

Анализ частоты выявления возбудителей НТМ в зависимости от метода комплексного микробиологического обследования представлен в таблице 4.10.

Таблица 4.10 – Эффективность лабораторных методов и микробиологической верификации возбудителя НТМ в материале бронхобиопсий у пациентов сравниваемых подгрупп

Диагностический метод	Подгруппы				p
	ББ+КТ		ББ + рЭБУС		
	абс	%	абс	%	
Люминесцентная микроскопия КУМ+	3/11	27,3	5/10	50,0	>0,05
Микроскопия с окраской по Цилю-Нильсену КУМ +	1/9	11,1	4/10	40,0	>0,05
Молекулярно-генетические методы (ПЦР-РВ) и (ДНК - стрипы Hain)	4/11	36,4	5/10	50,0	>0,05
Культуральные методы. Рост НТМБ	5/11	45,5	8/10	80,0	>0,05
Выявления НТМБ одновременно при микроскопии и посеве	3/11	27,7	8/8	100,0	<0,05
Выявления НТМБ одним методом	5/11	45,5	8/10	80,0	>0,05

При диагностике микобактериозов (НТМ) по методам лабораторной диагностики значимых различий между подгруппами ББ+рЭБУС и ББ+КТ не выявлено ($p > 0,05$ по Критерию Хи квадрат). Тем не менее, отмечена тенденция повышения эффективности микробиологической диагностики НТМБ в материале бронхобиопсий в подгруппе ББ+рЭБУС в сравнении с подгруппой ББ+КТ: методом микроскопии с 27,3% до 50,0% ($p > 0,05$), МГМ – с 36,4% до 50,0% ($p > 0,05$) и

культуральным методом – с 45,5% до 80,0% ($p > 0,05$). Совпадение выявления КУМ при микроскопии (с окрашиванием по Цилю-Нильсену) и культуральном исследовании в образцах ББ+рЭБУС составило 100%, что выше, чем в подгруппе ББ+КТ 27,7% ($p < 0,05$ по критерию $\chi^2_{ТФ} = 0,00336$ сила связи сильная), что подчеркивает необходимость выполнения микроскопического исследования при подозрении на НТМ.

Результаты диагностики в бронхобиопсиях подгрупп сравнения представлены в таблице 4.11.

Таблица 4.11 – Эффективность биопсий в диагностике микобактериоза в зависимости от вида биопсии, метода верификации, размера и локализации образований, симптома «дренирующего бронха» в подгруппах сравнения.

Параметр	Подгруппы		p
	ББ+КТ	ББ+рЭБУС	
	абс/ n, (%)	абс/ n, (%)	
Результативность в зависимости от рентген – синдрома			
«уплотнение»	0/1 (0,0)	2/3 (66,7)	>0,05
«округлая тень»	5/10 (50,0)	6/7 (85,7)	>0,05
Эффективность в зависимости от метода верификации и вида биопсии			
Цитологическая – КУМ+ (БАЛ, браш)	2/5 (40,0)	6/7 (85,7)	>0,05
Цитологическая – ТББЛ (гранулемы)	2/3 (66,7)	1/4 (25,0)	>0,05
Гистологическая – ТББЛ (гранулемы)	2/3 (66,7)	2/4 (50,0)	>0,05
Микробиологическая -БАЛ/БС	5/11 (45,5)	8/10 (80,0)	>0,05
Эффективность биопсий в зависимости от локализации по зонам/долям			
ядерная/центральная	3/6 (50,0)	6/7 (85,7)	>0,05
периферическая зона	2/5 (40,0)	2/3 (66,7)	>0,05
верхнедолевая	3/8 (37,5)	6/7 (85,7)	>0,05
нижнедолевая	2/3 (66,3)	1/2 (50,0)	>0,05
среднедолевая	-	1/1 (100,0)	
С-м «дренирующего бронха» на КТ	4/7 (57,1)	7/9 (77,8)	>0,05
размер ПОЛ более 20мм	2/3 (60,0)	5/5 (100,0)	>0,05
размер ПОЛ менее 20мм	3/8 (37,5)	3/5 (60,0)	>0,05

В группе НТМ отмечена тенденция большей диагностической эффективности цитологического исследования (микроскопии с окрашиванием по Цилю-Нильсену в выявлении КУМ, наряду с гранулематозным воспалением) в материале биопсий подгруппы ББ+рЭБУС – 85,7% (6/7) по сравнению с таковыми в подгруппе ББ+КТ – 40,0% (2/5) наблюдений соответственно ($p > 0,05$ по критерию Хи квадрат).

Выявление при гистологическом исследовании гранулематозного воспаления в биоптатах ТБЛ в подгруппе ББ+рЭБУС определялась реже по сравнению с подгруппой ББ+КТ – 50,0% против 66,7% наблюдений ($p > 0,05$ по критерию ТТФ). Выявление гранулематозного воспаления по туберкулезному или макрофагально-гистиоцитарному типу при гистологическом исследовании ТБЛ в сочетании с определением видовой идентификации НТМБ при микробиологическом исследовании являлось определяющим в диагностике НТМ. Верификация диагноза в подгруппе ББ+рЭБУС при центральной (ядерная зона) и периферической (плащевая зона) локализации ПОЛ была сопоставима – 85,7% и 66,7% наблюдений соответственно, имелась тенденция превышения эффективности при такой же локализации ПОЛ подгруппы ББ+КТ – 50,0% и 40,0% наблюдений без значимых различий.

Такие же тенденции отмечены для верхнедолевой локализации для подгрупп сравнения – 85,7%(6/7) против 37,5% (3/8) ($p > 0,05$). Учитывая, что основными предикторами эффективности в подгруппах ТБ и Нео были размер ПОЛ и симптом «дренирующего бронха» оценка этих параметров проведена в подгруппах с микобактериозами. Диагностическая эффективность при размере ПОЛ менее 20мм в подгруппе ББ+рЭБУС составила – 60,0% (3/5), в подгруппе ББ+КТ – 37,5% (3/8) ($p > 0,05$). Увеличение размера ПОЛ более 20мм сопровождалось ростом эффективности биопсий в подгруппах – до 100,0% (5/5), и 60,0% (2/3) ($p > 0,05$) соответственно. Тенденция более высокой эффективности в подгруппе ББ+рЭБУС сохраняется как для размеров ПОЛ при сравнении двух подгрупп, так и для симптома «дренирующего бронха» по данным КТ ОГК. Диагностическая эффективность биопсий в подгруппе ББ+рЭБУС при наличии симптома

«дренирующего бронха» на КТ составила 77,8% (7/9), в подгруппе ББ+КТ - 57,1% (4/7), значимой разницы получено не было ($p>0,05$). При отсутствии «дренирующего» бронха в подгруппе ББ+рЭБУС эффективность составила – 100,0% (1/1) наблюдений, а в подгруппе ББ+КТ равнялась 20,0% (1/5) ($p>0,05$). Для подгруппы ББ+рЭБУС в диагностике НТМ чувствительность составила 80,0% (95%ДИ 47,9-95,4), специфичность - 98,8% (95%ДИ 95,4-99,9), положительная прогностическая ценность - 80,0%, отрицательная прогностическая ценность - 98,8%, точность – 97,7%. Для подгруппы ББ+КТ в диагностике НТМ чувствительность составила 45,5% (95%ДИ 21,3-72,0), специфичность - 99,0% (95%ДИ 93,8-100,0), ПЦПО - 83,3%, ПЦОО - 88,2%, точность – 93,5%.

4.4 Эффективность бронхоскопических биопсий с навигацией радиальной эндобронхиальной ультрасонографией в верификации внебольничных пневмониях затяжного течения

При проведении диагностического процесса в группе ВПЗТ основными задачами были: 1) исключить диагноз туберкулеза, неопластического процесса, микобактериоза, 2) подтвердить неспецифический воспалительный процесс 3) получить возбудитель неспецифического воспалительного процесса. У всех пациентов группы ВПЗТ идентификации возбудителя была затруднена из-за предшествовавшего длительного приема АБШС (макролидов, амоксициллина клавуланата, фторхинолонов, цефалоспоринов) одним или несколькими курсами на этапе до обращения в ФГБНУ «ЦНИИТ». Для сравнения эффективности навигационных бронхобиопсий группу ВПЗТ разделили на 2 подгруппы. В подгруппу ББ+рЭБУС были включены 9 пациентов (44,4% (4/9) женщин и 55,6% (5/9) мужчин), медиана возраста – 56 [Q_1 - Q_3 39-73,5] лет. В подгруппу ББ+КТ включены 11 пациентов (54,5% (6/11) женщин и 45,5% (5/11) мужчин), (медиана возраста 53 [Q_1 - Q_3 40-59] лет. Длительность наблюдения от появления жалоб (рентгенологических проявлений) до проведения бронхоскопии с биопсиями в подгруппе ББ+КТ в среднем составила 4,75 недели, в подгруппе ББ+рЭБУС – 5,45

недель ($p>0,05$). Подгруппы были сопоставимы по гендерным и возрастным характеристикам ($p>0,05$).

Эффективность бронхобиопсий в диагностике ВПЗТ составила 65,0% (13/20). В группе ВПЗТ – в подгруппе ББ+рЭБУС эффективность диагностики составила 88,9% (8/9) наблюдений, в подгруппе ББ+КТ – 45,5% (5/11) ($p>0,05$). В группе ББ+рЭБУС в жБАЛ у 3/9 (33,3%) пациентов выявлены неспецифические возбудители микробной флоры в значимом титре (у двух – *Streptococcus piogenes* $\times 10^4$ КОЕ/мл, у одного – *Streptococcus viridans* $\times 10^4$ КОЕ/мл); у одного (9,1%) пациента группы ББ+КТ также отмечено выявление неспецифических патогенов в значимом титре в жБАЛ: ассоциация *Streptococcus piogenes* $\times 10^4$ КОЕ/мл *Enterococcus fecium* $\times 10^3$ КОЕ/мл (таблица 4.12).

Верификация диагноза в подгруппе ББ+рЭБУС при центральной (ядерная зона) была выше, чем при периферической (плащевая зона) локализации ПОЛ – 100,0% и 85,7% наблюдений соответственно, имелась тенденция превышения эффективности при периферической локализации ПОЛ подгруппы ББ+КТ – 87,5% и 40,0% наблюдений без статистически значимых различий. Тенденции превышающей диагностики в подгруппе ББ+рЭБУС в сравнении с подгруппой ББ+КТ отмечены для верхнедолевой – 100,0% (2/2) против 25,0% (1/4) ($p>0,05$) и среднедолевой – 50,0% (2/4) против 25,0% (1/4) ($p>0,05$) локализации ПОЛ. Диагностическая эффективность при размере ПОЛ менее 20мм в подгруппе ББ+рЭБУС составила – 100,0% (1/1), в подгруппе ББ+КТ – 33,3% (1/3) ($p>0,05$).

При увеличении размера ПОЛ более 20мм отмечена эффективность биопсий в подгруппах – до 87,5% (7/8), и 50,0% (4/8) ($p>0,05$). Тенденция более высокой эффективности в подгруппе ББ+рЭБУС сохраняется как для размеров ПОЛ при сравнении двух подгрупп, так и при симптоме «дренирующего бронха» по данным КТ ОГК. Диагностическая эффективность биопсий в подгруппе ББ+рЭБУС при наличии симптома «дренирующего бронха» на КТ составила 88,9% (8/9), в подгруппе ББ+КТ эффективность по этому параметру была 62,5% (5/8) ($p>0,05$). При отсутствии дренирующего бронха в обеих подгруппах эффективность была нулевой.

Таблица 4.12 – Эффективность биопсий в диагностике внебольничных пневмоний в зависимости от вида биопсии, метода верификации, размера и локализации образований, симптома «дренирующего бронха» в подгруппах сравнения.

Параметр	Подгруппы		p
	ББ+КТ	ББ+рЭБУС	
	abc/ n, (%)	abc/ n, (%)	
Результативность в зависимости от рентген – синдрома			
«уплотнение»	4/6 (66,6)	7/7 (100,0)	>0,05
«округлая тень»	1/5 (20,0)	1/2 (50,0)	>0,05
Эффективность в зависимости от метода верификации и вида биопсии			
Цитологическая – ТББЛ +браш	2/5 (40,0)	7/9 (77,8)	>0,05
Гистологическая – ТББЛ	4/7 (57,1)	7/8 (87,5)	>0,05
Микробиологическая – БАЛ/БС	1/11 (9,1)	3/9 (33,3)	>0,05
Эффективность биопсий в зависимости от локализации по зонам/долям			
ядерная/центральная	1/1 (100,0)	2/2 (100,0)	>0,05
периферическая зона	4/10 (40,0)	6/7 (85,7)	>0,05
верхнедолевая	1/4 (25,0)	2/2 (100,0)	>0,05
нижнедолевая	3/3 (100,0)	3/3 (100,0)	>0,05
среднедолевая	1/4 (25,0)	2/4 (50,0)	>0,05
С-м «дренирующего бронха» на КТ	5/8 (62,5)	8/9 (88,9)	>0,05
размер ПОЛ более 20мм	4/8 (50,0)	7/8 (87,5)	>0,05
размер ПОЛ менее 20мм	1/3 (33,3)	1/1 (100)	>0,05

Выявление при гистологическом исследовании неспецифического воспаления в биоптатах ТББЛ в подгруппе ББ+рЭБУС определялась чаще, чем в подгруппе ББ+КТ – 87,5% против 57,1% наблюдений ($p > 0,05$ по критерию ТТФ). Выявление неспецифического воспаления в сочетании с определением видовой идентификации возбудителя неспецифической микрофлоры при микробиологическом исследовании и динамическое рентгенологическое исследование (регрессия легочных уплотнений на фоне применения АБШС и

симптоматической терапии) являлись определяющими в диагностике ВПЗТ. Для подгруппы ББ+рЭБУС в диагностике ВПЗТ чувствительность составила 88,9% (95%ДИ 54,3-100,0), специфичность - 98,8% (95%ДИ 95,4-99,9), ПЦПО - 80,0%, ПЦОО - 99,4%, точность – 98,3%. Для подгруппы ББ+КТ в диагностике ВПЗТ чувствительность составила 45,5% (95%ДИ 21,3-72,0), специфичность – 98,0% (95%ДИ 92,4-99,9), ПЦПО - 83,3%, ПЦОО - 94,1%, точность – 93,5%.

Следует отметить, что при внебольничных пневмониях затяжного течения применение бронхобиопсий скорее имеет направленность не столько этиологической диагностики процесса, а исключения похожих заболеваний (по рентген-семиотике и клиническим проявлениям). В нашем исследовании получение в бронхобиоптатах ткани легкого с хроническим неспецифическим воспалением с признаками организации (цитологическое и гистологическое исследование) позволило исключить туберкулез, микобактериоз или новообразования. В дальнейшем диагноз устанавливался по совокупности клинико-рентгено-лабораторных данных и идентификации бактериальных патогенов (редко: не более 20,0% (4/20) случаев). Основопологающим фактором в диагностическом процессе явилась положительная рентгенологическая динамика на фоне приема антибактериальных препаратов (рассасывание легочных уплотнений) (рисунок 4.4).

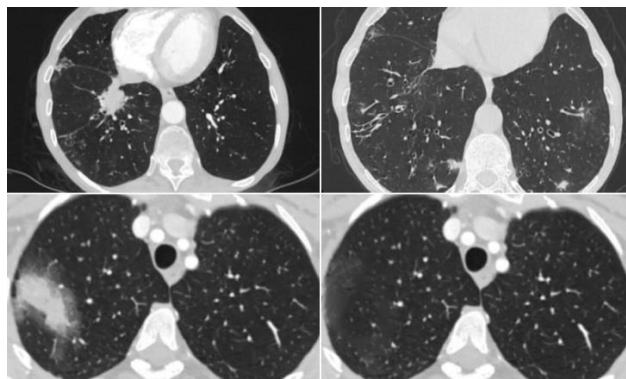


Рисунок 4.4 – Рентгенологическая динамика полигонального фокусного уплотнения нижней доли правого легкого с лучистым контуром на фоне билатеральных бронхоэктазий и уплотнения с размытым контуром в верхней доле правого легкого в группе ВПЗТ во время стационарного лечения в ФГБНУ ЦНИИТ

4.5 Значение навигации рЭБУС в суммарной эффективности применения бронхоскопических биопсий в изучаемых подгруппах

В подгруппу ББ+рЭБУС был включен 171 пациент (76 (44,4%) мужчин и 95 (55,6%) женщин, медиана возраста – 49 [29-63] лет), она была создана проспективно. Оценив отдаленные результаты проспективно набранной подгруппы ББ+рЭБУС (в течение 3-5 лет), за тот же временной промежуток (2015-2018 гг) частично слепым методом (без данных верификации) ретроспективно была набрана подгруппа сравнения с классической методикой бронхобиопсий (ББ+КТ). В подгруппу ББ+КТ было включено 107 пациентов (41 (38,3%) мужчина и 66 (61,7%) женщин (медиана возраста – 33,5 [24-53] лет). Сравнительный анализ клиничко – анамнестических характеристик пациентов подгрупп ББ+рЭБУС и ББ+КТ показан в таблице 4.13.

При анализе состава подгрупп (таблица 4.13), выяснилось, что они сопоставимы по гендерному составу, частоте выявления положительных кожных проб с АТР, данным анамнеза о контакте с туберкулезным больным, онкологического анамнеза, частоте выявления патологии при профосмотре.

Отмечались значимые различия в по медиане (Me) и распределении по квартилям [Q₁-Q₃] возраста у мужчин в подгруппе ББ+рЭБУС по сравнению с ББ + КТ – Me=50,5 [31,5-63] лет против 31,5 [24-44] лет ($p<0,01$), и в медиане возраста женщин – 48,5 [29-62] лет против 36 [28-53] лет ($p<0,05$). Также между этими группами были различия в доле пациентов – курильщиков – 47,4% против 31,8% ($p=0,011$ по критерию Хи квадрат). Гетерогенность групп в отношении возраста пациентов, частоты курильщиков и выбора комплекса биопсий с рЭБУС объясняется тем, что у пациентов пожилого и старческого возраста, где предполагался неопластический генез старались выполнять навигацию и включать в комплекс бронхобиопсий выполнение тканевых браш и/или ТББЛ.

Таблица 4.13 – Сравнительный анализ гендерных, возрастных и клинико-анамнестических характеристик подгрупп пациентов с ПОЛ на в ФГБНУ «ЦНИИТ»

Параметр	ББ+КТ n=107		ББ+ рЭБУС n=171		p
	М±m лет	%	абс/ М±m лет	%	
Мужчины абс./%	41	38,3	76	44,4	>0,05
Женщины абс./%	66	61,7	95	55,6	>0,05
Мужчины / медиана лет [Q ₁ -Q ₃]	31,5 [24-44]		50,5 [31,5-63]		<0,01
Женщины/ медиана лет [Q ₁ -Q ₃]	36 [28-53]		48,5 [29-62]		<0,05
Процесс выявлен при профосмотре абс./%	63	58,9	87	50,9	>0,05
Выявлен при первичном обращении в ЛПУ абс./%	44	41,1	84	48,1	>0,05
Курение в анамнезе/продолжает курить абс./%	34	31,8	81	47,4	= 0,011 сила связи слабая
Наличие контакта с туберкулезным больным/ ранее состоял в группах диспансерного учета по ТБ абс./%	13	12,2	26	15,2	>0,05
Семейный анамнез онкологического заболевания, операции/химиотерапия по поводу легочного или внелегочного рака, абс./%	5	4,7	9	5,3	>0,05
Получал ранее терапию ПТП (полный/ прерывистый курс) абс./%	17	15,9	36	21,1	>0,05
Наличие коморбидной патологии, абс./%	46	43,0	70	41,5	>0,05
Положительные кожные пробы с АТР абс./%	66	61,7	85	49,7	>0,05

Сравнительная эффективность бронхобиопсий в подгруппах ББ+ рЭБУС и ББ+КТ представлена на рисунке 4.5.

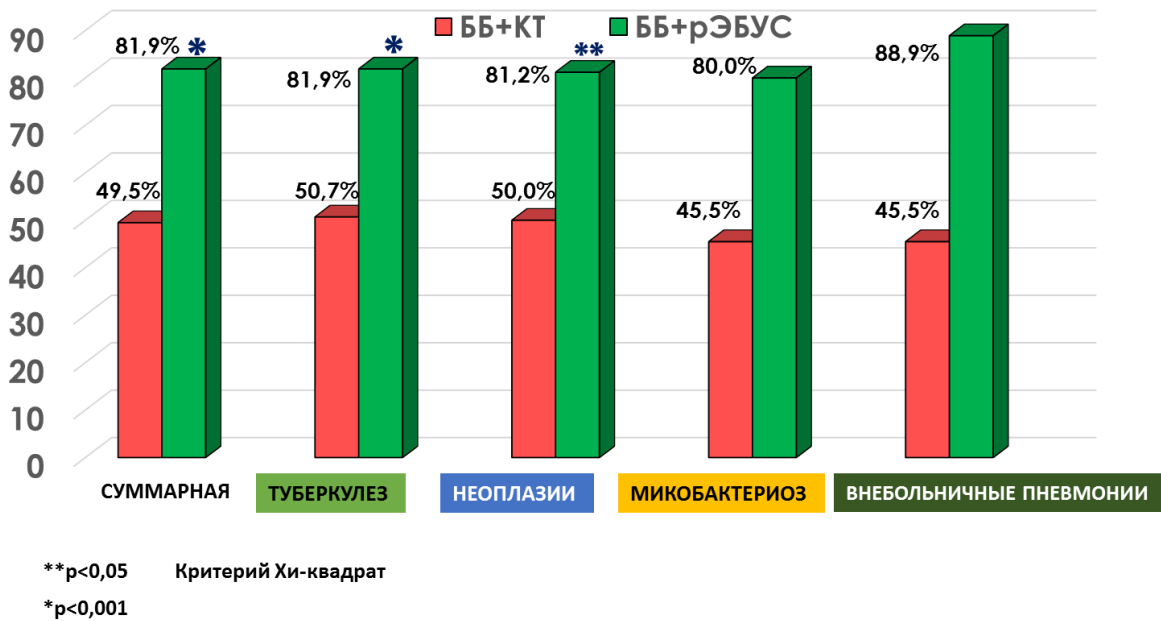


Рисунок 4.5 – Сравнительная эффективность этиологической верификации генеза ПОЛ в подгруппах бронхобиопсий +рЭБУС навигации и бронхобиопсий+КТ

Суммарная эффективность диагностики ПОЛ в подгруппе ББ+рЭБУС статистически значимо превышала результаты подгруппы ББ+ КТ – 81,9% (140/171) (95%ДИ 75,42-86,92) vs 49,5% (53/107) (95%ДИ 41,14-59,76) ($p<0,001$, $\chi^2=32,426$, сила связи средняя). Диагноз ТБ в подгруппе ББ+рЭБУС был верифицирован в 81,9% (68/83) наблюдений, что значимо превышало диагностику в подгруппе ББ+КТ – 50,7% (38/75) ($p<0,001$ по критерию Хи-квадрат). Верификация неопластических процессов в подгруппе ББ+ рЭБУС составила 81,2% (56/69) наблюдений, что превышало результаты в подгруппе ББ+ КТ – 50,0% (5/10) ($p<0,05$ по критерию ТТФ). Нетуберкулезные микобактерии выявлялись чаще в материале (жБАЛ/БС) подгруппы ББ+рЭБУС по сравнению с подгруппой ББ+КТ – 80,0% (8/10) vs 45,5% (5/11) без значимой разницы, что связано с малой выборкой в данной группе ($p>0,05$ по критерию ТТФ). В группе ВПЗТ – биоптаты, позволившие исключить туберкулезный или неопластический генез уплотнений

были получены в 88,9% (8/9) наблюдений подгруппы ББ+рЭБУС, что чаще, чем в подгруппе ББ+КТ – 45,5% (5/11) ($p>0,05$ по критерию ТТФ).

Превосходящий результат бронхобиопсий в верификации диагноза ПОЛ при навигационной методике рЭБУС объясняется позиционированием зонда «внутри патологического очага» для четкой фиксации бронха, ведущего к образованию и измерением дистанции для биопсийных инструментов во время процедуры рЭБУС. В подгруппе ББ+рЭБУС визуализация ПОЛ была достигнута при рЭБУС у 90,1% (154/171) пациентов (95%-ный ДИ 84,66-93,70%). При этом у 86,4% (133/154) пациентов (95%-ный ДИ 80,05-90,90%) на мониторе зафиксировано положение зонда «внутри очага» по отношению к образованию (наилучшая позиция для выполнения биопсии), «прилежащее положение зонда» – у 11,7% (18/154) (95%-ный ДИ 7,52-17,72%). При навигации не визуализировано ПОЛ у 9,9% (17/171) пациентов (95%-ный ДИ 6,30-15,34%), что не явилось препятствием для выполнения биопсий из «зоны интереса». Среднее время бронхоскопии с навигацией рЭБУС от момента интубации до окончания биопсий составило $12,14\pm 0,34$ минуты, что значимо превышало среднее время классических бронхоскопий $7,63\pm 0,19$ ($p<0,01$).

Безопасность при сравнении бронхоскопий подгруппы ББ+КТ и ББ+рЭБУС представлена на рисунке 4.6. Общая частота кровотечений после бронхобиопсий, не превышающая 1-ю степень по шкале Nashville [97], составила в подгруппе ББ+КТ – 5,6% (6/107), в подгруппе ББ+рЭБУС – 5,8% (10/171) ($p>0,05$), в сумме – 5,8% (16/278) наблюдений. Частота кровотечений 2-й степени по шкале Nashville составила в подгруппе ББ+КТ – 0,9% (1/107) в подгруппе ББ+рЭБУС – 2,3% (4/171), в сумме 1,8% (5/278), а ятрогенного пневмоторакса – 0,6% (1/171). Частота развития десатурации в подгруппах сравнения была схожей – 0,9% (1/107) и 0,6% (1/171) ($p>0,05$ по критерию ТТФ).

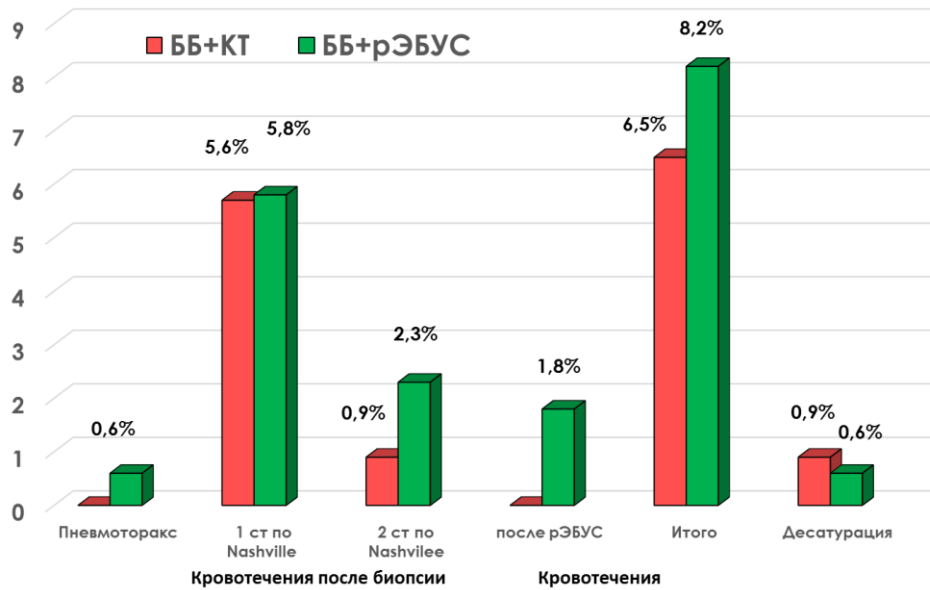


Рисунок 4.6 – Безопасность бронхобиопсий в подгруппах BB+КТ и BB+rЭБУС

В целом, безопасность выполнения бронхобиопсий с рЭБУС – навигацией и без нее была сопоставима – всего кровотечений 8,2% (14/171) против 6,5% (7/107) ($p > 0,05$ по критерию Хи-квадрат) и 1 пневмоторакс в подгруппе BB+rЭБУС – 0,6% (1/171), в сумме 8,8% (15/171), что соответствует данным исследований, посвященных выполнению бронхобиопсий с навигацией рЭБУС [112, 129, 190, 207, 230].

Сравнение вариантов биопсийных методик – одного вида (преимущественно БАЛ, реже браш, в единичных наблюдениях – ТББЛ) или комплекса бронхобиопсий – двух видов (включая, жидкостную (БАЛ/БС) и тканевую браш/ТББЛ) или трех видов (жидкостную (БАЛ/БС) и 2 тканевых – браш и ТББЛ) в подгруппах BB+rЭБУС и BB+КТ представлено на рисунке 4.7.

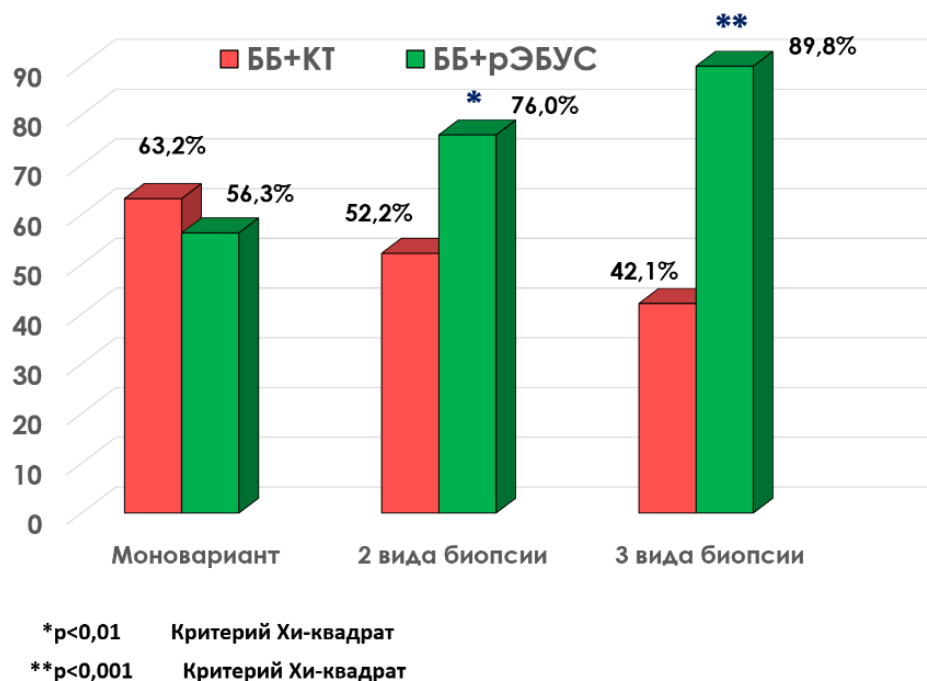


Рисунок 4.7 – Сравнительный анализ эффективности комплекса выбранных биопсий в подгруппах BB+KT, BB+rЭБУС

Данные рисунка 4.7 демонстрируют, что в подгруппе BB+rЭБУС применение комплекса бронхобиопсий значимо превышало результаты в подгруппе BB+KT, как для 2-х видов биопсий (БАЛ+браш или БАЛ+ТББЛ) – 76,0% (72/96) против 52,2% (36/69) наблюдений соответственно ($p=0,003$, $\chi^2=9,251$, сила связи средняя), так и для трех видов биопсий (БАЛ+браш+ТББЛ): 89,8% (52/59) против 42,1% (8/19) наблюдений соответственно ($p < 0,001$, $\chi^2=17,154$ сила связи относительно сильная). В случае применения только одного варианта (в основном, БАЛ) разница диагностической эффективности между подгруппами не была значимой – 63,2% (12/19) против 56,3% (9/16) ($p > 0,05$). Представленные данные показывают, что при выполнении БАЛ навигация не значительно влияет на результаты эффективности, по сравнению с выполнением тканевых бронхобиопсий (браш и ТББЛ). При rЭБУС навигации добавление к БАЛ тканевой биопсии (браш-биопсии или ТББЛ) повышает эффективность диагностики на 24%, а добавление двух видов тканевых биопсий – браш-биопсии+ТББЛ повышает эффективность на 45%.

Дополнение бронхоскопии с биопсией навигационной методики rЭБУС позволяет повышать эффективность тканевых бронхобиопсий, четко определяя

бронх для проведения инструментов (браш, щипцов), и незначительно влияет на жидкостные биопсии (БАЛ), так как они выполняются по объему сегмента/субсегмента.

4.6 Клинические наблюдения

В качестве иллюстрации показанной в главе эффективности бронхобиопсий с рЭБУС-навигацией приводим клинические наблюдения из подгрупп ББ+рЭБУС групп ТБ и Нео.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент М., (24.04.1989г.р.), 27 лет. Гражданин Республики Азербайджан.

Из анамнеза известно, что около 1,5-2 лет тому назад (2013г) имелось повреждение легких (аспирация кровью – со слов родственников), которое было связано с непроникающим ножевым ранением грудной клетки и закрытой черепно-мозговой травмой. Пациент лечился в реанимационном отделении, находился на ИВЛ с наложением трахеостомы (имеется характерный рубец на шее). Медицинская документация и рентгенологический архив представлены не были. В последствие за медицинской помощью не обращался. В период декабрь 2015-январь 2016, пациента беспокоил длительный сухой кашель, получал лечение амоксициллина клавуланатом и ацетилцистеином с положительным эффектом в виде редукции кашля. Рентгенологического исследования легких не проводилось. Самостоятельно обратился в КО ФГБНУ «ЦНИИТ» в конце февраля 2016г.

На первом этапе обследования пациенту в ФГБНУ ЦНИИТ 29.02.2016г. выполнена МСКТ ОГК, где выявлены изменения верхней доли правого легкого. На аксиальных томограммах КТ ОГК (разрешение 0,8 мм, без внутривенного контрастирования) выявлены разноразмерные плотные и средней плотности очаги и фокусы в S1 и S2 правого легкого на фоне фиброза легочной ткани (рис 4.7.а). В RS1 определяется фокус размером 28x16 мм (рис 4.7.г, 4.7.ж). Очаги имеют преимущественно четкие контуры, в структуре ряда очагов просветы эктазированных бронхов. В верхних отделах обоих легких определяются участки

локальной эмфиземы, тонкостенные буллы размером до 7 мм. Стенки бронхов в верхней доле – деформированы, уплотнены, локально утолщены. Просвет трахеи не изменен, свободные просветы бронхов в остальных легочных долях прослеживаются до субсегментарных ветвей, стенки бронхов – уплотнены, не деформированы. Внутригрудные лимфатические узлы визуализируются, не увеличены. Выпота в серозных полостях нет. Контуры диафрагмы – ровные четкие. Состояние после проведения трахеостомии: ниже пояса щитовидной железы отмечается участок нарушения целостности мягких тканей шеи, стенка трахеи имеет локальный дефект, без сообщения с внешней средой.

Заключение: КТ признаки очаговых и фокусных уплотнений легких. КТ более характерно для инфильтративного туберкулеза верхней доли правого легкого.

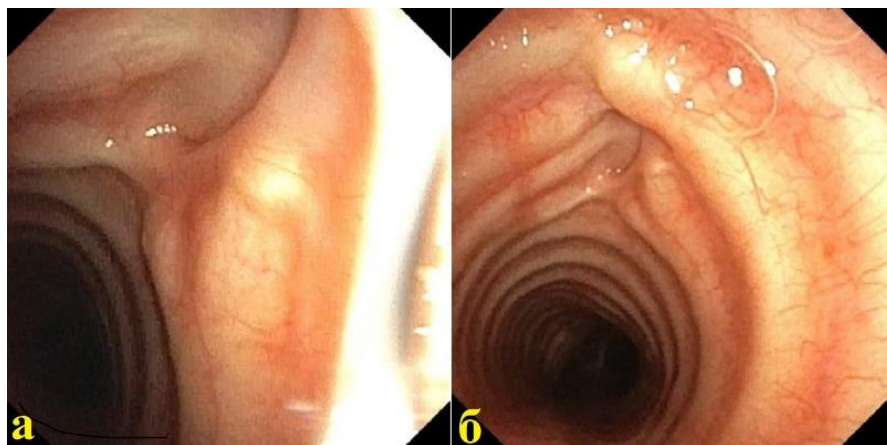
При обследовании в КО ФГБНУ «ЦНИИТ» отмечено, что реакция на пробу Манту с 2ТЕ ППД-Л через 72 ч – положительная (папула 15мм), реакция на пробу с АТР через 72 ч – положительная (папула 15мм). Клинический анализ крови и мочи – без особенностей. При исследовании функции внешнего дыхания (форсированная спирометрия) от 23.03.2016 вентиляционная способность легких в норме (ЖЕЛ – 128,1%, ОВФ1 – 123,3% от должного). Газы крови, КЩС (рН-7,417), рСО₂ – 42,2 мм рт. ст. и рО₂ – 82 мм рт. ст. – в пределах нормы.

При трехкратном исследовании мокроты (25.02.2016-3.03.2016): методом люминесцентной микроскопии – результаты отрицательные, методом ПЦР – ДНК МБТ – не обнаружена и при посеве ВАСТЕС MGIT 960 (ретроспективно) – рост МБТ не выявлен (№ анализа 16-1356).

Учитывая положительные кожные пробы, изменения на КТ ОГК и отрицательные результаты исследования мокроты на МБТ, вторым этапом диагностики было выполнение бронхобиопсий рЭБУС – навигации ПОЛ в верхней доле правого легкого (RS2 и RS1), с учетом ранее перенесенной черепно-мозговой травмы и состояния после трахеостомии (рисунок 4.8).

31.03.2016, амбулаторно, пациенту выполнена видеобронхоскопия бронхоскопом Olympus BF Q190 (Система Evis Exera III Olympus Corp., Japan),

рЭБУС минизондом (Olympus UM-S20-17R (Olympus Corp, Tokyo, Japan)) радиального сканирования диаметром 1,4 мм, подключенными с помощью передающего привода к эндоскопическому ультразвуковому центру Olympus EU M1 (Olympus Corp, Tokyo, Japan) в условиях местной анестезии (лидокаин – спрей 10% раствор – 9 доз анестезия носоротоглотки, лидокаин 2% раствор – орошение на слизистую гортани, трахеи, главных и долевых бронхов справа и слева – 10 мл). Видеобронхоскоп проведен через правый носовой ход. Гортань – без особенностей. Ниже подскладочного пространства по передней стенке трахеи в зоне 1-го и 2-го хрящевого полукольца на 12-13 часов имеется характерная "посттрахеостомическая ступенька" с «звездчатым» рубцом, не деформирующим просвет шейного отдела трахеи (рисунок 4.8 а, б). В грудном отделе трахея – свободна. Карина – острая, подвижная. Устья бронхов 1-5 порядка слева – открыты, не деформированы. Шпоры бронхов слева – острые, подвижные. Слизистая бронхов справа и слева – бледно-розовая, с нежным сосудистым рисунком (рисунок 4.9). При осмотре бронхов справа – среднедолевого, В-6 и базальных бронхов – устья их не деформированы, просматриваются до 6 порядка, шпоры бронхов – острые, подвижные. Слизистая данных бронхов – бледно-розовая, с нежным сосудистым рисунком (рисунок 4.9 б).



а) состояние слизистой в области посттрахеостомического рубца в подскладковом пространстве и шейном отделе трахеи; б) свободный просвет трахеи с посттрахеостомическим рубцом звездчатой формы на 13 часов

Рисунок 4.8 – Эндофото входа в трахею пациента М.

При осмотре верхнедолевого бронха справа и его сегментарных бронхов – устья RB2 и RB3 – без особенностей, открыты, не деформированы (рисунок 4.9 б). При осмотре субсубсегментарных бронхов B-1 справа (4-й порядок) – устье RB¹b просматривается до ветвей 5-6 порядка, которые открыты, не деформированы, слизистая их – бледно – розовая. Устье RB¹a – разделено тонкой шпорой на RB1a_i и RB1a_{ii} (рисунок 4.9 д, з) (5-й порядок бронхов). Субсубсегментарный бронх RB1a_i делится на субсубсубсегментарные ветви (6-й порядок) – RB1a_iα RB1a_iβ – без особенностей (рисунок 4.9 д). При осмотре RB1a_{ii} видны субсубсубсегментарные ветви RB1a_{ii}αх и RB1a_{ii}αу (7-й порядок), которые воспалительно стенозированы до 2 степени (рисунок 4.8 к-м). Устье RB1a_{ii}β – открыто (рисунок 4.9 з).

При сканировании радиальным минизондом частотой 20Мгц через RB2b образование не определяется (рисунок 4.9 в). При рЭБУС через RB1a_iα справа на расстоянии 2см от устья в прилежащей позиции (на 5 часов) определялся очаг неправильной вытянутой формы гомогенной структуры с гиперэхогенным, нечетким трудно определяемым контуром (рисунок 4.9 е). При УЗсканировании через RB1a_{ii}α на глубине 1,5 см на мониторе определено ПОЛ овальной вытянутой формы в позиции «внутри очага» гомогенной структуры с гиперэхогенным визуализируемым, но нечетким, прерывистым контуром (рисунок 4.9 и). Произведена «разметка» перед биопсией. Пациенту выполнен комплекс биопсий в объеме: БАЛ («возврат» удовлетворительный 50мл из 100мл) и браш-биопсии через бронх RB1a_{ii}α, дренирующий ПОЛ. Во время проведения БАЛ (при акваскопии) отмечается умеренно выраженная отечность, и гиперемия слизистой в дистальном отделе RB1a_{ii} (рисунок 4.9 к, л). При браш-биопсии цитологическая щетка проведена 1,5-2 см вглубь этого бронха 6 порядка (рисунок 4.9 м). Полученный диагностический материал (БАЛ и браш) были направлены на цитологическое (микроскопия с окрашиванием по Цилю-Нильсену) и микробиологическое и молекулярно-генетическое исследования.

Эндоскопическое заключение: посттрахеостомический рубец передней стенки шейного отдела трахеи. Воспалительный стеноз слизистой бронхов 7

порядка – RВ1а_{ii}αх и RВ1а_{ii}αу до 2 степени. Эхопризнаки периферического образования S1 правого легкого.

Длительность процедуры от момента интубации составила 12 минут. Длительность навигации рЭБУС составила 2 минуты, основное образование достигнуто через 49 секунд от начала поиска. Во время исследования и после него осложнений не отмечено. Выполнение бронхоскопии у данного пациента, несмотря на его молодой возраст и нормальные показатели вентиляционной способности легких, требовало соблюдения осторожности по показателю риск/польза с учетом указанной в анамнезе предшествующей закрытой черепно-мозговой травмы, нахождения на ИВЛ и наложения трахеостомы, выведение «патологического очага» в течение минуты после начала навигации рЭБУС позволило ускорить выполнение биопсийных манипуляций.

Результаты цитологического исследования браш-биопсии: в препаратах обнаружены клетки бронхиального эпителия с наличием лимфоидно-нейтрофильной инфильтрации, скопления лимфоцитов, среди которых много плазматических клеток, скопления эпителиоидных клеток (рисунок 4.9 о), клеток Пирогова-Лангханса, участки фиброза и некроза, местами, сходного с казеозным (рисунок 4.9 н). **КУМ обнаружены** – единичные (9 во всех полях зрения) (рисунок 4.9 п).

Цитограмма жидкости БАЛ: отмечен смешанный характер цитограммы: альвеолярные макрофаги – 45%, нейтрофилы – 50%, лимфоциты – 5%. КУМ – не обнаружены.

Молекулярно-генетическое исследование (№16-2546) жидкости БАЛ, смешанной с материалом цитологической щетки браш – **ДНК МБТ** обнаружена.

Посев на жидкую питательную среду (№16-2546) – **рост *M. tuberculosis*** получен, **результаты теста лекарственной чувствительности**: сохранена чувствительность к изониазиду (H), рифампицину (R), этамбутолу (E), пипразинамиду (Z), этионамиду, амикацину, капреомицину и левофлоксацину.

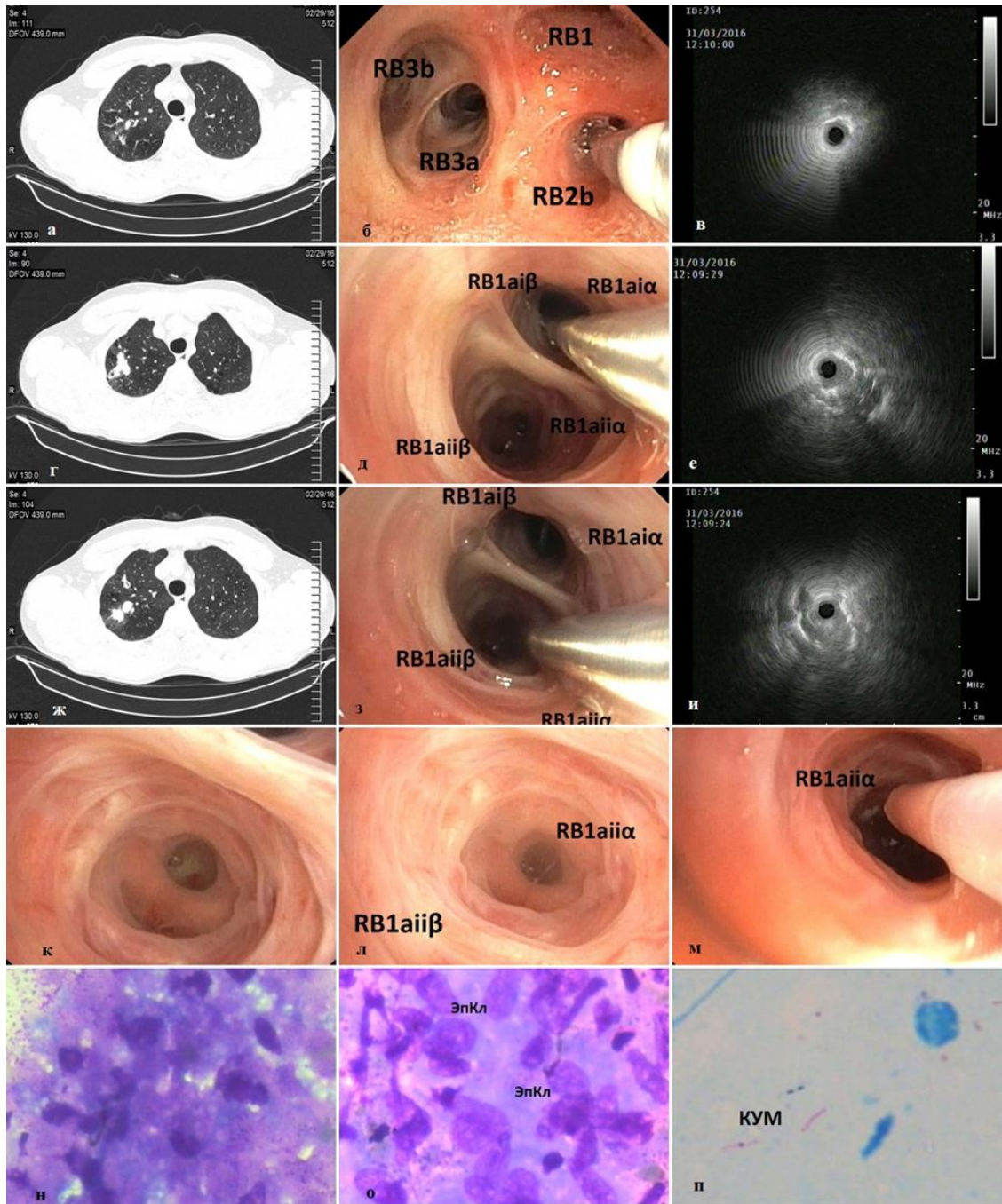


Рисунок 4.9 – Данные КТ ОГК и проведения этапов бронхоскопии с навигацией рЭБУС у пациента, представленного в клиническом наблюдении

Учитывая результаты клинко-рентгено-лабораторного исследования, и выявления возбудителя ТБ в материале бронхобиопсий, пациенту был установлен диагноз: инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе обсеменения. МБТ (+). Воспалительный стеноз устьев бронхов $RB1a_{ii\alpha}$ и $RB1a_{ii\alpha}$ до 2 степени (7 порядок). Назначена противотуберкулезная терапия препаратами HRZE (в стандартных дозах), интенсивную фазу которой пациент получал,

находясь в стационаре. Через 4 месяца интенсивной фазы по данным КТ ОГК от 27.06.2016 отмечалась положительная рентгенологическая динамика в виде уменьшения размера очагов до 11 мм в S1 и S2 правого легкого и уплотнении и явлений кальцинации в них. При выполнении контрольной бронхоскопии через 4 месяца (11.08.2016) отмечено исчезновение ранее наблюдаемых явлений воспаления слизистой в устье субсубсегментарного бронхов RB1a_{ii}α и RB1aⁱⁱαу 7 порядка. С учетом отсутствия продукции мокроты – пациенту выполнен БАЛ через данный бронх. При молекулярно-генетическом исследовании жБАЛ – ДНК МБТ не обнаружена; при посеве на жидкие питательные среды – рост МБТ не получен, методом люминесцентной микроскопии – КУМ не обнаружены. В результате, с диагнозом инфильтративного туберкулеза верхней доли правого легкого в фазе рассасывания, МБТ (-) больной был переведен на поддерживающую фазу химиотерапии препаратами первого ряда.

Комментарий: приведенное клиническое наблюдение демонстрирует, что применение видеоэндоскопической аппаратуры экспертного класса (бронхоскоп BF Q190 (Система Evis Exera II) Olympus Corp., Japan)) с дополнительным винтом ротации и улучшенным видеоизображением позволило достичь глубоких генераций бронхов (до 7 порядка), расположенных апикально. Проведение рЭБУС-навигации установило бронхи, дренирующие ПОЛ в S1 правого легкого, улучшило дренаж этих бронхов генерации α-х (6-7-й порядки), что обеспечило получение качественного респираторного/тканевого материала для комплексного микробиологического и цитологического исследований.

Клиническое наблюдение № 2. Повторная бронхоскопия с комплексом биопсий с навигацией рЭБУС пациента группы Нео

Пациент М., 29.07.1955 года рождения, 63 года (амб. карта № 5942).

Из анамнеза известно, что в 1978 году болел туберкулезом легких, получал лечение противотуберкулезными препаратами, через 7 месяцев сформировалась туберкулема, по поводу чего выполнена резекция сегмента нижней доли правого легкого. В течение 5 лет состоял на учете в ПТД. Рецидивов заболевания за прошедшие 40 лет не наблюдалось. Работал сварщиком на заводе в течение 40 лет,

курит в течение 45 лет (ИК-22,5 п/л), ежегодно проходил флюорографическое обследование легких (ФЛГ), последнее из них – в мае 2017г было расценено как «норма». Из сопутствующих заболеваний отмечает – хронический иридоциклит, глаукому обоих глаз. В мае 2018 г. обратился в поликлинику по м/ж с жалобами на сухой кашель, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, в связи с чем было выполнена ФГЛ и выявлены изменения в левом легком. Находился на стационарном лечении в пульмонологическом отделении Железнодорожной клинической больницы им. Н.А. Семашко, где была выполнены КТ ОГК, инструментальные и лабораторные исследования. Изменения, выявленные на КТ расценены как внебольничная пневмония S3 левого легкого на фоне ХОБЛ 1ст, бронхитическая форма, обострение. Проведено лечение цефтриаксоном, кларитромицином, флуимуцилом, беродуалом с нормализацией температуры тела и уменьшением жалоб на кашель. Заключение КТ ОГК от 30.05.2018: Состояние после резекции нижней доли правого легкого по поводу туберкулемы. Объемные образования в верхней доле слева. Диффузный пневмосклероз, ограниченный пневмосклероз в средней и нижней долях справа. 30.05.2018 была выполнена бронхоскопия в условиях местной анестезии. Выявлены признаки хронического бронхита и установлено состояние после резекции S6 правого легкого (культия бронха). Были выполнены браш-биопсия и БАЛ через LB3. Цитологическое исследование браш-биопсии: эпителий бронхов с признаками гиперплазии, цитологическое исследование БАЛ: нейтрофилы, альвеолярные макрофаги, единичные клетки эпителия. В конце мая 2018 клинический анализ крови и мочи – без отклонений от нормальных значений. При исследовании функции внешнего дыхания (форсированная спирометрия) от 23.03.2018 – вентиляционная способность легких с умеренными выраженными признаками обструкции мелких бронхов (ФЖЕЛ – 95,1%, ОВФ1 – 85,0% от должного). Выполнена реакция Манту с 2ТЕ ППД-Л через 72 часа – положительная (папула).

Через 21 день пациент в удовлетворительном состоянии был выписан по м/ж с рекомендациями консультации фтизиатра и торакального хирурга и

динамического контроля КТ ОГК. При контрольном КТ ОГК – динамики выявлено не было, обратился в КО ФГБНУ «ЦНИИТ» для уточнения диагноза.

Объективно: жалоб у пациента нет, нормального телосложения, ИМТ – 27,2 кг/м².

КТ ОГК от 25.07.2018: в верхней доле слева (S1-2 сегмент) и (S3 сегмент) определяются 2 плотных узловых образования однородной структуры с четко очерченными контурами и единичными септами по периферии, тянущимися до плевры (лимфангоит) размером 8x11мм (рисунок 4.10 а) и 23x25 мм (рисунок 4.10 б, в, д.). В нижних отделах справа определяется танталовый шов линейной формы (рисунок 4.10 г), фиброзные изменения в средней и нижней долях справа, субплеврально расположенные. Легочные поля в остальных отделах обычной пневматизации, без инфильтративных и очаговых изменений. Трахея – обычной формы, карина – острая, бронхи визуализируются до субсегментов, нормального диаметра не деформированы, устья свободны, просветы и проходимость сохранены на всем протяжении.

Учитывая положительную кожную пробу на туберкулез, наличие единичных ПОЛ в S1+2 и S3 левого легкого на КТ ОГК, неинформативные результаты цитологического исследования материала ранее выполненной классической бронхоскопии (браш-биопсии и БАЛ), вторым этапом дифференциальной диагностики изменений в легких было выполнение бронхобиопсии с рЭБУС.

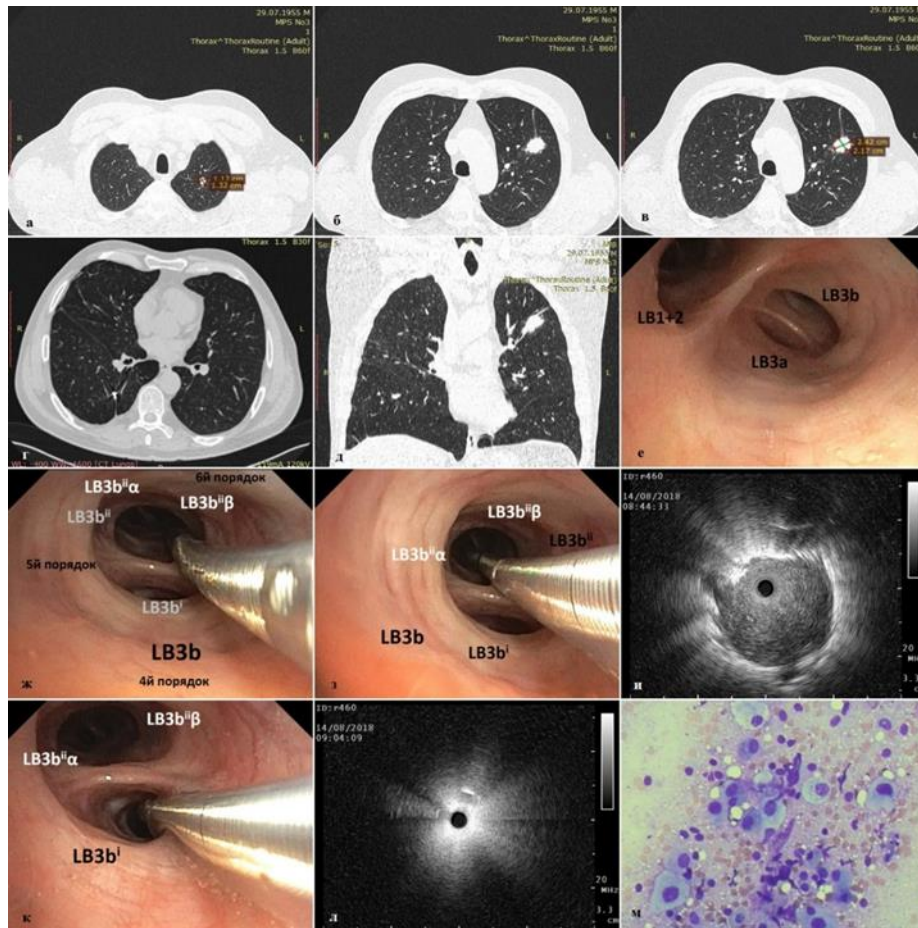
14.08.2018 г амбулаторно выполнена видеобронхоскопия бронхоскопом Olympus BF Q190 2600941 (Система Evis Exera III Olympus Corp., Japan), рЭБУС – минизондом (Olympus UM-S20-17R (Olympus Corp, Tokyo, Japan)) радиального сканирования диаметром 1,4 мм, подключенными с помощью передающего привода к эндоскопическому ультразвуковому центру Olympus EU M1 (Olympus Corp, Tokyo, Japan) под местной анестезией (лидокаин – спрей 10% раствор – 10 доз, лидокаин анестезия носоротоглотки; 2% раствор – орошение на слизистую гортани, трахеи, главных и долевых бронхов справа и слева – всего 11 мл). Видеобронхоскоп проведен через правый носовой ход. По результатам исследования. Гортань – без особенностей. Отмечается экспираторный стеноз

мембранозной части нижней трети трахеи с пролабированием в просвет до 2/3 в условиях покоя и кашля. Карина – острая, подвижная. В крупных бронхах справа и слева – единичные комочки вязкого секрета слизистого характера в виде «нитей» и «струн». При тщательном осмотре бронхов справа – культя RB6 – короткая, герметичная, представлена линейным швом. Устья остальных бронхов 1-5 порядка справа – открыты, умеренно деформированы за счет атрофии слизистой и перибронхиальных фиброзных изменений бронхов. Устья бронхиальных желез – резко расширены. Слизистая бронхов справа и слева – умеренно гиперемирована, контактно кровоточит. При осмотре бронхов слева – устья бронхов 1-5 порядка – открыты, немного деформированы за счет бронхомаляции в области бронхов 5 порядка.

рЭБУС При сканировании минизондом частотой 20 МГц через бронх 5-го порядка – LB3b_{ii}α (рисунок 4.10 з) на расстоянии 4,5 см определяется в позиции «внутри очага» образование неправильной формы размером до 18 мм с четким прерывистым гиперэхогенным контуром, практически гомоэхогенной структуры, без сосудов, «линейных дуг» и воздушной бронхографии, уходящее в глубину 2,5 см (рисунок 4.10 и). Выполнена «дистанционная разметка» перед биопсией инструменты проведены вглубь на 5 см от визуализируемого бронха 5-го порядка. При сканировании через соседний LB3b_i (рисунок 4.10 к) – визуализации образования не достигнуто (рисунок 4.10 л).

Пациенту выполнен комплекс биопсий в объеме: БАЛ (75мл из 100мл возврат адекватный) через LB3b_i и LB3b_{ii} слева, браш-биопсия через все субсубсубсегменты LB3b_{ii}α и LB3b_{ii}β.

Заключение: Экспираторный стеноз мембранозной части нижней трети трахеи 2 степени. Двусторонний диффузный деформирующий атрофический бронхит с нарушением реологических свойств мокроты. Состояние после резекции S6 справа (герметичность культи RB6). Эхопризнаки образования LS3 (субсегмент в).



Серия изображений, отражающая этапы выполнения навигации с рЭБУС (слева направо, сверху вниз): а-в, д) КТ ОГК (легочное окно), наличие двух солитарных образований – со спикурообразным контуром в LS1+2 размером 11x13мм, в LS3 – 24x20мм (МПР); г) шов культы RB6; е-з) эндифото устьев бронхов верхней зоны левого легкого LB1+2 (на 8 до 12 ч) и LB3 (на 4-5 час) с признаками атрофического бронхита, проведение радиального эндобронхиального минизонда бронхи 3-4 порядка LB3 и) рЭБУС через нижний субсегментарный бронх LB3b_{ii}α – УЗ изображение образования – зонд «внутри очага» окружен патологической тканью с четкой гиперэхогенной прерывистой границей, гомогенной структуры с включениями гиперэхогенных «точек»; к)-л) отсутствие визуализации при рЭБУС через LB3b; м) цитологическое исследование браш-биопсии – комплексы клеток плоскоклеточного рака, окраска по Романовскому-Гимзе-Паппенгейму ув.х200

Рисунок 4.10 – Этапы диагностического процесса периферического образования легких пациента М.

Длительность навигации рЭБУС составила 2 минуты, основное образование достигнуто через 39 секунд от начала поиска. Во время исследования и после него осложнений не отмечено.

Результаты цитологического исследования браш-биопсии: в препаратах обнаружены разрозненно лежащие клетки, отдельные группы и комплексы клеток

плоскоклеточного рака с признаками ороговения. Заключение: плоскоклеточный неороговевающий рак. Окраска по Паппенгейму, ув. х200 (рисунок 4.10 м). Цитограмма жБАЛ: альвеолярные макрофаги – 94%, лимфоциты – 2%, нейтрофилы – 4%, значительная часть альвеолярных макрофагов содержат включения, часто встречаются многоядерные альвеолярные макрофаги. Микробиологическое исследование № 18-6026: результаты люминесцентной микроскопии: КУМ – не обнаружены.

Молекулярно-генетическое исследование жидкости БАЛ, смешанного с материалом цитологической щетки браш – ДНК МБТ не обнаружена; посев на жидкую питательную среду в системе ВАСТЕС MGIT960 – рост МБТ не выявлен.

Комментарий: представленное клиническое наблюдение демонстрирует, что дифференциальная диагностика между туберкулезом и периферическим раком легкого может быть сложной задачей. Данные о гиперэргическом туберкулиновом тесте, при наличии в анамнезе туберкулеза легких требовали исключения позднего рецидива, в то время как рентгеноморфология образований легкого («лучистый венец» его контура), значение ИК – 22,5 п/л и профессиональный анамнез в большей степени позволяли подозревать неопластический генез. Следует отметить, что неинформативность выполненного ранее бронхологического исследования с классическими бронхобиопсиями могла быть результатом отсутствия прицельной навигации. Точное позиционирование образования при рЭБУС-навигации при том же объеме биопсий (БАЛ и браш), что в предыдущем исследовании позволило получить диагностически значимый материал, свидетельствующий о наличии немелкоклеточного рака легкого.

4.7 Выводы по главе 4

В главе рассмотрена сравнительная эффективность бронхобиопсии с рЭБУС – навигацией (ББ+рЭБУС) и бронхобиопсий с классической методикой исполнения с предварительной КТ – навигацией (ББ+КТ). Отмечена значимо превосходящая эффективность в подгруппе применения навигационных бронхобиопсий в

этиологической верификации туберкулеза легких и неопластических процессов; для диагностики микобактериоза и ВПЗТ отмечена тенденция большей эффективности в подгруппе ББ+рЭБУС. Выявлены предпочтительные методы этиологической верификации туберкулеза (молекулярно-генетические и культуральные методы) в материале бронхобиопсий, обеспечивающие эффективность до 56,3% и 57,8% соответственно. Установлено, что в материале бронхобиопсий с рЭБУС эффективность выявления МБТ значительно повышается на всех этапах комплексного микробиологического исследования: при микроскопии, МГМ и культуральном исследовании (ВАСТЕС MGIT 960). В исследуемой когорте не было найдено значимой разницы между сравниваемыми подгруппами биопсий в повышении выявляемости ЛУ-ТБ, тем не менее, выявление ЛУ-ТБ отмечено в 45,9% (45/98) наблюдений в группе пациентов с ТБ, у которых отсутствовал возбудитель ТБ в мокроте. Для каждой из подгрупп бронхобиопсий как с навигацией, так и без нее в группах ТБ, Нео, НТМ и ВПЗТ проанализирована эффективность в зависимости выбора модальностей биопсии, методов лабораторной верификации, локализации в зависимости от доли/зоны легкого, наличия «дренирующего бронха» на КТ, размера ПОЛ (более или менее 20 мм), R-синдрома. Выявлены частные и суммарные аспекты статистически значимого повышения эффективности и тенденций повышения в установлении этиологического фактора заболеваний при бронхоскопической диагностике. В группе Нео среди неопластических процессов отмечено преобладание НМРЛ – 92,4% (73/79) наблюдений. Отмечено, что при любой этиологии ПОЛ присутствие «дренирующего бронха» на КТ позволяет получить диагностически значимый материал бронхобиопсий вне зависимости от размера образования, его долевой локализации, расположения в центральной/периферической зоне легкого и варианта навигации при бронхоскопии чаще, чем при его отсутствии. В группе НТМ этиологически значимые НТМБ – *M. avium* были выявлены в 52,4% (11/21) наблюдений, что чаще чем *M. kansasii* – в 28,6% (6/21) и *M. xenopi* – в 19,1% (4/21). Отмечено, что в материале бронхоскопии (в респираторных образцах БС/жБАЛ) в 76,9% (10/13) наблюдений идентифицированы *M. avium*, обнаружение *M. kansasii*

и *M.xenopi* в материале бронхоскопии отмечено в 15,4% и в 7,7% наблюдений, что реже, чем в материале хирургической биопсии – в 50,5% и 37,5% наблюдений соответственно ($p>0,05$). Для микобактериоза отмечена важность сохранения микроскопии в выявлении КУМ, так как в 52,4 % (11/21) наблюдений она совпадает с положительным посевом на НТМБ в системе ВАСТЕС MGIT 960, со значимо частым их выявлением в материале бронхобиопсий с рЭБУС – 100% (8/8) vs 27,3% (3/11) ($p<0,05$) по сравнению с подгруппой классических бронхобиопсий.

В группе ВПЗТ эффективность бронхобиопсий должна рассматриваться в свете мультидисциплинарного консилиума (по динамике клинико-рентген лабораторных данных) и, в большей степени, направлена на исключение туберкулезной, микобактериальной и злокачественной этиологии ПОЛ, выявленных на КТ ОГК. Верификация по данным цитологического и гистологического исследования ТББЛ хронического неспецифического воспаления легочной ткани с признаками организации, с выявлением возбудителей неспецифической микрофлоры в жБАЛ в значимом титре по совокупности с клинико-рентгено-лабораторными данными позволяет установить клинический диагноз ВПЗТ. В группе ВПЗТ именно отдаленные результаты ретроспективного анализа пациентов (регрессия легочных уплотнений по данным КТ ОГК в динамике на фоне назначения антибактериальной терапией широко спектра) позволили провести оценку эффективности бронхобиопсий в подгруппах сравнения.

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ БРОНХОБИПСИЙ С РАДИАЛЬНОЙ ЭНДОБРОНХИАЛЬНОЙ УЛЬТРАСОНОГРАФИЕЙ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ

Для решения задачи 6 по оценке и сравнению предикторов эффективности бронхобиопсий с навигационной методикой у пациентов с ПОЛ при дифференциальной диагностике туберкулеза и онкологических заболеваний был проведен поиск факторов повышения эффективности среди пациентов подгруппы ББ+рЭБУС группы ТБ и пациентов подгруппы ББ+рЭБУС группы Нео.

Факторы, повышающие успешность бронхоскопических биопсий при диагностике ПОЛ неопластического генеза при навигации рЭБУС хорошо изучены и описаны [101, 102, 166, 168, 207, 209], в то же время при ТБ данные разнятся при небольшом числе публикаций [76, 80, 107, 114, 152, 153]. Практически все исследователи, за исключением Chan А. [76], сообщают, что эффективность диагностики навигационных бронхобиопсий доброкачественных ПОЛ значимо уступает диагностике злокачественных процессов, что определило нашу научную задачу.

В группе ТБ в подгруппе ББ+рЭБУС было 83 (54,6%) пациента, в группе Нео в подгруппе ББ+рЭБУС – 69 (45,4%) пациентов. Сравнительный анализ клинико-рентгенологических характеристик представлен в таблице 5.1

Данные таблицы 5.1 демонстрируют, что статистически значимые различия в подгруппах ББ+рЭБУС группы ТБ и группы Нео выявлены: по медиане возраста пациентов, по средним значениям максимального размера ПОЛ – как для рентген-синдрома «уплотнение» ($30,86 \pm 0,12$ мм против $45,27 \pm 0,07$ мм), так и «округлая тень» ($29,26 \pm 0,04$ мм против $23,94 \pm 0,08$ мм ($p < 0,01$)); меньшей частоте рентген-синдрома «округлая тень» – 49,4% (41/83) против 68,1% (47/69) наблюдений соответственно ($p = 0,020$ $\chi^2 = 5,416$) и большей – «уплотнения» – 50,6% (42/83) против 31,9% (22/69); параметру единичные/множественные – 57,8% (48/83) против 82,6% (57/69) наблюдений соответственно ($p < 0,001$ $\chi^2 = 10,829$); наличию

распада в ПОЛ – 25,3% (21/83) против 8,7% (6/69) ($p=0,008$ $\chi^2=7,112$). Сравниваемые подгруппы не имели различий по таким рентгенологическим показателям на КТ ОГК как: локализация ПОЛ в верхних и нижних долях и сторона поражения (правое/левое легкое и двусторонние процессы) ($p>0,05$ по критерию Хи-квадрат).

Таблица 5.1 – Характеристика исследуемых подгрупп по гендерно-возрастным показателям и рентгенологической картине на КТ ОГК

Показатель	Группа ТБ подгруппа ББ+рЭБУС n=83	Группа Нео подгруппа ББ+рЭБУС n=69	P
	абс./ (%)	абс./ (%)	
Мужчины	42 (50,6)	29 (42,0)	>0,05
Женщины	41 (49,4)	40 (58,0)	>0,05
Мужчины, медиана возраста, [Q ₁ -Q ₃] лет	34 [27-51,5]	61 [53-69]	<0,01
Женщины, медиана возраста, [Q ₁ -Q ₃] лет	28,5 [21-41]	56,5 [48-66,5]	<0,01
Среднее максимальных размеров образований, мм			
«уплотнения»	30,86±0,12	45,27±0,07	<0,01
«округлые тени»	23,94±0,08	29,26±0,04	<0,01
очаги	8,95±0,01	9,21±0,01	>0,05
Локализация			
в верхней доле	52/83 (62,7)	45/69 (65,2)	>0,05
в средней доле	-	1 (1,5)	>0,05
в нижней доле	31/83 (37,3)	23/69 (33,3)	>0,05
Сторона поражения			
правое легкое	42/83 (50,6)	45/69 (65,2)	>0,05
левое легкое	29/83 (34,9)	19/69 (27,5)	>0,05
двусторонние	12/83 (14,5)	5/69 (7,3)	>0,05
Рентгенологические проявления			
«уплотнения»	42/83 (50,6)	22/69 (31,9)	=0,020
«округлые тени/очаги»	41/83 (49,4)	47/69 (68,1)	=0,020
наличие распада	21/83 (25,3)	6/69 (8,7)	=0,008
одионые ПОЛ	48/83 (57,8)	57/69 (82,6)	<0,001
единичные ПОЛ	35/83 (42,2)	12/69 (17,4)	<0,001

Данные таблицы демонстрируют, что ПОЛ по типу «уплотнения» со средним максимальным размером $30,86 \pm 0,12$ мм, или «округлой тени» по такому же параметру – $23,94 \pm 0,08$ мм, преимущественно локализованные в верхней доле правого легкого, единичные/множественные ассоциированы с более высокой частотой выявления туберкулеза. Одиночные ПОЛ по типу «округлой тени» с среднемаксимальным размером $29,26 \pm 0,04$ мм преимущественно локализованные в верхней доле правого легкого характерны для неопластических процессов.

Одним из основных предикторов эффективности бронхобиопсий с рЭБУС является визуализация образования. Среднее время длительности достижения ПОЛ среди подгрупп пациентов ТБ и Нео составила $33,77 \pm 0,01$ секунды и $39,10 \pm 0,02$ секунд ($p_t > 0,05$).

5.1 Эффективность в зависимости от компьютерно-томографических и ультразвуковых аспектов

Эффективность бронхобиопсий и визуализация при рЭБУС

В подгруппе ББ+рЭБУС группы ТБ при сканировании радиальным эндобронхиальным УЗ минизондом ПОЛ были визуализированы у 88,0% (73/83) пациентов, в подгруппе ББ+рЭБУС группы Нео – у 91,3% (63/69) пациентов ($p=0,503$ $\chi^2=0,450$). При рЭБУС сканировании ПОЛ была достигнута: «центральная» позиция минизонда – у 90,4% (66/73) пациентов в группе ТБ и у 85,5% (52/63) – в группе Нео ($p > 0,05$) соответственно, «прилежащая» позиция – у 9,6% (7/83) и у 17,5% пациентов соответственно ($p > 0,05$), отсутствие визуализации отмечено у 12,0% (10/73) и у 8,7% (6/69) ($p > 0,05$). Таким образом, сравниваемые подгруппы статистически значимо не различались по результатам достижения ПОЛ при рЭБУС – навигации, что позволяет высказаться об отсутствии влияния этиологического фактора (туберкулез, онкология) на частоту визуализации ПОЛ. Эффективность диагностики в случае визуализации ПОЛ в группе ТБ составила – 86,3% (63/73) наблюдений, в группе Нео – 84,6% (55/65) без статистически значимой разницы между группами ($p > 0,05$), в сумме (подгруппы ББ+рЭБУС

ТБ+Нео) – 85,5% (118/138). Данный результат статистически значимо превышал суммарную эффективность диагностики при отсутствии визуализации ПОЛ при рЭБУС (подгруппы ТБ+Нео) – 35,7% (5/14) наблюдений ($p < 0,001$ $\chi^2 = 20,412$).

Эффективность бронхобиопсий и позиция УЗ мини-зонда при рЭБУС.

Данные рисунка 5.1 показывают, что эффективность диагностики в группе ТБ при положении УЗ зонда «внутри ПОЛ» («центральная» позиция) составила 90,9% (60/66) наблюдений, при положении «рядом с ПОЛ» («прилежащая» позиция) – 42,9% (3/7), разница значима ($p < 0,05$, по критерию ТТФ=0,00543 сила связи относительно сильная). Отсутствие визуализации при рЭБУС, в основном, в случаях выявления R синдрома «очаги» на КТ ОГК, не явилось фактором, приведшим к нулевой эффективности бронхоскопической диагностики ТБ, и позволило верифицировать диагноз в 40,0% (4/10) наблюдений, что, значимо ниже по сравнению с положением «внутри очага» ($p < 0,001$ $\chi^2 = 16,927$ сила связи относительно сильная).

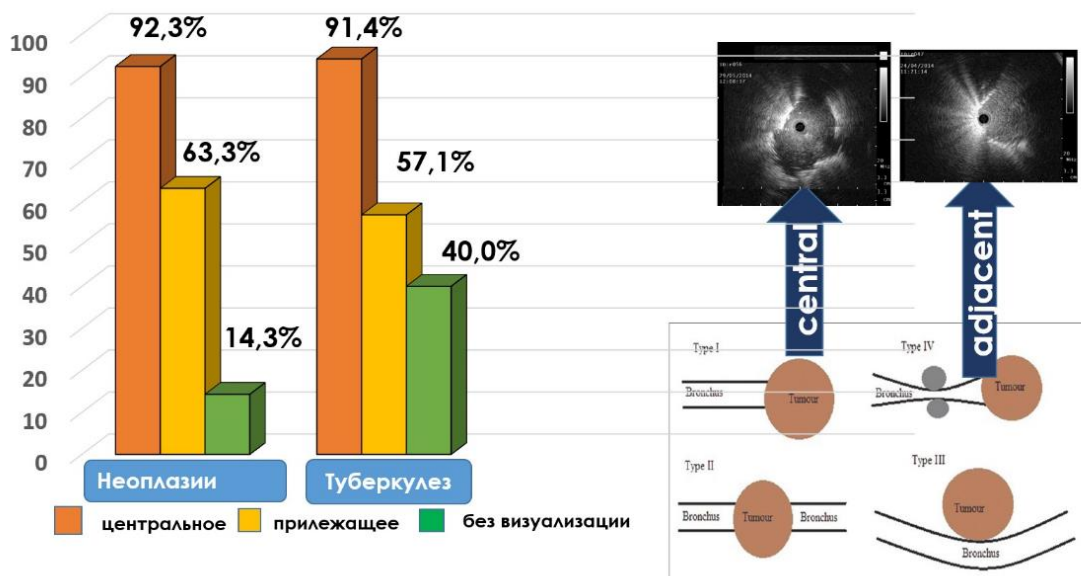


Рисунок 5.1 – Диагностическая эффективность бронхобиопсий при разных позициях минизонда при рЭБУС в группах ТБ и Нео

Эффективность диагностики в группе Нео при положении УЗ зонда «внутри ПОЛ» составила – 92,3% (48/52) наблюдений, что значимо выше, чем при

положении «рядом с ПОЛ» («прилежащая» позиция) – 63,3% (7/11) ($p=0,010$ $\chi^2=6,733$), и при отсутствии визуализации – 14,3% (1/7) ($p<0,05$ по критерию ГТФ=0,00003) (рисунок 5.1).

В сравниваемых подгруппах рЭБУС групп ТБ и Нео не выявлено статистически значимых различий эффективности бронхобиопсий в зависимости от визуализируемых позиций зонда: «центральная», «прилежащая», «без визуализации» ($p>0,05$).

Эффективность биопсий и наличие симптома «дренирующего бронха» на КТ ОГК

Понятие симптома «дренирующего» бронха по отношению к образованию с классификацией на 4 типа введено в публикации Tsuboi E. и соавт. (1967) [220], и уже более 50 лет применяется в эндоскопической диагностике ПОЛ. КТ ОГК (мультипланарная реконструкция) позволяет четко визуализировать симптом «дренирующего» бронха, называемый в англоязычной литературе «bronchus sign» на аксиальных, коронарных и сагиттальных срезах легочного окна и определить его тип (заканчивается образованием – тип I, дренируется несколькими бронхами/через образование – тип II, отдавливается образованием и проходит рядом – тип III) (рисунок 5.1 правый нижний угол) [220].

Данные рисунка 5.2 демонстрируют, что при наличии симптома «дренирующего» бронха на КТ ОГК (тип I по Tsuboi E) эффективность бронхобиопсий в группе ТБ достигла 89,2% (66/74) наблюдений. В группе Нео данный показатель составил 87,3% (55/63) наблюдений, статистически значимых различий нет ($p>0,05$).

В случае отсутствия симптома «дренирующего» бронха на КТ (тип III по E. Tsuboi) эффективность бронхобиопсий уменьшалась в группе ТБ – до 22,2% (2/7), в группе Нео – до 16,7% (1/6), соответственно ($p>0,05$) (рисунок 5.2).

Эффективность диагностики бронхобиопсий при наличии симптома «дренирующего» бронха на КТ ОГК значимо превышало таковую при его отсутствии в подгруппах сравнения группы ТБ – 89,2% (66/74) против 22,2% (2/7) ($p<0,05$ по критерию ГТФ=0,00088 сила связи относительно сильная) и группы Нео

– 87,3% (55/63) против 16,7% (1/6) ($p < 0,05$ по критерию ТТФ=0,00062, сила связи относительно сильная)

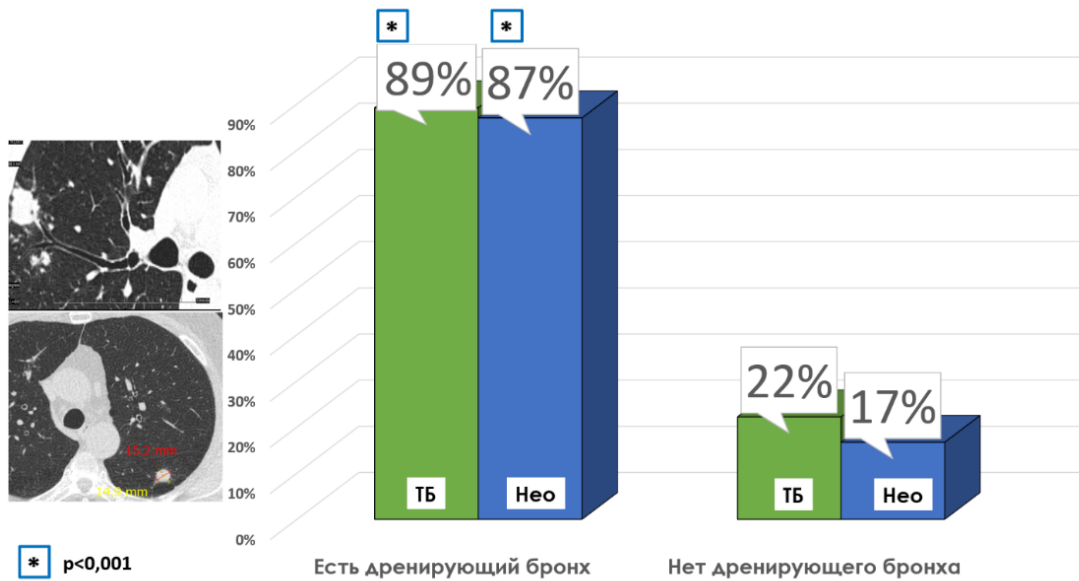


Рисунок 5.2 – Диагностическая эффективность бронхобиопсий с рЭБУС при наличии симптома «дренирующего бронха» по данным КТ ОГК в группах сравнения

В сравниваемых подгруппах рЭБУС групп ТБ и Нео не выявлено статистически значимых различий эффективности бронхобиопсий в зависимости от наличия симптома «дренирующего» бронха по КТ.

Эффективность биопсий и размер образования В подгруппе ББ+рЭБУС группы ТБ размер образования «20мм и менее» был ассоциирован с диагностической эффективностью бронхобиопсий, равной 71,0% (22/31), в то время как превышение размера более 20мм сопровождалось ростом эффективности до 88,4% (46/52) ($p=0,046$ $\chi^2=4,014$, сила связи средняя) (рисунок 5.3).

В группе Нео эффективность диагностики ПОЛ при размере образований «более 20мм» и «20мм и менее» не различалась – 81,3% (52/64) и 80,0% (4/5) наблюдений соответственно ($p=0,600$). Наши результаты отличаются от публикаций, в которых указанные различия в размере ПОЛ значимо влияют на эффективность [88, 113, 115, 129]. Полученный нами результат в группе Нео,

скорее всего, связан с малочисленностью выборки пациентов с образованиями размером «20мм и менее», имеющими бронх, дренирующий образование типа I по классификации Е. Tsuboi. Таким образом, в случае наличия симптома «дренирующего» бронха на КТ, типа I по классификации Е. Tsuboi [220] размер образования не является фактором, влияющим на эффективность бронхобиопсий.

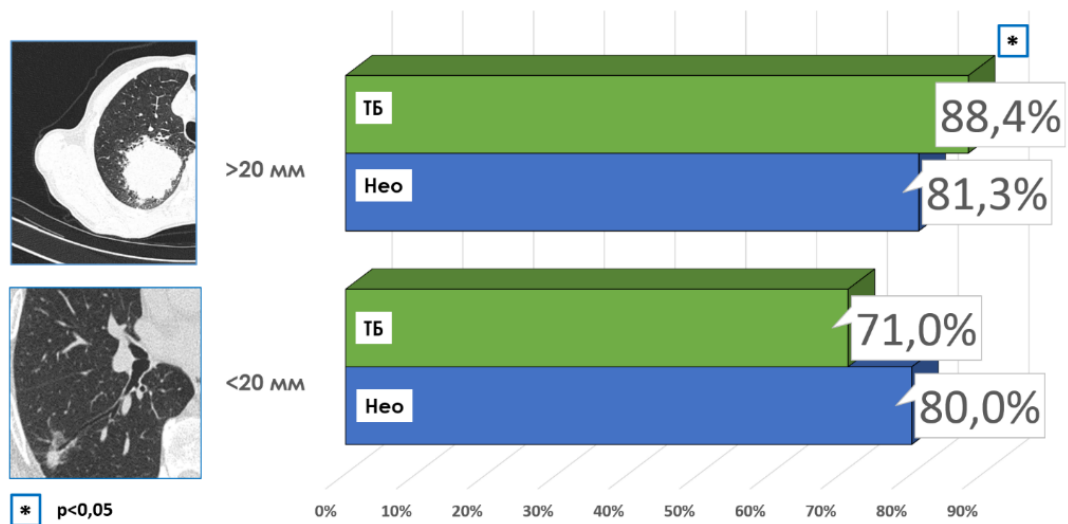


Рисунок 5.3 – Диагностическая эффективность бронхобиопсий при рЭБУС-навигации при разных размерах ПОЛ в группах сравнения

Эффективность бронхобиопсий при рЭБУС в зависимости от рентген-синдрома. При выявлении ПОЛ по типу «уплотнение» (КТ ОГК) эффективность бронхоскопических биопсий в группе ТБ составила – 92,9% (39/42), в группе Нео – 95,5% (21/22) наблюдений соответственно ($p > 0,05$ по критерию Хи квадрат).

Полученные результаты превышают эффективность бронхобиопсий при рентген-синдроме «округлая тень», как для группы ТБ – 70,7% (29/41), так и в группе Нео – 74,5% (35/42) (разница не значима) ($p > 0,05$) (рисунок 5.4). В группе ТБ значимая разница между эффективностью бронхобиопсий при синдроме «уплотнение» и «округлая тень» установлена ($p = 0,009$ $\chi^2 = 6,860$ сила связи средняя), в группе Нео значимой разницы не было ($p > 0,05$).

Полученный результат показывает, что несмотря на больший размер ПОЛ при рентген-синдроме «уплотнение» ($45,27 \pm 0,07$ мм против $30,86 \pm 0,12$ мм

соответственно) и «округлая тень» (29, 26±0,04мм против 23,94±0,08мм) по данным КТ ОГК и предполагаемое повышение диагностики разницы между группами Нео и ТБ в эффективности бронхобиопсий выявлено не было.

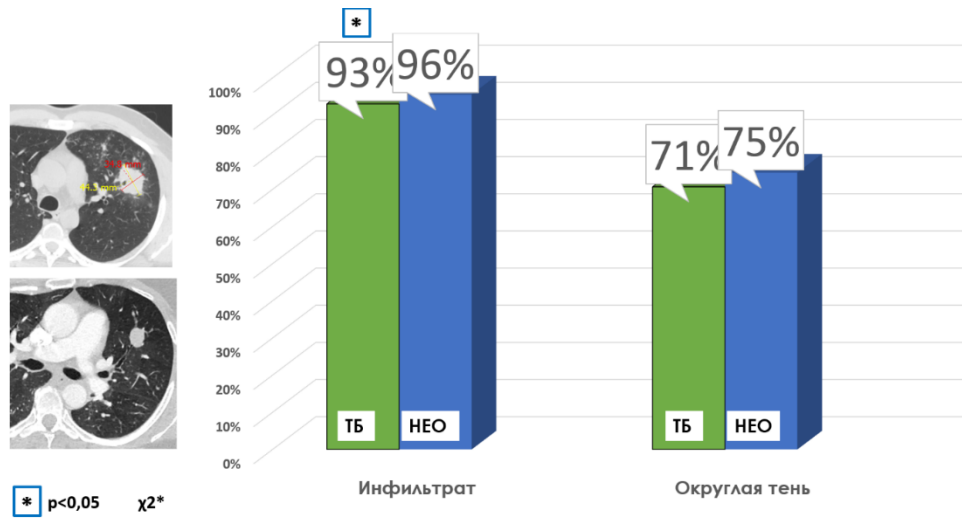


Рисунок 5.4 – Диагностическая эффективность бронхобиопсий с рЭБУС при разных рентген-синдромах в группах сравнения

Сторона поражения и выбор зоны биопсии. При сравнительном анализе эффективности биопсий при рЭБУС в зависимости от локализации бронхов, дренирующих ПОЛ и стороны поражения значимой разницы между подгруппами сравнения ББ+рЭБУС в группах Нео и ТБ выявлено не было (таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Эффективность диагностики в подгруппах сравнения в зависимости от локализации и зоны биопсии периферических образований легких в сегментах и стороны поражения

Локализация	Правое легкое n/N, (%)				Левое легкое n/N, (%)				p
	S ₁₋₃	S ₄₋₅	S ₆₋₁₀	Всего	S ₁₋₃	S ₄₋₅	S ₆₋₁₀	Всего	
Группы									
ТБ ББ+рЭБУС	33*/35 (94,3)	-	7/11 (63,6)	40/46 (87,0)	20/25 (80,0)	1/1 (100,0)	7/11 (63,6)	28/37 (75,7)	>0,05
Нео ББ+рЭБУС	29/31 (93,5)	0/1 (0,0)	9/13 (69,2)	38/45 (84,4)	9/12 (75,0)	2/2 (100,0)	7/10 (70,0)	19/24 (79,2)	>0,05
p	>0,05	-	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
ТБ+Нео	62*/66 (93,9)	0/1 (0,0)	16*/24 (66,7)	78/91 (85,7)	29*/37 (78,4)	3/3 (100,0)	14*/21 (66,7)	46/61 (75,4)	

Примечание: * статистически значимые различия.

Отмечено, что в подгруппе ББ+рЭБУС группы ТБ эффективность диагностики при выполнении биопсий через бронхи верхней доли (V₁₋₃) правого легкого превышала таковую при выполнении биопсий из бронхов нижней доли (V₆₋₁₀) правого легкого – 94,3% (33/35) против 63,6% (7/11) ($p < 0,05$, $\tau_{\text{ТФ}} = 0,02274$). При оценке суммарной эффективности бронхобиопсий с рЭБУС навигацией (группы ТБ+Нео) при локализации ПОЛ в сегментах верхней доли правого легкого отмечены значимо более высокие результаты по сравнению: с локализацией ПОЛ в нижней доле (S₆₋₁₀) правого легкого – 93,9% наблюдений против 66,7% ($p < 0,001$, $\chi^2 = 11,329$) и с локализацией ПОЛ в нижней доле (S₆₋₁₀) левого легкого – 93,9% vs 66,7% ($p = 0,002$, $\chi^2 = 10,728$).

Суммарная эффективность (групп ТБ+Нео) при выполнении биопсий через бронхи в/доли правого легкого была значимо выше, чем через бронхи в/доли левого легкого – 93,9% против 78,4% ($p = 0,019$, $\chi^2 = 5,577$).

Сегментарная локализация образований не оказывает значимого влияния на эффективность бронхобиопсий между группами ($p > 0,05$).

Зональная локализация образований также не оказывает значимого влияния на эффективность бронхобиопсий между группами ($p > 0,05$). Эффективность диагностики биопсий при периферической локализации (плащевая зона) ПОЛ в группах ТБ и Нео была сопоставимой – 75,0% (6/8) и 88,0% (22/25) наблюдений соответственно ($p = 0,373$) и не отличалась от эффективности при локализации в центральной/ядерной зоне – 82,2% (60/73) и 73,7% (28/38) в группе ТБ и Нео соответственно ($p = 0,295$).

При анализе образований по плотности установлено, что образований частично-солидной плотности и образований по типу «матового стекла» в группе ТБ в нашем исследовании не выявлено. Поэтому, сравнение проводилось между случаями ПОЛ, характеризующимися солидной плотностью. Эффективность бронхобиопсий в группах ТБ и Нео при таком виде ПОЛ составила 86,2% (50/58) и 84,9% (45/53) наблюдений соответственно без статистически значимой разницы ($p > 0,05$).

5.2 Эффективность в зависимости от видов биопсий и методов лабораторного исследования

В таблице 5.3 произведен сравнительный анализ эффективности бронхобиопсий с рЭБУС в группах ТБ и Нео в зависимости от разных параметров.

Таблица 5.3 – Эффективность бронхобиопсий в подгруппах рЭБУС групп ТБ и Нео в зависимости от локализации (зона), плотности ПОЛ и вида биопсийной методики

Параметр	Подгруппы ББ+рЭБУС		p
	Группа ТБ абс/ n (%)	Группа Нео абс/ n, (%)	
В зависимости от локализации образования в сегментах легкого			
S ₁₋₃	53/60 (88,3)	38/43 (88,4)	>0,05
S ₄₋₅	1/1 (100,0)	2/3 (66,7)	>0,05
S ₆₋₁₀	14/22 (63,6)	16/23 (69,6)	>0,05
В зависимости от локализации образования в зоне легкого			
прикорневая	2/2 (100,0)	6/6 (100,0%)	>0,05
центральная	60/73 (82,2)	28/38 (73,7%)	>0,05
периферическая	6/8 (75,0)	22/25 (88,0%)	>0,05
В зависимости от структуры образования			
солидное	50/58 (86,2)	45/53 (84,9)	>0,05
частично солидное	0	9/10 (90,0)	-
матовое стекло и воздушная бронхограмма	0	1/2 (50,0)	-
Выбранный вид биопсии			
БАЛ (микробиологическая и цитологическая диагностика)	54*/76 (71,1)	21/50 (42,0)	=0,002 $\chi^2=10,566$ связь средняя
Браш (цитологическая диагностика, КУМ+)	38/66 (57,6)	36/50 (72,0)	=0,110
ТББЛ (цитологическая и гистологическая диагностика)	9*/20 (45,0)	42*/57 (73,7)	=0,020 $\chi^2=5,447$
p*	=0,030 $\chi^2=4,764$	=0,002 $\chi^2=10,219$	
Примечание: * статистически значимые различия; – расчеты не проводились.			

Биопсийные методики при рЭБУС-навигации.

Было проведено сравнение частоты обнаружения однозначно диагностически трактуемых структур, что в группе ТБ – является выявление МБТ+ гранулематоз, а в группе Нео – обнаружение комплексов злокачественных клеток. В группе ТБ наиболее эффективными биопсиями при диагностике ПОЛ были: браш-биопсия в 57,6% (38/66) наблюдений и БАЛ за счет выявления КУМ, ДНК МБТ и роста *M. tuberculosis* (комплексное микробиологическое исследование) – в 71,1% (54/76) наблюдений.

В группе Нео частота определения этиологически значимых клеток (клетки злокачественной опухоли) в жБАЛ отмечена в 42,0% (21/50), что значимо ниже, чем частота выявления МБТ в группе ТБ ($p=0,002$ $\chi^2=10,566$ сила связи средняя). В группе Нео эффективность браш-биопсии составила 72,0% (36/50) наблюдений, что превышало таковую в группе ТБ – 57,6% (38/66), разница не значима ($p=0,110$).

Для анализа ТББЛ применяли цитологическое и гистологическое исследования, результат считался эффективным, будучи полученным хотя бы одним из методов, в случае обнаружения: при туберкулезе – гранулем с казеозным некрозом или КУМ+ (при микроскопии с окрашиванием по Цилю-Нильсену), при опухолевых процессах – признаков озлокачествления. Эффективность ТББЛ при навигации рЭБУС в группе Нео значимо превышала таковую в группе ТБ – 72,4% (42/58) против – 45,0% (9/20) наблюдений ($p=0,027$ $\chi^2=4,938$ сила связи средняя).

В подгруппе ББ+рЭБУС группы Нео эффективность выявления опухолевого роста в легочной ткани при гистологическом исследовании материала ТББЛ – 73,2% значимо превышала таковую при цитологическом исследовании жБАЛ – 42,0% ($p=0,002$ $\chi^2=10,219$ сила связи – средняя). В подгруппе ББ+рЭБУС группы ТБ эффективность выявления возбудителя ТБ в жидкости БАЛ микробиологическими методами 71,1% значимо превышала эффективность обнаружения гранулем гистологическим методом в материале ТББЛ – 45,0% ($p=0,030$ $\chi^2=4,764$). Установленные факты показывают, что при ограниченных ресурсах в случаях высокой вероятности туберкулеза следует отдавать

предпочтение БАЛ, в случаях высокой вероятности онкологических заболеваний легких – ТББЛ в комплексе с браш-биопсией.

Метод верификации.

При цитологическом исследовании материала бронхобиопсий (БАЛ, браш, ТББЛ), в подгруппе ББ+рЭБУС группы Нео получена значимо более высокая эффективность по сравнению с выявлением гранулематозного воспаления с казеозным некрозом в подгруппе ББ+рЭБУС группы ТБ – 80,6% (50/62) против 58,2% (39/67) наблюдений ($p=0,006$ $\chi^2=7,577$ сила связи средняя).

При гистологическом исследовании материала бронхобиопсий (ТББЛ), в подгруппе ББ+рЭБУС группы Нео получена значимо более высокая эффективность по сравнению с выявлением гранулематозного воспаления с казеозным некрозом в подгруппе ББ+рЭБУС группы ТБ – 73,7% (42/57) против 45,0% (9/20) наблюдений соответственно ($p=0,027$ $\chi^2=4,938$ сила связи средняя) (рисунок 5.5).

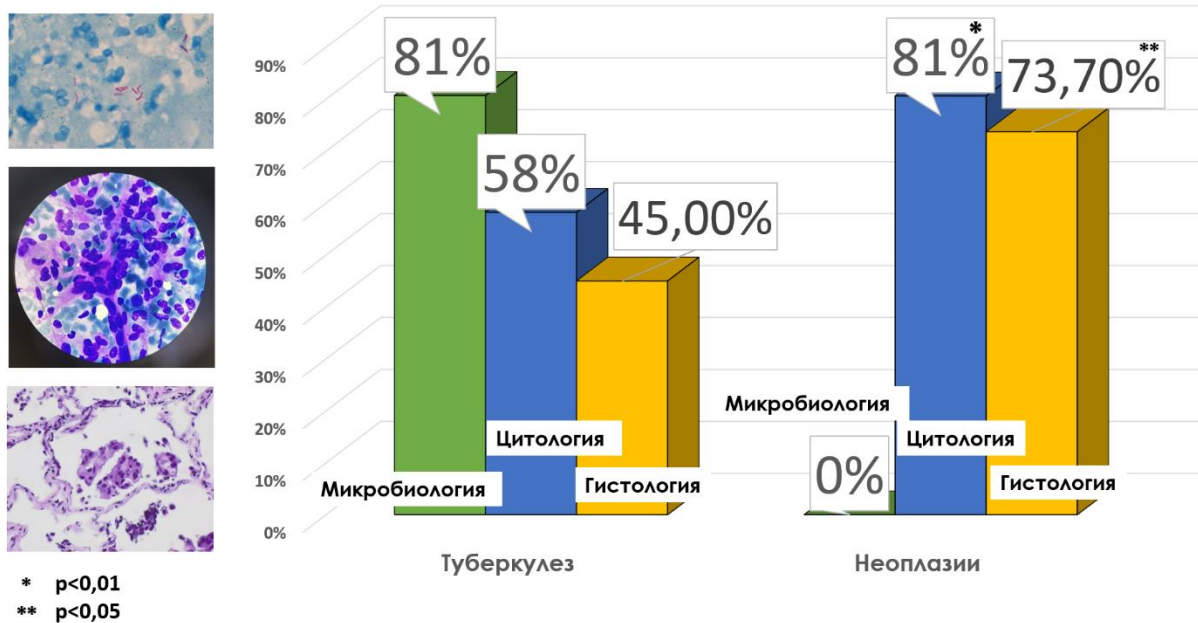


Рисунок 5.5 – Диагностическая эффективность бронхобиопсий с рЭБУС при различных методах лабораторной верификации в подгруппах сравнения

Полученные данные о предикторах эффективности в подгруппах ББ+рЭБУС групп ТБ и Нео, когда очаг поражения точно визуализирован заставляют задуматься о возможности использования таких же предикторов при бронхоскопии с классическими биопсиями.

Для иллюстрации самого основного предиктора высокой эффективности бронхобиопсий – симптома «дренирующего» бронха на КТ приводим клиническое наблюдение.

5.3 Клиническое наблюдение. Симптом «дренирующего бронха» и размер образования менее 20мм

Пациент Г., 12.10.1951 года рождения, 65 лет. И/б № 1587

Из анамнеза известно, что туберкулезом не болел, контакт с туберкулезным больным отрицает. Работал преподавателем, в течение 30 лет курит (ИК 9 пачка/лет). Ежегодно проходил флюорографическое обследование легких, предыдущее – осенью 2015г было расценено как «норма». Сопутствующие заболевания – отсутствуют. В октябре 2016 г. при очередном флюорографическом обследовании выявлено мелкофокусное образование правого легкого. По данным КТ ОГК от 08.10.2016 определяется фокусное уплотнение в нижней доле правого легкого 12x13мм частично солидного характера. Направлен к онкологу – убедительных данных за онкологический процесс не выявлено, дана рекомендация о динамическом наблюдении. При выполнении КТ ОГК от 7.02.2017 г. (через 4 месяца) отмечена отрицательная динамика – увеличение образования до 14x15 мм. Обратился в КО ФГБНУ «ЦНИИТ» для уточнения диагноза.

Объективно: жалоб пациент не предъявляет. При физикальном осмотре – нормостенического телосложения, кожа и слизистые оболочки – чистые, обычной влажности и окраски. Отеков не выявлено. ИМТ – 23,45 кг/м². Периферические лимфатические узлы не увеличены. При аускультации в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 16 в мин. Тоны сердца звучные, ритмичные. ЧСС 70 в мин. АД 125/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный.

Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Выполнены иммунологические кожные тесты на туберкулез: проба с АТР – через 72 часа – отрицательная, реакция Манту с 2ТЕ ППД-Л через 72 часа – отрицательная.

КТ ОГК от 7.02.2017 В субплевральных отделах нижней доли правого легкого (S6 сегмент) определяется неоднородной структуры уплотнение с нечеткими контурами и единичными септами по периферии, тянущимися до плевры (лимфангоит) размером 15x14мм (рисунок 5.6 а-в, е) с наличием дренирующего бронха (рисунок 5.6 г, д). Легочные поля в остальных отделах обычной пневматизации, без инфильтративных и очаговых изменений. Трахея – обычной формы, бронхи визуализируются до субсубсегментов, нормального диаметра не деформированы, устья свободны, просветы и проходимость сохранены на всем протяжении. Этапы диагностики периферического образования представлены на рисунке 5.6.

Учитывая отсутствие диагностически значимой информации на 1-ом этапе обследования было предложено проведение бронхоскопии с бронхобиопсиями. По данным КТ ОГК образование в S6 правого легкого имеет частично солидную плотность, локализуется в плащевой зоне, его размер менее 20мм, что определило выбор бронхобиопсий с использованием рЭБУС навигации для точного наведения на ПОЛ, тем более, что имеется симптом «дренирующего» бронха на КТ (тип I по Е. Tsuboi). Длительность от момента выявления ПОЛ до бронхоскопии – 23 недели.

16.03.2017 амбулаторно выполнена видеобронхоскопия бронхоскопом Olympus BF Q190 2600941 (Система Evis Exera III Olympus Corp., Japan) под местной анестезией (лидокаин – спрей 10% раствор – 12 доз, лидокаин 2% раствор – орошение на слизистую гортани, трахеи, главных и долевого бронхов справа и слева – всего 12 мл). Видеобронхоскоп проведен через правый носовой ход. По результатам исследования. Гортань – без особенностей. Трахея в грудном отделе свободная. Отмечается дистония мембранозной части нижней трети трахеи и правого и левого главных бронхов с пролабированием в просвет до 2/3. Карина бифуркации трахеи острая, подвижная. Устья бронхов 1-5 порядка справа и слева

– открыты, не деформированы (рисунок 5.6 ж). Шпоры бронхов справа и слева – острые, подвижные при кашле и дыхании. Слизистая всех видимых бронхов – умеренно гиперемирована, умеренно гипертрофирована, контактно кровоточит. В бронхах – единичные «комочки» секрета слизистого характера и признаки бронхомаляции в базальных бронхах справа и слева. При тщательном осмотре В-6 справа бронх имеет деление на два субсегментарных бронха RB6a+c и RB6b (рисунок 5.6 з). Признаков пролиферации слизистой при осмотре ветвей RB6b до 4 порядка не выявлено (рисунок 5.6 и).

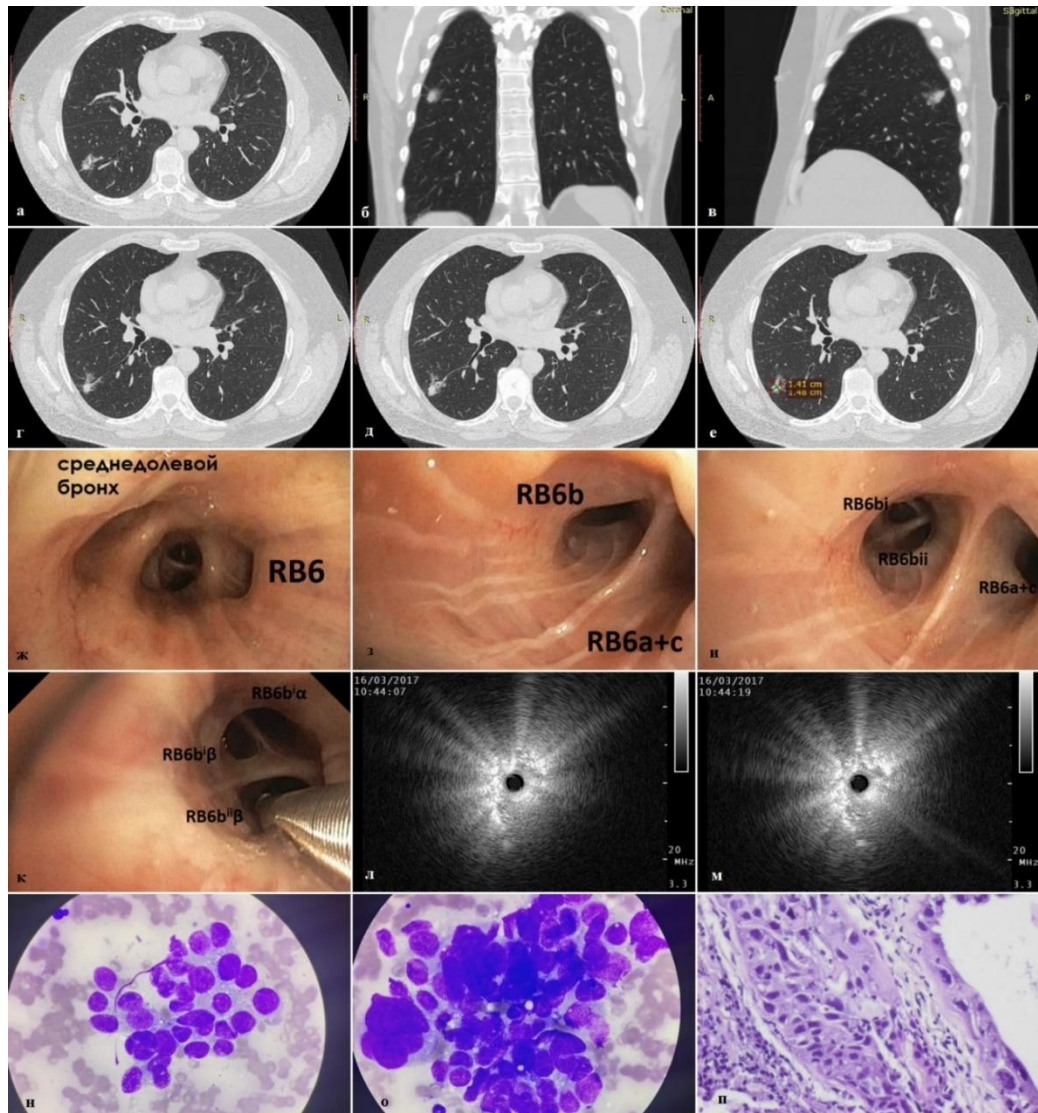
рЭБУС При сканировании высокочастотным минизондом 20 МГц через RB6b_{iiβ} (рисунок 5.6 к) на расстоянии 4,5 см от устья субсубсубсегментарного бронха визуализируется неправильной формы образование гетерогенной эхоструктуры с гиперэхогенным плохо определяемым контуром размером до 15 мм по большой оси (рисунок 5.6 л, м). Зонд в центральной позиции. Перибронхиальная картина образования отмечена на протяжении 1 см. Выполнена навигация для биопсийных инструментов (5 см от устья RB6b_{iiβ}).

Пациенту выполнен комплекс биопсий в объеме: БАЛ через RB6b_{ii} (возврат физиологического р-ра 40 мл из 75мл), браш-биопсия через RB6b_{iiβ}, ТББЛ через RB6b_{iiβ} (3 биоптата легкого). Кровохарканье после биопсии незначительное, купировалось самостоятельно в течение 1 минуты.

Заключение: Двусторонний диффузный гипертрофический бронхит (курильщика). Эхопризнаки периферического образования в S-6 справа с нечетким контуром и линейными «дугами» и «точками».

Длительность процедуры от момента интубации составила 17 минут. Длительность навигации *рЭБУС* составила 1 минуту, основное образование достигнуто через 29 секунд от начала поиска. Во время исследования и после него осложнений не отмечено.

Результаты исследования цитограммы жБАЛ: цитоз – 0,11 x 10⁶/л, альвеолярные макрофаги – 84%, лимфоциты – 6%, нейтрофилы – 8%, в препаратах обнаружены *группы клеток опухоли железистого характера.*



а-в) КТ ОГК – мультипланарная реконструкция; г-д) симптом «дренирующего бронха» на КТ ОГК; е) образование по типу узлового фокусного уплотнения частично-солидной плотности со спикурообразным контуром в RS6 размером 14x15мм; ж) эндифото устьев бронхов справа 1-2 порядка; з-и) устья RB6 и его ветвей 3-5 порядка к) введение радиального эндобронхиального минизонда в нижний субсубсегментарный бронх RB6bii; л-м) ультразвуковое изображение образования при рЭБУС – зонд «внутри очага» перибронхиально окружен плохо визуализируемым прерывистым контуром с включениями в виде гиперэхогенных «дуг» и «точек»; н-о) комплексы злокачественных клеток железистого характера в отпечатках браш-биопсии и ТББЛ, окрашивание по Паппенгейму, ув.х100; п) гистологический препарат: ткань легкого – на фоне диффузного воспаления комплексы аденокарциномы. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x200 Фотофиксация цифровым микроскопом Olympus BX46.

Рисунок 5.6 – Алгоритм диагностики периферического образования легких – КТ ОГК, эндифото при бронхоскопии с рЭБУС-навигацией и эндосонографическое изображение, результаты лабораторных исследований бронхобиопсий пациента Г.

Цитологическое исследование браш-биопсии: в препаратах обнаружены клетки бронхиального эпителия с наличием лимфоцитарной и нейтрофильно-макрофагальной инфильтрации, единичные многоядерные клетки Пирогова-Лангханса, *группы и комплексы клеток умеренно дифференцированного рака* (рисунок 5.6 н).

Цитологическое исследование материала ТББЛ – *выявлены комплексы клеток умеренно дифференцированного рака, предположительно аденокарциномы* (рисунок 5.6 о)

Микробиологическое исследование жБАЛ, смешанной с материалом цитологической щетки браш № 17-1834: результаты люминесцентной микроскопии: КУМ – не обнаружены. Молекулярно-генетическое исследование жБАЛ: ДНК МБТ – не обнаружена; посев на плотную питательную среду Левенштейна-Йенсена: рост МБТ не выявлен.

Морфологическое исследование биоптатов легкого №1507-8/17

три фрагмента легочной ткани, по краю которых *обнаружены комплексы атипических клеток, местами формирующие железистые структуры.* Заключение: морфологическая картина не противоречит клиническому диагнозу аденокарциномы (рисунок 5.6.п). Необходима консультация в специализированном медицинском учреждении.

Комментарий: Данное клиническое наблюдение демонстрирует высокую эффективность рЭБУС-навигации, которая обеспечила при наличии симптома «дренирующего бронха» на КТ быстрое обнаружение образования размером 14x15мм в субплевральной зоне. Наличие «дренирующего бронха» обеспечило соприкосновение биопсийных инструментов с опухолевой тканью. Возможно вращение зонда при соприкосновении позволило «обогатить» материал биопсии клеточным субстратом из опухолевого образования, что объясняет получение диагностически значимого материала во всех видах проведенных нами биопсий.

Наличие полной соуственности (тип I по E.Tsuboi), когда просвет бронха заканчивается опухолевым «узелком» позволяет получить наилучшую позицию для проведения инструментов (щетки, щипцов) и выполнения бронхобиопсии.

Цитоморфологическая верификация злокачественного образования легкого (немелкоклеточный рак легкого) такого малого размера обеспечивает наилучшую стратегию лечения с благоприятным прогнозом актуриальных показателей выживаемости.

5.4 Выводы по главе 5

В главе представлен анализ диагностической эффективности бронхобиопсий в подгруппе ББ+рЭБУС у 83 пациентов группы ТБ и 69 пациентов в подгруппе ББ+рЭБУС группы Нео. Всего 71 мужчина и 81 женщина, ср. возраст $46,78 \pm 0,07$ лет. Группы сопоставимы по гендерному составу и локализации образований по стороне, доле, зоне легкого. Каждому пациенту проведена как минимум одна из жидкостных биопсий (БАЛ или бронхиальный смыв) и одна тканевая биопсия (ТББЛ или браш-биопсия) или комплекс респираторных и тканевых биопсий (БАЛ+браш+ТББЛ).

Эффективность диагностики при рЭБУС-навигации подгруппах в группах ТБ и Нео была сопоставима – 81,9% (68/83) и 81,2% (56/69) наблюдений соответственно ($p > 0,05$).

Факторами, статистически значимо влияющими на эффективность бронхобиопсий как в группе туберкулезных, так и неопластических ПОЛ были:

- наличие симптома «дренирующего бронха» на КТ ОГК (в группе ТБ – 89,2% (66/74) vs 87,3% (55/63) наблюдений – в группе Нео) ($p > 0,05$);

- визуализация образования при проведении рЭБУС, обеспечившая эффективность бронхобиопсий в группе ТБ – 86,3% (63/73), в группе Нео – 87,3% (55/63);

- «центральное положение» ультразвукового зонда при сканировании рЭБУС (90,9% (60/66) vs 94,1% (48/51) по сравнению с «прилежащим» (42,9% vs 50,0%),

- размер образования более 20мм (только для подгруппы ТБ) – 88,4% (46/52) vs 71,0% (22/31) ($p = 0,046$),

– наличие рентген-синдрома «уплотнение» (более обширное поражение легочной паренхимы) в подгруппах ТБ и Нео до 92,9% и 95,5% по сравнению с рентген-синдромом «округлая тень» (только для группы ТБ) – 70,7% ($p=0,009$), но не для группы Нео – 74,5%;

– локализация образования в верхней доле правого легкого – 93,9% (62/68) по сравнению с нижней долей правого ($p<0,001$) 66,7% (16/24) или левого легкого (суммарно) vs 66,7% (14/21) ($p=0,002$)

- выполнение бронхобиопсий из верхней доли правого легкого в сравнении с нижней долей правого легкого – 94,3% vs 63,6% ($p<0,05$) (для подгруппы ТБ)

При проведении дифференциальной диагностики следует учитывать:

– что выявление опухолевого роста в легочной ткани наиболее эффективно при гистологическом исследовании материала ТББЛ – 73,2%, что значимо выше, чем при других видах биопсий;

– что эффективность выявления МБТ в жидкости БАЛ микробиологическими методами – 71,1% значимо выше, чем при других видах биопсий.

Установленные факты показывают, что при возможности следует проводить комплекс биопсий, которые повышают эффективность получения диагностически значимого материала, однако при ограниченных ресурсах в случаях высокой вероятности туберкулеза следует отдавать предпочтение БАЛ, в случаях высокой вероятности онкологических заболеваний легких – ТББЛ.

ГЛАВА 6. ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОСОНОГРАФИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ МИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ПРОЦЕССОВ

Для решения задачи 7 и 8 были проанализированы данные эндосонографического изображения (ЭГИ). С целью оценки эндосонографических изображений проанализированы данные 145 пациентов ПОЛ, которым проведена диагностическая бронхоскопия с комплексом биопсий при рЭБУС – навигации с дистанционной «разметкой» по ультразвуковому мини-зонду. Все оцениваемые ретроспективно изображения (ЭГИ), согласно верифицированным диагнозам были разделены на 2 группы: группа доброкачественных образований, вызванных микобактериальной инфекцией – 82 изображения (73 наблюдения – туберкулез легких, 9 – микобактериоз легких), группа неопластических образований – 63 изображения ПОЛ, при биопсии которых (при бронхоскопической или хирургической диагностике) верифицирован злокачественный генез образований в легочной паренхиме. Мы не посчитали нужным включать в анализ изображения 9 дистелектазов при ВПЗТ, так как в литературе существует только две работы по эхохарактеристикам ПОЛ при данной патологии, где число участников составило 20 наблюдений [146, 200].

6.1 Основные оцениваемые паттерны и характеристики эндосонографических изображений ПОЛ

Эндосонографические изображения записывались на электронные носители. ЭГИ просматривались ретроспективно в записи – как в виде фиксированных изображений, (функция «Freeze» и «Save» панели ультразвукового эндоскопического центра EU M1 Olympus), так и в виде видеофильмов. Оценка проводилась двумя эндоскопистами, имеющими опыт проведения радиальной

эндосонографии легочной паренхимы не менее 3 лет для исключения субъективной оценки.

При этом заранее был оговорен перечень описываемых характеристик ЭГИ. С целью адаптации оцениваемых параметров ЭГИ следует дать определения основным эхоструктурам. Часть определений взята из публикаций об эхоструктуре образований при рЭБУС [245], часть предложена и установлена нами в процессе данной работы.

Истинное образование

Истинное образование при рЭБУС подразумевает наличие ультразвуковой четкой зоны отграничения объекта (образования) от окружающей легочной ткани в виде гиперэхогенной границы. Образование, как правило, округлой, овальной или неправильной формы за счет отражения ультразвукового сигнала при разной плотности объектов (разница импеданса).

Граница (контур) истинного ПОЛ может быть четкой прерывистой или непрерывной, либо трудно визуализируемой (нечеткой) (рисунок 6.1).

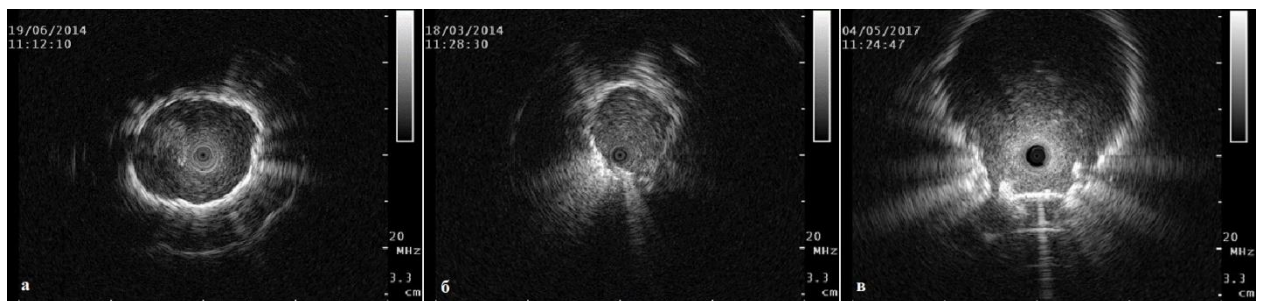
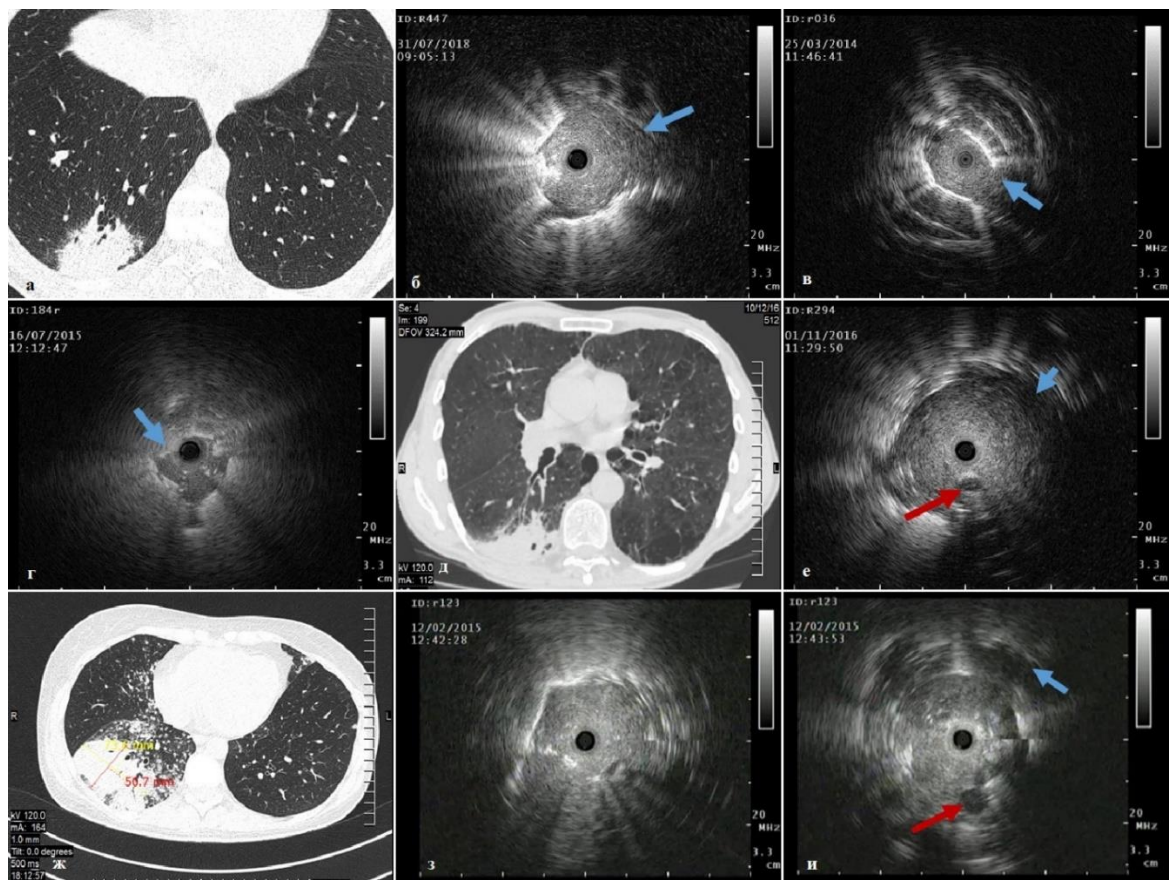


Рисунок 6.1 – Эндосонографическое изображение образований округлой формы с ровным отчетливым гиперэхогенным непрерывистым контуром

Дистелектаз – участок коллабированного легкого, может встречаться при «уплотнениях» (уплотнении / консолидации / интерстициально-альвеолярной инфильтрации) любого происхождения. В отличие от истинного образования имеет неправильную форму, с фестончатыми краями, без полноценного замыкания контура (рисунок 6.2 б, в, г). Дистелектазы (участки консолидации/уплотнения легочной паренхимы) при внебольничных пневмониях затяжного течения,

отличаться гомогенностью внутренней эхоструктуры с включения гиперэхогенных точек. В случае туберкулеза легких или злокачественного процесса дистелектазы могут включать в себя сосуды, как измененные, так и неизмененные, «линейные дуги» (облитерированные бронхиолы) и «трубчатые» артефакты повышенной альвеолярности – т.н. «воздушно-дискретную бронхограмму». Глубина сканирования концентрически распространяется на 3 см от центрального положения зонда. В случае, когда размер образования превышает 4-5 см, внутренняя структура дистелектаза занимает акустическое окно целиком.

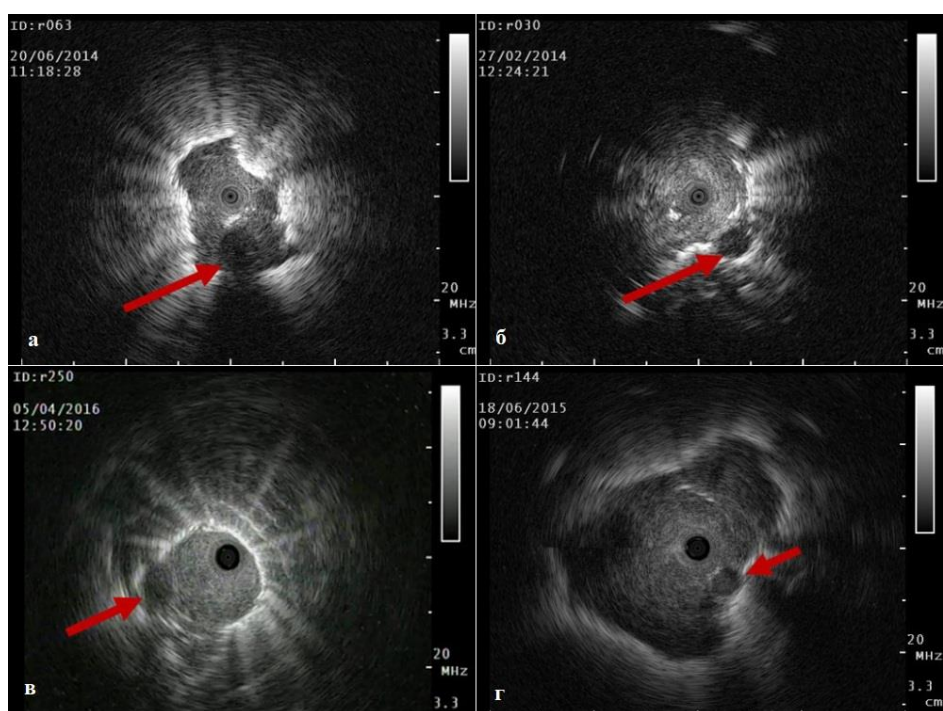


а) периферическое «уплотнение» RS10 на КТ ОГК в группе ВПЗТ; б) дистелектаз уплотнения на КТ ОГК, представленном на рис.а; в), г) дистелектазы при внебольничных пневмониях затяжного течения (стрелки – разрыв контура, фестончатый край); д) уплотнение в RS6 на КТ ОГК в группе ТБ е) дистелектаз при ТБ, красная стрелка – сосуд, синяя стрелка – воздушная бронхограмма; ж) уплотнение/консолидация в RS8, RS9 на КТ ОГК в группе Нео; з-и) – дистелектаз уплотнения на КТ ОГК рис.ж) – при аденокарциноме со стелющимся характером роста (красная стрелка – сосуд, синяя стрелка – воздушная бронхограмма)

Рисунок 6.2 – Варианты дистелектазов при эндосонографическом изображении при различном генезе ПОЛ

Включения – это структуры различной экзогенности внутри образований, дистелектазов анатомического либо патологического происхождения, которые обуславливают гетероэхогенность внутренней структуры образования.

Сосуды – сосуд представляет собой гипоэхогенную структуру округлой формы, как внутри образования, так и на границе с легочной паренхимой и является ветвлением сосудистых генераций (артерий, вен), сопровождающих бронхи 4-5-6 и далее порядков. При просмотре в динамическом режиме может пульсировать (рисунок 6.3).



а) в группе ТБ; б-г) в группе Нео

Рисунок 6.3 – Эндосонографическое изображение сосуда (красная стрелка) внутри и на границе образований

Сосуды внутри образований могут наблюдаться как при инфекционной, так злокачественной этиологии патологических процессов в легких. В случае выявления таких сосудов высок риск постбиопсийного кровотечения, либо кровотечения после выполнения сканирования рЭБУС, что можно предотвратить применением раствора вазоконстрикторов (р-р адреналина) или гемостатиков (р-р

этамзилата), либо внутривенным введением транексамовой кислоты, а также изменением позиции зонда внутри образования через другую бронхиальную ветвь субсубсегментарного или субсубсубсегментарного порядка, когда сосуд не будет определяться внутри ПОЛ.

Гиперэхогенные точки, линейные дуги, зоны анэхогенеза

Гиперэхогенные точки означают точечные зоны повышенной эхоплотности (рисунок 6.4 а-г) и могут являться признаком кальцинации внутри образований при туберкулемах или облитерацией мелких генераций воздухоносных путей при высококодифференцированных аденокарциномах [77, 140, 141, 142].

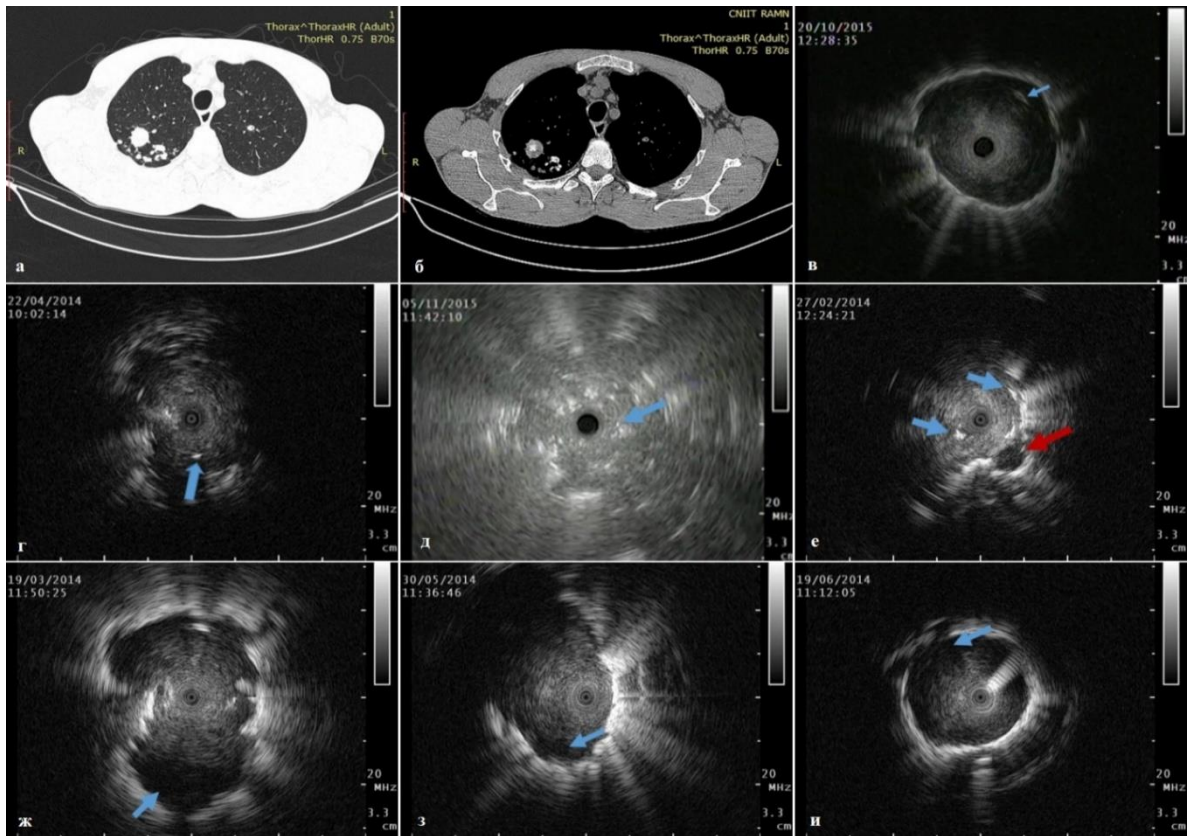
Линейные дуги представляют собой гиперэхогенные аркообразные структуры, по мнению N. Kurimoto [92], являются сдавленными (облитерированными) злокачественным процессом бронхиолами либо сосудами мелких генераций (рисунок 6.4 д, е).

По мнению авторов ранее опубликованных исследований «линейные дуги» в сочетании с «гиперэхогенными точками» является признаком высококодифференцированных опухолей аденогенного генеза [77, 140, 141, 171].

Зоны гипо- или анэхогенности ЭГИ является (рисунок 6.4 ж-и) проявлением кавитации внутри образования (повышенная воздушность), когда воспалительный детрит дренируется через бронх, подходящий к образованию/зоне консолидации/уплотнения в легком или расплавления (жидкостного компонента) содержимого образования воспалительного или неопластического генеза и может встречаться как при инфекционных образованиях (туберкулез, микобактериоз), так при неопластических процессах.

Эндосонографические характеристики оценивались на основании 145 рЭБУС изображений ПОЛ по следующим критериям: форма, граница, внутренняя эхоструктура, наличие сосудов и воздушной бронхограммы (артефактов воздуха), включений (гиперэхогенных точек и линейных дуг, зон гипо- и анэхогенности).

Учитывая, что ТБ и НТМ вызываются микобактериальной инфекцией, которая обуславливает гранулематозное воспаление было принято решение об анализе совместной группы ТБ+НТМ.



КТ ОГК а) легочное окно аксиальный скан; б) медиастинальный режим лобулярный фокус уплотнения округлой формы с центрально расположенным кальцинатом и кальцинаты в окружающей паренхиме легких в RS; в) рЭБУС образования, КТ ОГК которого представлены на рис. а-б: округлая форма с четким контуром с гиперэхогенной точкой – кальцинат; г) гиперэхогенные точки в образованиях туберкулезного генеза; д) е) линейные дуги в дистелектазе злокачественного генеза, красная стрелка – сосуд; ж-и) анэхогенные зоны (голубые стрелки) в эхоструктуре ПОЛ туберкулезного генеза

Рисунок 6.4 – Гиперэхогенные точки, линейные дуги и зоны анэхогенности внутри образований (стрелка) при эндосонографическом изображении (стрелка) при эндосонографическом изображении. Красная стрелка

По форме ПОЛ были разделены на круглые или овальные, дольчатой, и неправильной формы (рисунок 6.5).

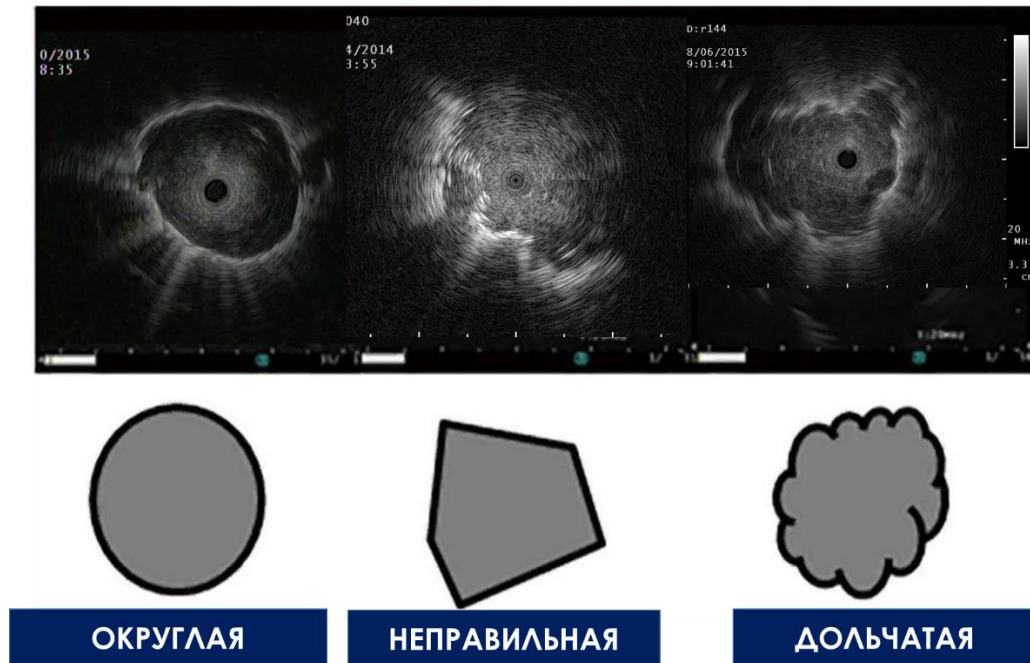


Рисунок 6.5 – Варианты формы ПОЛ при рЭБУС изображении в аксиальном окне

При описании **контура/границы** ЭГИ использовали следующие понятия: ровный тонкий, четко визуализируемый; расплывчатый, нечетко визуализируемый; трудно визуализируемый контур (рисунок 6.6) – прерывистый или сплошной границе.

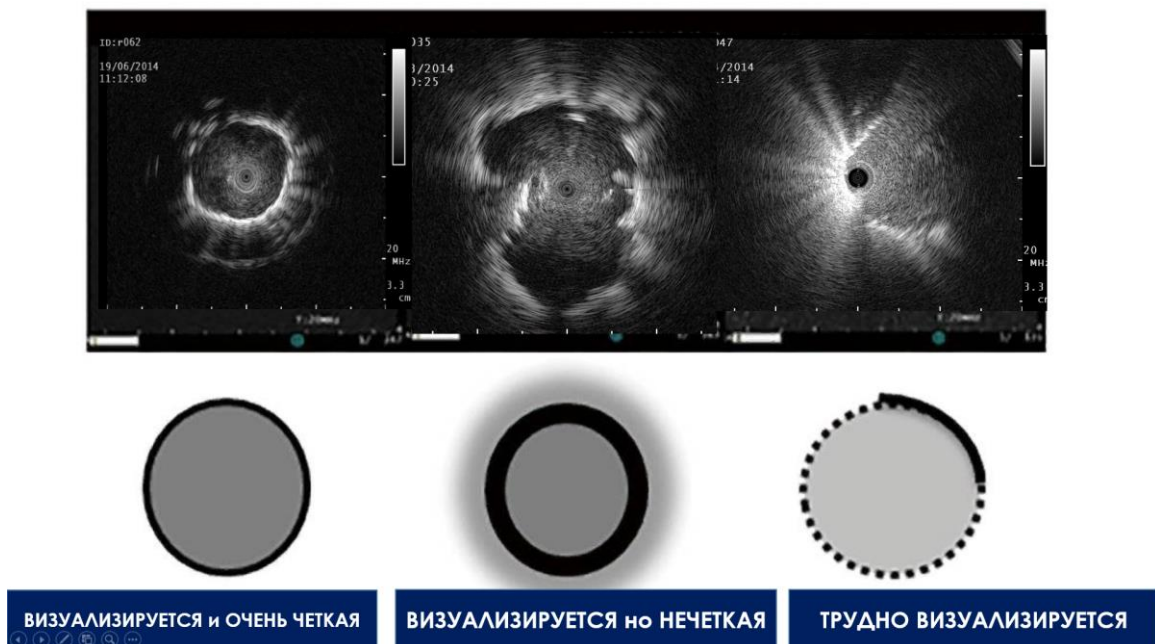


Рисунок 6.6 – Варианты контура/границы образований ПОЛ при рЭБУС изображении

Для описания **эхоструктуры** использовались характеристики: образования делились на гомогенные и гетерогенные ЭГИ (рисунок 6.7).

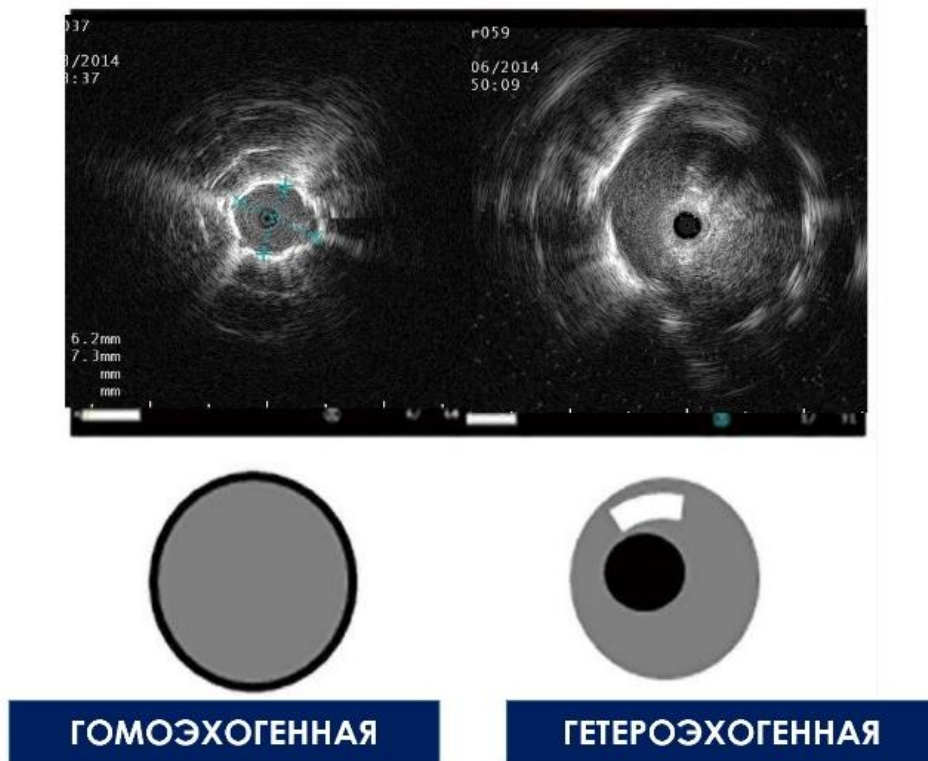


Рисунок 6.7 – Варианты эхогенности внутренней структуры ПОЛ при рЭБУС

В случае выявления гетероэхогенности, как в истинных изображениях, так и в дистелектазах, оценивалось наличие **сосудов** как неизмененных, так и артефицированных, а также воздухоносных бронхиол (**воздушная бронхограмма**) (рисунок 6.8). Помимо сосудов оценивались **гиперэхогенные точки** и **линейные дуги** (рисунок 6.9).

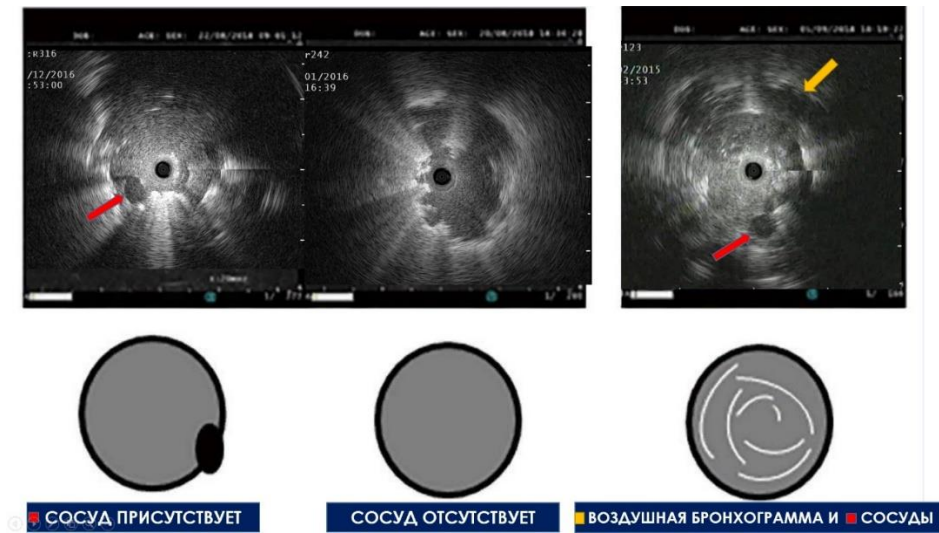


Рисунок 6.8 – Варианты присутствия сосудов (красные стрелки) внутри образования и воздушной бронхограммы (бронхиол) (желтые стрелки) при рЭБУС

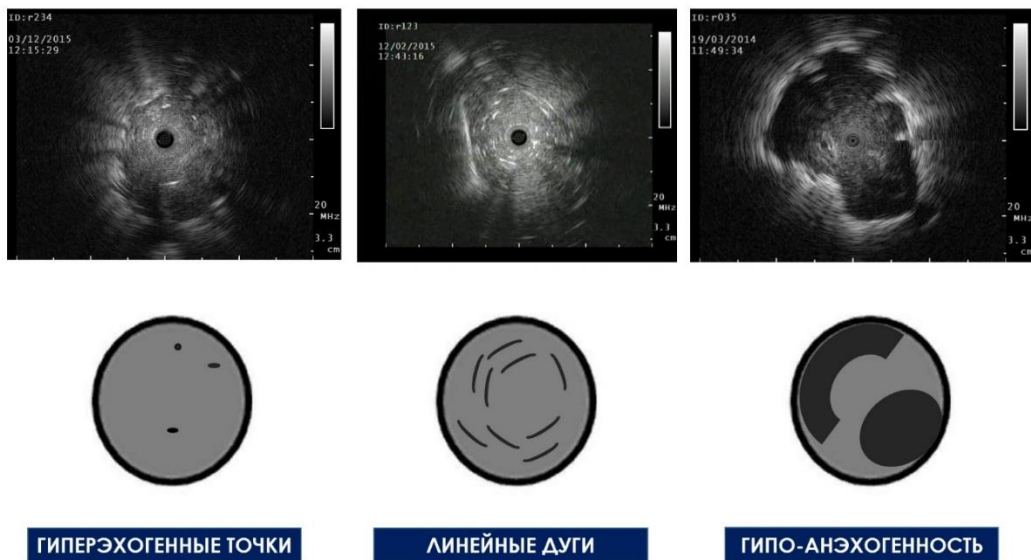


Рисунок 6.9 – Виды включений внутри образований / дистелектазов

6.2 Результаты оценки ЭГИ в дифференциальной диагностике периферических образований легких микобактериального и злокачественного генеза

Мультивариантный анализ 145 изображений в соотношении с вышеуказанными характеристиками представлен в таблице 6.1.

Таблица 6.1 – Сравнительный анализ характеристик ЭГИ периферических образований легких микобактериального и неопластического генеза

Характеристики	Подтипы	Нео n = 63 абс. (%)	ТБ+НТМ n = 82 абс. (%)	Всего	Соотношение злокач /всего %	р
Форма определена	округлая/овальная	6 (9,5)	28* (34,1)	34	17,6	<0,05 ТТФ=0,00064 сила связи средняя
	неправильная	38* (60,3)	23 (28,0)	61	62,3	<0,001 $\chi^2=15,222$ сила связи средняя
	дольчатая	11* (17,4)	4 (4,9)	15	73,3	<0,05 ТТФ=0,02491 сила связи средняя
Форма не определена	полное акустическое окно	8 (12,7)	14 (17,1)	22	36,4	>0,05
эхогенность образования	гомозогенная	12 (19,0)	24 (29,3)	36	33,3	>0,05
	гетерогенная	51 (81,0)	58 (70,7)	109	47,8	>0,05
контур/ край	есть/четко выраженный	11 (17,4)	64* (78,0)	75	14,7	<0,001 $\chi^2=52,377$ сила связи сильная
	есть, но размытый или нечеткий	36* (57,2)	14 (17,1)	50	72,0	<0,001 $\chi^2=25,320$ сила связи относительно сильная
	трудно определяется /не визуализируется	16* (25,4)	4 (4,9)	20	80,0	<0,05 ТТФ=0,00050 сила связи средняя
наличие сосудов внутри						
	есть	12 (19,0)	10 (12,2)	22	54,5	>0,05
	нет	51 (81,0)	72 (87,8)	123	41,5	>0,05
линейно-дискретная воздушная бронхограмма		23 (36,5)	19 (23,2)	42	54,8	>0,05
Включения	линейные дуги	31* (49,2)	8 (9,8)	39	79,5	<0,001 $\chi^2=28,200$ сила связи относительно сильная
	гиперэхогенные точки	1 (1,6)	9 (11,0)	10	10,0	>0,05
	гипо/анэхоген ные зоны/воздух	6 (9,5)	27 (32,9%)	33	18,2	<0,05 ТТФ=0,00116 сила связи средняя
	без включений	14 (22,2)	22 (26,8)	36	38,9	>0,05
Вид ЭГИ	истинное образование	45 (69,2)	51 (62,2)	96	46,9	>0,05
	дистелектаз	18 (27,7)	31 (37,8)	49	36,7	>0,05

Данные таблицы 6.1. демонстрируют, что между группами сравнения статистически значимыми являлись различия по форме, контуру/границе, и наличию включений (линейные дуги, зоны гипо-анэхогенеза).

Неправильная форма ПОЛ значимо превалировала при неопластических образованиях по сравнению с доброкачественными процессами: 60,3% (38/63) vs 28,0% (23/82) ($p < 0,001$ по критерию Хи-квадрат). Дольчатая форма изображения при малигнизирующих процессах отмечена значимо чаще по сравнению с доброкачественными: 17,4% (11/63) против 4,9% (4/82) наблюдений соответственно ($p < 0,05$ по критерию ТТФ).

В то же время округлая/овальная форма при доброкачественном генезе ПОЛ визуализировалась чаще по сравнению с неопластическими процессами (в 34,1% (28/82) наблюдений против 9,2% (6/63) ($p < 0,05$ по критерию ТТФ).

Четкие замкнутые контуры образования в 78,0% (64/82) наблюдений были характерны для доброкачественных образований, что значимо превышало частоту их выявления в случае малигнизации ПОЛ – 17,4% (11/63) ($p < 0,001$ по критерию Хи-квадрат).

Наличие визуализируемого, но размытого, а также нечеткого/плохо визуализируемого контура в 57,2% (36/63) и 25,4% (16/63) наблюдений было значимо сопряжено со злокачественным генезом поражений легких по сравнению с ПОЛ микобактериальной этиологии – в 17,1% (14/82) ($p < 0,001$ по критерию Хи-квадрат) и в 4,9% (4/82) ($p < 0,05$ по критерию ТТФ) наблюдений соответственно.

Установленные закономерности могут сузить дифференциально-диагностический поиск при просмотре образований в режиме реального времени и предопределить выбор биопсийных методик для получения диагностически значимого материала.

При оценке ЭГИ не было выявлено разницы в присутствии неизмененных сосудов внутри или на границе ПОЛ с легочной паренхимой, в частоте выявления гетероэхогенности ПОЛ и наличия бронхограммы (воздуха) в структуре ПОЛ как в группе Нео: в 19,0% (12/63), в 81,0% (51/63), 36,5% (23/63) наблюдений

соответственно, так в группе ТБ+НТМ: в 12,2% (10/82), 70,7% (58/82), 23,2% (19/82) наблюдений соответственно ($p>0,05$).

При оценке включений выявление «линейных дуг» при злокачественном генезе ПОЛ отмечено значимо чаще по сравнению с доброкачественными в 49,2% (31/63) против 9,8% (8/82) соответственно ($p<0,001$ по критерию Хи-квадрат). Включения в виде зон «гипо-анэхогенеза» чаще регистрировались в группе ТБ+НТМ по сравнению с группой Нео – 32,9% (27/82) vs 9,5% (6/63) наблюдений ($p<0,05$ по критерию ТТФ). По нашему мнению, выявление совокупности трех признаков, например, контура (плохо визуализируемого), формы (дольчатой/неправильной) и включений в виде «линейных дуг» с бронхограммой/сосудами, при которых индекс злокачественности превышает 70% (серое выделение в таблице 6.1.) в режиме реального времени можно расценивать как фактор прогноза малигнизации ПОЛ для выполнения тканевых бронхобиопсий для цитоморфологического исследования.

Chao TY. и соавт. [77] и Morikawa K. и соавт. [171], считают, что неоднородность внутренней эхоструктуры (гетероэхогенность) при рЭБУС является признаком исключительно злокачественных образований.

Однако, согласно нашим данным при оценке ЭГИ не было найдено статистически значимых различий в частоте выявления гетероэхогенной структуры образований при злокачественном и доброкачественном генезе ПОЛ – в 81,0% (51/63) и 70,7% (58/82) наблюдений соответственно ($p>0,05$ по критерию Хи-квадрат). Таким образом, оценка однородности ультразвуковой структуры ПОЛ является более субъективной, чем другие признаки визуализации. Данные, полученные в представленный нами исследовании согласуются с данными Zheng X. и соавт, [245], считающими, что гетероэхогенность рЭБУС в качестве прогнозирующего фактора малигнизации применять нецелесообразно. Многие злокачественные образования могут иметь анэхогенные (некротические) и гиперэхогенные включения, что обеспечивает гетерогенную эхоструктуру при малигнизирующем генезе ПОЛ. При доброкачественных также встречаются случаи гетерогенной эхоструктуры. Неоднородность эхоструктуры УЗ изображений при

микобактериальных ПОЛ обусловлена линейно-дискретной воздушной бронхограммой и расплавлением содержимого доброкачественных образований (жидкий казеозный некроз в туберкулеме) или зоне уплотнения, вызванной инфильтрацией легочной ткани клеточными элементами гранулематозного воспаления при ТБ или «псевдотуберкулеме», представляющей бронхоэктазию, заполненную воспалительным бронхиальным секретом при микобактериозе.

С учетом оценки вышеперечисленных характеристик и гиперэхогенных структур (**линейных дуг, точек, включений**) и зон гипоэхогенеза (сосудов, воздуха, некроза) нами была произведена попытка оценить изображения по классификации Kurimoto N. (2002) [92, 141] (рисунок 6.10).



Рисунок 6.10 – Классификация типов внутренней структуры по рЭБУС изображению по Kurimoto N. (2002)

Согласно классификации Kurimoto N. (2002) [92,141] были разработаны три типа и шесть подтипов по изображению, полученному при рЭБУС для

дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований.

В таблице 6.2 проанализированы ЭГИ групп сравнения применительно к классификации Kurimoto N. (2002) и приведено описание каждого из подтипов [14].

Таблица 6.2 – Сравнительный анализ ЭГИ для прогнозирования генеза ПОЛ в соответствии с классификацией Kurimoto N. (2002)

Под типы	Описание	Нео n = 63 абс/(%)	ТБ+НТМ n = 82 абс/(%)	Всего	Соотношение Нео /всего %	p
Ia	Гомогенное образование с бронхиолами и неизмененными сосудами внутри	4 (6,4)	16* (19,5)	20	20,0	=0,023 $\chi^2=5,191$ сила связи слабая
Ib	Гомогенное образование без сосудов бронхиол и иных включений	1 (1,6)	24 (29,3)	25	4,0	>0,05
IIa	Образование с гиперэхогенными точками и линейными дугами без сосудов	4 (6,4)	1 (1,2)	5	83,3	>0,05
IIb	Образование с гиперэхогенными точками и линейными дугами с включением сосудов	7 (11,1)	-	7	100,0	>0,05
IIIa	Гетерогенное образование с гиперэхогенными точками и линейными дугами	28* (44,4)	17 (20,7)	45	62,2%	=0,003 $\chi^2=9,360$ сила связи средняя
IIIb	Гетерогенное образование без линейных дуг и гиперэхогенных точек	13* (20,6)	5 (6,1)	18	72,2	=0,009 $\chi^2=6,925$ сила связи средняя

Согласно данным таблицы 6.2 следует отметить, что тип Ia в 19,5% (16/82) наблюдений был выявлен при микобактериальной инфекции (p=0,023 по критерию Хи-квадрат). Тип Ib отмечен в 29,3% (24/82) наблюдений доброкачественного

генеза, превосходит частоту выявления такого подтипа образования в группе изображений злокачественного генеза – 1,6% (1/63), однако, такая выборка недостаточна для определения значимого тренда.

Тип IIIa и IIIb изображений в 44,4% (28/63) и в 20,6% (13/63) наблюдений значимо чаще отмечен при злокачественном генезе ПОЛ (немелкоклеточный рак легкого) по сравнению с микобактериальной инфекцией: в 20,7% (17/82) ($p=0,003$ по критерию Хи-квадрат) и 6,1% (5/82) ($p=0,009$ по критерию Хи-квадрат) наблюдений соответственно.

Таким образом, только гиперэхогенный паттерн изображений ПОЛ и два его подтипа при рЭБУС можно прогностически использовать для дифференциально-диагностического поиска при ЭБУС в реальной клинической практике. Суммарная частота гомогенного паттерна (Тип Ia +Ib +IIa+ IIb) в группе доброкачественных ПОЛ отмечена в 50,0% (41/82) наблюдений, что значимо превышало результаты в группе сравнения – 25,4% (16/63) ($p=0,003$ по критерию Хи – квадрат, сила связи средняя).

Разнообразие подтипов, выделенных в классификации Kurimoto N. (2002) в реальной клинической практике затрудняет анализ в режиме реального времени, и, соответственно, получить конкордантность изображений подтипам в этой классификации (особенно в отношении дифференцировки злокачественных опухолей) не всегда возможно, что затрудняет процесс дифференциальной диагностики.

6.3 Собственная классификация эндосонографических изображений в комплексном аспекте оценки ПОЛ

Учитывая, что в нашем исследовании доброкачественные образования были представлены туберкулезом и микобактериозом, то данные получились иные, чем представлено в публикациях, посвященных оценке ЭГИ ПОЛ [65, 77, 126, 140, 245]. Нами предложена классификация, после анализа архива эндосонографических

изображений ПОЛ, с целью упростить для практического применения оценку изображений, выделив 3 типа ЭГИ, состоящих из комплекса паттернов.

Тип I. Сочетание округлой или овальной формы ЭГИ, с четко визуализируемым непрерывным контуром, как правило, гомогенной эхоструктуры, иногда с включением гиперэхогенных точек или неизмененного сосуда (рисунок 6.12). При типе I ЭГИ на КТ ОГК выявляются фокусные образования округлой формы средней/высокой плотности размером от 1 до 4 см, без признаков «воздушной бронхографии» с гладким контуром, частично окруженные эндобронхиальными очагами отсева (иногда субдольковыми или внутридольковыми) и единичными кальцинатами. Внутри ПОЛ может визуализироваться просвет дренирующего бронха (симптом Риглера).

Подобные рентгенологические и эндосонографические характеристики отмечаются при ПОЛ доброкачественной природы (преимущественно, туберкулем) (рисунок 6.11 а-е). Четкие границы образования обусловлены наличием фиброзной капсулы при туберкулезе, а гомогенность – плотным содержимым, например, уплотненными казеозными массами (рисунок 6.11 ж-м). Следует отметить, что подобный тип может быть найден при опухолях сосудистого происхождения и нейроэндокринных опухолях, однако, наш опыт недостаточен, так как ограничен тремя клиническими наблюдениями.

Тип II. Сочетание округлой или вытянутой/неправильной формы ЭГИ, с визуализируемым четким или нечетким, непрерывным или прерывистым контуром гетерогенной эхоструктуры, с включением гипо-анэхогенных зон (некроза), неизмененных сосудов, «линейных дуг» (рисунок 6.12 б, в, е). При типе II ЭГИ на КТ ОГК выявляются образования (фокусы или уплотнения) округлой или неправильной формы с наличием деструкции, с разной толщиной стенки, окружены очагами отсева (иногда субдольковыми или внутридольковыми) или уплотнением легочной ткани по типу «матового стекла». Подобные радиологические и эндосонографические характеристики отмечаются при ПОЛ микобактериальной природы (туберкулез и микобактериоз) и полостных формах неопластических процессов (рисунок 6.12 а, в, д). Включения гипо-анэхогенности

являются следствием расплавления ткани легкого патологическим процессом и заполнения образовавшихся полостей воздухом или расплавленным воспалительным детритом вследствие неспецифического или специфического процесса (рисунок 6.12 ж-м).

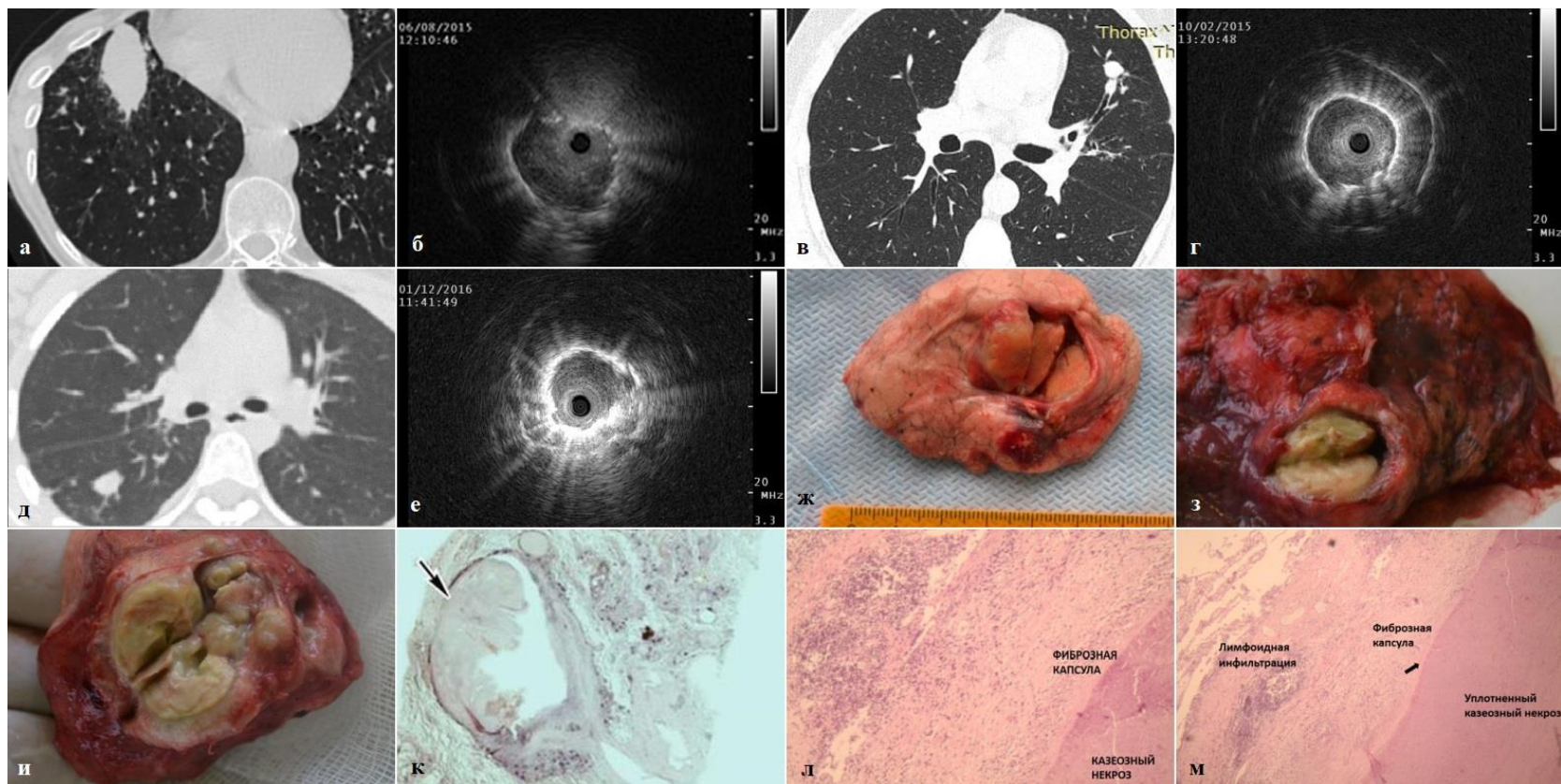
Тип III. Сочетание овальной, дольчатой или неправильной формы ЭГИ с визуализируемым, но размытым контуром, или плохо определяемым контуром гетерогенной эхоструктуры с «линейными дугами», иногда с включением сосудов, гиперэхогенных точек или линейно-дискретной воздушной бронхограммой (рисунок 6.13). При типе III ЭГИ на КТ ОГК выявляются солидные фокусы, легочные узлы, узловые образования, затемнения) солидной или частично солидной плотности с лучистым, неровным или бугристым контуром, с периферическими септальными тяжами (лимфангоит).

Подобные рентгенологические и эндосонографические характеристики отмечаются при неопластическом процессе (рисунок 6.13).

С целью прогноза этиологии ПОЛ была проведена оценка основных характеристик анамнеза, клинико-рентгенологического и эндоскопического обследования для выделенных типов изображений (таблица 6.3).

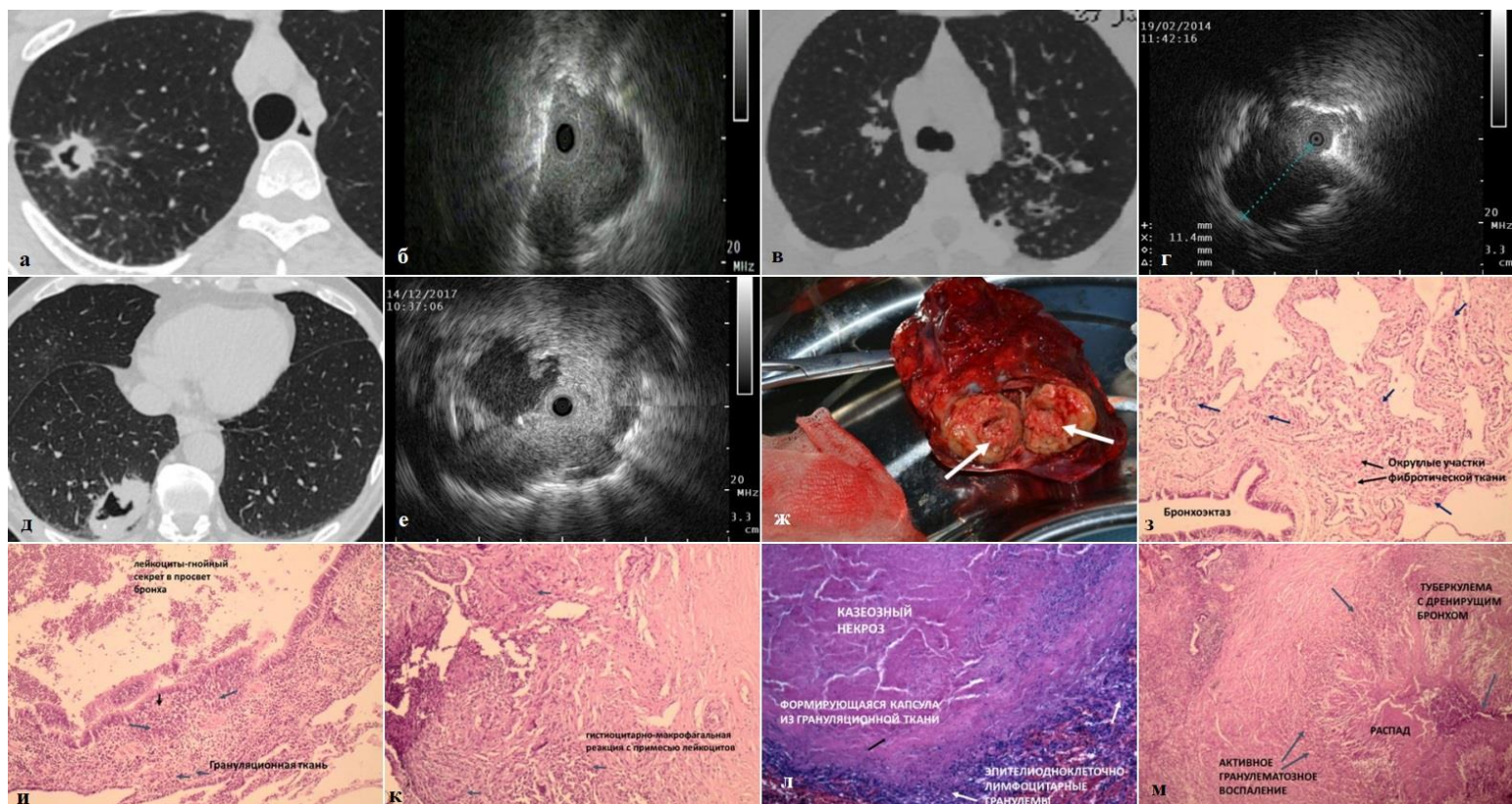
В анализ не были включены изображения 5 дистелектазов, в прилежащей к зонду позиции, эхоструктуру которых было невозможно сопоставить ни с одним из типов предлагаемой классификации.

Таким образом, в анализ было включено 140 эндосонографических изображений (n=56 для типа I, n=19 для типа II n=65 для типа III).



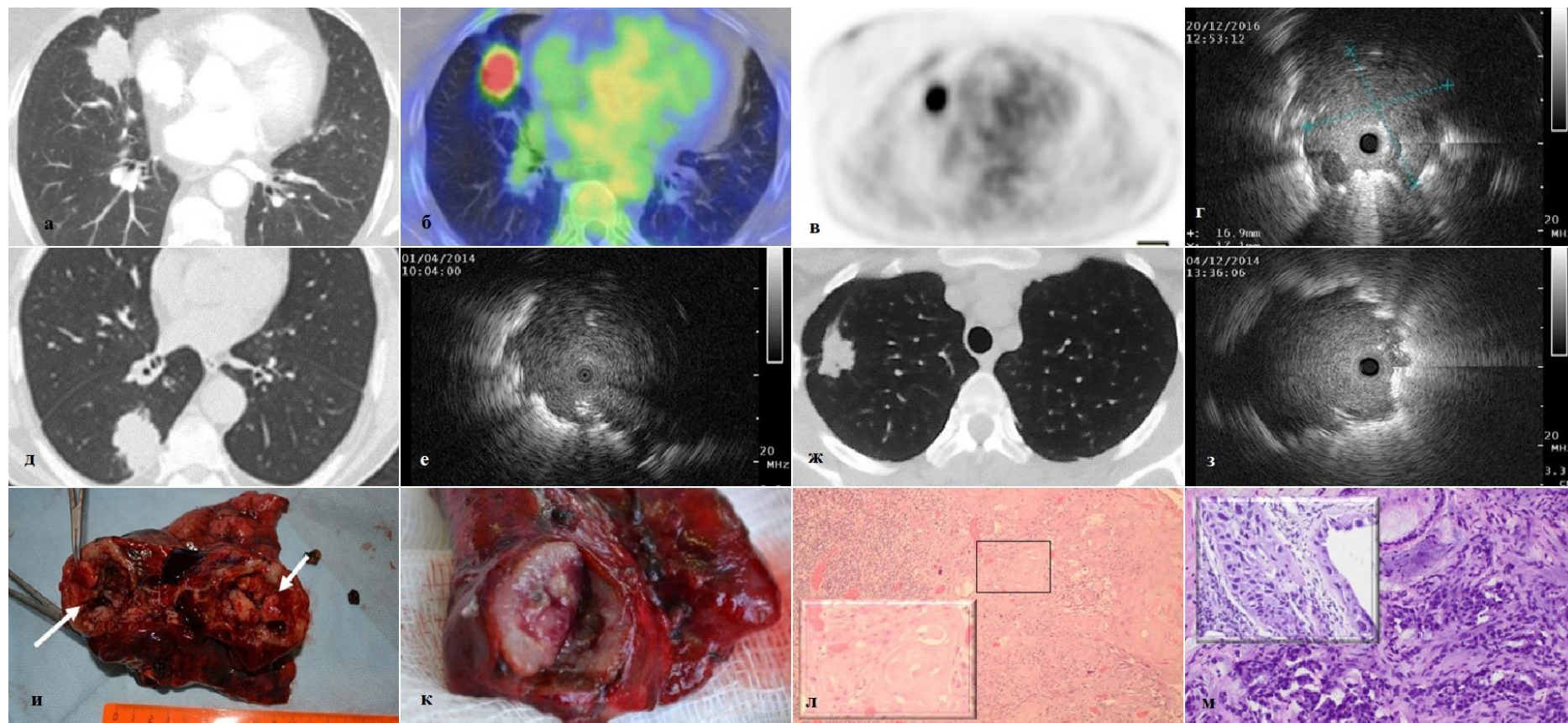
а, б, в, г, д, е – изображения уплотнений и лобулярных фокусов на КТ ОГК и рЭБУС при ТБ; ж, з, и – туберкулемы легких в препаратах хирургической резекции; к, л, м – гистологические препараты легкого при туберкулезе -: к) туберкулема с четко визуализируемой капсулой (стрелка), л) стенка туберкулемы: казеозные массы, фиброзная капсула, окраска гематоксилин-эозином ув.х200; м) уплотненный участок казеоза, окруженный однослойной фиброзной капсулой с единичными склерозированными гранулемами, скудной лимфоидной инфильтрацией в прилежащей легочной ткани с фиброзными изменениями межальвеолярных перегородок и скоплениями лимфоцитов. Окраска гематоксилин-эозином, увеличениях 80.

Рисунок 6.11 – Проявление рентгенологических, эндосонографических и морфологических характеристик образований легких, относящихся к типу I



а, б – фокус уплотнения с распадом при микобактериозе *M. kansasii*: КТ ОГК и рЭБУС; в, г) – туберкулема с распадом: КТ и рЭБУС, д, е – узел РЛ (плоскоклеточный рак) с распадом: КТ ОГК и рЭБУС; ж) туберкулема легких с жидким содержимым (хирургическая резекция). Гистологическое исследование микобактериоз; з) легочная ткань с бронхоэктазом с чередованием участков активного воспаления с организуемыми участками клеток воспаления (стрелки) и фибробластической реакцией (округлые участки); и) стенка бронха с густым лимфолейкоцитарным инфильтратом (синие стрелки) с отдельно лежащими макрофагами (черная стрелка) и развитием грануляционной ткани с переходом воспаления на прилежащую ткань; к) гистиоцитарно-макрофагальная реакция с примесью лейкоцитов и эозинофилов (синие стрелки); л, м – гистологич. исследование туберкулема с распадом – л) очаг казеозного некроза с формирующейся капсулой из грануляционной ткани, с очагов эпителиоидно-клеточно – лимфоцитарного инфильтрата с примесью лейкоцитов (сливной тип гранулем); м) туберкулема с дренирующим бронхом (синяя стрелка) и признаками текущего активного гранулематозного воспаления в капсуле с переходом на прилежащую легочную ткань. Окраска гематоксилин-эозином. увеличение. x200

Рисунок 6.12 – Проявление рентгенологических, эндосонографических и морфологических характеристик образований легких, относящихся к типу II



б, в, г, д, ж – изображения солитарных узлов аденокарцином и плоскоклеточного рака легкого на КТ ОГК и ПЭТ-КТ г,е,з) рЭБУС картина; и,к) опухолевые образования легких в препарате хирургической резекции; л, м) гистологические препараты биоптатов легкого при аденокарциномах: л) микропрепарат стенка бронха с ростом высокодифференцированного плоскоклеточного рака с ороговением, рядом слева – воспалительная лимфоцитарно-нейтрофильная инфильтрация. окр. гематоксилин-эозином. ув. x200; м) микропрепарат ткани легкого на фоне диффузного воспаления комплексы аденокарциномы, местами прилежащие к сосудам с их сдавлением окр. гематоксилин-эозином. увеличение x200

Рисунок 6.13 – Проявление рентгенологических, эндосонографических и морфологических характеристик образований легких, относящихся к типу III

Таблица 6.3 – Особенности, выявленные при клинико-рентгенологическом и эндоскопическом исследовании пациентов для прогнозирования диагноза в зависимости от типа ПОЛ при рЭБУС

Параметры	Тип I n=56		Тип II n=19		Тип III n=65		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Мужчины	24	42,9	10	52,6	27	41,5	$p_{1-2,2-3,1-3}>0,05$ $p_{1-2,2-3,1-3}>0,05$
Женщины	32	57,1	9	47,4	38	58,5	
Ср. возраст, лет	35,59±0,04	-	42,35±0,04	-	57,00±0,00	-	$p_{1-3}<0,01$ $p_{1-2}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Средний ИК п/лет	15,7	-	7,2	-	23,44	-	$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,01$
Выявлено при профосмотре	30**	53,6	5	15,2	33	50,8	$p_{1-2}=0,040$ $\chi^2=4,234$ сила связи средняя $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Положительные кожные пробы (АТР)	35	62,5	11	57,9	29	44,6	$p_{1-3}=0,05$ $p_{1-2}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Локализация ПОЛ в верхней доле справа/слева	40**	71,4	7**	36,8	44	67,7	$p_{1-2}=0,008$ $\chi^2=7,254$ сила связи средняя $p_{2-3}=0,016$ $\chi^2=5,866$ сила связи средняя $p_{1-3}>0,05$
Лучистый контур	2	3,6	3**	15,8	35*	53,8	$p_{1-3}<0,001$ $\chi^2=33,489$ сила связи относительно сильная $p_{1-2}>0,05$ $p_{2-3}=0,008$ $\chi^2=7,128$ сила связи средняя
Гладкий/нечеткий контур	54*	96,4	16**	84,2	30	46,2	
Размер образования менее 2см	24*	42,9	4	21,1	4	6,2	$p_{1-3}<0,001$ $\chi^2=15,526$ сила связи средняя $p_{1-2}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Размер образования более 2 см	31	57,1	15	78,9	61*	93,8	
Материал получен при комплексе бронхобиопсий	39	69,6	15	78,9	55	84,6	$p_{1-2,2-3,1-3}>0,05$

Продолжение таблицы 6.3

Диагностика в респираторном образце (БС/БАЛ)	28	50,0	11	57,9	26	40,0	$p_{1-2,2-3,1-3}>0,05$
Диагностика в материале тканевой бронхобиопсии (браш/ТББЛ)	20	35,7	13**	68,4	51*	78,5	$p_{1-3}<0,001 \chi^2=22,671$ сила связи относительно сильная $p_{2-3}>0,05$ $p_{1-2}=0,014 \chi^2=6,159$ сила связи средняя
Верификация микробиологическая	42*	75,0	11**	57,9	17	26,2	$p_{1-3}<0,001 \chi^2=28,728$ сила связи относительно сильная $p_{1-2}>0,05$ $p_{2-3}=0,010 \chi^2=6,666$ сила связи средняя
Верификация цитоморфологическая	20	35,7	11**	57,9	54*	83,1	$p_{1-3}<0,001 \chi^2=28,407$ сила связи относительно сильная $p_{2-3}=0,021 \chi^2=5,327$ сила связи средняя $p_{1-2}>0,05$
Заключительный диагноз ТБ	48*	85,7	12**	63,2	13	20,0	$p_{1-3}<0,001 \chi^2=51,967$ сила связи сильная $p_{2-3}<0,001 \chi^2=13,100$ сила связи средняя $p_{1-2}=0,034 \chi^2=4,511$ сила связи средняя
Заключительный диагноз НТМ	4	7,15	2	10,5	3	4,6	$p_{1-2,2-3,1-3}>0,05$
Заключительный диагноз Нео	4	7,15	5**	26,3	49*	75,4	$p_{1-3}<0,001 \chi^2_{\text{П-Йетса}}=54,173$ сила связи сильная $p_{2-3}<0,05 \text{ ГТФ}=0,00021$ сила связи средняя $p_{1-2}=0,027 \chi^2=4,938$ сила связи средняя
Примечание: *различия статистически значимы $p<0,001$ **различия статистически значимы $p<0,05$.							

Данные таблицы 6.3 демонстрируют, что значимыми в дифференциальной диагностике 3х типов ЭГИ являются различия по возрасту и ИК. Так, при типе III средний возраст составил $57,00 \pm 0,00$ лет, и коррелировал с самыми высокими средними значениями индекса курения – 23,44 пачка/лет, что значимо превышало средний возраст у пациентов при типе II – $42,35 \pm 0,04$ лет и с типом I – $35,59 \pm 0,04$ ($p < 0,01$ по критерию Стьюдента) и показатели среднего ИК при других типах ($p < 0,05$ по критерию Стьюдента). Эти закономерности объяснялись окончательной верификацией при типе III неопластического генеза ПОЛ в 74,5% (49/65) наблюдений, что значимо чаще по сравнению с типом I в 7,2% ($p < 0,001$ по критерию Хи-квадрат) и типом II ($p < 0,05$ по критерию ГТФ) – в 26,3% наблюдений соответственно, что важно для дифференциальной диагностики. Сопоставление типов ЭГИ с другими параметрами статистически значимых различий не выявлено.

Прогноз малигнизации при ЭГИ типа III обуславливает значимо более частое выявление образований с лучистым контуром и среднемаксимальным размером ПОЛ, превышающим 2см в 53,8% (35/65) и 93,8% (61/64) наблюдений соответственно по сравнению с ЭГИ типа II и типа I ($p < 0,001$ по критерию Хи-квадрат). Таким образом, у пациентов в возрасте старше 55 лет, с ИК более 20 п/л, даже отсутствии клинических проявлений (50,8% были выявлены при профосмотре) с радиологическими проявлениями ПОЛ типа III на КТ ОГК и при рЭБУС при любой локализации в легких (верхнедолевой – в 67,7% наблюдений) следует провести выполнение комплекса биопсий с БАЛ+браш+ТББЛ с последующей цитоморфологической верификацией (эффективность комплекса в 84,6% наблюдений). Оценка рЭБУС картины в реальном времени при навигации должна быть направлена на включения сосудов внутри или на границе с образованием, учитывая гетерогенность экоструктуры ПОЛ данного типа, что позволит после сканирования провести предупреждающий эндоскопический или системный гемостаз. Этот момент является важным для снижения риска постбиопсийного кровотечения после ТББЛ у пациентов с длительным индексом курения и возможным нарушением вентиляционной способности легких. Данные практические рекомендации подтверждаются получением диагностически

значимого материала в тканевых бронхобиопсиях в 78,5% (51/65) наблюдений с цитоморфологической верификацией в 83,1% (54/65) наблюдений по сравнению с ПОЛ типа II и типа I ($p < 0,001$ по критерию Хи-квадрат). Учитывая, что материал респираторных образцов обеспечивает диагностику в 40,0% наблюдений при типе III целесообразно проведение микробиологического и цитологического исследования БАЛ и включение его в комплекс биопсий. Выбор метода анестезии при бронхоскопии должен определяться соматическим состоянием пациента, что достигается путем персонифицированного мультидисциплинарного клинического консенсуса с участием эндоскописта и пульмонолога / фтизиатра /анестезиолога с учетом всех факторов по показателю риск/польза.

Тип I ПОЛ отмечен у пациентов со средним возрастом $35,59 \pm 0,04$ лет и более редким выявлением коморбидной патологии, более низкими значениями среднего ИК – 15,71 п/л, наличием положительной пробы с АТР – в 62,5% наблюдений и отсутствием клинических проявлений в 53,5%. ПОЛ I типа локализуются в верхних долях и имеют нечеткий или гладкий контур в 71,4% и 96,4% наблюдений соответственно; в 42,9% их среднемаксимальный размер меньше 2 см, что значимо чаще по сравнению с ПОЛ типа III ($p < 0,001$ по критерию Хи-квадрат), что также позволяет сузить дифференциально-диагностический поиск. Таким пациентам можно выполнять бронхоскопию в условиях местной анестезии, комплекс биопсий должен включать получение как респираторного, так и тканевого образца (БАЛ или бронхиальный смыв+браш/ТББЛ). Микробиологическая диагностика, включающая микроскопию, молекулярно-генетические и культуральные методы с тестом лекарственной чувствительности, является приоритетной для выявления этиологического возбудителя (75,0% наблюдений) преимущественно в материале респираторных образцов (50,0% наблюдений) по сравнению с цитоморфологической верификацией в материале браш или ТББЛ (эффективность – 35,7%), так как определяет выбор лечебной стратегии. Эти рекомендации основаны на окончательной верификации при типе I ПОЛ туберкулеза легких в 85,7% (48/56) наблюдений, что значимо чаще по сравнению с типом II и III – в 63,2% (12/19) и 20,0% (13/65) наблюдений соответственно ($p < 0,001$ по критерию

Хи-квадрат) и ПОЛ микобактериального генеза в 7,2% наблюдений. Выполнение биопсий у пациентов с ПОЛ I типа связано с более высокой безопасностью, актуальной также является оценка включений в виде сосудов при рЭБУС навигации, что обеспечивает адекватный эндоскопический гемостаз.

ПОЛ типа II выявляются реже по сравнению ПОЛ типа III и I, средний возраст пациентов составляет $42,35 \pm 0,04$ лет, среднее значение ИК – 7,2 п/л, локализация реже отмечается в верхней доле, в 36,8% наблюдений ($p < 0,05$ по критерию Хи-квадрат), чем при типах III и I, среднемаксимальный размер превышает 2 см, гладкий/нечеткий контур отмечен в 84,2% наблюдений. Учитывая, что данный тип ПОЛ сопряжен с явлениями кавитации в образованиях, бессимптомное их течение встречается значительно реже – в 15,2%, чем при типе I ($p < 0,05$ по критерию Хи-квадрат). Эти пациенты также нуждаются в выполнении комплекса биопсий (эффективность в 78,9% наблюдений) с обязательным получением респираторного (57,9% наблюдений) и тканевого (эффективность в 68,4% наблюдений) образцов – БАЛ+браш+ТББЛ. Учитывая возраст, превышающий 40 лет у пациентов с ПОЛ типа II в равной степени должна присутствовать онкологическая настороженность, что не исключает возможность верификации микобактериальной инфекции. Выбор метода анестезии при бронхоскопии должен определяться соматическим состоянием пациента, выраженностью проявлений интоксикационного синдрома и респираторных жалоб, что достигается путем персонифицированного мультидисциплинарного клинического консенсуса с участием эндоскописта и пульмонолога / фтизиатра. Микробиологическая верификация генеза ПОЛ типа II отмечена в 57,9% наблюдений, что значительно превышает результаты таковой при типе III ($p < 0,05$ по критерию Хи-квадрат), в то время как цитоморфологическая верификация уступала диагностике при типе III – 57,9% против 81,3% наблюдений ($p < 0,05$ по критерию Хи-квадрат). Диагноз туберкулеза при типе II отмечен в 63,2% (12/19), что реже, чем при типе I ($p < 0,05$ по критерию Хи-квадрат). Неопластический генез ПОЛ отмечен в 26,3% наблюдений, что значительно реже, чем при типе III ($p < 0,001$ по критерию Хи-квадрат). Следует отметить, что при диагностике микобактериоза

может отмечаться любой из предложенных типов – в 7,2%, 10,5%, 4,6% наблюдений соответственно ($p>0,05$), что может создавать трудности в дифференциально-диагностическом поиске.

Таким образом, предполагаемые типы ПОЛ на основании оценки ЭГИ и анамнестических и рентгенологических данных в большей степени связаны с прогнозом туберкулезного или неопластического генеза ПОЛ, и в меньшей степени помогут в верификации микобактериоза.

Предлагаемые нами модели алгоритмов бронхобиопсий с навигацией рЭБУС при разных типах ПОЛ для получения диагностически значимых биоптатов у пациентов с отсутствием возбудителя туберкулеза в мокроте могут помочь эндоскопистам лечебных учреждений совершенствовать малоинвазивную диагностику и обеспечить безопасность эндоскопических вмешательств.

6.4 Выводы по главе 6

При анализе 145 эндосонографических изображений ПОЛ по форме, границе, наличию включений, эхоструктуре установлено, что статистически значимыми признаками малигнизации ПОЛ являются: неправильная форма образования, дольчатая форма, визуализируемый, но размытый контур (в 57,2%), нечеткий/плохо визуализируемый контур, гетероэхогенная структура, включающая «линейные дуги» – в 49,2% и «воздушную бронхограмму». При выявлении совокупности трех и более признаков приоритетными являются виды бронхобиопсий, обеспечивающих получение ткани из ПОЛ для цитологического и гистологического исследования.

Установлено, что статистически значимыми признаками отграниченного специфического воспаления ПОЛ являются: округлая или овальная форма, четкий, замкнутый контур, гомоэхогенная структура или гетероэхогенная структура с зонами гипо-анэхогенности вместе с «воздушной бронхограммой». При совокупности этих признаков приоритетными являются бронхобиопсии,

позволяющие охватить наибольшую площадь пораженной ткани, что возможно при БАЛ или бронхиальном смыве для микробиологического исследования.

Нами предложена классификация 3 типов эндосонографических изображений, которые следует соотносить с данными анамнеза и клиничко-рентгенологического обследования. Установленные закономерности при каждом из типов ЭГИ могут сузить дифференциально-диагностический поиск при просмотре образований в режиме реального времени и выбрать рациональный подход к выполнению бронхобиопсий, позволяющих получить диагностически значимый материал для установления этиологического фактора ПОЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема дифференциальной диагностики туберкулеза, проявляющегося рентгенологически периферическими образованиями легких (ПОЛ) при отсутствии возбудителя туберкулеза (ТБ) в мокроте с другими заболеваниями легких в современной сложной эпидемической ситуации в мире и в различных регионах Российской Федерации (РФ) остается актуальной и во многом нерешенной [6, 20, 32, 33]. Связано это с анамнестической, клинико-лабораторной и рентгенологической схожестью легочных заболеваний и, зачастую, отсутствием каких-либо клинических проявлений. Особое внимание в диагностическом поиске требуется пациентам с диагнозом ТБ, имеющим код по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем – А16.0 «туберкулез легких при отрицательных результатах бактериологических и гистологических исследований», которым, как правило, назначают химиотерапию при отсутствии данных о лекарственной устойчивости возбудителя, да и сама этиология процесса остается неподтвержденной [20, 39, 48, 49]. Получение диагностического материала из образований, локализованных в периферических зонах легких всегда актуально во фтизиатрической, пульмонологической и онкологической практике. Бронхоскопия с биопсиями позволяет получить материал из легочной ткани, но ее эффективность в значительной степени зависит от точности попадания инструментов в очаг поражения [17, 18, 51, 52]. В эпоху прецизионной медицины получение адекватных тканевых и респираторных образцов из очага поражения у пациентов с ПОЛ имеет важное значение при диагностике их генеза [9]. Поскольку, эффективность биопсий при традиционной бронхоскопии с флуороскопическим контролем не превышала 65% при диагностике ПОЛ размером ≥ 30 мм [67, 105, 170, 178, 188, 190, 209, 229], в клиническую практику были внедрены вспомогательные навигационные методики, в их числе радиальная эндобронхиальная ультрасонография (рЭБУС), электромагнитная навигационная бронхоскопия (ЭНБ) [89, 103, 133, 150, 159, 172] и виртуальная бронхоскопия [154, 215, 230, 239]. Преимуществом рЭБУС является

уточнение локализации ПОЛ, выбор «дренирующего бронха» для биопсии, обеспечение получения материала из него, что повышает диагностическую эффективность [129]. Эффективность бронхоскопических биопсий с навигацией рЭБУС при периферическом раке легкого в разных медицинских центрах колеблется от 46 до 91% [92, 115, 122, 142, 176, 189], а по данным метаанализа, оценившего навигационные бронхоскопии у 7 872 пациентов, составила 71% [60]. Причина различий диагностических результатов заключается и в том, что процедура рЭБУС может содержать разные приемы: контроль взаимоположения биопсийного инструмента и образования с помощью тубус-проводника (guide sheath – GS) [144], или флуороскопии [115], или комбинации обеих методик [107, 142]. Есть сообщения, что эти дополнительные опции повышают точность диагностики [107, 114, 144, 168]. Также имеются сведения, что возможно выполнение рЭБУС без потери эффективности, не используя тубус-проводник и флуороскопический контроль, что снижает экономические затраты [76, 168, 179, 244, 245]. Преимуществом является и снижение лучевой нагрузки при отказе от флуороскопического контроля, как для врачей и медицинских сестер, проводящих исследование, так и для пациентов [168]. Более того, рандомизированное исследование S. J. Zhang et al. (2016) [244] показало, что диагностический результат биопсии с рЭБУС, полученный при измерении расстояния до «объекта» биопсии по мини-зонду (дистанционная «разметка»), не уступает таковому при использовании тубус-проводника (72,4% против 75,6% соответственно). В других исследованиях с применением дистанционной «разметки» при рЭБУС диагностическая точность процедуры была еще выше (77-87%) [81, 243]. Добавление к ТББЛ еще браш-биопсии либо трансбронхиальной игловой аспирации, то есть выполнение комплекса биопсий, как правило, повышает диагностический выход [72, 164]. После внедрения методики навигационной бронхоскопии с рЭБУС во многих медицинских центрах Японии, Европы и стран Азиатско-Тихоокеанского региона (Китай, Южная Корея, Тайвань, Гонконг, Сингапур), в том числе в странах с высоким бременем туберкулеза, появились публикации, посвященные различным предикторам эффективности таких биопсий,

к которым относят: среднедолевую локализацию ПОЛ [168]; симптом «дренирующего бронха» на КТ ОГК [101, 164,], размер ПОЛ – ≥ 20 мм [170]; солидная (плотная) структура образования при КТ ОГК по сравнению с фокусами по типу «матового стекла» [18]; злокачественная этиология ПОЛ по сравнению с доброкачественной [168]. Некоторые авторы отмечали, что расположение Узонда «внутри очага» поражения по сравнению с положением «рядом с очагом» при рЭБУС повышало точность диагностики [92, 141]. Публикации, посвященные эффективности навигационных методик при бронхоскопической биопсии ПОЛ туберкулезной этиологии, немногочисленны [107, 114, 152, 153, 200], и анализ предикторов приводят только А. Chan и соавт. [76].

Таким образом, представляется актуальным и практически значимым выделить основные рентгенологические синдромы, клиничко-анамнестические особенности, диагностические методы верификации, виды бронхоскопических биопсий, факторы, повышающие эффективность навигационных методик наведения на очаг поражения в легком на когорте пациентов с периферическими образованиями в легких с отсутствием возбудителя туберкулеза в мокроте, оценить совокупность эхохарактеристик изображений ПОЛ при рЭБУС для последующего совершенствования его выявления, рациональных подходов к применению бронхоскопических биопсий в дифференциальной диагностики с образованиями легких нетуберкулезного генеза.

Цель исследования: совершенствование эндоскопической диагностики с помощью навигационных методик получения биопсийного материала из очага поражения в дифференциальной диагностике туберкулеза легких у пациентов с периферическими образованиями.

Задачи исследования:

1) Провести анализ структуры верифицированных заболеваний органов дыхания у пациентов с периферическими образованиями легких, направленных в противотуберкулезные учреждения для дифференциальной диагностики с туберкулезом.

- 2) Провести анализ анамнеза, результатов клинико-рентгенологического и лабораторного обследования, включая иммунологические кожные тесты на туберкулез у пациентов с периферическими образованиями легких, направленных в противотуберкулезные учреждения для дифференциальной диагностики.
- 3) Определить значимость микробиологического, цитологического и морфологического исследований материала бронхобиопсий (БАЛ, браш, ТББЛ) в диагностике этиологии ПОЛ.
- 4) Сравнить эффективность и безопасность верификации ПОЛ малоинвазивными (бронхоскопия с биопсиями классическая и с навигацией рЭБУС).
- 5) Провести сравнительный анализ эффективности комплекса бронхобиопсий, выполненных по классической методике и при навигации рЭБУС по данным микробиологического, цитологического и морфологического исследования при дифференциальной диагностике туберкулеза.
- 6) Изучить предикторы эффективности бронхоскопической биопсии с навигацией рЭБУС при периферических образованиях легких, этиологически обусловленных туберкулезом и неопластическим процессом.
- 7) Оценить эндосонографические изображения при разном генезе периферических образований легкого, выявить паттерны злокачественности и инфекционных процессов.
- 8) Создать классификацию эндосонографических изображений, используя анализ рЭБУС, полученных при навигационной бронхоскопии, для определения рациональных подходов к бронхобиопсийным манипуляциям при дифференциальной диагностике.
- 9) Разработать научно-обоснованный алгоритм эффективной бронхоскопической диагностики с включением вспомогательных навигационных методик у пациентов с периферическими образованиями легких.

Исследование проводилось на базе Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания (консультационного, эндоскопического отделения,

отделения лучевых методов диагностики, клиничко-диагностической лаборатории) и других отделов ФГБНУ «ЦНИИТ» с 2014 по 2019 гг.

Проведенное исследование является когортным и состояло из двух этапов. На проспективном этапе в исследовании приняла участие когорта из 230 пациентов с рентгенологическими проявлениями в виде ПОЛ с отсутствием *M.tuberculosis* в мокроте по данным микробиологического и молекулярно-генетического исследования, впервые выявленных в период с 2014 года по 2019 года, которым с целью подтверждения диагноза проводилась бронхоскопия с комплексом бронхобиопсий (БАЛ/БС, браш, ТББЛ) с навигацией рЭБУС. Материал бронхобиопсий направлялся на комплексное микробиологическое исследование (люминесцентная микроскопия, микроскопия с окраской по Цилю-Нильсену для детекции КУМ, молекулярно-генетические методы (ПЦР исследование в режиме реального времени для выявления ДНК *M. tuberculosis* и ДНК НТМБ (СИНТОЛ, Россия), для идентификации НТМБ применялась стрип-система Geno Type Mycobacterium CM/AS Hain Lifescience, (Germany), культуральные методы с определением лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна – Йенсена и/или на автоматизированной системе учета роста МБТ ВАСТЕС MGIT960 на жидкой питательной среде Мидлбрука;), цитологическое и гистологическое исследования. Ретроспективный этап был основан на анализе протоколов бронхоскопии и медицинской документации (амбулаторные карты, истории болезни, выписки из историй болезней) 148 пациентов, впервые выявленных пациентов в период с 2015 года по 2018 год, которым выполнение бронхобиопсий при диагностической бронхоскопии осуществлялось по классической методике с определением «зоны интереса» по КТ ОГК. При этом возраст, предварительный диагноз, рентгенологические проявления, выбор объема бронхобиопсий и методов лабораторного исследования, заключения врача-эндоскописта, а иногда и день бронхоскопии совпадал с данными проспективно набранной когорты. Ретроспективный анализ обеих когорт включал оценку лабораторных результатов малоинвазивной (бронхоскопия с комплексом биопсий)

и инвазивной (хирургические вмешательства) диагностики и мультдисциплинарного консилиума, после анализа отдаленных результатов всех этапов диагностики, а в некоторых случаях и этапного хирургического лечения. В результате ретроспективного анализа из проспективно набранной группы 59 пациентов были исключены из-за соответствия критериям исключения. В ретроспективной набранной группе 41 пациент был исключен по тем же причинам. В окончательный анализ когорты вошли 278 пациентов, соответствовавших критериям включения с верифицированными диагнозами ПОЛ для решения задач исследования с целью проведения дифференциально-диагностического поиска.

В исследование включено 278 пациентов в возрасте от 13 до 85 лет с рентгенологически установленными изменениями в легких в виде ПОЛ с отсутствием возбудителя туберкулеза в мокроте. Женщин было 162 (58,3%) – в возрасте от 13 до 74 лет (средний возраст – $46,21 \pm 5,23$), мужчин 116 (41,7%) – в возрасте от 14 до 85 лет (средний возраст – $46,05 \pm 3,49$).

278 пациентам, включенным в исследование в 90,3% (251/278) бронхоскопическое исследование было выполнено под местной анестезией, в 9,7% (27/278) наблюдений – под внутривенным наркозом. Бронхоскопия с классической методикой комплекса бронхобиопсий и определением «зоны интереса» по КТ ОГК выполнена у 107 (38,5%) пациентов. Бронхоскопия с радиальной эндобронхиальной ультрасонографией высокочастотными минизондами (рЭБУС) была выполнена у 171 (61,5%) пациента. В рамках обследования (1 этап) и подготовки к эндоскопическому исследованию (2 этап) пациентам проводилось физикальное обследование, оценка клинико-лабораторных и функциональных показателей (гемограмма, коагулограмма, маркеры гемотрансмиссивных инфекций, спирометрия) согласно правилам GCP.

Методами эндоскопической диагностики с вспомогательными навигационными методиками были:

- классическая гибкая бронхоскопия с БАЛ/БС, ТББЛ, браш-биопсией с КТ – навигацией

- радиальная эндобронхиальная ультрасонография (рЭБУС) проводилась эндобронхиальными высокочастотными минизондами (Olympus UM-S20-17R) радиального сканирования, подключенными с помощью механического привода к эндоскопическому ультразвуковому центру Olympus EU M1. По данным КТ ВР ОГК предварительно определялся сегмент легкого и сегментарный или субсегментарный бронх, ведущий к периферическому образованию легкого. далее выполнялась видео или фибробронхоскопия. Через инструментальный канал бронхоскопа проводился высокочастотный минизонд и проводился поиск образования минизондом. После определения «целевого» бронха пациентам выполнялись различные модальности эндоскопических бронхобиопсий: БАЛ, браш-биопсия, ТББЛ, как в комбинациях, так и в моновариантах.
- «разметка для биопсии» – проводилось измерение расстояния от дистальной «точки» минизонда внутри образования до выведения его в визуально фиксируемый бронх субсегментарного или субсубсегментарного порядка, замерялась в зоне выхода зонда из рабочего канала бронхоскопа, чтобы использовать эти данные при последующем проведении биопсийных инструментов (щипцов, цитологических щеток) по методике, предложенной Chung YH. с соавт (2007) [81] и часто применяемой другими авторами [243, 244].
- рентгеноскопический контроль во время бронхоскопии с ТББЛ не проводился, что не противоречит рекомендациям по проведению бронхоскопии (BTS 2013) [73].

Таким образом, пациенты с рентгенологическими проявлениями в виде «периферических образований легких», прошедшие этапы малоинвазивной (2-ой уровень обследования – бронхоскопия с комплексом биопсий) и инвазивной диагностики (3-й уровень обследования – диагностические операции) после решения задачи 1 по оценке структуры верифицированной этиологии заболевания легких были разделены на 4 группы: группа ТБ – 158 (56,8%) пациентов с туберкулезом легких; группа Нео – 79 (28,4%) пациентов с неопластическими

(Нео) процессами; группа НТМ – 21 (7,6%) пациент с микобактериозом легких, группа ВПЗТ – 20 (7,2%) пациентов с периферическими образованиями неспецифического характера (внебольничными пневмониями затяжного течения (ВПЗТ)). Этиология ПОЛ оценивалась для решения задачи 2 – провести сравнительный анализ анамнеза, данных клинико-лабораторного, рентгенологического исследования и инструментальных методов, оценив их значимость в дифференциальной диагностике ТБ. Для решения задачи 3 была оценена эффективность бронхобиопсий и методов лабораторного их исследования по этиологической верификации заболеваний легких в общей когорте пациентов. Для решения задачи 4 сравнивалась эффективность и безопасность верификации ПОЛ малоинвазивными (бронхоскопия с биопсиями классическая и с навигацией рЭБУС) и инвазивными методами (хирургическая диагностика). Для решения задачи 5 все пациенты были разделены на 2 подгруппы: подгруппа – пациенты с классической методикой выполнения бронхобиопсий (выбор «зоны поиска» и дренирующих бронхов по данным КТ ОГК) – ББ+КТ (n=107) и подгруппа пациентов, у которых выполнялись бронхобиопсии с рЭБУС навигацией (ББ+рЭБУС) (n=171), также проводился анализ в зависимости от эффективности вида навигации при бронхобиопсии и этиологии ПОЛ.

Для решения задач 6 проводился анализ только среди пациентов, которым выполнялись бронхобиопсии с навигацией рЭБУС. Для оценки предикторов эффективности сравнивались группа Нео (неопластические процессы) (n=69) и группа ТБ (туберкулезный процесс) (n=83).

При анализе значения эндосонографических изображений (ЭГИ), полученных при рЭБУС (задача 7, задача 8) использовались данные визуализации образований группы ТБ (n=73) и НТМ (n=9), объединенные в группу (ТБ+НТМ) (n=82) и визуализации образований группы Нео (n=63) (злокачественные).

Распределение пациентов по верифицированным диагнозам показало, что во всех группах преобладали женщины (группа ТБ – 54,4%, группа Нео – 59,5%, группа ВПЗТ – 55,0% наблюдений соответственно), в группе НТМ преобладание достигало статистической значимости – 85,7% наблюдений (95%ДИ 65,4-95,0).

Медиана возраста для групп сравнения была следующей: группа ТБ – 30 лет [Q₁-Q₃ 26-42], группа Нео – 60 лет [Q₁-Q₃ 49-68], группа НТМ – 47 [Q₁-Q₃ 32,5-57,5], группа ВПЗТ 53,5 [Q₁-Q₃ 40-60,5]. В группе ТБ в 72,1% (114/158) наблюдений возраст пациентов отмечался в пределах до 40 (включая) лет, что значимо чаще, чем в группе Нео ($p < 0,001$ по критерию Хи квадрат), НТМ ($p < 0,001$ по критерию Хи квадрат) и ВПЗТ ($p < 0,001$ по критерию Хи квадрат), что может учитываться при дифференциально-диагностическом поиске. Пациенты в возрасте старше 40 лет чаще выявлялись в группе НТМ – 66,7% и ВПЗТ – 80,0%, что значимо превышало их число в группе ТБ ($p < 0,001$). В группе Нео у 50,6% пациентов возраст был 60 лет и старше, что значимо превышало показатель в группах ТБ ($p < 0,001$), НТМ ($p < 0,05$) и ВПЗТ ($p < 0,05$).

В группах, где этиологическим фактором ПОЛ были инфекции – ТБ, НТМ и ВПЗТ у большинства пациентов заболевание было выявлено при активном обращении (жалобы на кашель, повышение температуры) в ЛПУ в 51,3%, 71,4% и 85,0% наблюдений соответственно без значимых различий, в то время как в группе Нео у 58,2% пациентов периферические образования в легких выявлены при диспансеризации (профосмотре), и соответственно протекали бессимптомно, что статистически значимо чаще по сравнению с группой НТМ ($p < 0,05$) и ВПЗТ ($p < 0,05$).

На момент обращения в КО ЦНИИТ жалобы на слабость и утомляемость отмечены чаще в группах НТМ и ВПЗТ – в 42,9% и 45,0% наблюдений, реже в группах ТБ и Нео в 27,8% и 24,1% наблюдений без значимой разницы.

Повышение температуры тела до субфебрильных цифр в группе ТБ выявлено в 44,3% наблюдений, что чаще по сравнению с единичными наблюдениями в группах Нео и ВПЗТ (в 2,5% и 5,0% наблюдений). Снижение массы тела без значимой разницы в группах отмечено в единичных наблюдениях в группе ТБ, Нео и НТМ (в 2,5%, 5,1% и 4,8% наблюдений).

Одышка наблюдалась у пациентов группы ВПЗТ в 50,0% (10/20) и группы Нео в 22,0% (34/79) наблюдений соответственно, что превышало ее выявление в группах ТБ ($p < 0,001$) и НТМ ($p < 0,05$).

Боль или ощущение тяжести в грудной клетке чаще отмечено при ВПЗТ в 20,0% наблюдений, в то время как для групп ТБ, Нео и НТМ частота выявления не превышала 4,4%, 11,4% и 9,5% наблюдений соответственно.

Было установлено, что жалобы на кашель были отмечены в группе ТБ, Нео, НТМ и ВПЗТ в 52,5%, 55,7%, 66,7% и 70,0% наблюдений соответственно без значимой разницы между группами ($p > 0,05$).

Ускорение СОЭ в клиническом анализе крови наблюдалось в группе ВПЗТ в 65,0% наблюдений, что значимо чаще при по сравнению с группой Нео – 39,2% наблюдений ($p < 0,05$) и с группой НТМ – у 14,3% пациентов ($p < 0,05$).

При анализе кожных иммунологических проб: в группе ТБ у 77,6% (121/156) пациентов проба с АТР была ожидаемо положительной, что значимо выше по сравнению с группой Нео – 11,5%, ($p < 0,001$), с группами НТМ – 9,5% и ВПЗТ – 15,0% значимой разницы не было. В исследуемой когорте чувствительность пробы с АТР при туберкулезе составляет – 77,6%; специфичность при дифференциальной диагностике с неоплазиями – 85,9%, ПЦПО = 91,7%, ПЦОО = 67,9%, точность = 80,8%. Специфичность при дифференциальной диагностике с НТМ – 90,4%, с ВПЗТ – 85,0%. Такие показатели, возможно, обусловлены тем, что в анамнезе у 12,0% пациентов с Нео был перенесенный туберкулез легких

Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л в группе ТБ была положительной у 75,3% (116/154) пациентов, что значимо выше чем в группах в группах Нео и НТМ – в 34,2% ($p < 0,001$), 47,4% ($p < 0,05$) наблюдений. Чувствительность пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л для туберкулеза составила – 75,3%, специфичность при дифференциальной диагностики с неоплазиями – 65,8%, НТМ – 52,6%, ВПЗТ- 75,0%.

В группе ТБ ложноотрицательный результат пробы АТР и Манту отмечен в 22,4% и 24,7% наблюдений, что усложнило диагностику на 1 этапе. Установлено, что у своевременно выявленных пациентов с ПОЛ неопластического генеза клинические проявления минимальны к моменту выполнения бронхоскопии. Статистически значимые различия были найдены в группах сравнения для таких параметров как: возраст пациентов, наличие в анамнезе сведений об

онкологических заболеваниях, туберкулезе, контакте с больным туберкулезом, курении, данные КТ ОГК (рентгенморфология), результаты иммунологических тестов на туберкулез (проба с АТР и проба Манту с 2ТЕ ППД-Л)), частота коморбидной патологии.

Рентгенологические проявления у пациентов с ПОЛ по данным КТВР ОГК представлены 3-мя основными рентгенологическими синдромами. Образования условно названные «уплотнения» (полигональные, овальные, неоднородные участки уплотнения или консолидации легких, иногда с альвеолярно-интерстициальной инфильтрацией размером более 3-4-5 см) выявлены в 44,6% (124/278), «округлые тени» – округлые фокусные уплотнения размером менее 3 см, солитарные легочные узлы, узловатые образования в 48,9% (136/278) и «очаги» (фокусы размером менее 10-12 мм ацинозные, нодозные, внутрилобулярные, сублобулярные) – 18/278 (6,5%).

Для решения задачи 2 проведен анализ компьютерно-томографического исследования ОГК в группах сравнения. Установлено, что имеются статистически значимые различия по следующим показателям: среднемаксимальный размер и контур ПОЛ (фокуса/узла/уплотнения), характер очагов в окружающей ПОЛ легочной ткани (внутрилобулярных/сублобулярных четко очерченных или периваскулярных и перилимфатических полигональных), наличие внутри ПОЛ кальцинации, деструкция, симптома «воздушной бронхограммы».

Отмечено, что в группе ТБ образования, в виде «уплотнения» имеют средний размер $30,85 \pm 0,1$ мм и встречаются в 51,9% (82/158) наблюдений ($p < 0,001$); ПОЛ в виде R-синдрома «округлая тень» или «очаг» отмечены в 48,1% (76/158), имеют средний размер $23,94 \pm 0,16$ мм ($p < 0,01$). В 25,9% наблюдений ПОЛ включает деструкцию ($p < 0,001$), в 46,2% (73/158) наблюдений ровный/гладкий контур, в 24,7% наблюдений – нечеткий (размытый) контур. В легочной ткани вокруг ПОЛ в 70,3% (111/158) наблюдений выявлены внутрилобулярные / сублобулярные очаги, четко очерченные средней плотности.

Отмечено, что в группе Нео образования, в виде R-синдрома «округлая тень» наблюдались значимо чаще в 67,1% (53/79) наблюдений, средний размер составил

29,38±0,08мм (различия статистически значимы между группами сравнения), контур «лучистый венец» отмечен в 65,8% наблюдений без значимых различий. Для ПОЛ группы Нео характерны однородная плотность (79,7% наблюдений) и синдром «воздушной бронхографии» в 43,0% (24/79). ПОЛ в виде R-синдрома «уплотнения» имеют средний размер 45,96±0,08мм и могут быть окружены периваскулярными и перилимфатическими полигональными очагами в 8,9% (8/79) наблюдений.

Отмечено, что в группе НТМ ПОЛ, в виде R-синдрома «округлая тень» имеют наименьший по группам среднемаксимальный размер – 18,33±0.06 мм, отмечаются в 76,2% (16/21) наблюдений; в 71,4% имеют ровный контур, в 19,0% – включения кальцинатов. В окружающей легочной ткани и в другой локализации отмечено наличие бронхоэктазов в 38,1% (8/21) случаев.

Отмечено, что ПОЛ в группе ВПЗТ представлены «уплотнениями» в 75,0% наблюдений, средний размер которых – 39,14±0,04мм ($p<0,05$), в 50,0% контур нечеткий (размытый) или полигональный среднеинтенсивной плотности без очагов отсева. Перечисленные данные можно использовать при дифференциальной диагностике между ПОЛ.

Установлено, что нет статистически значимых различий между группами по следующим показателям: сторона поражения, распространенность процесса, локализация по долям, критерий одиночности и единичности. Соответственно доказана их низкая эффективность для использования в дифференциальной диагностике ПОЛ. В исследовании Паниной А.С. и соавт. (2022) также не выявлено статистически значимой корреляции между вероятностью злокачественности легочного узла (LUNG RADS 4) и его контурами, хотя чуть меньше половины узелков (43,2%) в исследуемых категориях имели бугристые контуры [35]. В исследуемой нами когорте лучистые контуры ПОЛ в группе Нео отмечены в 65,8% наблюдений, что значительно превышает выявление таковых в группе ТБ и НТМ ($p<0,001$). Ровный контур отмечался в группе ТБ в 46,2% наблюдений, в группе НТМ – в 71,6% наблюдений, что чаще чем в группе Нео – 7,6% (), что соответствует литературным данным [50]

У пациентов с ПОЛ при бронхоскопическом осмотре не было найдено значимых различий в группах сравнения в частоте неспецифического бронхита как диффузного, так и локального 1 и 2 степени интенсивности воспаления, деформирующего бронхита, наличия рубцовых стенозов и периброхиальных компрессионных стенозов бронхов 4-5-6 порядка.

В группе НТМ и группе Нео атрофический бронхит встречался значительно чаще, чем в группе ТБ. В группе ТБ заключение: «отсутствие патологии бронхов» встречалось статистически значительно чаще, чем в группах Нео, НТМ и ВПЗТ, что возможно связано с более молодым возрастом пациентов в группе ТБ

Оценена эффективность бронхобиопсий в выявлении этиологического фактора ПОЛ, установлены предпочтительные методы лабораторной верификации в разных группах. Установлено, что в материале жБАЛ и/или БС возбудитель ТБ или НТМ выявляется в 64,7% и 61,9% наблюдений соответственно. Цитологическое исследование материала браш-биопсий подтверждает туберкулезный генез ПОЛ в 40,5% (95% ДИ 32,17-49,40%) наблюдений, а морфологическое исследование материала ТББЛ – в 32,4% (95%ДИ 19,13-49,16%) наблюдений ($p>0,05$). Комбинация методов лабораторной диагностики обеспечивает суммарную детекцию возбудителя ТБ и НТМ – 65,8% (104/158) (95%ДИ 58,13-72,76%) и 61,9% (13/21) (95% ДИ 40,88-79,25%) ($p>0,05$). В верификации ПОЛ неопластического генеза наиболее эффективными являются морфологическое исследование – 71,9% (95%ДИ 59,30-81,10%) и цитологическое исследование материала браш-биопсий и/или ТББЛ – 67,9% (95% ДИ 58,77-78,66), обеспечивая суммарную эффективность 77,2% (61/79). Эффективность в верификации неопластического генеза ПОЛ составила: для БАЛ – 37,9% (95%ДИ 26,56-50,80%), браш – 67,8% (95%ДИ 55,11-78,31%), ТББЛ – 76,6% (95%ДИ 64,87-85,25%).

Диагностическая бронхоскопия с комплексом биопсий у пациентов с ПОЛ во всех группах в условиях местной анестезии выполнена 90,2% (251/278) пациентов, в условиях внутривенной анестезии с миорелаксацией, интубацией ригидным бронхоскопом и высокочастотной вентиляцией легких – 9,7% (27/278) пациентов.

Для решения задачи 4 оценена безопасность бронхобиопсий. У пациентов исследуемой когорты после выполнения биопсий частота кровотечений 1 степени по шкале Nashville [97] составила – 5,8% (16/278) наблюдений, 2 степени по шкале Nashville – 2,7% (5/278), ятрогенного пневмоторакса – 0,4% (1/278), что соответствует данным метаанализов, посвященных безопасности навигационных бронхоскопий в диагностике ПОЛ различного генеза. Во время выполнения сканирования при рЭБУС у 3,8% (3/79) пациентов с неопластическим процессом при визуализации ПОЛ, с прилегающим сосудом возникло кровотечение 2 степени по Nashville. Применены приемы безопасного выполнения методики ТББЛ в случаях выявления таких образований. Безопасность выполнения бронхобиопсий с рЭБУС – навигацией и без нее по частоте кровотечений была сопоставима – 8,2% (14/171) против 6,5 % (7/107, что соответствует данным исследований, посвященных выполнению бронхобиопсий с навигацией рЭБУС ($p>0,05$) [112, 129, 190, 207, 230]

Применение бронхоскопии с комплексом бронхобиопсий в общей когорте пациентов с отсутствием возбудителя туберкулеза в мокроте позволило верифицировать туберкулез легких в 67,1% (106/158) (95%ДИ 59,43-73,93%), неопластические процессы в 77,2% (95%ДИ 66,83-85,07%), микобактериоз легких в 61,9% (95%ДИ 40,88-79,25%), внебольничную пневмонию с затяжным течением в 65,0% (95%ДИ 43,29-81,88%) наблюдений.

Была оценена сравнительная эффективность бронхобиопсии с рЭБУС – навигацией (ББ+рЭБУС) и бронхобиопсий с классической методикой исполнения с предварительной КТ – навигацией (ББ+КТ). Эффективность бронхобиопсий с навигацией рЭБУС значительно превышала эффективность классических бронхобиопсий в общей когорте: 81,9% (95%ДИ 75,42-86,92) против 49,4% (95%ДИ 41,14-59,76) ($p<0,001$). Диагноз ТБ в подгруппе ББ+рЭБУС был верифицирован в 81,9% (68/83) наблюдений, что значительно превышало диагностику в группе ББ+КТ – 50,7% (38/75) ($p<0,001$ по критерию Хи квадрат), что соответствует данным публикаций на схожих когортах пациентов Тихоокеанско-Азиатского региона, где бремя ТБ высоко [76, 107, 152, 153]. Для подгруппы

ББ+рЭБУС в диагностике ТБ чувствительность бронхобиопсий составила 81,9% (95%ДИ 72,2-88,9), специфичность - 96,7% (95%ДИ 90,4-99,3), прогностическая ценность положительного ответа (ПЦПО) - 95,8%, прогностическая ценность отрицательного ответа (ПЦОО) - 76,5%, точность – 88,6%.

Для подгруппы ББ+КТ в диагностике ТБ чувствительность составила 50,7% (95%ДИ 39,6-61,7), специфичность - 94,1% (95%ДИ 79,9-99,4), ПЦПО - 95,0%, ПЦОО - 46,4%, точность – 64,2%.

Похожие результаты были получены в исследовании Chan A. [76], с чувствительностью в подгруппе ББ+рЭБУС - 77,3% (95%ДИ: 54,2–91,3), ПЦПО - 100% (95%ДИ: 77,1–100), ПЦОО – 95,1% (95%ДИ: 88,5–98,2) и точностью - 95,8%.

Нами выявлены предпочтительные методы этиологической верификации туберкулеза (молекулярно-генетические и культуральные) в материале бронхобиопсий, обеспечивающие эффективность до 56,3% и 57,8% соответственно. В исследуемой когорте не было найдено значимой разницы между сравниваемыми подгруппами биопсий в повышении детекции ЛУ-ТБ. Тем не менее, выявление ЛУ-ТБ отмечено в 45,9% (45/98) наблюдений в группе пациентов с ТБ, при отсутствии бактериовыделения с мокротой. Доказано, что комплексное микробиологическое и молекулярно-генетическое исследования материала бронхобиопсий при добавлении навигации рЭБУС статистически значимо увеличивает эффективность выявления возбудителя ТБ, по сравнению с классической бронхоскопией: при микроскопии – 49,4% против 14,7 ($p < 0,01$), МГМ – 72,3% против 41,3 до ($p < 0,001$) и культуральном методе – 67,5% против 44,0% ($p < 0,001$). Сочетание цитологического исследования (браш-биопсии) и микробиологического исследования (жБАЛ+БС) обеспечивает статистически значимое улучшение диагностики туберкулеза при бронхоскопии с рЭБУС по сравнению с классической методикой – 57,3% против 20,0% ($p < 0,001$) и 79,0% против 49,3% ($p < 0,001$). Эффективность морфологической диагностики ТБ в ТББЛ в подгруппе ББ+рЭБУС составила только 45,0%. В исследовании Chan A. и соавт. [76] в подгруппе ББ+рЭБУС выявление *M.tuberculosis* при культуральном исследовании бронхобиоптатов отмечено в 88,2% (15/17) наблюдений: в жБАЛ – в

100% (9/9), в материале ТББЛ – в 27,3% (6/22) случаев соответственно. Выявление гранулематозного воспаления по туберкулезному типу при гистологическом исследовании обеспечило верификацию в 45,5% (10/22) наблюдений.

Нами установлено, что эффективность бронхобиопсий с навигацией рЭБУС значительно превышала результат классических бронхобиопсий в верификации неопластических процессов – 81,2% vs 50,0% ($p < 0,05$). В группе Нео выявлено преобладание НМРЛ – 92,4% (73/79) наблюдений. Отмечено, что при любой этиологии ПОЛ присутствие «дренирующего бронха» на КТ позволяет чаще получить диагностически значимый материал бронхобиопсий вне зависимости от размера образования, его долевого локализации, расположения в центральной / периферической зоне легкого и варианта навигации при бронхоскопии, чем при его отсутствии. Для верификации ПОЛ в группе Нео отмечена тенденция более высокой эффективности цитологического исследования браш-биопсий при рЭБУС навигации – 72,0% против 44,4% ($p > 0,05$) и морфологического исследования биоптатов ТББЛ – 74,1% против 50,0% ($p > 0,05$) в сравнении с классическими биопсиями. Отмечена превосходящая эффективность бронхобиопсий с рЭБУС в верификации неопластического генеза ПОЛ в сравнении с их традиционным выполнением при симптоме «дренирующего» бронха на КТ – 82,5% против 62,5% ($p < 0,05$ по критерию ТТФ), и при размере образований, превышающем 20мм – 82,5% против 50,0% ($p < 0,05$ по критерию ТТФ). В подгруппе ББ+рЭБУС группы Нео отмечены тенденция бо'льшей эффективности по всем оцениваемым характеристикам, однако из-за диспаритета пациентов в группах значимой разницы не достигнуто. Для подгруппы ББ+рЭБУС в диагностике Нео чувствительность составила 81,2% (95%ДИ 70,3-88,8), специфичность - 97,1% (95%ДИ 91,6-99,4), прогностическая ценность положительного ответа (ПЦПО) – 94,9%, прогностическая ценность отрицательного ответа (ПЦОО) - 88,7%, точность – 90,8%. Похожие результаты для подгруппы ББ+рЭБУС отмечены в исследовании Chan A. и соавт. [76]. Для подгруппы ББ+КТ в диагностике Нео чувствительность составила 50,0% (95%ДИ 23,7-76,3) специфичность - 98,0% (95% ДИ 92,5-99,9), ПЦПО - 71,4%, ПЦОО - 95,1%, точность – 93,6%.

Для диагностики микобактериоза отмечена тенденция большей эффективности в подгруппе ББ+рЭБУС – 80,0% против 45,5% ($p>0,05$). Среди этиологически значимых НТМБ *M. avium* были выявлены в 52,4% (11/21) наблюдений, что чаще чем *M. kansassii* – в 28,6% (6/21) и *M. xenopi* – в 19,1% (4/21). Отмечено, что в респираторных образцах (БС/жБАЛ) бронхоскопии в 76,9% (10/13) наблюдений идентифицированы *M. avium*, обнаружение *M. kansassii* и *M. xenopi* в материале бронхоскопии отмечено в 15,4% и в 7,7% наблюдений, что реже, чем в материале хирургической диагностики – в 50,5% и 37,5% соответственно ($p>0,05$). Для микобактериоза отмечена важность сохранения микроскопии в выявлении КУМ, так как в 52,4 % (11/21) наблюдений она совпадает с положительным посевом на НТМБ в системе ВАСТЕС MGIT 960, со значимо частым их выявлением в материале бронхобиопсий с рЭБУС – 100% (8/8) vs 27,3% (3/11) ($p<0,05$) по сравнению с подгруппой ББ+КТ. Для подгруппы ББ+рЭБУС в диагностике НТМ чувствительность составила 80,0% (95%ДИ 47,9-95,4), специфичность - 98,8% (95%ДИ 95,4-99,9), положительная прогностическая ценность - 80,0%, отрицательная прогностическая ценность - 98,8%, точность – 97,7%. Для подгруппы ББ+КТ в диагностике НТМ чувствительность составила 45,5% (95%ДИ 21,3-72,0), специфичность - 99,0% (95%ДИ 93,8-100,0), ПЦПО - 83,3%, ПЦОО - 88,2%, точность – 93,5%.

В группе ВПЗТ – биопсии при рЭБУС навигации в 88,9% (8/9) наблюдений обеспечили верификацию хронического неспецифического воспаления легочной ткани с признаками организации по данным цитологического и гистологического исследования, что позволило исключить туберкулезный или неопластический генез уплотнений легочной паренхимы по типу инфильтрации и, наряду, с выявлением возбудителей неспецифической микрофлоры по совокупности клинико-рентгено-лабораторных данных установить диагноз. В подгруппе ББ с традиционными биопсиями результативность составила 45,5% (5/11) ($p>0,05$ по критерию Хи квадрат).

В группе ВПЗТ эффективность бронхобиопсий должна рассматриваться в свете мультидисциплинарного консилиума (по динамике клинико-рентген

лабораторных данных) и, в большей степени, направлена на исключение туберкулезной, микобактериальной и злокачественной этиологии ПОЛ, выявленных на КТ ОГК. В группе ВПЗТ именно отдаленные результаты ретроспективного анализа пациентов (регрессия легочных уплотнений по данным КТ ОГК в динамике на фоне назначения антибактериальной терапией широко спектра) позволили провести оценку эффективности бронхобиопсий в подгруппах сравнения. Для подгруппы ББ+рЭБУС в диагностике ВПЗТ чувствительность составила 88,9% (95%ДИ 54,3-100,0), специфичность - 98,8% (95%ДИ 95,4-99,9), положительная прогностическая ценность - 80,0%, отрицательная прогностическая ценность - 99,4%, точность – 98,3%. Для подгруппы ББ+КТ в диагностике ВПЗТ чувствительность составила 45,5% (95%ДИ 21,3-72,0), специфичность – 98,0% (95%ДИ 92,4-99,9), ПЦПО - 83,3%, ПЦОО - 94,1%, точность – 93,5%.

Отмечено, что в подгруппе ББ+рЭБУС применение комплекса бронхобиопсий значительно превышало результаты в подгруппе ББ+КТ, как для 2-х видов биопсий (БАЛ+браш или БАЛ+ТББЛ) – 76,0% (72/96) против 52,2% (36/69) наблюдений соответственно ($p=0,003$), так и для трех видов биопсий (БАЛ+браш+ТББЛ): 89,8% (52/59) против 42,1% (8/19) наблюдений соответственно ($p<0,001$, по критерию Хи-квадрат). Установлено, что дополнение бронхоскопии с биопсией рЭБУС навигации позволяет повышать эффективность тканевых бронхобиопсий, четко определяя бронх и глубину (см) для проведения инструментов (браш, щипцов), и незначительно влияет на жидкостные биопсии (БАЛ), так как они выполняются по объему сегмента/субсегмента.

Таким образом установлено, что применение бронхобиопсий с навигацией рЭБУС позволяет повысить диагностику этиологического фактора у пациентов с ПОЛ и отсутствием возбудителя ТБ в мокроте и может быть рекомендовано для этиологической верификации как ТБ, так и НТМ и дифференциальной диагностики с периферическим раком легкого.

Для оценки факторов (предикторов), оказывающих влияние на эффективность был проведен анализ диагностической эффективности бронхобиопсий в подгруппе ББ+рЭБУС у 83 пациентов группы ТБ и 69 пациентов

в подгруппе ББ+рЭБУС группы Нео – (71 мужчина и 81 женщина, ср. возраст $46,78 \pm 0,07$ лет). Каждому пациенту проведена как минимум одна из жидкостных биопсий (БАЛ или бронхиальный смыв) и одна тканевая биопсия (ТББЛ или браш-биопсия) или комплекс респираторных и тканевых биопсий (БАЛ+браш+ТББЛ). Эффективность диагностики бронхоскопии с рЭБУС-навигацией в группах ТБ и Нео была сопоставима – 81,9% (68/83) и 81,2% (56/69) наблюдений соответственно ($p > 0,05$) с общим диагностическим выходом – 81,6% (124/152). Результаты, полученные нами, соотносятся с данными публикаций, посвященных бронхоскопической диагностике ПОЛ. Так в исследовании Chan A. и соавт. [76] не было отмечено значимой разницы по эффективности бронхобиопсий с рЭБУС в верификации злокачественных и доброкачественных (в том числе ТБ) ПОЛ ($p = 0,308$). Факторами, статистически значимо оказывающими влияние на эффективность бронхоскопии как в группе туберкулезных, так и неопластических ПОЛ были:

- наличие симптома «дренирующего бронха» на КТ ОГК по сравнению с отсутствием такового;

- визуализации образования при рЭБУС обеспечила эффективность биопсий в группе ТБ – 90,4%, в группе Нео – 85,7%; – «центральное положение» ультразвукового зонда радиального сканирования (90,9% vs 94,1% по сравнению с «прилежащим») (42,9% vs 50,0%);

- размер образования более 20мм (только для группы ТБ – 88,4% vs 71,0% ($p = 0,046$);

- наличие рентген-синдрома «уплотнение» (более обширное поражение легочной паренхимы) повысило диагностику для ТБ, и Нео до 92,9% и 95,5% наблюдений соответственно ($p > 0,05$ по критерию Хи квадрат), что значимо превышало эффективность при синдроме «округлая тень»/солитарный легочный узел для группы ТБ – 70,7% ($p = 0,009$), но не для Нео – 74,5% (35/42) ($p = 0,164$);

- локализация ПОЛ (суммарно группа ТБ+Нео) в верхней доле правого легкого – 93,9% (62/68) по сравнению с нижней долей правого – 66,7% ($p < 0,001$) или нижней долей левого легкого vs 66,7% ($p = 0,002$). Для группы ТБ: выполнение

бронхобиопсий с рЭБУС эффективнее из верхней доли правого легкого в сравнении с нижней долей правого легкого – 94,3% vs 63,6% ($p < 0,05$);

– выполнение комплекса биопсий в группе Нео – браш+ТББЛ – цитологическая (80,6%) и гистологическая (77,6%) верификация в материале браш-биопсии и ТББЛ значительно превышали результаты лабораторной диагностики группы ТБ (58,2% – для цитологического ($p = 0,006$) и 45,0% для гистологического исследования ($p = 0,007$);

– микробиологическая диагностика в материале БАЛ/бронхиального смыва с выявлением возбудителя ТБ (71,1% (54/76)) и в материале браш позволила в группе ТБ получить результат, сопоставимый с группой с неопластическими процессами.

Достижением КТ ОГК при диагностике ПОЛ явилось и введение понятия «bronchus sign» – признак (симптом) «дренирующего бронха», что по данным публикаций оказывает значимое влияние на эффективность трансбронхиальных биопсий при бронхоскопической диагностике ПОЛ [70, 100, 101, 164]. По данным метаанализа Rivera, P.M. и соавт. (2013) 34 исследований бронхоскопической диагностики ПОЛ отмечено, что, для визуализации ПОЛ и контроля раскрытия щипцов внутри «патологического очага» в 16 исследованиях использовалась флуороскопия, повышающая результат диагностики до 78%, и означавшая наличие «дренирующего бронха» [190]. Размер ПОЛ значимо влиял на диагностическую эффективность бронхобиопсий: при размере >20 мм она составила 63%, при размере ≤ 20 мм – 34% [102]. В исследованиях Baaklini WA. [64] и Stringfield JT. [202] отмечено, что размер ПОЛ <20 мм снижает эффективность бронхобиопсий. Как и в нашем исследовании Eberhardt R. и соавт отметили, что выполнение бронхобиопсий с рЭБУС навигацией позволяет верифицировать диагноз даже при образованиях размером <20 мм [88]. Метаанализ 2020 г Jiang S. и соавт. (2020), посвященный бронхоскопической диагностике ПОЛ с 1990 по 2019 гг., продемонстрировал, что диагностический выход бронхоскопии с навигацией статистически значимо выше, чем при бронхоскопии без навигации (ОШ 1,69; 95%ДИ 1,32 – 2,18; $p < 0,001$), особенно для ПОЛ, локализованных в

периферической зоне легкого (ОШ 2,26; 95% ДИ 1,48–3,44; $p < 0,001$) и при наличии симптома «дренирующего» бронха на КТ ОГК (ОШ 2,26; 95% ДИ 1,21 – 4,26; $p = 0,011$) [129]. Jiang S. и соавт. (2020) [129] отметили, что применение навигационной бронхоскопии показало лучшие результаты, по сравнению с бронхоскопией без навигации: в случае размера ПОЛ ≤ 20 мм (ОШ 2,09; 95% ДИ 1,44 – 3,03; $p < 0,001$). В диагностике ПОЛ размером ≤ 20 мм в исследуемой нами когорте получена эффективность 50%, в то время как по данным литературы она не превышала 34% [116]. Повышение эффективности диагностики отмечено при злокачественном генезе ПОЛ (ОШ 1,67; 95% ДИ 1,26 – 2,22; $p < 0,001$) и билатеральной локализации ПОЛ в верхних долях легких (ОШ 1,50; 95% ДИ 1,09 – 2,08; $p = 0,014$) [129], что согласуется с полученными нами данными, когда чувствительность бронхобиопсий для ПОЛ неопластического генеза составила 77,2% (61/79) (95%ДИ 66,83-85,07%), специфичность – 95,2%, ПЦПО - 85,9% (95%ДИ: 77,1–100), ПЦПО – 91,2 % (95%ДИ: 88,5–98,2) и диагностическая точность - 90,3%.

Таким образом, для повышения эффективности бронхобиопсий при этиологической верификации ПОЛ предпочтителен выбор пациентов с наличием симптома «дренирующего бронха» на КТ ОГК с размером образования более 20мм, а для выбора объема биопсийных модальностей учитывать данные рентгенморфологии по наличию признаков малигнизации образования, таких как лучистый контур, наличие симптома «воздушной бронхографии», большой размер и локализация в верхней доле правого легкого.

При анализе 145 эндосонографических изображений ПОЛ по форме, границе, наличию включений установлено, что при наличии на эндосонографических изображениях при рЭБУС совокупности трех и более признаков малигнизации ПОЛ (неправильная форма образования (обнаружена в 60,3%), дольчатая форма (в 17,4%), визуализируемый, но размытый контур (в 57,2%), нечеткий/плохо визуализируемый контур (в 25,4%), гетероэхогенная структура, включающая «линейные дуги» (49,2%) вместе с воздушной бронхограммой (в 36,5%))

приоритетными являются виды бронхобиопсий, обеспечивающих получение ткани образования для цитологического и гистологического исследования.

Доказано, что при наличии на эндосонографических изображениях при рЭБУС совокупности трех и более признаков отграниченного инфекционного воспаления ПОЛ (округлая или овальная форма (обнаружено в 34,1% наблюдений), четкий, замкнутый контур (в 78,0%), гомоэхогенная структура (29,3%), гетероэхогенная структура с зонами гипо-анэхогенности (в 32,9%) вместе с воздушной бронхограммой (в 23,2%)) приоритетными являются бронхобиопсии, позволяющие охватить наибольшую площадь пораженной ткани, что возможно при БАЛ или бронхиальном смыве для микробиологического исследования в сочетании с тканевой биопсией (цитологическое исследование).

Совокупность 3х признаков, например, границы, формы и включений в виде «линейных дуг» или бронхограммы, при которых индекс злокачественности превышает 70% может помочь в реальной клинической практике для прогноза малигнизации визуализируемого ПОЛ. Нами предложена классификация 3 типов эндосонографических изображений, которые следует соотносить с данными анамнеза и клинико-рентгенологического обследования. В работе Zheng X., и соавт. (2020) был выполнен корреляционный анализ, основанный на совокупности четырех отличительных характеристик ЭГИ (дольчатость, визуализируемый, но размытый контур, отсутствие сосудов и отсутствие линейно-дискретной воздушной бронхограммы), что позволяло дифференцировать ЭГИ при достижении пороговой суммы баллов, по крайней мере, для двух из четырех указанных сонографических характеристик, как предикторы злокачественности [245]. В ряде исследований отмечено, что гетероэхогенность структуры ПОЛ при рЭБУС является исключительно признаком злокачественности [77, 92, 171]. Безусловно, многие злокачественные ПОЛ могут иметь анэхогенные (некротические) включения, что обеспечивает их гетерогенную эхоструктуру. Неоднородность эхоструктуры УЗ изображений также может вызваться линейно-дискретной воздушной бронхограммой и сосудами. Для доброкачественных ПОЛ также описаны, зоны анэхогенности, вызванные некрозом и кавитацией внутри

ПОЛ (казеозный некроз в туберкулезе или при расширении бронхиол/псевдотуберкулезом с деструкцией при микобактериозе). Таким образом, оценка однородности (гомогенности) структуры ЭГИ является более субъективной, чем другие признаки визуализации. Нами не было найдено статистически значимых различий между ЭГИ ПОЛ при злокачественном в 81,0% (51/63) и доброкачественном генезе – 70,7% (58/82) наблюдений ($p > 0,05$) по признаку гетерозогенности структуры ПОЛ. Полученные нами результаты согласуются с данными Zheng X. И соавт. [245], считающими, что гетерозогенность не следует расценивать как прогнозирующий фактор малигнизации. Неоплазии, как правило, разрастаются с замещением окружающей паренхимы легких, распространяясь и сдавливая структуры бронхиол и сосудов легочной доли, вследствие чего на КТ ОГК характерна дольчатость формы злокачественного ПОЛ, что сужает дифференциально-диагностический поиск [65, 77, 126, 141, 245], и согласуется данными нашего исследования, когда дольчатая форма ЭГИ при малигнизирующих процессах отмечена чаще по сравнению с доброкачественными – 18,5% против 4,9% наблюдений ($p < 0,05$), но реже, чем неправильная форма – 60,0% vs 28,0% ($p < 0,01$). Результаты исследования Кюо и соавт. указали, что непрерывный край образования может быть полезным критерием дифференциации доброкачественных и злокачественных ПОЛ [140]. В нашем исследовании найдено, что тонкие и четко определяемые контуры образования присущи ПОЛ микобактериального генеза в 78,0% наблюдений vs 18,5% ($p < 0,001$), что согласуется с результатами КТ ОГК и лабораторного исследования. Наличие визуализируемого, но размытого или нечеткого контура в 56,9% отмечено в группе Нео, что чаще по сравнению с ПОЛ при ТБ или микобактериозе 17,1% ($p < 0,001$). Структура кровеносных сосудов также может быть важным признаком отличия доброкачественных поражений от злокачественных. Отмечено, что злокачественные ПОЛ имеют более выраженную ригидность по сравнению с нормальными тканями легкого или инфекционными образованиями, что ведет к сдавливанию мелких кровеносных сосудов и бронхиол с формированием паттерна «линейных дуг и гиперэхогенных точек» [65, 77, 126,

140, 245]. Мы не выявили разницы в присутствии сосудов внутри или рядом с ПОЛ в зависимости от доброкачественной или злокачественной этиологии – в 12,2% и в 19,0% наблюдений ($p > 0,05$). Тем не менее, отмечено, что в группе Нео «линейные дуги» встречались в 49,2% наблюдений по сравнению с группой ТБ+НТМ – 9,8% ($p < 0,001$). Зоны анэхогенеза (некроз, распад) чаще отмечены в группе ТБ+НТМ – в 32,9% (27/82), чем при неоплазиях – в 9,5% (6/63) ($p < 0,05$). В отношении анализа классификации Kurimoto N. и соавт. единственным моментом, который можно оценивать положительно, является выявление суммарного соответствия ЭГИ группы ТБ+НТМ типу Ia (гомогенное образование с бронхиолами и неизмененными сосудами внутри) и Ib (гомогенное образование без сосудов бронхиол и иных включений) в 47,8% по сравнению со злокачественными 7,9% (5/63) ($p < 0,001$). Все остальные подтипы в исследованиях Kurimoto N. и Morikawa K. (2012) относятся к различной степени дифференцировки аденокарцином легкого, по данным сопоставления морфологического и иммуногистохимического исследования материала хирургической резекции сегмента легкого, в котором локализовалось злокачественное ПОЛ, верифицированное при бронхобиопсиях с рЭБУС (сопоставлялись формы узлов, облитерация сосудов, облитерация бронхиол и т.д.) [92, 171]. Предлагаемая нами классификация ЭГИ на 3 типа: округлое, гомогенной эхоструктуры с четким контуром (тип I), округло-неправильное с анэхогенностью и другими включениями с различным контуром (тип II), неправильной (дольчатой) формы с размытым или трудно определяемым контуром с включением «линейных дуг», сосудов и воздушно-дискретной бронхограммы (тип III) в большей степени имеет прикладное значение для определения объема биопсийных модальностей и методов лабораторной диагностики и требует большего числа наблюдений. Выявленные нами закономерности при каждом из типов могут сузить дифференциально-диагностический поиск при просмотре образований в режиме реального времени и предопределить выбор биопсийных методик для получения диагностически значимого материала в установлении этиологического фактора легочного процесса.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с периферическими образованиями легких, не выделяющих *M.tuberculosis* в мокроте, при обследовании в условиях противотуберкулезного учреждения в структуре заболеваний органов дыхания, верифицированных по данным этапного обследования, преобладает туберкулез легких – 56,8%, реже встречаются – опухолевые процессы – 28,4%, микобактериоз легких – 7,6% и внебольничные пневмонии затяжного течения – 7,2% наблюдений соответственно.

2. У пациентов с периферическими образованиями легких при дифференциальной диагностике значимыми являлись: *медиана возраста*, при туберкулезе - 30 [26-42] лет, у 72,1% пациентов не превышает 40 лет, по данным КТ ОГК отмечены ровный *контур* (у 46,2%) и небольшой максимальный *размер* ($M=25,97\pm 0,71$ мм), *рентгенморфология ПОЛ* - «уплотнение» (51,9%), наличие деструкции – 25,9%, *кожные иммунологические тесты на туберкулез* – проба с АТР положительная у 77,6% ($p<0,001$), проба Манту с 2ТЕ ППД-Л - у 75,3%.

3. При неопластических процессах медиана возраста - 60 [49-68] лет, у 50,6% пациентов превышает 60 лет ($p<0,001$), значимо чаще встречаются курильщики (65,8%) и пациенты с коморбидной патологией (50,6%) ($p<0,001$); по данным КТ ОГК выявлен спикурообразный контур (у 65,8%) и большие размеры ($M=34,53\pm 0,13$ мм), ПОЛ в виде округлого «легочного узла» (67,1%), с симптомом «воздушной бронхографии» (43,0%) ($p<0,01$), Положительные результаты пробы с АТР - у 15,1%, пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л – у 34,2%.

4. В когорте пациентов с ПОЛ микробиологическое (культуральный метод – ВАСТЕС MGIT 960) и молекулярно-генетическое исследования (ПЦР-РВ) являются наиболее эффективными в верификации туберкулеза (56,3% и 57,6% соответственно, ($p>0,05$)) и микобактериоза (57,1% и 42,9% соответственно ($p>0,05$)). Установлено, что в материале жБАЛ и/или БС возбудитель ТБ или НТМ выявляется в 64,7% и 61,9% соответственно. Цитологическое исследование материала браш-биопсий подтверждает туберкулезный генез ПОЛ в 40,5% (95%

ДИ 32,17-49,40%) наблюдений, а морфологическое исследование материала ТББЛ – в 32,4% (95%ДИ 19,13-49,16%) наблюдений ($p>0,05$). Все это обеспечивает этиологическую диагностику туберкулеза – 65,8% (95%ДИ 58,13-72,76%); НТМ – 61,9% (95% ДИ 40,88-79,25%) ($p>0,05$).

5. Наиболее эффективными в верификации ПОЛ неопластического генеза являются гистологическое исследование ТББЛ – 71,9% (95%ДИ 59,30-81,10%) и цитологическое исследование материала браш-биопсий и/или ТББЛ – 67,9% (95% ДИ 58,77-78,66). Эффективность в верификации злокачественной этиологии ПОЛ составила для БАЛ – 37,9% (95%ДИ 26,56-50,80%), браш – 67,8% (95%ДИ 55,11-78,31%), ТББЛ – 76,6% (95%ДИ 64,87-85,25%).

6. Эффективность верификации заболеваний органов дыхания при ПОЛ при бронхоскопии составляет 69,4% (95%ДИ 64,3-75,0%), при диагностических хирургических операциях – 100,0% (95% ДИ 93,4-100%). Частота осложнений бронхобиопсий в общей когорте пациентов составила – 7,8% (95%ДИ 5,3-11,7%), из них – пневмоторакс, требующий дренирования плевральной полости – 0,8%, кровотечения после биопсии (1-2 степени по шкале Nashville) – 7,6%. Безопасность выполнения бронхобиопсий с рЭБУС – навигацией и без нее была сопоставима – 8,8% против 6,5% ($p>0,05$). Все осложнения были клинически не значимы.

7. Эффективность бронхобиопсий с навигацией рЭБУС значительно превышала эффективность классических бронхобиопсий в общей когорте: 81,9% против 49,4% ($p<0,001$); при туберкулезе – 81,9% против 50,7% ($p<0,001$); неопластических процессах – 81,2% против 50,0% ($p<0,05$), при НТМ – 80,0% против 45,5%; при внебольничной пневмонии затяжного течения – 88,9% против 45,5%. Применение комплекса бронхобиопсий с рЭБУС (две методики и больше) значительно повышало эффективность таковых в группе традиционной биопсии ($p<0,001$).

8. Добавление навигации рЭБУС при бронхобиопсиях статистически значительно увеличивает эффективность выявления возбудителя ТБ по сравнению с материалом классической бронхоскопии: при микроскопии – 49,4% против 14,7 ($p<0,01$), молекулярно-генетическом методе – 72,3% против 41,3 до ($p<0,001$) и

культуральном методе – 67,5% против 44,0% ($p < 0,001$). Сочетание цитологического исследования (браш-биопсии) и микробиологического исследования (жБАЛ+БС) обеспечивает статистически значимое улучшение диагностики туберкулеза при использовании рЭБУС по сравнению с классической методикой – 57,3% против 20,0% ($p < 0,001$) и 79,0% против 49,3% ($p < 0,001$). Для верификации ПОЛ в группе Нео отмечена тенденция более высокой эффективности цитологического исследования браш-биопсий при использовании рЭБУС – 72,0% против 44,4% и гистологического исследования биоптатов ТББЛ – 74,1% против 50,0% ($p > 0,05$).

9. Предикторами эффективности бронхобиопсий с навигацией рЭБУС, как при туберкулезе, так и неопластическом процессе являются: визуализация образования (88,0% и 91,3% соответственно, $p > 0,05$), положение радиального Узонда «внутри очага» (90,9% и 94,1%, $p > 0,05$), симптом «дренирующего» бронха на КТ ОГК (89,2% и 87,3%, $p > 0,05$), локализация ПОЛ в верхней доле правого легкого по сравнению с нижнедолевой ($p < 0,05$). Установлено, что при ПОЛ туберкулезной этиологии при размере образования «20 мм и более» обеспечивается диагностика в 88,4%, что значимо выше, чем при размере «менее 20мм» – 70,1% ($p < 0,05$). Выбор комплекса бронхобиопсий и методов верификации диагноза обеспечивает сопоставимые результаты при туберкулезе и неоплазиях легких – 81,9% и 81,2% ($p > 0,05$).

10. Установлено, что для неопластической этиологии ПОЛ при рЭБУС характерно наличие совокупности трех и более сонографических признаков: неправильная форма образования (в 60,3% наблюдений), дольчатая форма (в 17,4%), визуализируемый, но размытый контур (в 57,2%), нечеткий / плохо визуализируемый контур (в 25,4%), гетероэхогенная структура, включающая «линейные дуги» (49,2%) вместе с воздушной бронхограммой (в 36,5%) или сосудом) ($p < 0,05$). В этом случае приоритетными являются виды бронхобиопсий, обеспечивающие получение из ПОЛ тканевого образца, пригодного для цитологического и гистологического исследования (браш и ТББЛ).

11. Установлено, что для инфекционно - воспалительного генеза ПОЛ при рЭБУС характерно наличие совокупности трех и более сонографических признаков: округлая или овальная форма (в 34,1% наблюдений), четкий, замкнутый контур (в 78,0%), гомоэхогенная структура (29,3%), гетероэхогенная структура с зонами гипо-анэхогенности (в 32,9%) вместе с воздушной бронхограммой (в 23,2%). Приоритетными являются бронхобиопсии, позволяющие охватить наибольшую площадь пораженной ткани, что возможно при выполнении БАЛ или бронхиального смыва, обеспечивающих лучшую концентрацию микроорганизмов для микробиологического исследования.

12. Создана классификация из 3 типов эндосонографических изображений (сочетание формы, контура, включений) для определения рациональных подходов к бронхобиопсийным манипуляциям при дифференциальной диагностике ПОЛ: тип I - округлое, гомогенной эхоструктуры с четким контуром (характерен для ПОЛ микобактериальной этиологии); тип II - округло-неправильное с зонами анэхогенности и другими включениями с различным контуром (характерен для образований с деструкцией как микобактериального так и неопластического генеза); тип III - неправильной (дольчатой) формы, с размытым или трудно визуализируемым контуром с включением «линейных дуг», сосудов и воздушной бронхограммы (характерен для образований неопластического генеза).

13. Разработан научно-обоснованный алгоритм малоинвазивной бронхоскопической диагностики ПОЛ с включением вспомогательных навигационных методик позволяющий верифицировать туберкулез легких в 67,1% (95%ДИ 59,43-73,93%), неопластические процессы в 77,2% (95%ДИ 66,83-85,07%), микобактериоз легких в 61,9% (95%ДИ 40,88-79,25%), внебольничную пневмонию с затяжным течением в 65,0% (95%ДИ 43,29-81,88%) наблюдений в общей когорте пациентов с отсутствием *M.tuberculosis* в мокроте.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с подозрением на туберкулез и отсутствием возбудителя в мокроте и пациентам с туберкулезом и отсутствием возбудителя в мокроте (код по МКБ А16.0) рекомендуется проводить бронхоскопию с навигацией, как для подтверждения диагноза ТБ в случае подозрения, так и для выявления МЛУ/ШЛУ ТБ, для назначения соответствующих схем противотуберкулезной химиотерапии. Среди бронхобиопсий предпочтение следует отдавать выполнению БАЛ или бронхиального смыва как малоинвазивных и имеющих высокую информативность при ТБ.

2. Пациентам с подозрением на микобактериоз и отсутствием возбудителя в мокроте и пациентам с микобактериозом при отсутствии на момент обследования возбудителя в мокроте рекомендуется проводить бронхоскопию с навигацией для идентификации возбудителя и его лекарственной чувствительности. Среди бронхобиопсий предпочтение следует отдавать выполнению БАЛ или бронхиального смыва как малоинвазивных методик и имеющих высокую информативность при микобактериозе. В комплекс микробиологических исследований следует включать микроскопию, МГМ и посев с идентификацией возбудителя.

3. Пациентам с подозрением на неопластический процесс целесообразно проводить бронхоскопию с навигацией рЭБУС и отдавать предпочтение выполнению тканевых биопсий (браш+ТББЛ), обеспечивающих получение диагностически значимого материала из зоны малигнизации.

4. При выявлении ПОЛ на КТ ОГК, особенно при отсутствии симптома «дренирующего бронха» при выполнении диагностических бронхобиопсий для навигации рекомендуется использовать радиальную эндобронхиальную ультрасонографию, что обеспечивает повышение эффективности диагностики при туберкулезе, неопластических процессах, микобактериозе, внебольничных пневмониях примерно на 30%.

5. При выявлении ПОЛ на КТ ОГК с наличием симптома «дренирующего бронха» при выполнении диагностических бронхобиопсий в случае отсутствия оборудования для рЭБУС перед бронхоскопическим исследованием рекомендуется осуществлять выбор дренирующих бронхов и дистанции до образования путем послойного анализа аксиальных сканов КТ в «зоне интереса» по методике N.Kurimoto (2020), что может обеспечить 50%-ю эффективность. Наиболее безопасно выполнять поисковую браш-биопсию, проходя через все доступные осмотру ветвления бронхов 4-5 порядка.

6. Предложенная нами классификация эндосографических изображений в режиме реального времени (сочетание формы, контура и включений) при рЭБУС позволяет выбрать рациональный подход к биопсийным методикам при дифференциальной диагностике ПОЛ.

7. Навигация при ультразвуковой радиальной эндосонографии позволяет непосредственно в процессе процедуры определиться с выбором объема биопсийных методик, набором биопсийных инструментов, оценить безопасность предполагаемого комплекса биопсий.

8. Во время выполнения рЭБУС в реальном времени внимание должно быть акцентировано на наличии сосудов внутри или на границе образования, что позволяет провести предупреждающий эндоскопический или системный гемостаз перед выполнением комплекса биопсий или произвести изменение позиции, выбрав более безопасную зону для дальнейших биопсийных вмешательств.

9. При неэффективности бронхоскопической диагностики ПОЛ следующим этапом следует проводить хирургическую диагностику: трансторакальную пункцию под контролем КТ или видеоторакоскопическую резекцию легкого.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АБШС – антибактериальные препараты широкого спектра
- АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный
- АТХ – анатомо-терапевтически-химическая классификация
- БА – бронхиальная астма
- БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
- ББ – бронхобиопсии
- БрБ – браш-биопсия
- БС – бронхиальный смыв
- ВАТС – видеоассистированная торакоскопия
- ВГН – верхняя граница нормы
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ВПЗТ – внебольничные пневмонии затяжного течения
- ГКС – глюкокортикостероидные средства
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- жБАЛ – жидкость бронхоальвеолярного лаважа
- ЖЕЛ – жизненная емкость легких
- ИВ – интенсивность воспаления
- ИК – индекс курения
- ИМТ – индекс массы тела
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КО – консультативно-поликлиническое отделение
- КТ ВР – компьютерная томография высокого разрешения
- КУМ – кислотоустойчивые микобактерии
- ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение
- ЛЧ – лекарственная чувствительность
- МБТ – микобактерии туберкулеза
- МБТК – микобактерии туберкулезного комплекса

МГМ – молекулярно-генетические методы
МЛУ-ТБ – множественная лекарственная устойчивость при туберкулезе
МПО - миелопероксидаза
НЕО – неопластические процессы
НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого
НТМ – нетуберкулезный микобактериоз
НТМБ – нетуберкулезные микобактерии
ОГК – органы грудной клетки
ОП – организующая пневмония
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха на 1 секунду
ПОЛ – периферические образования легких
ППС – плотная питательная среда
ПТД – противотуберкулезный диспансер
ПТП – противотуберкулезные препараты
ПЦР – полимеразно-цепная реакция
ПЦПО - прогностическая ценность положительного ответа
ПЦОО - прогностическая ценность отрицательного ответа
ПЦР – РВ – полимеразно-цепная реакция в реальном времени
ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография
РЛ – рак легкого
рЭБУС – радиальная эндобронхиальная ультрасонография
СД – сахарный диабет
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ТБ – туберкулез
ТББЛ – трансbronхиальная биопсия легкого
ТБИА – трансbronхиальная игловая аспирация
ТЕ – туберкулиновые единицы
ТЛЧ – тест лекарственной чувствительности
ТТИП - трансторакальная игловая пункция
ТТФ - точный тест Фишера

УЗ – ультразвуковой

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легкого

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

ЭНБ – электромагнитно- навигационная биопсия

ЭпК – эпителиоидные клетки

АССР – American College of Chest Physicians Американский колледж
пульмонологов

ANCA – Anti-neutrophil cytoplasmic antibody антинейтрофильные цито-
плазматические антитела

ATS – American Thoracic Society американское торакальное общество

DICOM – медицинский отраслевой стандарт создания, хранения передачи и
визуализации цифровых медицинских изображений

GCP – Good Clinical Practice надлежащая клиническая практика

NBI – Narrow Band Imaging бронхоскопия в узкоспектральном режиме
отображения

R – графия – рентгенографическое исследование

R – синдром – рентгенологический синдром

rEBUS – radial endobronchial ultrasonography

WLI – bronchoscopy in white light Imaging бронхоскопия в режиме белого света

СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Аблицов, Ю.А. Периферические образования легких. Дифференцированная диагностика и хирургическое лечение: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.00.27 / Аблицов Юрий Алексеевич; [Место защиты: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Московская медицинская академия"]. – Москва, 2004.
2. Амиралиев, А.М. Трехмерная компьютерная реконструкция сосудов и бронхов в предоперационном планировании сегментэктомий при новообразованиях легких / А.М. Амиралиев, О.В. Пикин, В.А. Багров [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5, № S2. – С. 225.
3. Асанов, Р.Б. Диагностика и дифференциальная диагностика деструктивного туберкулеза легких в условиях противотуберкулезного учреждения: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 3.1.26; 3.1.25 / Асанов Руслан Баймуратович; [Место защиты: Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза]. – Москва, 2021. – 27 с.
4. Быстрицкая, Е.В. Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации (2015–2019). / Е.В. Быстрицкая, Т.Н. Биличенко // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 5. – С. 551-561. – doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-551-561.
5. Вакурова, Е.С. Эндобронхиальная ультрасонография в диагностике периферических новообразований легких / Е.С. Вакурова, Г.В. Унгиадзе, О.В. Чистякова [и др.] // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). – 2016. – № 5 (26). – С. 17-20.
6. Васильева, И.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг. / И.А. Васильева, В.В. Тестов, С.А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 6-12. – doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12.
7. Владимирова, Е.Б. Нетуберкулезный микобактериоз легких – возможности диагностики в практике пульмонолога / Е.Б. Владимирова, Е.И.

Шмелев, А.С. Зайцева [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 11. – С. 31-36. – doi:10.26442/00403660.2019.11.000306.

8. Гедымин, Л.Е. Морфология легких и клеточный состав бронхоальвеолярного смыва при туберкулемах / Л.Е. Гедымин, О.В. Ловачева // Проблемы туберкулеза. – 1996. – № 3. – С. 48-52.

9. Гомболевский, В.А. Основные достижения низкодозной компьютерной томографии в скрининге рака легкого / В.А. Гомболевский, В.Ю. Чернина, И.А. Блохин [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 61-70.

10. Гунтупова, Л.Д. Микобактериозы легких: хирургические аспекты диагностики и лечения / Л. Д. Гунтупова, С. Е. Борисов, П.А. Древаль [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 5 (94). – С.18-26.

11. Гунтупова, Л.Д. Микобактериозы органов дыхания в современной фтизиопульмонологической практике: диагностика, клиника, лечение и наблюдение: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.25 / Гунтупова Лидия Доржиевна; [Место защиты: Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза]. – Москва, 2020. – 46 с.

12. Данилевская, О.В. Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике заболеваний легких: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.25, 14.01.17 / Данилевская Олеся Васильевна; [Место защиты: Центр. науч.-исслед. ин-т туберкулеза]. – Москва, 2018. – 310 с.

13. Евгущенко, Г.В. Люминесцентная микроскопия в исследовании микробиоптатов легких и клеток бронхоальвеолярных смывов / Г.В. Евгущенко, В.П. Филиппов, О.В. Ловачева // Клиническая лабораторная диагностика. – 1997. – № 5. – С. 39-40.

14. Егоров, Е.А. Использование биохимических и цитохимических показателей бронхоальвеолярного лаважа для диагностики туберкулеза легких / Е.А. Егоров, В.А. Попов, О.В. Фаина [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1992. – Т. 70, № 9-10. – С. 19-20.

15. Елисеев, П.И. Роль молекулярно-генетических методов Genotype в повышении эффективности диагностики туберкулеза с лекарственной

устойчивостью микобактерий и микобактериозов: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.16 / Елисеев Платон Иванович; [Место защиты: С.-Петербург. науч.-исслед. ин-т фтизиопульмонологии МЗ РФ]. – Санкт-Петербург, 2013. – 23 с.

16. Ерохин, В.В. Оценка состояния альвеолярного сурфактанта на стороне развития туберкулезного процесса и в контрлатеральном легком / В.В. Ерохин, Л.Н. Лепеха, О.В. Ловачева // Пульмонология. – 2000. – № 1. – С. 41-45.

17. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Клинические рекомендации / К.К. Лактионов, Е.В. Артамонова, Т.Н. Борисова [и др.] // Современная онкология. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 369-402.

18. Интервенционная бронхология от диагностики к лечению / Под ред. И. Вотрубы, Ю. Шимановича; перев. с чешск., под ред. И.В. Сивокозова. – М.: ООО «Издательство «Литтерра», 2019. – 303 с.

19. Каминская, Г.О. Содержание и соотношение простагландинов групп E и F_{2A} в бронхоальвеолярных смывах у больных туберкулезом легких / Г.О. Каминская, Г.Ю. Блонская, Т.О. Омаров [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1991. – Т. 37, № 4. – С. 71-73.

20. Карпина, Н.Л. Современный взгляд на диагностические ошибки при полостных образованиях в легких / Н.Л. Карпина, Р.Б. Асанов, Е.Р. Шишкина [и др.] // Врач. – 2021. – № 32 (2). – С. 32-37.

21. Козловская, Л.В. Учебное пособие по клиническим лабораторным методам исследования (с элементами программирования) / Л.В. Козловская, М.А. Мартынова. – М.: Медицина, 1975. – 352 с.

22. Королев, В.Н. Эндобронхиальная ультрасонография в диагностике периферических новообразований легких / В.Н. Королев, А.В. Важенин А.Ю. Кинзерский [и др.] // Онкология, журнал им. П.А. Герцена. – 2012. – № 2. – С. 24-27.

23. Кулаев, К.И. Применение эндоскопических ультразвуковых зондов для морфологической диагностики периферических новообразований легких / К.И.

Кулаев, А.В. Важенин, Г.В. Сычугов [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 4 (148). – С. 42-45.

24. Кулаев, К.И. Совершенствование эндоскопического ультразвукового исследования при периферических новообразованиях лёгкого: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.12 / Кулаев Константин Иванович ; [Место защиты: Национальный медицинский исследовательский центр радиологии]. – Москва, 2019. – 23 с.

25. Ловачева, О.В. Бронхоальвеолярный лаваж в диагностике и оценке эффективности лечения у больных туберкулезом легких: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.00.26 / Ловачева Ольга Викторовна. – Москва, 1993. – 33 с.

26. Ловачева, О.В. Полипозиционный БАЛ при туберкулезе легких / О.В. Ловачева, Г.В. Евгущенко // Сборник тезисов докладов 2 Всесоюзного конгресса по болезням органов дыхания. – Челябинск, 1991. – С. 46.

27. Ловачева, О.В. Прогностическое значение бронхоальвеолярного лаважа при туберкулезе легких / О.В. Ловачева, А.Г. Хоменко // Приложение к журналу "Пульмонология". Сборник-резюме: 4 Национальный Конгресс по болезням органов дыхания, 15-19 мая. – 1994. – № 173. – С. 139.

28. Ловачева, О.В. Клеточный состав бронхоальвеолярного смыва при туберкулезе / О.В. Ловачева, Г.В. Евгущенко // Проблемы туберкулеза. – 1998. – № 3. – С. 32-36.

29. Макарова, М.В. Частота обнаружения разных видов нетуберкулезных микобактерий в Москве / М.В. Макарова, М.А. Краснова, Г.Е. Фрейман [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – Т. 86, № 9. – С. 29-31.

30. Муравьев, В.Ю. Опыт применения сочетанного метода рентген-ассистированной бронхоскопии для морфологической верификации периферического рака легких / В.Ю. Муравьев, А.И. Иванов, А.П. Максимов [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2017. – № 5 (32). – С. 51-56.

31. Мурзин, В.Ю. Современные аспекты инвазивной диагностики очаговых образований легких: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук:

14.01.13, 14.01.12 / Мурзин Ярослав Юрьевич; [Место защиты: Рос. науч. центр рентгенорадиологии МЗ РФ]. – Москва, 2012. – 27 с.

32. Нечаева, О.Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России / О.Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 7-18. – doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17.

33. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2018-2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / О.Б. Нечаева, В.Б. Галкин, И.М. Сон [и др.], под ред. С.А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020. – 92 с.

34. Паламарчук, Г.Ф. Бронхоскопия в диагностике и лечении заболеваний органов дыхания / Г.Ф. Паламарчук, А.Л. Акопов, А.И. Арсеньев [и др.]. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2019. – 328 с.

35. Панина, А.С. Характеристика узловых образований LUNG-RADS 4A и 4B категорий, обнаруженных при скрининге рака легкого с применением низкодозной компьютерной томографии / А.С. Панина, Ж.Ж. Жолдыбай, Е.К. Туркинбаев [и др.] // Онкология и радиология Казахстана. – 2022. – № 2 (64). – С.19-23.

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

37. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2019–2020 гг. (статистические материалы) / О.Б. Нечаева, И.М. Сон, А.В. Гордина [и др.]. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2021. – 112 с.

38. Самородов, Н.А. Место чрезбронхиальной биопсии легких в алгоритме обследования больных туберкулезом в эпоху лекарственно-устойчивого туберкулеза / Н.А. Самородов // Евразийский Союз ученых. – 2019. – № 4 (61). – С. 54-57.

39. Самородов, Н.А. Место чрезбронхиальной биопсии легких в верификации диагноза у больных туберкулезом с отрицательными результатами бактериологического и гистологического исследования (МКБ-10, А16.0) в эпоху лекарственно устойчивого туберкулеза / Н.А. Самородов, Ж.Х. Сабанчиева, И.Х. Альмова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 2. – С. 30.

40. Севастьянова, Э.В. Оценка комплекса микробиологических и молекулярно-генетических методов исследования для диагностики туберкулеза / Э.В. Севастьянова, В.А. Пузанов, Т.Г. Смирнова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 1. – С. 35-41.

41. Севастьянова, Э.В. Оценка результатов выявления микобактерий, полученных различными методами исследования / Э.В. Севастьянова, Е.Е. Ларионова, Т.Г. Смирнова [и др.] // Медицинский альянс. – 2018. – № 3. – С. 25-30.

42. Сивокозов, И.В. Эффективность эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике периферических образований легких / И.В. Сивокозов, А.А. Зайцев, А.В. Фокин [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2013. – № 2. – С. 16-20.

43. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – 239 с.

44. Социально-экономическое положение России. Январь-март 2020 года. – Москва, 2020. – С. 247-248.

45. Спужак, Р.М. Возможности рентгенэндоскопического исследования в дифференциальной диагностике одиночных периферических образований легких [Электронный ресурс] / Р.М. Спужак, А.В. Панов, В.А. Стегний [и др.] // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2011. – Т. 4, № 11. – Режим доступа: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v11/papers/congr/spuz_v11.htm

46. Трахтенберг, А.Х. Клиническая онкопульмонология / А.Х. Трахтенберг, В.И. Чиссов. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. – 599 с.

47. Трахтенберг, А.Х. Хирургическое лечение больных резектабельным немелкоклеточным раком легкого / А.Х. Трахтенберг, О.В. Пикин, А.Б. Рябов [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2014. – Т. 1, № 1. – С. 16-23.
48. Туберкулез органов дыхания: руководство для врачей / Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза", под ред. профессора А.Э. Эргешова, Р.Р. Абдуллаев, М.М. Авербах, С.Н. Андреевская [и др.]; // М.: Галлея-Принт, 2017. – 521 с.
49. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации / Под ред. И.А. Васильева, Г.С. Баласаянц, С.Е. Борисов [и др.]. – Москва 2020. – 121 с.
50. Тюрин, И.Е. Дифференциальная диагностика одиночных очагов в легких / И. Е. Тюрин // Лучевая диагностика. – 2014. – № 3. – С. 28-32.
51. Филиппов, В.П. Бронхоскопия при заболеваниях легких. Монография / В.П. Филиппов, Н.В. Черниченко. – М.: Бином, 2014. – С. 58-59.
52. Черниченко, Н.В. Бронхоскопия в диагностике периферического рака легких [Электронный ресурс] / Н.В. Черниченко, В.А. Лебедев, Я.Ю. Мурзин [и др.] // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2010. – № 10. – Режим доступа: http://vestnik.mncrr.ru/vestnik/v10/papers/chern_v10.htm
53. Шпак, О.І. Використання трансбронхіальної біопсії легені під ультразвуковим контролем при діагностиці периферичних утворень в легенях // О.І. Шпак, В.Б. Бичковський, О.В. Новицький [и др.] // Український пульмонологічний журнал. – 2016. – № 3. – С. 82.
54. Штейнер, М.Л. Регламент применения дополнительных диагностических эндобронхиальных манипуляций для диагностики туберкулезного поражения в бронхологической практике / М.Л. Штейнер, А.В. Жестков // Практическая медицина. – 2014. – № 3 (79). – С. 67-70.
55. Эргешов, А.Э. Микобактериозы в практике врачей пульмонологов и фтизиатров / А.Э. Эргешов, Е.И. Шмелев, М.Н. Ковалевская [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 39-43. – doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-9-39-43.

56. Эргешов, А.Э. Нетуберкулезные микобактерии у пациентов с заболевания органов дыхания (клинико-лабораторное исследование) / А.Э. Эргешов, Е.И. Шмелев, М.Н. Ковалевская [и др.] // Пульмонология. – 2016. – № 26 (3). – С. 303-308.

57. Adjemian, J. Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in U.S. Medicare beneficiaries / J. Adjemian, K.N. Olivier, A.E. Seitz [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2012. – Vol. 185. – P. 881-886.

58. Agrawal, M. Comparative study of GeneXpert with ZN stain and culture in samples of suspected pulmonary tuberculosis / M. Agrawal, A. Bajaj, V. Bhatia [et al.] // *J Clin Diagn Res.* 2016. – Vol. 10. – P. DC09-12.

59. Ahmad, M. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in the subset of patients with negative sputum/smear and mycobacterial culture and a suspicion of pulmonary tuberculosis / M. Ahmad, W.H. Ibrahim, S.A. Sarafandi // *Int. J Infect Dis.* – 2019. – Vol. 82. – P. 96-101. – doi: 10.1016/j.ijid.2019.03.02113.

60. Ali, M.S. Radial endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: A systematic review and meta-analysis / M.S. Ali, W. Trick, B.I. Mba [et al.] // *Respirology.* – 2017. – Vol. 22(3). – P. 443-453.

61. Andersen, H.A. Transbronchoscopic lung biopsy in diffuse pulmonary disease / H.A. Andersen, R.S. Fontana, E.G. Harrison // *Jr. Dis Chest.* – 1965. – Vol. 48. – P. 187-192.

62. Arimura, K. The efficacy of transbronchial needle aspiration with endobronchial ultrasonography using a guide sheath for peripheral pulmonary lesions suspected to be lung cancer / K. Arimura, Y. Sekine, K. Hiroshima [et al.] // *Respir Investig.* – 2017. – Vol. 55 (6). – P. 365-371.

63. Asano, F. Deaths and complications associated with respiratory endoscopy: a survey by the Japan Society for respiratory endoscopy in 2010 / F. Asano, M. Aoe, Y. Ohsaki [et al.] // *Respirology.* – 2012. – Vol. 17, № 3. – P. 478-485.

64. Baaklini, W.A. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules / W.A. Baaklini, M.A. Reinoso, A.B. Gorin [et al.] // *Chest.* – 2000. – Vol. 117 (4). – P. 1049-1054. – doi: 10.1378/chest.117.4.1049.

65. Badiei, A. Radial Endobronchial Ultrasound Greyscale Texture Analysis Using Whole-Lesion Analysis Can Characterise Benign and Malignant Lesions without Region-of-Interest Selection Bias / A. Badiei, P. Nguyen, H. Jersmann [et al.] // *Respiration*. – 2019. – Vol. 97 (1). – P. 78-83. – doi: 10.1159/000492752.
66. Barnard, D.A. The utility of Xpert MTB/RIF performed on bronchial washings obtained in patients with suspected pulmonary tuberculosis in a high prevalence setting / D.A. Barnard, E.M. Irusen, J.W. Bruwer [et al.] // *BMC Pulm Med*. – 2015. – Vol. 15(1). – P. 103.
67. Becker, H.D. Endobronchial ultrasound – A new perspective in bronchology / H.D. Becker // *Ultraschall. Med*. – 1996. – Vol. 17. – P. 106-112. – doi: 10.1055/s-2007-1003156.
68. Becker, H.D. Short history of the development of endobronchial ultrasound – a story of success / H.D. Becker // *Clinical Chest Ultrasound: From the ICU to the Bronchoscopy Suite*. Prog Respir Res. Basel: Karger. – 2009. – Vol. 99. – P. 128-39.
69. Becker, H.D. Bronchoscopic biopsy of peripheral lung lesions under electromagnetic guidance: a pilot study / H.D. Becker, F. Herth, A. Ernst [et al.] // *J Bronchology Interv Pulmonol*. – 2005. – Vol. 12. – P. 9-13.
70. Bilaçeroglu, S. CT bronchus sign guided bronchoscopic multiple diagnostic procedures in carcinomatous solitary multiple nodules and masses / S. Bilaçeroglu, Z. Kumcuoglu, H. Alper [et al.] // *Respiration*. – 1998. – Vol. 65. – P. 49-55. – doi: 10.1159/000029237.
71. Bodal, V.K. Fluorescent microscopy and Ziehl-Neelsen staining of bronchoalveolar lavage, bronchial washings, bronchoscopic brushing and post bronchoscopic sputum along with cytological examination in cases of suspected tuberculosis / V.K. Bodal, M.S. Bal, S. Bhagat [et al.] // *Indian J Pathol Microbiol*. – 2015. – Vol. 58 (4). – P. 443-447. – doi: 10.4103/0377-4929.168849.
72. Boonsarngsuk, V. Diagnosis of peripheral pulmonary lesions with radial probe endobronchial ultrasound-guided bronchoscopy / V. Boonsarngsuk, W. Kanoksil, S. Laungdamerongchai // *Arch Bronconeumol*. – 2014. – Vol. 50. – P. 379-383. – doi: 10.1016/j.arbres.2014.02.018.

73. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE / I.A. Du Rand, J. Blaikley, R. Booton [et al.] // *Thorax*. – 2013. – Vol. 68, Suppl 1. – P. i1-i44. – doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203618.
74. Bronchoalveolar lavage for diagnosis of interstitial lung diseases: guidelines of American Thoracic Society // *Pulmonologia*. – 2012. – Vol. (4). – P. 17-27.
75. Casal, R.F. Cone beam computed tomography-guided thin/ultrathin bronchoscopy for diagnosis of peripheral lung nodules: A prospective pilot study / R.F. Casal, M. Sarkiss, A.K. Jones [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2018. – Vol. 10. – P. 6950-6959. – doi: 10.21037/jtd.2018.11.21.
76. Chan, A. Radial endobronchial ultrasound in diagnosing peripheral lung lesions in a high tuberculosis setting / A. Chan, A. Devanand, S.Y. Low [et al.] // *BMC Pulm Med.* – 2015. – Vol. 15(1). – P. 90. – doi: 10.1186/s12890-015-0089-9.
77. Chao, T.Y. Differentiating peripheral pulmonary lesions based on images of endobronchial ultrasonography / T.Y. Chao, C.H. Lie, Y.H. Chung [et al.] // *Chest*. – 2006. – Vol. 130. – P. 1191-1197. – doi: 10.1378/chest.130.4.1191.
78. Charoenratanakul, S. Diagnostic role of fiberoptic bronchoscopy in suspected smear negative pulmonary tuberculosis / S. Charoenratanakul, W. Dejsomritrutai, A. Chaiprasert // *Respir Med.* – 1995. – Vol. 89. – P. 621-623.
79. Chen, N.H. Combined bronchoalveolar lavage and polymerase chain reaction in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in smear-negative patients / N.H. Chen, Y.C. Liu, T.C. Tsao [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2002. – Vol. 6. – P. 350-355.
80. Cheng, S.L. Electromagnetic navigation bronchoscopy: the initial experience in Hong Kong / S.L. Cheng, C.M. Chu // *J Thorac Dis.* – 2019. – Vol. 11 (4). – P. 1697-1704. – doi: 10.21037/jtd.2018.12.17.
81. Chung, Y.H. Endobronchial ultrasonography with distance for peripheral pulmonary lesions / Y.H. Chung, C.H. Lie, T.Y. Chao [et al.] // *Respir Med.* – 2007. – Vol. 101. – P. 738-745. – doi: 10.1016/j.rmed.2006.08.014.

82. Clark, R.A. Limitations of fiberoptic bronchoscopy under fluoroscopy in the investigation of peripheral lung lesions / R.A. Clark, P. Grech, A. Robinson [et al.] // *Br J Radiol.* – 1978. – Vol. 51. – P. 432-436.
83. Cox, I.D. Relationship of radiologic position to the diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in bronchial carcinoma / I.D. Cox, L.R. Bagg, N.J. Russell [et al.] // *Chest.* – 1984. – Vol. 85. – P. 519-522.
84. Daley, C.L. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline: executive summary / C.L. Daley, M. Jonathan, C. Lange [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71(4). – P. e1-e36. – doi: 10.1093/cid/ciaa241.
85. Datta, S. Comparison of sputum collection methods for tuberculosis diagnosis: a systematic review and pairwise and network meta-analysis / S. Datta, L. Shah, R.H. Gilman [et al.] // *Lancet Glob Health.* – 2017. – Vol. 5. – P. e760-e71.
86. Debeljak, A. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of peripheral primary and secondary malignant lung tumors / A. Debeljak, M. Mermolja, J. Sorli [et al.] // *J. Remskar Respiration.* – 1994. – Vol. 61. – P. 226-230.
87. Doods, C.A. Endobronchial ultrasonography in bronchoscopic occult pulmonary lesions / C.A. Doods, E.K. Verbeken, H.D. Becker [et al.] // *J Thorac Oncol.* – 2007. – Vol. 2. – P. 121-124. – doi: 10.1183/09059180.00001113.
88. Eberhardt, R. Ultrasound-guided transbronchial biopsy of solitary pulmonary nodules less than 20 mm / R. Eberhardt, A. Ernst, F. Herth // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 34. – P. 1284-1287.
89. Eberhardt, R. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy in peripheral lung lesions / R. Eberhardt, D. Anantham, F. Herth [et al.] // *Chest.* – 2007. – Vol. 131(6). – P. 1800-1805.
90. Eberhardt, R. Multimodality bronchoscopic diagnosis of peripheral lung lesions: a randomized controlled trial / R. Eberhardt, D. Anantham, A. Ernst [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2007. – Vol. 176. – P. 36-41.

91. Ellis, J.H. Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope: experience with 107 consecutive cases and comparison with bronchial brushing / J.H. Ellis // *Chest*. – 1975. – Vol. 68. – P. 524-532.
92. Endobronchial Ultrasonography / N. Kurimoto, D.I. Fielding, A.I. Musani [et al.]. – 2nd edition. – Wiley-Blackwell Publication Kniese, Morita Book, 2011. – 166 p.
93. Falcone, F. Endobronchial Ultrasound / F. Falcone, F. Fois, D. Grosso // *Respiration*. – 2003. – Vol. 70. – P. 179-194.
94. Falkinham, J.O. Environmental sources of nontuberculous mycobacteria / J.O. Falkinham // *Clinics in chest medicine*. – 2015. – Vol. 36(1). – P. 35-41.
95. Fennessy, J.J. Bronchial brushing in the diagnosis of peripheral lung lesions. / J.J. Fennessy // *Am. J. Roentgen*. – 1966. – Vol. 98. – P. 474-481.
96. Fielding, D.I. Biopsy site selection for endobronchial ultrasound guide-sheath transbronchial biopsy of peripheral lung lesions / D.I. Fielding, P.J. Robinson, N. Kurimoto // *Intern. Med. J*. – 2008. – Vol. 38(2). – P. 77-84.
97. Folch, E.E. Standardized Definitions of Bleeding After Transbronchial Lung Biopsy: A Delphi Consensus Statement from the Nashville Working Group / E.E. Folch, A.K. Mahajan, C.L. Oberg [et al.] // *Chest*. – 2020. – Vol. 158(1). – P. 393-400. – doi: 10.1016/j.chest.2020.01.036.
98. Franzen, D. Ultrathin bronchoscopy for solitary pulmonary lesions in a region endemic for tuberculosis: a randomised pilot trial / D. Franzen, A.H. Diacon, L. Freitag [et al.] // *BMC Pulm Med*. – 2016. – Vol. 16(1). – P. 62. – doi: 10.1186/s12890-016-0225-1.
99. Furtado, C.D. Whole-body CT screening: spectrum of findings and recommendations in 1192 patients / C.D. Furtado, D.A. Aguirre, C.B. Sirlin [et al.] // *Radiology*. – 2005. – Vol. 237(2). – P. 385-394.
100. Gaeta, M. Bronchus sign on CT in peripheral carcinoma of the lung: Value in predicting results of transbronchial biopsy / M. Gaeta, I. Pandolfo, S. Volta [et al.] // *Am J Roentgenol*. – 1991. – Vol. 157. – P. 1181-1185. – doi: 10.2214/ajr.157.6.1950861.

101. Gaeta, M. Small bronchogenic carcinomas presenting as solitary pulmonary nodules: bioptic approach guided by CT-positive bronchus sign / M. Gaeta, E.G. Russi, F. La Spada [et al.] // *Chest*. – 1992. – Vol. 102. – P. 1167-1170.

102. Gasparini, S. Integration of transbronchial and percutaneous approach in the diagnosis of peripheral pulmonary nodules or masses. Experience with 1,027 consecutive cases / S. Gasparini, M. Ferretti, E.B. Secchi [et al.] // *Chest*. – 1995. – Vol. 108(1). – P. 131-137. – doi: 10.1378/chest.108.1.131.

103. Gex, G. Diagnostic yield and safety of electromagnetic navigation bronchoscopy for lung nodules: A systematic review and meta-analysis / G. Gex, J.A. Pralong, C. Combescure [et al.] // *Respiration*. – 2014. – Vol. 87(2). – P. 165-176.

104. Gohagan, J. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs. chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute / J. Gohagan, P. Marcus, R. Fagerstrom [et al.] // *Chest*. – 2004. – Vol. 126(1). – P. 114-121.

105. Goldberg, B.B. US-assisted bronchoscopy with use of miniature transducer-containing catheters / B.B. Goldberg, R.M. Steiner, J.B. Liu [et al.] // *Radiology*. – 1994. – Vol. 190. – P. 233-237.

106. Gotway, M.B. High-resolution CT of the lung: patterns of disease and differential diagnoses / M.B. Gotway, G.P. Reddy, W.R. Webb [et al.] // *Radiol Clin North Am*. – 2005. – Vol. 43(3). – P. 513-542. – doi: 10.1016/j.rcl.2005.01.010.

107. Gu, Y. Application of endobronchial ultrasonography using a guide sheath and electromagnetic navigation bronchoscopy in the diagnosis of atypical bacteriologically-negative pulmonary tuberculosis / Y. Gu, C. Wu, F. Yu [et al.] // *Ann. Transl. Med*. – 2019. – Vol. 7(20). – P. 567. – doi: 10.21037/atm.2019.09.37.

108. Han, Y. Diagnosis of small pulmonary lesions by transbronchial lung biopsy with radial endobronchial ultrasound and virtual bronchoscopic navigation versus CT-guided transthoracic needle biopsy: A systematic review and meta-analysis / Y. Han, H.J. Kim, K.A. Kong [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13(1). – P. e0191590. – doi: 10.1371/journal.pone.0191590.

109. Hasegawa, M. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening / M. Hasegawa, S. Sone, S. Takashima [et al.] // *Br. J. Radiol.* – 2000. – Vol. 73. – P. 1252-1259,
110. Hattori, S. Cytologic diagnosis of early lung cancer – Brushing method under X-ray television fluoroscopy / S. Hattori, M. Matsuda, J. Sugiyama [et al.] // *Dis. Chest.* – 1964. – Vol. 45. – P. 129-142.
111. Hattori, S. Early diagnosis of small peripheral lung cancer – cytologic diagnosis of very fresh cancer cells obtained by the TV-brushing technique / S. Hattori, M. Matsuda, H. Nishihara [et al.] // *Acta Cytol.* – 1971. – Vol. 15. – P. 460-467.
112. Hautmann, H. High diagnostic yield from transbronchial biopsy of solitary pulmonary nodules using low-dose CT-guidance / H. Hautmann, M.O. Henke, H. Bitterling // *Respirology.* – 2010. – Vol. 15(4). – P. 677-682.
113. Hayama, M. Complications with endobronchial ultrasound with a guide sheath for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions / M. Hayama, T. Izumo, Y. Matsumoto [et al.] // *Respiration.* – 2015. – Vol. 90. – P. 129-135.
114. Hayama, H. Radial endobronchial ultrasound with a guide sheath for diagnosis of peripheral cavitory lung lesions: a retrospective study / H. Hayama, N. Okamoto, H. Suzuki [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine.* – 2016. – Vol. 16. – P. 76. – doi: 10.1186/s12890-016-0244-y.
115. Herth, F. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in fluoroscopically invisible solitary pulmonary nodules: A prospective trial / F. Herth, R. Eberhardt, H.D. Becker [et al.] // *Chest.* – 2006. – Vol. 129. – P. 147-150.
116. Herth, F. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in solitary pulmonary nodules and peripheral lesions / F. Herth, A. Ernst, H.D. Becker // *Eur Repir J.* – 2002. – Vol. 20. – P. 972-974.
117. Hiraki, T. Incidence of and risk factors for pneumothorax and chest tube placement after CT fluoroscopy-guided percutaneous lung biopsy: retrospective analysis of the procedures conducted over a 9-year period / T. Hiraki, H. Mimura, H. Gohara [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* – 2010. – Vol. 194(3). – P. 809-814.

118. Hoefsloot, W. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTMNET collaborative study / W. Hoefsloot, J. van Ingen, C. Andrejak [et al.] // *Eur Respir J.* – 2013. – Vol. 42. – P. 1604-1613.
119. Hohenforst-Schmidt, W. Cone Beam Computer tomography (CBCT) in Interventional Chest Medicine – High Feasibility for Endobronchial Realtime Navigation / W. Hohenforst-Schmidt, P. Zarogoulidis, T. Vogl [et al.] // *J. Cancer.* – 2014. – Vol. 5. – P. 231-241. – doi: 10.7150/jca.8834.
120. Huang, C.T. Factors influencing visibility and diagnostic yield of transbronchial biopsy using endobronchial ultrasound in peripheral pulmonary lesions / C.T. Huang, C.C. Ho, Y.J. Tsai [et al.] // *Respirology.* – 2009. – Vol. 14(6). – P. 859-864.
121. Hürter, T. Endobronchial sonography: Feasibility and preliminary results / T. Hürter, P. Hanrath // *Thorax.* – 1992. – Vol. 47(7). – P. 565-567.
122. Hürter, T. Endobronchiale sonographie zur diagnostik pulmonaler und mediastinaler tumoren / T. Hurter, P. Hanrath // *Dtsch Med Wochenschr.* – 1990. – Vol. 115. – P. 1899-1905.
123. Ide, S. Epidemiology and clinical features of pulmonary nontuberculous mycobacteriosis in Nagasaki, Japan / S. Ide, S. Nakamura, Y. Yamamoto [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. – P. e0128304.
124. Ikeda, S. Flexible bronchofiberscope / S. Ikeda, N. Yanai, S. Ishikawa [et al.] // *The Keio journal of medicine.* – 1968. – Vol. 17(1). – P. 1-16.
125. Ishida, T. Virtual bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound to diagnose small peripheral pulmonary lesions: a randomised trial / T. Ishida, F. Asano, K. Yamazaki [et al.] // *Thorax.* – 2011. – Vol. 66. – P. 1072-1077.
126. Ishiwata, T. Transbronchial evaluation of peripheral pulmonary lesions using ultrasonic spectrum analysis in lung cancer patients / T. Ishiwata, J. Terada, T. Nakajima [et al.] // *Respirology.* – 2019. – Vol. 24(10). – P. 1005-1010. – doi: 10.1111/resp.13534.
127. Jacomelli, M. Bronchoscopy for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients with negative sputum smear microscopy results / M. Jacomelli, P.R. Silva, A.J. Rodrigues [et al.] // *J Bras Pneumol.* – 2012. – Vol. 38. – P. 167-173.

128. Jafari, C. Rapid diagnosis of smear-negative tuberculosis by bronchoalveolar lavage enzyme-linked immunospot / C. Jafari, M. Ernst, B. Kalsdorf [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 174. – P. 1048-1054.
129. Jiang, S. The value of navigation bronchoscopy in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: A meta-analysis / S. Jiang, F. Xie, X. Mao [et al.] // *Thorac. Cancer.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1191-1201. – doi: 10.1111/1759-7714.13373.
130. Kalchier-Dekel, O. Multiplanar 3D fluoroscopy redefines tool – lesion relationship during robotic-assisted bronchoscopy / O. Kalchier-Dekel, P. Fuentes, M.J. Bott [et al.] // *Radiology.* – 2021. – Vol. 26. – P. 120-123. – doi: 10.1111/resp.13966.
131. Kantin, L. Bronchiectasia / L. Kantin, A.A. Banker, R.L Eisenberg // *AJR Am J Roentgenol.* – 2009. – Vol. 193. – P. W158-171.
132. Khalil, K.F. Diagnostic yield of bronchoalveolar lavage gene Xpert in smear-negative and sputum-scarce pulmonary tuberculosis / K.F. Khalil, T. Butt // *J Coll Physicians Surg Pak.* – 2015. – Vol. 25. – P. 115-118.
133. Khan, K.A. Navigational bronchoscopy for early lung cancer: a road to therapy / K.A. Khan, P. Nardelli, A. Jaeger [et al.] // *Adv Ther.* – 2016. – Vol. 33(4). – P. 580-596.
134. Khouri, N.F. The solitary pulmonary nodule / N.F. Khouri, M.A. Meziane, E.A. Zerhouni [et al.] // *Chest.* – 1987. – Vol. 91. – P. 128-133.
135. Kim, Y.W. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage and bronchial washing in sputum-scarce or smear-negative cases with suspected pulmonary tuberculosis: a randomized study / Y.W. Kim, B.S. Kwon, S.Y. Lim [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* – 2020. – Vol. 26(7). – P. 911-916. – doi: 10.1016/j.cmi.2019.11.013.
136. Ko, RE. Changing epidemiology of nontuberculous mycobacterial lung diseases in a tertiary referral hospital in Korea between 2001 and 2015 / R.E. Ko, S.M. Moon, S. Ahn [et al.] // *J Korean Med Sci.* – 2018. – Vol. 33. – P. e65.
137. Ko, Y. Accuracy of Xpert[®] MTB/RIF assay compared with AdvanSure TB/NTM real-time PCR using bronchoscopy specimens / Y. Ko, H.K. Lee, Y.S. Lee [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2016. – Vol. 20. – P. 115-120.

138. Kohno, S. Diagnostic value of bronchoscopy in diagnosis of pulmonary tuberculosis: bronchial aspirate, bronchial washing and transbronchial lung biopsy / S. Kohno // *Kekkaku*. – 1990. – Vol. 65(1). – P. 33-36.

139. Kumar, R. Bronchoscopy in immediate diagnosis of smear negative tuberculosis / R. Kumar, M. Singh, N. Gupta [et al.] // *Pneumonol Alergol Pol*. – 2014. – Vol. 82(5). – P. 410-414. – doi: 10.5603/PiAP.2014.0053.

140. Kuo, C.H. Diagnosis of peripheral lung cancer with three echoic features via endobronchial ultrasound / C.H. Kuo, S.M. Lin, H.C. Chen [et al.] // *Chest*. – 2007. – Vol. 132. – P. 922-929.

141. Kurimoto, N. Analysis of the internal structure of peripheral pulmonary lesions using endobronchial ultrasonography / N. Kurimoto, M. Murayama, S. Yoshioka [et al.] // *Chest*. – 2002. – Vol. 122. – P. 1887-1894.

142. Kurimoto, N. Assessment of usefulness of endobronchial ultrasonography in determination of depth of tracheobronchial tumor invasion / N. Kurimoto, M. Murayama, S. Yoshioka [et al.] // *Chest*. – 1999. – Vol. 115(6). – P. 1500-1506.

143. Kurimoto, N. *Bronchial Branch Tracing* / N. Kurimoto, K. Morita. – Springer Nature, 2020. – 173 p.

144. Kurimoto, N. Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically / N. Kurimoto, T. Miyazawa, S. Okimasa [et al.] // *Chest*. – 2004. – Vol. 126(3). – P. 959-965. – doi: 10.1378/chest.126.3.959.

145. Kwon, Y.S. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease / Y.S. Kwon, W.J. Koh // *J Korean Med Sci*. – 2016. – Vol. 31. – P. 649-659.

146. Lachkar, S. Virtual Bronchoscopy Planner and Radial-EBUS Guided Biopsy for Organizing Pneumonia Diagnosis / S. Lachkar, M. Salaün, L. Perrot [et al.] // *J Clin Med*. – 2021. – Vol. 11(1). – P. 104. – doi: 10.3390/jcm11010104.

147. Lai, R.S. Diagnostic value of transbronchial lung biopsy under fluoroscopic guidance in solitary pulmonary nodule in an endemic area of tuberculosis / R.S. Lai, S.S. Lee, Y.M. Ting [et al.] // *Respir Med*. – 1996. – Vol. 90(3). – P. 139-143. – doi: 10.1016/S0954-6111(96)90155-9.

148. Lange, C. Management of patients with multidrugresistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement / C. Lange, I. Abubakar, J.W. Alffenaar [et al.] // *Eur Respir J.* – 2014. – Vol. 44(1). – P. 23-63.

149. Lee, H.Y. Diagnostic accuracy of Xpert[®]MTB/RIF on bronchoscopy specimens in patients with suspected pulmonary tuberculosis / H.Y. Lee, M.W. Seong, S.S. Park [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2013. – Vol. 17. – P. 917-921.

150. Leong, S. Electromagnetic navigation bronchoscopy: A descriptive analysis / S. Leong, H. Ju, H. Marshall [et al.] // *J Thorac Dis.* – 2012. – Vol. 4(2). – P. 173-185.

151. Li, H. Diagnostic accuracy and safety of CT-guided percutaneous needle aspiration biopsy of the lung: comparison of small and large pulmonary nodules / H. Li, P.M. Boiselle, J.O. Shepard [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* – 1996. – Vol. 167(1). – P. 105-109.

152. Lin, S.M. Endobronchial ultrasound increases the diagnostic yields of polymerase chain reaction and smear for pulmonary tuberculosis / S.M. Lin, Y.L. Ni, C.H. Kuo [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2010. – Vol. 139(6). – P. 1554-1560.

153. Lin, S.M. Diagnostic value of endobronchial ultrasonography for pulmonary tuberculosis / S.M. Lin, Y.L. Ni, C.H. Kuo [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2009. – Vol. 138(1). – P. 179-184. – doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.04.004.

154. Liu, Y. Value of virtual bronchoscopic navigation and transbronchial ultrasound-guided sheath-guided exploration in diagnosis of peripheral lung cancer / Y. Liu, F. Wang, Q.C. Zhang [et al.] // *World J Clin Cases.* – 2020. – Vol. 8(16). – P. 3450-3457. – doi: 10.12998/wjcc.v8.i16.3450.

155. Liu, X. Indicators for prediction of *Mycobacterium tuberculosis* positivity detected with bronchoalveolar lavage fluid / X. Liu, X.F. Hou, L. Gao [et al.] // *Infect Dis Poverty.* – 2018. – Vol. 7(1). – P. 22. – doi: 10.1186/s40249-018-0403-x.

156. Lyon, S. Pulmonary Tuberculosis / S. Lyon, M. Rossman // *Microbiol Spectrum.* – 2017. – Vol. 5(1). – doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0032-2016.

157. MacMahon, H. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society / H. MacMahon, D.P.

Naidich, J.M. Goo [et al.] // Radiology. – 2017. – Vol. 284(1). – P. 228-243. – doi:10.1148/radiol.2017161659.

158. Maekawa, K. The characteristics of patients with pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex disease diagnosed by bronchial lavage culture compared to those diagnosed by sputum culture / K. Maekawa, M. Naka, S. Shuto [et al.] // Journal of Infection and Chemotherapy. – 2017. – Vol. 23(9). – P. 604-608.

159. Mahajan. A.K. Electromagnetic navigational bronchoscopy: an effective and safe approach to diagnose peripheral lung lesions unreachable by conventional bronchoscopy in high-risk patients / A.K. Mahajan, S. Patel, D.K. Hogarth [et al.] // J Bronchology Interv Pulmonol. – 2011. – Vol. 18. – P. 133-137. – doi: 10.1097/LBR.0b013e318216cee6.

160. Maltseva, A. The Choice of lung biopsy method in the presence of limited focal lesions / A. Maltseva, S. Skorniyakov, A. Tsvirenko [et al.] // European Respiratory Journal, Supplement. – 2019. – Vol. 54(S63). – P. PA4798.

161. Marino, K.A. Electromagnetic navigation bronchoscopy for identifying lung nodules for thoracoscopic resection / K.A. Marino, J.L. Sullivan, B. Weksler // Ann Thorac Surg. – 2016. – Vol. 102 (2). – P. 454-457.

162. Marras, T.K. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Ontario, Canada, 1998-2010 / T.K. Marras, D. Mendelson, A. Marchand-Austin [et al.] // Emerg Infect Dis. – 2013. – Vol. 19. – P. 188991.

163. Matsuda, M. Bronchial brushing and bronchial biopsy: comparison of diagnostic accuracy and cell typing reliability in lung cancer / M. Matsuda, T. Horai, S. Nakamura [et al.] // Thorax. – 1986. – Vol. 41(6). – P. 475-478. – doi:10.1136/thx.41.6.475.

164. Minezawa, T. Bronchus sign on thin-section computed tomography is a powerful predictive factor for successful transbronchial biopsy using endobronchial ultrasound with a guide sheath for small peripheral lung lesions: a retrospective observational study / T. Minezawa, T. Okamura, H. Yatsuya [et al.] // BMC Med. Imaging. – 2015. – Vol. 15. – P. 21. – doi: 10.1186/s12880-015-0060-5.

165. Mok, Y. Do we need transbronchial lung biopsy if we have bronchoalveolar lavage Xpert[®] MTB/RIF? / Y. Mok, T.Y. Tan, T.R. Tay [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2016. – Vol. 20. – P. 619-624.
166. Mondoni, M. Bronchoscopic techniques in the management of patients with tuberculosis / M. Mondoni, A. Repositi, P. Carlucci [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2017. – Vol. 64. – P. 27-37. – doi: 10.1016/j.ijid.2017.08.008.
167. Mondoni, M. Transbronchial needle aspiration in peripheral pulmonary lesions: a systematic review and meta-analysis / M. Mondoni, G. Sotgiu, M. Bonifazi [et al.] // *Eur Respir J.* – 2016. – Vol. 48(1). – P. 196-204. – doi: 10.1183/13993003.00051-2016.
168. Moon, S.M. Diagnostic performance of radial probe endobronchial ultrasound without a guide-sheath and the feasibility of molecular analysis / S.M. Moon, J. Choe., B.H. Jeong [et al.] // *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul).* – 2019. – Vol. 82(4). – P. 319-327. – doi: 10.4046/trd.2018.0082.
169. Moore, J.E. Increasing reports of non-tuberculous mycobacteria in England, Wales and Northern Ireland, 1995-2006 / J.E. Moore, M.E. Kruijshaar, L.P. Ormerod [et al.] // *BMC Public Health.* – 2010. – Vol. 10. – P. 612.
170. Mori, K. Diagnosis of peripheral lung cancer in cases of tumors 2 cm or less in size / K. Mori, N. Yanase, M. Kaneko [et al.] // *Chest.* – 1989. – Vol. 95. – P. 304-308.
171. Morikawa, K. Analyzing images of endobronchial ultrasonography (EBUS) using histogram to assist in the diagnosis of lung cancer / K. Morikawa, N. Kurimoto, M. Mineshita [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2012. – Vol. 40. – P. 4399.
172. Muñoz-Largacha, J.A. Navigation bronchoscopy for diagnosis and small nodule location / J.A. Muñoz-Largacha, V.R. Litle, H.C. Fernando // *J Thorac Dis.* – 2017. – Vol. 9, Suppl 2. – P. 98-103.
173. Naidich, D.P. Solitary pulmonary nodules. CT-bronchoscopic correlation / D.P. Naidich, R. Sussman, W.L. Kutcher [et al.] // *Chest.* – 1988. – Vol. 93. – P. 595-598.

174. National Lung Screening Trial Research Team, The National Lung Screening Trial: overview and study design / D.R. Aberle, C.D. Berg, W.C. Black [et al.] // *Radiology*. – 2011. – Vol. 258(1). – P. 243-253. – doi: 10.1148/radiol.10091808.

175. Nordenstrom, B. Bronchial biopsy in connection with bronchography / B. Nordenstrom, E. Carlens // *Acta Radiol. (Diag.)* – 1965. – Vol. 3. – P. 37-40.

176. Omori, S. Peripheral pulmonary diseases: Evaluation with endobronchial US – Initial experience / S. Omori, Y. Yakiguchi, K. Hiroshima [et al.] // *Radiology*. – 2002. – Vol. 224. – P. 603-608.

177. Ono, R. Bronchofiberscopy with curette biopsy and bronchography in the evaluation of peripheral lung lesions / R. Ono, J. Loke, S. Ikeda // *Chest*. – 1981. – Vol. 79. – P. 162-166

178. Paone, G. Endobronchial ultrasound-driven biopsy in the diagnosis of peripheral lung lesions / G. Paone, E. Nicastrì, G. Lucantoni [et al.] // *Chest*. – 2005. – Vol. 128. – P. 355.

179. Park, S.C. Factors associated with the diagnostic yield of computed tomography-guided transbronchial lung biopsy / S.C. Park, C.J. Kim, C.H. Han [et al.] // *Cancer*. – 2017. – Vol. 8. – P. 153-158. – doi: 10.1111/1759-7714.12417.

180. Park, J.H. Diagnostic Yield of Bronchial Washing Fluid Analysis for Hemoptysis in Patients with Bronchiectasis / J.-H. Park // *Yonsei Med J*. – 2014. – Vol. 55(3). – P. 739-745.

181. Pirozynski, M. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of peripheral, primary lung cancer / M. Pirozynski // *Chest*. – 1992. – Vol. 102. – P. 372-374.

182. Planchard, D. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // D. Planchard, S. Popat, R. Kerr [et al.] // *Ann of Oncology*. – 2018. – Vol. 29, Suppl. 4. – P. 192-234.

183. Popovich, J. Jr Diagnostic accuracy of multiple biopsies from flexible fiberoptic bronchoscopy. A comparison of central versus peripheral carcinoma / J. Popovich Jr, P.A. Kvale, M.S. Eichenhorn [et al.] // *Am Rev Respir Dis*. – 1982. – Vol. 125. – P. 521-523.

184. Popp, W. Diagnostic sensitivity of different techniques in the diagnosis of lung tumors with the flexible fiber-optic bronchoscope. Comparison of brush biopsy, imprint cytology of forceps biopsy, and histology of forceps biopsy / W. Popp, H. Rauscher, L. Ritschka [et al.] // *Cancer*. – 1991. – Vol. 67. – P. 72-75.

185. Prevots, D.R. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review / D.R. Prevots, T.K. Marras // *Clin Chest Med*. – 2015. – Vol. 36. – P. 13-34.

186. Pritchett, M.A. Cone-Beam CT with Augmented Fluoroscopy Combined with Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for Biopsy of Pulmonary Nodules / M.A. Pritchett, S. Schampaert, J.A. De Groot [et al.] // *J. Bronchol. Interv. Pulmonol.* – 2018. – Vol. 25. – P. 274-282. – doi: 10.1097/LBR.0000000000000536.

187. Querol, J.M. The utility of polymerase chain reaction (PCR) in the diagnosis of pulmonary tuberculosis / J.M. Querol, M.A. Farga, D. Granda [et al.] // *Chest*. – 1995. – Vol. 107. – P. 1631-1635.

188. Radke, J.R. Diagnostic accuracy in peripheral lung lesions. Factors predicting success with flexible fiberoptic bronchoscopy / J.R. Radke, W.A. Conway, W.R. Eyler [et al.] // *Chest*. – 1979. – Vol. 76(2). – P. 176-179. – doi: 10.1378/chest.76.2.176.

189. Ridgers, A. Teaching Radial Endobronchial Ultrasound with a Three-Dimensional-printed Radial Ultrasound Model / A. Ridgers, J. Li, J. Coles-Black [et al.] // *ATS Sch.* – 2021. – Vol. 2(4). – P. 606-619. – doi: 10.34197/ats-scholar.2020-0152OC.

190. Rivera, P.M. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / P.M. Rivera, A. Mentha, M. Wahidi // *Chest*. – 2013. – Vol. 143. Suppl 5. – P. e142S-e165S. – doi: 10.1378/chest.12-2353.

191. Roh, E.Y. The diagnostic accuracy of tuberculosis real-time polymerase chain reaction analysis of computed tomography-guided bronchial wash samples / E.Y. Roh, D.K. Kim, H.S. Chung [et al.] // *Diagn Microbiol Infect Dis*. – 2011. – Vol. 71(1). – P. 51-56. – doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.12.019.

192. Rudd, R.M. Bronchoscopic and percutaneous aspiration biopsy in the diagnosis of bronchial carcinoma cell type / R.M. Rudd, A.R. Geliert, D. Boldy [et al.] *Thorax*. – 1982. – Vol. 37. – P. 462-465.

193. Russkikh, A. The effectiveness of bronchoalveolar lavage for the pathogen detection in children with pulmonary tuberculosis / A. Russkikh, E. Veselova, O. Lovacheva [et al.] // *European Respiratory Journal, Supplement*. – 2021. – Vol. 58(S65). – P. OA4206.

194. Saghir, Z. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT / Z. Saghir, A. Dirksen, H. Ashraf [et al.] // *Thorax*. – 2012. – Vol. 67(4). – P. 296-301. – doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200736.

195. Sahin, F. Characteristics of endobronchial tuberculosis patients with negative sputum acid-fast bacillus / F. Sahin, P. Yildiz // *J Thorac Dis*. – 2013. – Vol. 5. – P. 764-770.

196. Schreiber, G. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence / G. Schreiber, D.C. McCrory // *Chest*. – 2003. – Vol. 123. – P. 115S-128S.

197. Schwarz, Y. Electromagnetic navigation during flexible bronchoscopy / Y. Schwarz, A.C. Mehta, A. Ernst [et al.] // *Respiration*. – 2003. – Vol. 70(5). – P. 516-522.

198. Sekine, A. Limited value of transbronchial lung biopsy for diagnosing *Mycobacterium avium complex* lung disease / A. Sekine, T. Saito, H. Satoh [et al.] // *Clin Respir J*. – 2017. – Vol. 11(6). – P. 1018-1023. – doi: 10.1111/crj.12459.

199. Sharma, S.K. Evaluating the diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF assay in pulmonary tuberculosis / S.K. Sharma, M. Kohli, R.N. Yadav [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10. – P. e0141011.

200. Shinagawa, N. Endobronchial ultrasonography with a guide sheath in the diagnosis of benign peripheral diseases / N. Shinagawa, K. Nakano, H. Asahina [et al.] // *Ann Thorac Surg*. – 2012. – Vol. 93. – P. 951-957. – doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.11.073.

201. Shure, D. Transbronchial needle aspiration of peripheral masses / D. Shure, P.F. Fedullo // *Am Rev Respir Dis.* – 1983. – Vol. 128. – P. 1090-1092. – doi: 10.1164/arrd.1983.128.6.1090.
202. Sivokozov, I. Comparative efficacy of BAL versus bronchial washing in smear-negative pulmonary TB / I. Sivokozov, Y. Chesalina, D. Dedushkin [et al.] // *European Respiratory J.* – 2021. – Vol. 58. – P. PA1045. – doi: 10.1183/13993003.congress-2021.PA1045.
203. Sivokozov, I. Efficacy of endoscopic diagnostics in smear-negative TB / I. Sivokozov, I. Shumskaya, O. Lovacheva [et al.] // *European Respiratory J.* – 2014. – Vol. 44. – P. P2603.
204. Sobieszczyk, M.J. Biopsy of peripheral lung nodules utilizing cone beam computer tomography with and without transbronchial access tool: A retrospective analysis / M.J. Sobieszczyk, Z. Yuan, W. Li [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2018. – Vol. 10. – P. 5953-5959. – doi: 10.21037/jtd.2018.09.16.
205. Soto, A. Evaluation of the diagnostic utility of fiberoptic bronchoscopy for smear-negative pulmonary tuberculosis in routine clinical practice / A. Soto, D. Salazar, V. Acurio [et al.] // *J Bras Pneumol.* – 2012. – Vol. 38(6). – P. 757-760.
206. Soto, A. Incremental yield of bronchial washing for diagnosing smear-negative pulmonary tuberculosis / A. Soto, V. Acurio, L. Solari [et al.] // *Rev Saude Publica.* – 2013. – Vol. 47. – P. 813-816. – doi:10.1590/S0034-8910.2013047004548.
207. Steinfert, D.P. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis / D.P. Steinfert, Y.H. Khor, R.L. Manser [et al.] // *Eur Respir J.* – 2011. – Vol. 37(4). – P. 902-910. – doi: 10.1183/09031936.00075310.
208. Stenson, W. Transbronchial biopsy culture in pulmonary tuberculosis / W. Stenson, C. Aranda, F.A. Bevelaqua // *Chest.* – 1983. – Vol. 83. – P. 883-884.
209. Stringfield, J.T. The effect of tumor size and location on diagnosis by fiberoptic bronchoscopy / J.T. Stringfield, D.J. Markowitz, R.R. Bentz [et al.] // *Chest.* – 1977. – Vol. 72. – P. 474-476.

210. Sugihara, E. Usefulness of bronchial lavage for the diagnosis of pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) infection / E. Sugihara, N. Hirota, T. Niizeki [et al.] // Journal of infection and chemotherapy. – 2003. – Vol. 9(4). – P. 328-332.
211. Swensen, S.J. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience / S.J. Swensen, J.R. Jett, T.E. Hartman [et al.] // Radiology. – 2003. – Vol. 226. – P. 756-761.
212. Tabata, E. Bronchoscopy as a Useful Examination for Determining Surgical Treatment Indications in Refractory *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease Patients with Bilateral Lesions / E. Tabata, A. Sekine, E. Hagiwara [et al.] // Intern Med. – 2019. – Vol. 58(7). – P. 973-978.
213. Takashima, S. Small solitary pulmonary nodules (1 cm) detected at population-based CT screening for lung cancer: reliable high-resolution CT features of benign lesions / S. Takashima, S. Sone, F. Li [et al.] // AJR Am. J. Roentgenol. – 2003. – Vol. 180. – P. 955-964.
214. Talker, O. Is routine bronchoscopic culture indicated in areas with low tuberculosis prevalence? / O. Talker, A. Matveychuk, A. Guber [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2013. – Vol. 17 (8). – P. 1100-1103. – doi: 10.5588/ijtld.12.0997.
215. Tamiya, M. Diagnostic yield of combined bronchoscopy and endobronchial ultrasonography, under LungPoint guidance for small peripheral pulmonary lesions / M. Tamiya, N. Okamoto, S. Sasada [et al.] // Respirology. – 2013. – Vol. 18. – P. 834-839. – doi: 10.1111/resp.12095.
216. Tamura, A. The value of fiberoptic bronchoscopy in culture-positive pulmonary tuberculosis patients whose pre-bronchoscopic sputum specimens were negative both for smear and PCR analyses / A. Tamura, M. Shimada, Y. Matsui [et al.] // Intern Med. – 2010. – Vol. 49. – P. 95-102.
217. Theron, G. Accuracy and impact of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of smear-negative or sputum scarce tuberculosis using bronchoalveolar lavage fluid / G. Theron, J. Peter, R. Meldau [et al.] // Thorax. – 2013. – Vol. 68. – P. 1043-1051.
218. Thomson, R.M. NTM working group at Queensland TB Control Centre and Queensland Mycobacterial Reference Laboratory. Changing epidemiology of pulmonary

nontuberculous mycobacteria infections / R.M. Thomson // *Emerg Infect Dis.* – 2010. – Vol. 16. – P. 157683.

219. To, K.W. Utility of GeneXpert in analysis of bronchoalveolar lavage samples from patients with suspected tuberculosis in an intermediate-burden setting / K.W. To, K.M. Kam, D.P.C. Chan [et al.] // *J Infect.* – 2018. – Vol. 77(4). – P. 296-301. – doi: 10.1016/j.jinf.2018.06.011.

220. Tsuboi, E. Transbronchial biopsy smear for diagnostic of peripheral pulmonary carcinomas / E. Tsuboi, S. Ikeda, M. Tajima [et al.] // *Cancer.* – 1967. – Vol. 20(5). – P. 687-698.

221. Tsuboi, E. Studies on an early diagnosis of lung cancer – Especially cytological diagnosis of bronchial cells obtained by a direct scrape-off method / E. Tsuboi // *Nipp. Act. Radiol.* – 1959. – Vol. 19. – P. 133-151.

222. Tsushima, K. Comparison of bronchoscopic diagnosis for peripheral pulmonary nodule under fluoroscopic guidance with CT guidance / K. Tsushima, S. Sone, T. Hanaoka [et al.] // *Respir Med.* – 2006. – Vol. 100(4). – P. 737-745.

223. Tuddenham, W.I. Glossary of terms for thoracic radiology: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society / W.I. Tuddenham // *Am J Roentgenol.* – 1984. – Vol. 143(3). – P. 509-517.

224. Tueller, C. Value of smear and PCR in bronchoalveolar lavage fluid in culture positive pulmonary tuberculosis / C. Tueller, P.N. Chhajed, C. Buitrago-Tellez [et al.] // *Eur Respir J.* – 2005. – Vol. 26 (5). – P. 767-772.

225. Tukey, M.H. Population-based estimates of transbronchial lung biopsy utilization and complications / M.H. Tukey, R.S. Wiener // *Respir. Med.* – 2012. – Vol. 106(11). – P. 1559-1565.

226. Ullah, I. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampicin resistance in extrapulmonary tuberculosis and sputum smear-negative pulmonary suspects using Xpert MTB/RIF / I. Ullah, A. Javaid, H. Masud [et al.] // *J Med Microbiol.* – 2017. – Vol. 66. – P. 412-418.

227. Verhoeven, R.L. Cone-Beam CT Image Guidance with and without Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for Biopsy of Peripheral Pulmonary Lesions

/ R.L. Verhoeven, J.J. Fütterer, W. Hoefsloot [et al.] // J. Bronchol. Interv. Pulmonol. – 2021. – Vol. 28. – P. 60-69. – doi: 10.1097/LBR.0000000000000697.

228. Veronesi, G. Low dose spiral computed tomography for early diagnosis of lung cancer: results of baseline screening in 5,000 high-risk volunteers / G. Veronesi, M. Bellomi, L. Spaggiari [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2006. – Vol. 24(18). – P. 7029-7029.

229. Wallace, J.M. Flexible fiberoptic bronchoscopy and percutaneous needle lung aspiration for evaluation the solitary pulmonary nodule / J.M. Wallace, A.L. Deutsch // Chest. – 1982. – Vol. 81. – P. 665-671. – doi: 10.1378/chest.81.6.665.

230. Wang Memoli, J.S. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule / J.S. Wang Memoli, P.J. Nietert, G.A. Silvestri // Chest. – 2012. – Vol. 142. – P. 385-393. – doi: 10.1378/chest.11-1764.

231. Wang, K.P. Flexible transbronchial needle aspiration biopsy for histologic specimens / K.P. Wang // Chest. – 1985. – Vol. 88. – P. 860-863. – doi: 10.1378/chest.86.6.819.

232. Wang, N. Electromagnetic Navigation Bronchoscopy Combined Endobronchial Ultrasound in the Diagnosis of Lung Nodules / N. Wang, H. Ma, H. Huang [et al.] // Medicine. – 2021. – Vol. 100. – P. e23979. – doi: 10.1097/MD.00000000000023979.

233. Webb, W.R. Illustrated glossary of high-resolution computed tomography term / W.R. Webb, N.L. Muller, D.P. Naidich // High-resolution CT of the lung. – Philadelphia, 2001. – P. 599-618.

234. Weber, J. The value of transbronchial needle aspiration in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions / J. Weber, F. Reichenberger, M. Tamm [et al.] // Chest. – 1999. – Vol. 116. – P. 704-708.

235. WHO Global Tuberculosis Report 2021 [Электронный ресурс] // WHO. – Режим доступа: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>

236. Wiener, R.S. Risks of transthoracic needle biopsy: How high? / R.S. Wiener, D.C. Wiener, M.K. Gould // *Clin Pulm Med.* – 2013. – Vol. 20(1). – P. 29-35. – doi: 10.1097/CPM.0b013e31827a30c1.
237. Willcox, P.A. Rapid diagnosis of sputum negative miliary tuberculosis using the flexible fiberoptic bronchoscope. / P.A. Willcox, P.D. Potgieter, E.D. Bateman [et al.] // *Thorax.* – 1986. – Vol. 41. – P. 681-684.
238. Willcox, P.A. Use of the flexible fiberoptic bronchoscope in diagnosis of sputum-negative pulmonary tuberculosis / P.A. Willcox, S.R. Benatar, P.D. Potgieter // *Thorax.* – 1982. – Vol. 37. – P. 598-601.
239. Xu, C. Diagnostic Value of Virtual Bronchoscopic Navigation Combined with Endobronchial Ultrasound Guided Transbronchial Lung Biopsy for Peripheral Pulmonary Lesions / C. Xu, Y. Wang, L. Li [et al.] // *Technol Cancer Res Treat.* – 2021. – Vol. 20. – P. 1533033821989992. – doi: 10.1177/1533033821989992.
240. Xu, C. Rapid On-Site Evaluation During Radial Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Lung Biopsy for the Diagnosis of Peripheral Pulmonary Lesions / C. Xu, W. Wang, Q. Yuan [et al.] // *Technol Cancer Res Treat.* – 2020. – Vol. 19. – P. 1533033820947482. – doi: 10.1177/1533033820947482.
241. Yeonseok, C. Characteristics and Outcomes of Surgically Resected Solitary Pulmonary Nodules Due to Nontuberculous Mycobacterial Infections / C. Yeonseok, W. J. Byung, K. Jhngook [et al.] // *J Clin Med.* – 2019. – Vol. 8(11). – P. 1898.
242. Yew, WW. Percutaneous transthoracic needle biopsies in the rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis / W.W. Yew, S.Y. Kwan, P.C. Wong [et al.] // *Lung.* – 1991. – Vol. 169(5). – P. 285-289. – doi: 10.1007/BF02714164.
243. Zhang, Q.Y. Comparison of radial endobronchial ultrasound with a guide sheath and with distance by thin bronchoscopy for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: a prospective randomized crossover trial / Q.Y. Zhang, T.S. Ye, Q.T. Yang [et al.] // *J Thorac Dis.* – 2016. – Vol. 8. – P. 3112-3118. – doi: 10.21037/jtd.2016.11.77.
244. Zhang, S.J. Radial endobronchial ultrasonography with distance measurement through a thin bronchoscope for the diagnosis of malignant peripheral

pulmonary lesions / S.J. Zhang, M. Zhang, J. Zhou [et al.] // *Transl Lung Cancer Res.* – 2018. – Vol. 7(1). – P. 80-87. – doi: 10.21037/tlcr.2017.12.11.

245. Zheng, X. Diagnostic value of radial endobronchial ultrasonographic features in predominant solid peripheral pulmonary lesions / X. Zheng, L. Wang, J. Chen [et al.] // *J Thorac Dis.* – 2020. – Vol. 12(12). – P. 7656-7665. – doi: 10.21037/jtd-2020-abpd-004.

.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ периферических образований по типу «уплотнение» при ТБ, неопластических процессах (стелющаяся аденокарцинома), внебольничной пневмонии с затянувшимся течением

	ТБ	Неопластические процессы	Внебольничные пневмонии
Пол/возраст	М≈Ж – до 40 лет	М≈Ж от 60 +	М≈Ж /свыше 50 лет
Анамнез	Контакт с ТБ, прием системных ГКС, иммуносупрессоров по поводу коморбидных состояний ревматологической патологии, ХБП, наличие СД1 и СД2), ,	Курение, анамнез внелегочной онкологии/резектабельного рака, адьювантной химио-лучевой терапии	переохлаждение, выраженный интоксикационный синдром, боли в грудной клетке, одышка
Мокрота	МБТ-	МБТ-	МБТ-
АТР	+	-	-
р. Манту	+	+/-	-
Рефрактерность к АБШС или ПТП	+/-	+	+/-
КТВР ОГК			
Локализация на КТ	в/долевая, средняя/периферическая зона легкого	в/долевая, центральная/периферическая зона с вовлечением костальной плевры	среднедолевая локализация, периферическая зона
Средний максимальный размер	31 мм	49 мм	47 мм
Наличие очагов	мономорфная структура очагов перибронховаскулярно распространение, очагово -	+/- полиморфная структура очагов по размерам и плотности отсева с нечеткими контурами перилимфатическое,	-

	фокусная инфильтрация и уплотнение интерстиция	периваскулярное распространение и усилением плотности по типу «матового стекла», распространение по интерстицию	
Наличие распада	+	+/-	-
«Воздушная бронхограмма»	нет / бронхиолэктазии дистальных отрезков воздухоносных путей	да	нет
Контур	гладкий/размытый	лучистый/полигональный	размытый/гладкий
Лимфангоит	да	да	нет
Динамика проявлений на КТ	незначительная в течение длительного времени	удвоение в размерах за короткий срок, появление схожих по морфологии образований в других отделах легкого	умеренная в пределах субсегмента/сегмента
Бронхоскопия с биопсиями			
Диффузные проявления	Патологии нет/неспецифический двусторонний бронхит 1 ст. ИВ	атрофический/гипертрофический с нарушением реологии мокроты	Двусторонний диффузный 1-2 степени ИВ
Локальные проявления	Локальный неспецифический бронхит 1-2 ст. ИВ, рубцовые изменения слизистой, антракоз слизистой, рубцовые стенозы бронхов 4-5-6 порядка до 1-2-3 степени	Компрессионные проявления, расширение межсегментарных межсубсегментарных шпор, компрессионный стеноз бронхов 4-5 порядка до 1-2-3 степени	Локальный неспецифический бронхит 1-ст ИВ
Характер секрета	слизисто-гнойный – «дорожка», «комочки», гнойный	слизистый, нежный, пенистый в виде «грозди винограда» из бронхов, дренирующих уплотнение	слизисто-гнойный, легко аспирируемый
Цитограмма БАС	нейтрофильный, КУМ+, лимфоцитарный	лимфоцитарный, смешанный. комплексы злокачественных клеток	лимфоцитарный, смешанный

Цитограмма браш/ТББЛ	Скопления ЭпК или клеток Пирогова-Лангханса, гранулемы Нейтрофильная инфильтрация, некроз по типу казеозного, КУМ+	Скопления или комплексы злокачественных клеток железистого характера или с признаками атипии/тяжелой метаплазии.	Хроническое воспаление
Морфологическое обследование	Гранулематоз с некрозом по типу казеозного	Дифференцировка неопроцесса или подозрение на онкологическое заболевание	Хроническое неспецифическое воспаление иногда с явлениями организации
Комплекс бронхобиопсий с обязательным включением	БАЛ или БС +браш	ТББЛ+браш+БАЛ	БАЛ+браш+ТББЛ
рЭБУС заключение	Дистелектаз легкого/истинное образование, гомогенной эхоструктуры с включением сосудов и воздуха/альвеол. Контур четкий непрерывистый, гиперэхогенный, при наличии распада – гипо -анэхогенный паттерн	Дистелектаз гетероэхогенной структуры, включения – гиперэхогенные дуги, точки, сосуды/альвеолы. Контуры нерезкие, прерывистые, зубчатый край	Дистелектаз Гомогенная эхоструктура, гиперэхогенная граница, ровная, непрерывистая
Тип ЭГИ (новая классификация)	I-II	III, очень редко II	Не определяли
Микробиологическое исследование образцов бронхоскопии	КУМ+, ДНК МБТК+, рост <i>M.tuberculosis. тесст</i> <i>лекарственной чувствительности</i>	Очень редко ДНК МБТК/ рост отрицательный	Рост неспецифической флоры, титр 10^3 - 10^4 КОЕ/мл

Рисунок А.1 – Алгоритм дифференциальной диагностики периферических образований по типу «уплотнение» при ТБ, неопластических процессах, внебольничной пневмонии с затянувшимся течением

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ периферических образований по типу «округлая тень/узелок» при ТБ, неопластических процессах (периферические опухоли), микобактериозе легких (очаговая форма)			
	ТБ	Неопластические процессы	Микобактериоз
Пол/возраст	М≈Ж – до 40 лет	М≈Ж от 60 +	Ж> М /свыше 40 лет
Анамнез	контакт с ТБ, прием системных ГКС, иммуносупрессоров по поводу коморбидных состояний, коморбидность СД1 и СД2, ревматологической патологии, ХБП, анамнез лимфомы	курение, анамнез внелегочной онкологии/резектабельного рака, химиолучевой терапии Коморбидность – патология сердечно-сосудистой системы	переохлаждение, прием препаратов, вызывающих иммуносупрессию, коморбидность БА, ХОБЛ ранее перенесенный ТБ в анамнезе
Мокрота	МБТ-	МБТ-	МБТ-
АТР	+	-	-
р. Манту	+	+/-	+/-
Рефрактерность к АБШС или ПТП	+/-	+	+/-
КТВР ОГК			
Локализация на КТ	в/долевая, ядерная/периферическая зона легкого	в/долевая, центральная/периферическая зона	периферическая/редко ядерная локализация, среднедолевая
Средний максимальный размер	24 мм	29 мм	18 мм
Наличие очагов в окружающей легочной паренхиме	мономорфная структура очагов четко очерченные интралобулярные, сублобулярные,	Нет уплотнение интерстиция по типу матового стекла	бронхоэктазии

	перибронхиальное распространение, очагово фокусная инфильтрация и уплотнение интерстиция		
Наличие распада	+	-	+/-
«Воздушная бронхограмма»	нет, бронхиолэктазии дистальных отрезков воздухоносных путей	+	нет
Контур	гладкий/размытый	лучистый/гладкий	гладкий /лучистый
Лимфангоит	да	да	нет
Динамика проявлений на КТ	незначительная в течение длительного времени	удвоение в размерах за короткий срок, появление схожих по морфологии образований в других отделах легкого	умеренная в пределах субсегмента/сегмента
Бронхоскопия с биопсиями			
Диффузные проявления	патологии нет/неспецифический двусторонний бронхит 1 ст. ИВ	неспецифический двусторонний 1-2 степени ИВ с нарушением реологии мокроты	атрофический диффузный неспецифический двусторонний 1-2 степени ИВ
Локальные проявления	локальный неспецифический бронхит 1-2 ст. ИВ, рубцовые изменения слизистой, антракоз слизистой, рубцовые стенозы бронхов 4-5-6 порядка до 1-2-3 степени	компрессионные проявления, расширение межсегментарных межсубсегментарных шпор, компрессионный стеноз бронхов 4-5 порядка до 1 степени	редко рубцовые изменения слизистой, участки пигментации
Характер секрета	слизисто-гнойный – «дорожка», «комочки», гнойный	слизистый, редко слизисто-гнойный	слизисто-гнойный «дорожка», легко аспирируемый
Цитограмма БАС	нейтрофильный, КУМ+, лимфоцитарный	лимфоцитарный, смешанный. комплексы злокачественных клеток	нейтрофильный, КУМ+, смешанный

Цитограмма браш/ТББЛ	Скопления ЭпК или клеток Пирогова-Лангханса, гранулемы Нейтрофильная инфильтрация, некроз по типу казеозного, КУМ+	Скопления или комплексы злокачественных клеток железистого характера или с признаками атипии/тяжелой метаплазии.	гранулематоз, хроническое воспаление КУМ+
Морфологическое обследование	гранулематоз с некрозом по типу казеозного	дифференцировка неопроцесса или подозрение на онкологическое заболевание	гранулематоз, хроническое воспаление
Комплекс бронхобиопсий с обязательным включением	БАЛ или БС +браш	ТББЛ+браш+БАЛ	БАЛ/БС+браш+ТББЛ
рЭБУС заключение	истинное образование округлой или овальной формы. Контур четкий непрерывистый, гиперэхогенный эхоструктура гомогенная, гетерогенный паттерн с включением сосудов и гиперэхогенных точек+ гипо -анэхогенный паттерн	истинное образование, форма неправильная, дольчатая, контур – определяется, но нечеткий, плохо определяется прерывистый, иногда зубчатый край; структура гетероэхогенная, включения – гиперэхогенные дуги, точки, сосуды, воздушная бронхограмма.	истинное образование округлой или овальной формы. Контур четкий непрерывистый, гиперэхогенный; чаще гетероэхогенная структура за счет гипо -анэхогенного паттерна, реже гомогенная эхоструктура
Тип ЭГИ (новая классификация)	I, редко II	III, очень редко II, еще реже I	II, редко I
Микробиологическое исследование образцов бронхоскопии	КУМ+, ДНК МБТК+, рост <i>M.tuberculosis. тест лекарственной чувствительности</i>	Единичные случаи ДНК МБТК/рост отрицательный	КУМ+, ДНК НТМБ+, рост НТМБ, идентификация на ДНК стрипах, тест лекарственной чувствительности

Рисунок Б.1 – Алгоритм дифференциальной диагностики периферических образований по типу «округлая тень/узелок» при ТБ, неопластических процессах (периферические опухоли), микобактериозе легких (очаговая форма)

ПРИЛОЖЕНИЕ В

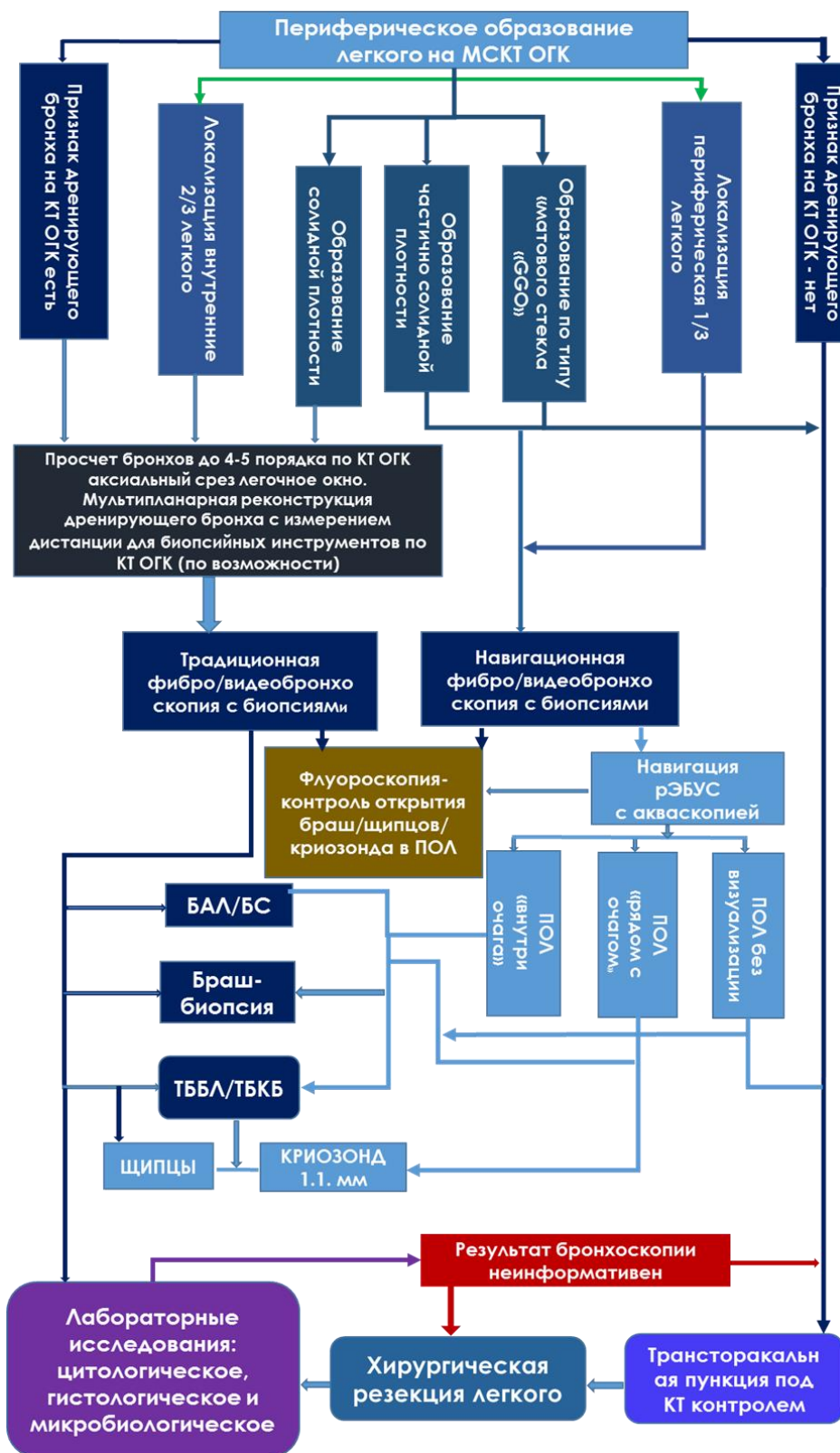


Рисунок В.1 – Алгоритм эндоскопической диагностики пол для фтизиопульмонологических учреждений