

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации 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

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Научные консультанты:

доктор медицинских, профессор, член-корреспондент РАН **Эргешов Атаджан Эргешович**

доктор медицинских наук, профессор **Ловачева Ольга Викторовна**

Официальные оппоненты:

Зайцев Андрей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», заведующий кафедрой пульмонологии с курсом аллергологии

Бородулина Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет», заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии

Черниченко Наталия Васильевна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики» МЗ РФ, ведущий научный сотрудник лаборатории хирургических технологий в онкологии научно-исследовательского отдела хирургии, урологии, гинекологии и инвазивных технологий в онкологии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита состоится «14» ноября 2023 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, Яузская аллея, д.2; <http://www.critub.ru>)

Автореферат разослан « _____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Проблема диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза (ТБ) легких остается актуальной, несмотря на безусловные успехи по снижению заболеваемости [О.Б. Нечаева, 2019, И.А. Васильева, 2022]. Особые сложности в представляются пациенты с кодом А16.0 «туберкулез легких при отрицательных результатах бактериологических и гистологических исследований» и А16.1 «Туберкулез легких без проведения бактериологического и гистологического исследований» (Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем-10), так как им назначают химиотерапию туберкулеза, не имея данных о лекарственной устойчивости возбудителя [Н.А. Самородов 2019], да и сама этиология процесса остается не верифицированной [Н.Л. Карпина, 2020]. При этом известно, что в России ежегодно увеличивается доля впервые выявленного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и туберкулеза без бактериовыделения [А.Э. Эргешов, 2018 г, О.Б. Нечаева, 2019 г., И.А. Васильева, 2020].

Внедрение в клиническую практику компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) позволило значительно улучшить визуализацию периферических образований легких (ПОЛ) [В.А. Гомболевский, 2021], которые являются наиболее частым проявлением неопластических [К.К. Лактионов, 2021, Д.А. Каприн, 2021] и инфекционных процессов, в том числе туберкулеза и микобактериоза (НТМ) [В.А. Гомболевский, 2021]. Получение материала из ПОЛ - путь к решению диагностических задач в определении нозологической их принадлежности. Выполнение бронхоскопии с биопсиями удовлетворяет современным требованиям по безопасности и малой инвазивности диагностических исследований [Н.В. Черниченко 2010, 2014, Р.М. Спужак, 2011]. Для повышения эффективности диагностических бронхоскопий в последние годы начали применяться вспомогательные навигационные методики [F.C. Detterbeck, 2003]. К ним относится радиальная эндобронхиальная ультрасонография (рЭБУС) [H.D. Becker, 2009, F.J.F. Herth, 2002, N. Kurimoto, 2004]. рЭБУС основана на использовании высокочастотных минизондов радиального сканирования (12-20 МГц), которые по разнице отражения ультразвукового сигнала от более плотного образования на границе с воздушной легочной тканью (импеданса) позволяют получить ультразвуковую визуализацию ПОЛ на экране монитора и выбрать правильный дренирующий бронх для проведения биопсии ПОЛ [T. Hürter, 1992, H.D. Becker, 1996, N. Kurimoto 2011, О.В. Данилевская, 2019]. По данным исследований рЭБУС повышает диагностическую эффективность бронхобиопсий (БАЛ, БС, браш и ТББЛ), например, при периферическом раке легкого до 73%-86% [G. Paone 2005, F.J.F. Herth 2006, S. Jiang, 2020]. Возможность выполнять навигацию без флуороскопического контроля повышает ценность метода, за счет исключения

лучевой нагрузки как на врача, так и на пациента [S. M. Moon, 2019]. Wong-Memoli J. и соавт. (2012) при проведении метаанализа результатов навигационных бронхоскопий у 3052 пациентов с ПОЛ показали, что биопсии с навигацией рЭБУС более эффективны, чем классические ТББЛ (73,2% против 62%), но уступают трансторакальной пункции под контролем КТ (90,0%), при этом сопряжены с меньшим количеством осложнений (1,5% против 11,0-40,0%) [Y. Han, 2018].

Степень разработанности темы. В литературе имеется информация, посвященная навигационным методикам при бронхоскопии в диагностике ПОЛ, в основном, неопластического генеза, среди которых встречаются единичные случаи выявления туберкулеза, микобактериоза (НТМ), или внебольничных пневмоний [С.Т. Huang, 2009, Т. Tamiya, 2015, Minezawa, 2015, S.J. Zhang, 2018, Y. Liu 2020, С. Xu, 2020]. Несколько исследований из Китая, Тайваня, Сингапура и Японии посвящены эффективности бронхобиопсий с рЭБУС в диагностике ТБ и НТМ в небольших когортах [Lin SM 2010, A.Chan, 2015, Н. Hayama, 2016, Y. Gu, 2019]. Авторами показано, что диагностическая эффективность бронхобиопсий с рЭБУС по данным микробиологического и морфологического исследования повышается как для БАЛ, так и ТББЛ до 77,6-80,8% [Lin SM 2009, 2010, A. Chan, 2015] по сравнению с 35,6-58,5% с классическим исполнением биопсий [RS. Lai, 1996, M. Mondoni, 2017]. Анализ литературы о возможностях выполнения рЭБУС у пациентов в диагностике ТБ и микобактериоза показал, что сведения носят фрагментарный характер и касаются только оценки эффективности 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 [N. Shinagawa, 2012]. Таким образом, представляется актуальным и практически значимым выделить рентгенологические синдромы, клинико-анамнестические особенности, виды бронхобиопсий и методы верификации, факторы, повышающие эффективность биопсий при навигации, оценить совокупность эхохарактеристик изображений ПОЛ при рЭБУС у пациентов с отсутствием МБТ в мокроте. Получение этих данных в последующем поможет в совершенствовании рациональных подходов к применению бронхоскопических биопсий в дифференциальной диагностике ПОЛ разного 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 исследования.

- впервые доказана высокая эффективность диагностики периферических образований легких туберкулезного генеза при использовании бронхобиопсий с навигацией рЭБУС без флуороскопического контроля.

- впервые на репрезентативном материале - пациенты с туберкулезом без бактериовыделения 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, рентгенморфологию 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.

Для достижения цели и реализации поставленных задач было проведено открытое, когортное ретроспективное клиническое исследование 278 пациентов в возрасте от 13 до 85 лет, медиана возраста 40 [Q₁-Q₃ 28-58,5] лет с рентгенологическими проявлениями, 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, и проходили этапное обследование на базе Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания (консультационного, эндоскопического отделения, отделения лучевых методов диагностики, клинико-диагностической лаборатории) и других отделов ФГБНУ «ЦНИИТ». По результатам ретроспективного анализа проспективно обследованных пациентов с рентгенологическими проявлениями в виде ПОЛ, прошедших этапы малоинвазивной (бронхоскопия с комплексом биопсий – классическая и с навигацией) и инвазивной (хирургические вмешательства) диагностики были выделены 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 проводилось для решения задачи 2 – провести сравнительный анализ анамнеза, данных клинико- лабораторного, рентгенологического и инструментальных методов и оценить их значимость в дифференциальной диагностике туберкулеза.

Для решения задачи 3, 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 значимости ($p < 0,05$).

Положения, выносимые на защиту:

- у пациентов с периферическими образованиями легких, не выделяющих возбудитель туберкулеза в мокроте, 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.

- у своевременно выявленных пациентов с периферическими образованиями легких клинические проявления отсутствуют либо мало значимы для дифференциального диагноза. Такие данные как анамнез, возраст пациентов, рентгенморфология 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.

- У пациентов с ПОЛ, не выделяющих возбудитель туберкулеза в мокроте 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 следует использовать комплекс микроскопических, молекулярно-генетических и культуральных методов (ВАСТЕС MGIT960) микробиологического, а также цитологического и гистологического исследования.

- Предполагаемый генез образования определяет выбор комбинации

бронхиобиспий (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.

- Предикторами повышения эффективности получения диагностически значимого материала бронхиобиспии 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 для проведения радиального ультразвукового зонда, выбор биопсийных методик и методов лабораторной верификации.

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

- Выполнение бронхиобиспий 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 15 национальных конгрессах и конференциях с международным участием и 4 международных конгрессах: XIX Международном Конгрессе Всемирной Ассоциации бронхологов и интервенционных пульмонологов (WABIP) (май 2016 г, Флоренция), XXVIII Международном Конгрессе Европейского респираторного

общества (ERS International Congress), (Париж, сентябрь Франция 2018), XXX Международном виртуальном Конгрессе ERS (Virtual ERS International Congress), (Вена, Австрия сентябрь 2020г), I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез в XXI веке: Новые задачи и современные решения» (Москва, июнь 2016 г); XXVI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, октябрь 2016 г); Юбилейном Конгрессе Российского общества Рентгенологов и Радиологов (Москва, ноябрь 2016); V международном конгрессе и школе врачей «Кардиоторакальная радиология» (Москва, март 2018 г); XXVIII Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (октябрь 2018г), XXIX Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания, (Москва, октябрь 2019); VII Московском Международном фестивале эндоскопии и хирургии в рамках I Национального Конгресса по эндосонографии (декабрь 2020), Ежегодной Российской конференции молодых ученых с международным участием «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечение туберкулеза взрослых и детей» ФГБНУ «ЦНИИТ» Москва, (март 2021), XII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии», Санкт-Петербург (май 2021г), 1-м Национальном Онко-Пульмонологическом конгрессе с международным участием (НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва (июнь 2021)), XXXI Международном виртуальном Конгрессе ERS (Virtual ERS International Congress), (Барселона, Испания сентябрь 2021г), Юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва (сентябрь 2021), XXXI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания, Москва (октябрь 2021), X Конгрессе Национальной Ассоциации Фтизиатров, Санкт-Петербург (ноябрь 2021г), Ежегодной Российской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы ликвидации туберкулеза в России и мире», Москва (март 2022), XI Конгрессе Национальной Ассоциации Фтизиатров, Санкт-Петербург (ноябрь 2022 г), Научно-практической конференции «Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению заболеваний дыхательной системы», Москва (май 2023г).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

По тематике, методам исследования, основным научным положениям и выводам диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.29. – Пульмонология (пункт-1 «Изучение органов дыхания, газообменной и нереспираторной функции легких в эксперименте и у человека (в эмбрио- и филогенезе, в возрастном аспекте, как в норме, так и при различных патологических состояниях) с использованием морфологических, биологических, инструментальных, культуральных, микробиологических и других методов исследований», пункту 4 «Диагностика и клиника наследственных и

приобретенных болезней респираторной системы, а также патологических состояний, возникающих в экстремальных условиях, с привлечением широкого спектра лабораторных, клинических и инструментальных исследований, с использованием методов статистического анализа и обобщения клинических данных)), 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки), пункту – 1 п. «Общие вопросы фтизиатрии», пункту 4 «Средства и методы диагностики социально-значимых инфекций, предикторы их неблагоприятного течения», 14- «Лучевая диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза и сочетанных с ним заболеваний»

Публикации результатов исследования.

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.

Связь темы диссертации 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».

Личный вклад автора в исследование

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 клиничко-лабораторного, рентгенологического и инструментального, эндоскопического и эндосонографического материалов и сформулировано научное обоснование выводов.

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, практических рекомендаций, 4 клинических наблюдений, списка использованной литературы, содержащего 56 отечественных и 189 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 39 таблицами, 52 рисунками и 3 приложениями.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования

За период с 01 января 2014 года по 31 декабря 2019 года, у пациентов с рентгенологическими проявлениями в виде ПОЛ было выполнено 378 бронхоскопий с биопсиями: из них 148 – по классической методике и 230 – с рЭБУС навигацией. Мы различали три диагностических уровня. Первый уровень – анализ клинико-лабораторно-рентгенологических проявлений заболевания, второй уровень – бронхоскопическое получение материала из очага поражения, третий уровень – хирургическое получение материала из очага поражения. 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.

Критерии включения:

→ наличие изменений в легких, подпадающее 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 *M.tuberculosis* в мокроте по всем методам микробиологического (микроскопия, посев в автоматической системе ВАСТЕС 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 бронхоскопического и эндосонографического (рЭБУС) исследований 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.

Критериями не включения в исследование были:

→ 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 из исследования

→ пациенты с наличием выявленной при бронхоскопии эндобронхиальной патологии: центрального рака легкого, туберкулеза бронхов, инфильтративных изменений слизистой, исключающих необходимость выполнения навигационной бронхоскопии;

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

Методы эндоскопической диагностики с вспомогательными навигационными методиками:

классическая гибкая бронхоскопия с БАЛ/БС, ТББЛ, браш-биопсией с выбором «зоны поиска» и дренирующих бронхов по данным КТ ОГК

радиальная эндобронхиальная ультрасонография (рЭБУС) проводилась эндобронхиальными высокочастотными минизондами (Olympus UM-S20-17R) радиального сканирования, подключенными к эндоскопическому ультразвуковому центру Olympus EU M1. По данным КТ ОГК предварительно определялся сегмент легкого и сегментарный или субсегментарный бронх, ведущий к ПОЛ. Далее во время бронхоскопии проводился минизонд через инструментальный канал бронхоскопа и осуществлялся поиск УЗ изображения ПОЛ. Далее выполнялись различные модальности эндоскопических бронхобиопсий: БАЛ, браш-биопсия, ТББЛ после определения «целевого» бронха.

«разметка для биопсии» - проводилось измерение расстояния от дистальной «точки» минизонда внутри образования до выведения его в визуально фиксируемый бронх субсегментарного или меньшего порядка, замерялась в зоне выхода зонда из инструментального канала бронхоскопа, чтобы использовать эти данные при последующем проведении биопсийных инструментов (щипцов, цитологических щеток) по методике, предложенной Chung YH. с соавт (2007) и часто применяемой [Q.Y. Zhang, 2016, S.J. Zhang, 2018].

рентгеноскопический контроль во время бронхоскопии с ТББЛ не проводился, что не противоречит рекомендациям по проведению бронхоскопии (BTS 2013) [I.A. Du Rand].

тубус – проводник во время бронхоскопии с рЭБУС не применялся [S.M. Moon, 2019].

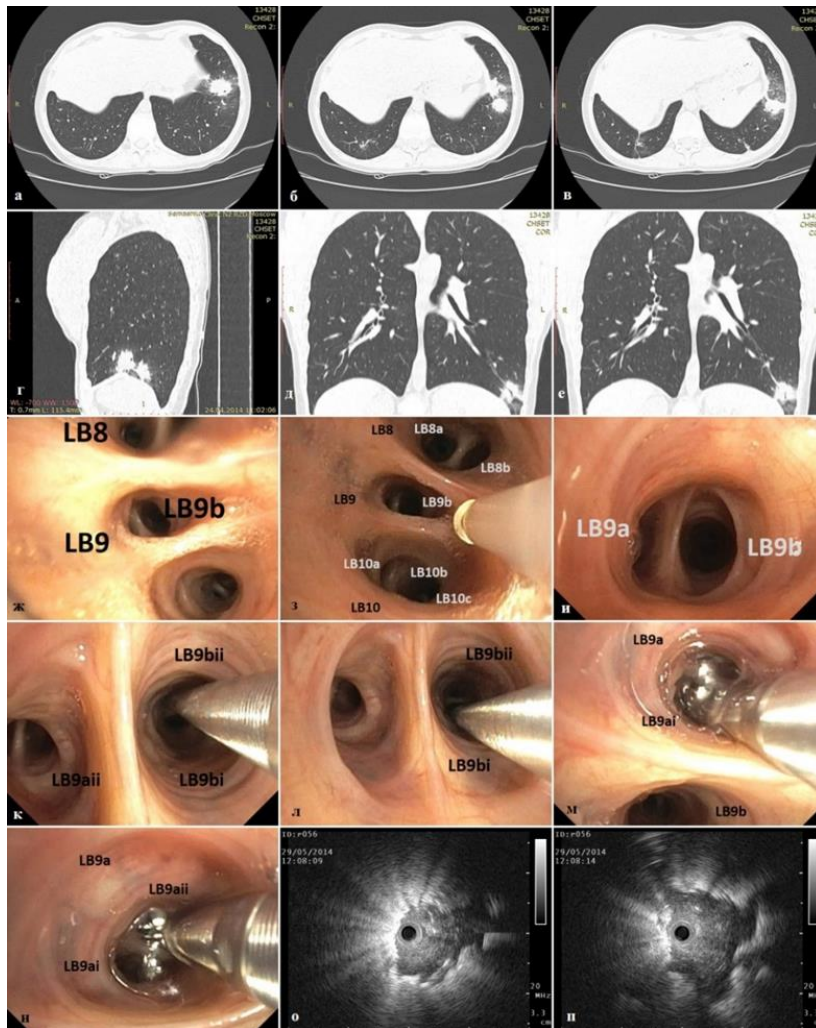


Рисунок 1. Серия изображений пациентки с периферическими образованиями в S9 левого легкого, отражающая все этапы выполнения навигации с рЭБУС.

Материал биопсий (при бронхоскопии и диагностической операции) направлялся на комплексное микробиологическое исследование (люминесцентная микроскопия, микроскопия с окраской по Цилю-Нильсену для детекции кислотоустойчивых микобактерий (КУМ), молекулярно-генетические методы (ПЦР исследование в режиме реального времени для выявления ДНК *M. tuberculosis* и ДНК нетуберкулезных микобактерий (СИНТОЛ, Россия) и 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 Мидлбука;), цитологическое и гистологическое исследования.

Проведенное исследование является когортным, включающим проспективный набор (230 пациентов, которым выполнялись бронхобиопсии с

рЭБУС навигацией) и ретроспективный набор (148 пациентов бронхобиопсии по классической методике с определением «зоны интереса» по КТ ОГК). Анализировались протоколы бронхоскопии и медицинская документация (истории болезни стационарного больного – ф. № 003/у, выписки из истории болезни и амбулаторные карты больного туберкулезом – ф. № 025/у). В результате проведенного анализа 100 пациентов были исключены из-за соответствия критериям исключения (из 230 пациентов проспективного набора были исключены 59, из 148 пациентов ретроспективного набора - 41).

Таким образом, для дальнейшего исследования отобрано 278 пациентов: из них женщин 162 (58,3%), мужчин 116 (41,7%), общая медиана возраста 49 [29-63] лет. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

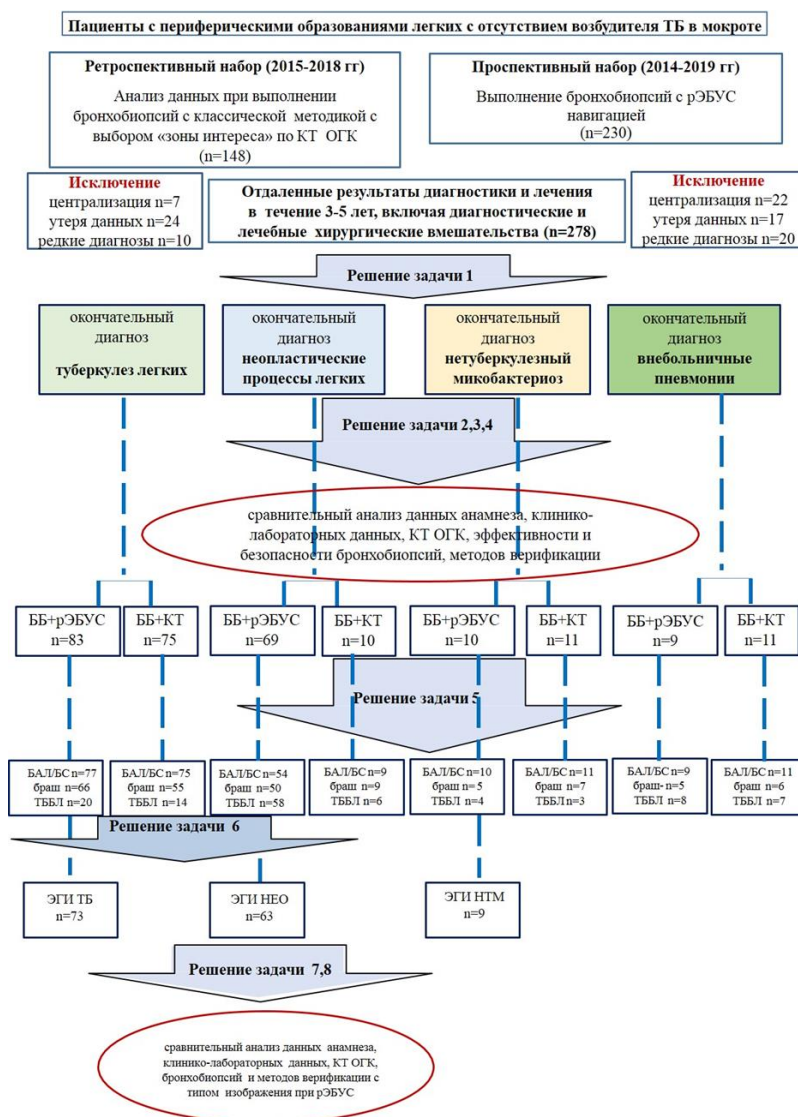


Рисунок 2. Дизайн исследования и распределение пациентов по группам в зависимости от верифицированного диагноза, и подгруппам по виду навигации при выполнении бронхобиопсий (BB+ рЭБУС, BB+КТ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При решении задачи 1 установлено, что среди 278 пациентов согласно верифицированным диагнозам было - 158 (56,8%) пациентов с туберкулезом легких (группа ТБ); 79 (28,4%) пациентов с неопластическими процессами (группа Нео); 21 (7,6%) пациент с микобактериозом легких (группа НТМ), 20 (7,2%) пациентов с внебольничными пневмониями затяжного течения (группа ВПЗТ). Это указывает, что у пациентов с ПОЛ, направленных для дифференциальной диагностики в противотуберкулезное учреждение, преобладает туберкулез легких, реже встречаются неопластические процессы, еще реже - микобактериоз легких и внебольничные пневмонии затяжного течения.

Анализ анамнеза, клинико-рентгено-лабораторных данных, результатов инструментальных методов проведен в группах для решения задачи 2.

Во всех группах преобладали женщины (группа ТБ - 54,4%, группа Нео - 59,5%, группа НТМ - 85,7%, группа ВПЗТ - 55,0% наблюдений соответственно), между всеми группами, кроме НТМ, разница была не значима.

Медиана возраста в группах была следующая: 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). 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% (40/79) пациентов возраст был 60 лет и старше, что значимо превышало показатель в группах ТБ ($p < 0,001$), НТМ ($p = 0,010$) и ВПЗТ ($p = 0,040$). Возрастные различия могут иметь значение при дифференциальной диагностике.

У большинства пациентов из групп, имеющих инфекционную этиологию ПОЛ (ТБ, НТМ, ВПЗТ), заболевание было выявлено при активном обращении (жалобы на кашель, повышение температуры) в 51,3%, 71,4% и 85,0% наблюдений соответственно. В группе Нео у 58,2% пациентов ПОЛ выявлены при диспансеризации (профосмотре), и не имели клинических проявлений, что значимо чаще, чем в группах НТМ ($p < 0,05$) и ВПЗТ ($p < 0,001$).

На момент обращения в 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 группами Нео и ВПЗТ (в 2,5% и 5,0% наблюдений соответственно) ($p > 0,05$). Снижение массы тела имело место в группе ТБ, Нео и НТМ в 2,5%, 5,1% и 4,8% наблюдений без значимой разницы.

Одышка наблюдалась у пациентов группы ВПЗТ в 50,0% (10/20) и группы Нео в 22,0% (34/79) наблюдений соответственно, что превышало ее частоту в группах ТБ ($p < 0,001$) и НТМ ($p < 0,05$). Боль/ощущение тяжести в грудной клетке отмечено при ВПЗТ в 20,0% наблюдений, что чаще, чем при ТБ, Нео и НТМ (4,4%, 11,4% и 9,5% соответственно). Жалобы на кашель отмечены в группе ТБ, Нео, НТМ и ВПЗТ в 52,5%, 55,7%, 66,7% и 70,0% наблюдений соответственно без значимой разницы ($p > 0,05$).

В клиническом анализе крови ускорение СОЭ наблюдалось в группе ВПЗТ в 65,0% наблюдений, что чаще, чем в группе Нео – 39,2% ($p < 0,05$), в группе ТБ – 20,9% ($p < 0,001$), в группе НТМ – 14,3% ($p < 0,001$).

При анализе кожных иммунологических проб на туберкулез было установлено: проба с АТР в группе ТБ была положительной у 77,6% (121/156) пациентов, что чаще, чем в группе Нео – 15,1% (11/73) ($p < 0,001$), группе НТМ – 9,6% (2/21) ($p > 0,05$) и группе ВПЗТ – 15,0% (3/20) ($p > 0,05$). Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л в группе ТБ была положительной у 75,3% (116/154) пациентов, что значимо выше, чем в группах Нео – в 34,2% (25/73) ($p < 0,001$), НТМ – в 47,4% (9/19) ($p < 0,05$) и в группе ВПЗТ – 25,0% (5/20) ($p > 0,05$) наблюдений. В группе ТБ ложноотрицательный результат пробы АТР и Манту отмечен в 22,4% и 24,7% наблюдений, что усложнило диагностику на 1м этапе диагностического поиска.

Сопутствующая патология в группе ТБ отмечалась у 27,8% пациентов, что значимо реже чем в группе Нео – у 50,6% ($p < 0,001$, Хи квадрат), в группе НТМ – у 52,4% ($p < 0,05$, Хи квадрат), в группе ВПЗТ – у 50,0% ($p < 0,05$, Хи квадрат). Значимые различия установлены: для групп Нео и ТБ в частоте патологии сердечно-сосудистой системы – 27,8% (22/79) против 3,8% (6/158) наблюдений ($p < 0,001$, Хи-квадрат), для групп НТМ и Нео в частоте коморбидной патологии дыхательной системы 28,6% (6/21) против 6,3% (5/79) ($p < 0,05$, Хи-квадрат). Отмечена значимая разница в частоте курильщиков между группами Нео – 65,8% и группой ТБ – 32,8% и группой НТМ – 23,8% ($p < 0,001$, Хи-квадрат).

Таким образом, статистически значимые различия между группами были найдены по следующим параметрам: возраст, анамнез, результаты кожных иммунологических проб на туберкулез (проба с АТР и проба Манту с 2ТЕ ППД-Л), частота коморбидной патологии, частота курильщиков.

По данным КТ ОГК у пациентов с ПОЛ имели место три основных рентгенологических синдрома: условно названные «уплотнения» (полигональные, овальные, неоднородные участки уплотнения или консолидации легких с альвеолярно-интерстициальной инфильтрацией размером более 3-4-5 см) выявлены в 44,6% (124/278) наблюдений, «округлые тени» (округлые уплотнения размером ≤ 3 см, солитарные легочные узлы, узловое образования) в 48,2% (134/278) и «очаги» (фокусы размером менее 12 мм ацинозные, нодозные,

внутрилобулярные, сублобулярные) в 7,2% (20/278).

Установлено: имеются статистически значимые различия по следующим показателям (рисунок 3): среднемаксимальный размер и контур ПОЛ («фокуса»/«округлой тени»/«уплотнения»), наличие внутри ПОЛ кальцинации, деструкции, «воздушной бронхографии». Нет статистически значимых различий между группами по следующим показателям: сторона поражения, распространенность процесса, локализация в нижних долях легких, двусторонняя локализация, критерий одиночности и единичности.

В группе ТБ образования в виде «уплотнения» имеют средний максимальный 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»/«очаг» отмечены в 48,1% (76/158), имеют средний размер $23,94 \pm 0,16$ мм ($p < 0,01$). В 25,9% (41/158) 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% (111/158) наблюдений выявлены внутрилобулярные / сублобулярные очаги средней плотности.

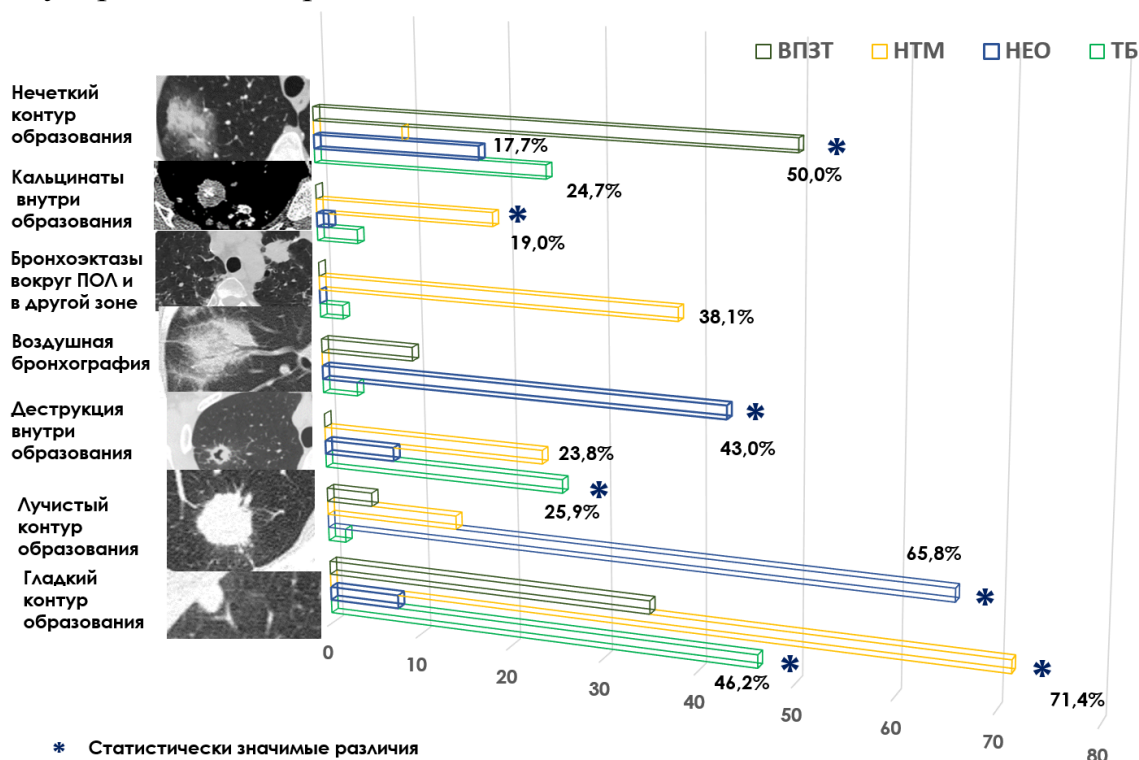


Рисунок 3 - Особенности рентгеноморфологии образований и окружающей легочной ткани в группах сравнения.

В группе Нео «округлая тень» в виде R-синдрома наблюдалась значительно чаще в 67,1% (53/79) наблюдений, средний размер составил $29,38 \pm 0,08$ мм, контур «лучистый венец» отмечен в 65,8% наблюдений ($p < 0,05$; (ТТФ) по сравнению с группами НТМ и ВПЗТ). Для ПОЛ группы Нео характерны однородная плотность

(79,7% наблюдений) и синдром «воздушной бронхографии» в 43,0% (24/79). В группе Нео «уплотнение» в виде R-синдрома имеют средний размер $45,96 \pm 0,08$ мм и могут быть окружены периваскулярными и перилимфатическими полигональными очагами в 8,9% (8/79) наблюдений.

В группе НТМ «округлая тень» в виде R-синдрома имеет наименьший по группам среднемаксимальный размер – $18,33 \pm 0,06$ мм, ее частота преобладает над «уплотнением» (76,2% (16/21) против 14,3% (3/21)); ровный контур отмечен в 71,4% случаев ($p < 0,05$, чаще чем в группе ВПЗТ), включения кальцинатов - в 19,0%, наличие бронхоэктазов в окружающей легочной ткани - в 38,1% (8/21).

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

Перечисленные данные можно использовать при дифференциальной диагностике ПОЛ.

При бронхоскопии между группами не было найдено значимых различий по 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 ($p < 0,05$). 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.

Значимость микробиологического, цитологического и морфологического исследований материала бронхобиопсий (БАЛ, браш, ТББЛ) в верификации диагноза определялась в группах для решения задачи 3.

В группе ТБ по данным микробиологического исследования, наибольшая диагностическая эффективность в бронхобиопсиях по выявлению МБТ достигнута молекулярно-генетическими методом (ПЦР в режиме реального времени) – в 57,6% (91/158) наблюдений, что было сопоставимо с культуральной диагностикой (ВАСТЕС MGIT 960) – в 56,3% (89/158) наблюдений ($p > 0,05$) и значительно превышало эффективность люминесцентной микроскопии (22,8% (36/158) наблюдений, $p < 0,001$, Хи-квадрат) и микроскопии с окраской по Цилю-Нильсену (43,0% (52/121) наблюдений, ($p = 0,016$, Хи-квадрат). В группе НТМ возбудитель выявлен при МГМ и посеве (ВАСТЕС MGIT960) в 57,1% и 42,9% соответственно ($p > 0,05$)

В жидкости (ж)БАЛ в группах ТБ и НТМ отмечен нейтрофильный тип цитограммы в 39,2% (49/125) и 63,2% (12/19) наблюдений, что чаще, чем в группе Нео ($p < 0,01$). Лимфоцитарный тип цитограммы БАЛ отмечен в группе ВПЗТ в 42,1% (8/19) наблюдений, что превышало частоту в группе Нео – 22,0% (13/59) и в

группе ТБ – 25,6% (34/125) ($p > 0,05$). При смешанном типе цитогаммы жБАЛ получена значимая разница между группами ВПЗТ – 42,1% и ТБ – 4,8% ($p < 0,05$ по критерию ТТФ), с группой НТМ – 31,6% (6/19) разница не значима (рисунок 4).

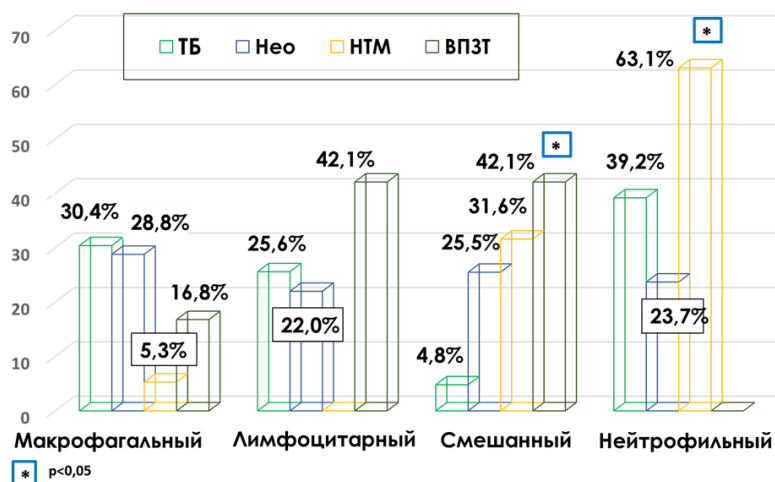


Рисунок 4 - Тип эндобронхальной цитогаммы жБАЛ в группах сравнения.

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 32,2-49,4%) наблюдений, а морфологическое исследование материала ТББЛ – в 32,4% (95%ДИ 19,1-49,2%) наблюдений ($p > 0,05$).

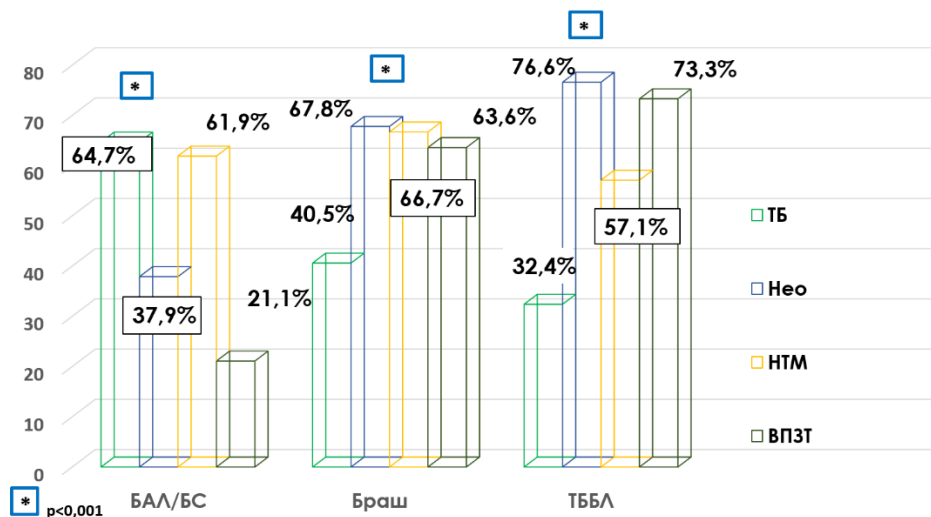


Рисунок 5. Эффективность различных бронхоскопических биопсийных методик в получении диагностически значимого материала в группах сравнения.

Комбинация методов лабораторной диагностики обеспечивает суммарное выявление возбудителя ТБ и НТМ - 65,8% (104/158) (95%ДИ 58,1-72,8%) и 61,9% (13/21) (95% ДИ 40,9-79,3%) ($p > 0,05$).

При верификации ПОЛ неопластического генеза наиболее эффективно

морфологическое исследование материала ТББЛ - 71,9% (95%ДИ 59,3-81,1%) и цитологическое исследование материала браш-биопсий и/или ТББЛ – 67,9% (95% ДИ 58,8-78,7). Эффективность в верификации неопластического генеза ПОЛ составила: для БАЛ - 37,9% (95%ДИ 26,6-50,8%), браш – 67,8% (95%ДИ 55,1-78,3%), ТББЛ – 76,6% (95%ДИ 64,9-85,3%).

Применение бронхоскопии с комплексом бронхобиопсий в общей когорте пациентов с ПОЛ позволило верифицировать туберкулез легких в 67,1% (106/158) (95%ДИ 59,4-73,9%), неопластические процессы в 77,2% (95%ДИ 66,8-85,1%), микобактериоз легких в 61,9% (95%ДИ 40,9-79,3%), внебольничную пневмонию с затяжным течением в 65,0% (95%ДИ 43,3-81,9%) наблюдений.

Сравнение бронхобиопсий по классической методике и навигации с рЭБУС при дифференциальной диагностике туберкулеза (задачи 4 и 5).

В группе ТБ проведено сравнение двух подгрупп: ББ+рЭБУС (n=83) и ББ +КТ (n=75) по различным характеристикам. Подгруппы были сопоставимы по половозрастным, клиническим, лабораторным, рентгенологическим характеристикам, в том числе по доле локализации дренирующих бронхов, что позволило корректно провести сравнение эффективности применения биопсий.

Таблица 1. – Эффективность различных микробиологических методов выявления *M. tuberculosis* в материале бронхобиопсий в подгруппах сравнения

Лабораторные методы	Подгруппы				p
	ББ + КТ		ББ+ рЭБУС		
	abc	%	abc	%	
Люминесцентная микроскопия КУМ+	11	14,7	25*	30,1	=0,021 $\chi^2=5,348$
Микроскопия с окраской по Цилю-Нильсену КУМ +	11	14,7	41*	49,4	<0,001 $\chi^2= 21,524$
Молекулярно-генетические методы ДНК МБТК +	31	41,3	60*	72,3	<0,001 $\chi^2= 15,458$
Рост <i>M.tuberculosis</i> (ВАСТЕС MGIT 960)	33	44,0	56*	67,5	=0,003 $\chi^2= 8,822$
Выявления МБТ всеми методами (микроскопия, МГМ и посев)	9	12,0	26*	31,3	<0,001 $\chi^2= 12,967$
Выявление МБТ хотя бы одним методом	37	49,3	67*	80,7	<0,001 $\chi^2= 23,170$
Примечание: *различия статистически значимы.					

Материал бронхобиопсий, полученный в подгруппе ББ+рЭБУС, обеспечивает значимое повышение эффективности выявления *M. tuberculosis*:

методом микроскопии с 14,7 до 49,4% ($p < 0,001$, Хи-квадрат), молекулярно-генетическим методом – с 41,3 до 72,3% ($p < 0,001$, Хи-квадрат) и культуральным методом (ВАСТЕС MGIT 960) – с 44,0 до 67,5% ($p < 0,01$, Хи-квадрат) по сравнению с подгруппой ББ + КТ (Таблица 1.)

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 ($p < 0,001$, Хи-квадрат). У 2 пациентов (по одному в каждой группе) не выявлен возбудитель туберкулеза или его ДНК ни в одном из бронхобиоптатов, но в материале ТББЛ при цитологическом и гистологическом исследовании обнаружено гранулематозное воспаление с казеозным некрозом. В дальнейшем диагноз туберкулеза был подтвержден результатами лечения.

Эффективность верификации туберкулеза при различных видах бронхобиопсий и лабораторных методов приведена в таблице 2.

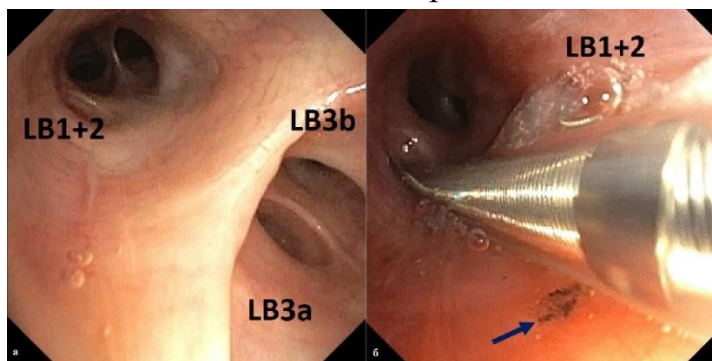
Таблица 2 - Эффективность диагностики туберкулеза при использовании разных бронхобиопсий в сочетании с разными лабораторными методами в подгруппах сравнения

Биопсии /Лабораторные методы	Подгруппы				р
	ББ+КТ		ББ + рЭБУС		
	абс/п	%	абс/п	%	
Браш-биопсия цитологическое исследование (гранулемы), КУМ+	11/55	20,0	38/66	57,6	$<0,001$ $\chi^2 = 17,578$
БС или БАЛ комплексное микробиологическое исследование	37/75	49,3	64/81	79,0	$<0,001$ $\chi^2 = 15,027$
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 2 демонстрируют 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 - 66,2% (51/77) наблюдений против 37,3% (28/75) ($p < 0,001$, Хи-квадрат) и браш-биопсия/цитологическое исследование - 57,6% (38/66) против 20,0% (11/55) ($p < 0,001$, Хи-квадрат).

Повышение частоты выявления возбудителя ТБ в бронхобиопсиях подгруппы ББ+рЭБУС, помимо лучшего позиционирования ПОЛ при рЭБУС связано с принципом действия минизонда, который, вращаясь с частотой 20МГц, травмирует стенки бронхов мелкого калибра, дренирующих «патологический очаг», что улучшает их проходимость и пассаж содержимого (рисунок 6). 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 сканирования (видно появление в бронхах секрета, содержащего пигментированные включения (стрелка))

Рисунок 6 – Состояние бронхов верхней зоны левого легкого при сканировании радиальным минизондом у пациента группы ТБ

В группе Нео у 11/79 (13,9%) пациентов 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. 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 3.

Таблица 3. 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%)	
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
ангиоперицитомы	1*/1 (100%)	-	1

Примечание: * диагноз, полученный в материале бронхобиопсии подтвержден при последующей хирургической диагностике.

По результатам бронхологической верификации были диагностированы злокачественные новообразования – у 98,4% (60/61) пациентов,

доброкачественные - у 1,6% (1/61). Материал бронхобиопсий оказался неинформативным у 18/79 (22,8%) пациентов, из них у 17/18 проведена диагностическая ВАТС – резекция, у 1/18 - трансторакальная игловая пункция под КТ-контролем. В группе Нео среди неопластических процессов отмечено преобладание немелкоклеточного рака легкого – 92,4% (73/79) наблюдений.

Проведено сравнение двух подгрупп группы Нео: подгруппа ББ+рЭБУС (n=69), подгруппа ББ+КТ (n=10). Подгруппы были сопоставимы по половозрастным, клиническим, лабораторным, рентгенологическим характеристикам, в том числе по доле локализации дренирующих бронхов, что позволило корректно провести сравнение эффективности применения биопсий. Эффективность в подгруппе ББ+рЭБУС значительно превышала результат в подгруппе ББ+КТ - 81,2% против 50,0% ($p < 0,05$, ТТФ). 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 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%.

В подгруппе ББ+рЭБУС отмечена тенденция более высокой эффективности, чем в подгруппе ББ+КТ для цитологического исследования браш-биопсий - 72,0% против 44,4% ($p > 0,05$) и морфологического исследования биоптатов ТББЛ - 74,1% против 50,0% ($p > 0,05$). Эффективность бронхобиопсий в подгруппе ББ+рЭБУС была выше, чем в подгруппе ББ+КТ при наличии симптома «дренирующего» бронха на КТ - 82,5% против 62,5% ($p < 0,05$; ТТФ), и при размере ПОЛ > 20 мм - 82,5% против 50,0% ($p < 0,05$; ТТФ).

Чувствительность комплекса бронхобиопсий при ПОЛ неопластического генеза в изучаемой когорте составила 77,2% (95%ДИ 66,8-85,1%), специфичность – 95,2% (95%ДИ: 88,5–98,2), ПЦПО - 85,9% (95%ДИ: 77,1–100), ПЦОО – 91,2% и диагностическая точность - 90,3%.

В группе НТМ проведение бронхобиопсий обеспечило верификацию диагноза микробиологическими методами в 61,9% (13/21) наблюдений. Материал бронхоскопии был неинформативен у 8 пациентов и им выполнена диагностическая операция.

Как видно из таблицы 4. микобактериоз был вызван *M. avium* – в 52,4% (11/21) наблюдений, *M. kansasii* - в 28,6% (6/21) и *M. xenopi* - у 19,1% (4/21), что соответствует общемировым тенденциям [С. L. Daley, 2020]. В случае выявления *M. avium* в 76,9% (10/13) наблюдений возбудитель был получен в материале бронхоскопии (в респираторных образцах БС/БАЛ). Обнаружение *M. kansasii* 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 ($p>0,05$)

Таблица 4. Видовая принадлежность нетуберкулезных микобактерий, выявляемых у пациентов с ПОЛ.

Виды микобактерий/ Виды биообразцов	<i>M. avium</i>	<i>M. kansasii</i>	<i>M. xenopi</i>	Итого
Мокрота однократно*	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,4%)	3
Бронхобиопсии	10 (76,9%)	2 (15,4%)	1 (7,7%)	13
Операционный 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 [С. L. Daley, 2020].

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 ТТФ), что, вероятно, является следствием недостаточной численности пациентов в подгруппах.

При диагностике микобактериоза легких по методам лабораторной диагностики значимых различий между подгруппами ББ+рЭБУС и ББ+КТ - не выявлено ($p>0,05$ по ТТФ). Тем не менее, отмечена тенденция повышения эффективности микробиологической диагностики возбудителя НТМ 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 70,0% ($p>0,05$).

Для микобактериоза легких отмечена важность сохранения микроскопии в выявлении КУМ, так как в 52,4% (11/21) наблюдений она совпадает с выявлением нетуберкулезных микобактерий при посеве в системе ВАСТЕС MGIT 960. В материале подгруппы ББ+рЭБУС их выявлением было в 100% (8/8), что чаще, чем подгруппе ББ+КТ - 27,3% (3/11) ($p<0,05$). 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), ПЦПО - 80,0%, ПЦОО - 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 проведение бронхобиопсий обеспечило верификацию диагноза в 65,0% (13/20) наблюдений. Материал бронхоскопии был неинформативен у 7 пациентов, и у них проводилось динамическое наблюдение. У всех пациентов группы ВПЗТ идентификации возбудителя была затруднена из-за

предшествовавшего длительного приема антибактериальных препаратов широко спектра одним или несколькими курсами до обращения в ФГБНУ «ЦНИИТ». Для сравнения эффективности бронхобиопсий группу ВПЗТ разделили на 2 подгруппы. В подгруппы ББ+рЭБУС - 9 пациентов, медиана возраста – 56 [Q₁-Q₃ 39-73,5] лет, 44,4% (4/9) женщин и 55,6% (5/9) мужчин, в подгруппе ББ+КТ - 11 пациентов, медиана - 53 [Q₁-Q₃ 40-59] лет, 54,5% (6/11) женщин и 45,5% (5/11) мужчин. 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.

Диагноз ВПЗТ в подгруппе ББ+рЭБУС был установлен в 88,9% (8/9) наблюдений, в подгруппе ББ +КТ - в 45,5% (5/11) ($p>0,05$).

В группе ВПЗТ эффективность бронхобиопсий (выявление хронического неспецифического воспаления с признаками организации в ТББЛ и выявление неспецифической микрофлоры в жБАЛ в значимом титре) 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. Отдаленные результаты по данным КТ ОГК в динамике (регрессия легочных уплотнений) на фоне лечения антибактериальной терапией широко спектра позволили подтвердить диагноз. 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%.

Безопасность бронхобиопсий оценена в группах и подгруппах для решения задачи 4. Влияния этиологического фактора на безопасность бронхобиопсий не найдено. В 90,3% (251/278) наблюдений - бронхоскопическое исследование было выполнено под местной анестезией, в 9,7% (27/278) наблюдений – в условиях внутривенного наркоза с миорелаксацией, высокочастотной вентиляцией и интубацией тубусом ригидного бронхоскопа.

Как представлено на рисунке 7, у пациентов с ПОЛ после выполнения биопсий частота кровотечений 1-ой степени по шкале Nashville (останавливающихся самостоятельно в течение 1-2 минут) [E.E. Folch, 2020] составила - 5,8% (16/278) (95%ДИ 3,57-9,14) (в подгруппе ББ+КТ - 5,6% и в подгруппе ББ+рЭБУС - 5,8% наблюдений); кровотечений 2-ой степени по шкале Nashville, требующих эндоскопического или системного гемостаза – 1,8% (5/278) (95%ДИ 0,8-4,1) (в подгруппе ББ+КТ - 0,9% (1/107), в подгруппе ББ+рЭБУС – 2,3% (4/171)). Во время выполнения сканирования при рЭБУС у 1,8% (3/171) пациентов

в группе Нео (визуализация ПОЛ с прилегающим сосудом) было кровотечение 2 степени по Nashville. Безопасность выполнения бронхобиопсий в подгруппах была сопоставима по частоте кровотечений – 8,2% (14/171) против 6,5% (7/107) ($p>0,05$). Ятрогенный пневмоторакс был только в подгруппе ББ+рЭБУС – 0,6% (1/171), что составляет - 0,4% (1/278) (95%ДИ 0,1-2,0). Развития десатурации в подгруппах отмечено в 0,9% (1/107) и 0,6% (1/171) соответственно ($p>0,05$). В подгруппе ББ+рЭБУС частота всех осложнений составила 8,8% (15/171), что соответствует данным метаанализов [J.S. Wang Memoli, 2013, M.S. Ali, 2017, Jiang, S., 2020].

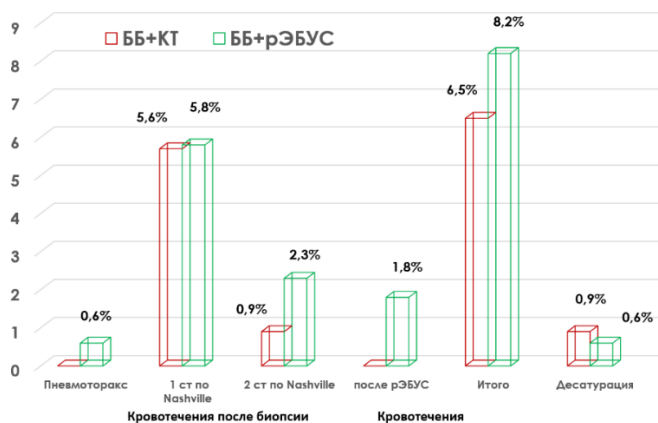


Рисунок 7. Частота осложнений при бронхобиопсиях у пациентов с ПОЛ (подгруппы ББ+рЭБУС и ББ+КТ).

Таким образом установлено, что применение бронхобиопсий с навигацией рЭБУС безопасно и позволяет повысить диагностику этиологии ПОЛ и может быть рекомендовано для дифференциальной диагностики инфекционных процессов и новообразований легочной локализации.

Сравнительная эффективность бронхобиопсий при ПОЛ по подгруппам ББ+рЭБУС и ББ+КТ представлена на рисунке 8.

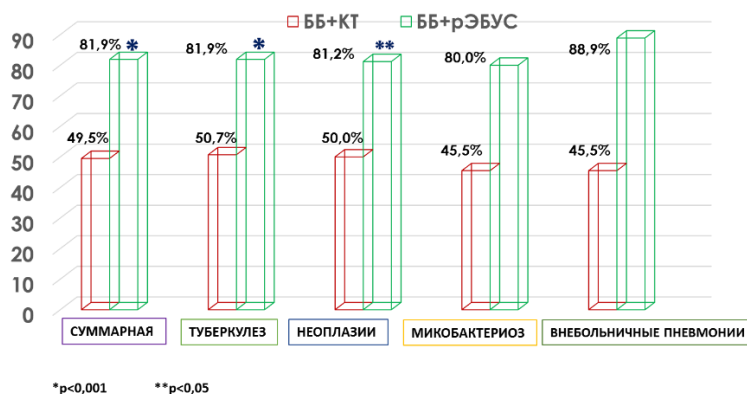


Рисунок 8. Сравнительная эффективность этиологической верификации генеза ПОЛ в подгруппах бронхобиопсий +рЭБУС навигации и бронхобиопсий+КТ.

Как видно из рисунка 8, суммарная эффективность выполнения бронхобиопсий с применением рЭБУС (ББ+рЭБУС) превышает таковую при классической методике (ББ+КТ) у пациентов с ПОЛ: 81,9% (140/171) (95%ДИ 75,42-86,92) против 49,5% (53/107) (95%ДИ 41,14-59,76) ($p<0,001$, $\chi^2=32,426$, сила связи средняя). Эта же тенденция прослеживается по нозологиям (группы ТБ ($p<0,001$), Нео ($p<0,05$), НТМ ($p>0,05$) и ВПЗТ ($p>0,05$)).

На рисунке 9 показано, 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 ($p=0,003$, $\chi^2=9,251$, 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 монобиопсии (в основном, БАЛ) разница в эффективности между подгруппами была не значимой – 63,2% (12/19) против 56,3% (9/16) ($p>0,05$).

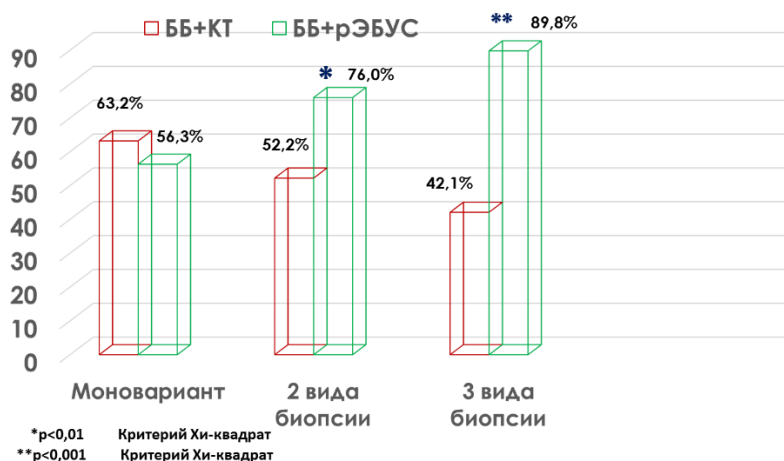


Рисунок 9. Сравнительный анализ эффективности комплекса бронхобиопсий в подгруппах ББ+КТ, ББ+рЭБУС.

Представленные данные демонстрируют, что навигация рЭБУС при выполнении БАЛ не значительно влияет на результаты эффективности, по сравнению с выполнением тканевых бронхобиопсий (браш и ТББЛ).

Повышение при ПОЛ эффективности бронхобиопсий с использованием рЭБУС объясняется четким ультразвуковым позиционированием патологического очага, с последующей визуальной фиксацией дренирующего бронха 4-5 порядка, для проведения биопсийных инструментов.

В подгруппе ББ+рЭБУС визуализация ПОЛ была достигнута у 90,1% (154/171) пациентов (95% ДИ 84,7-93,7%). При этом у 86,4% (133/154) пациентов (95% ДИ 80,05-90,90%) на мониторе зафиксировано положение зонда «внутри очага» (наилучшая позиция для биопсии), «прилежащее положение зонда» – у

11,7% (18/154) (95%ДИ 7,5-17,7%). При навигации не визуализировано ПОЛ у 9,9% (17/171) пациентов (95% ДИ 6,3-15,3%), что не явилось основанием для невыполнения биопсий из «зоны интереса». Медиана времени бронхоскопии с биопсиями и навигацией рЭБУС от момента интубации до окончания биопсий составило 11 [Q₁-Q₃ 9-12] минут, что значимо превышало среднее время классических бронхоскопий с биопсиями - 7 [Q₁-Q₃ 6-9] минут (p<0,01).

Оценка факторов (предикторов), оказывающих влияние на эффективность бронхобиопсий при рЭБУС навигации выполнялась для решения задачи б.

Анализ диагностической эффективности бронхобиопсий проведен в подгруппе ББ+рЭБУС группы ТБ у 83 пациентов медиана возраста 30 [Q₁-Q₃ 25-44] лет, 41 (49,4%) мужчина, 42 (50,6) женщины и в подгруппе ББ+рЭБУС группы Нео - 69 пациентов, медиана возраста 60 [Q₁-Q₃ 49,5-68] лет, 29 (42,0%) мужчин, 40 (58,0%) женщин. Группы были сопоставимы по гендерному составу и локализации ПОЛ по стороне, доле, зоне легкого.

Эффективность диагностики бронхобиопсий с рЭБУС-навигацией в подгруппах ТБ и Нео была сопоставима - 81,9% (68/83) и 81,2% (56/69) наблюдений соответственно (p>0,05, Хи-квадрат). Факторами, статистически значимо оказывающими влияние на эффективность как в подгруппе ТБ, так и Нео были:

- наличие симптома «дренирующего бронха» на КТ ОГК

Наличие или отсутствие «дренирующего бронха» значимо влияет на эффективность биопсий: в подгруппе ТБ - 89,2% (66/74) против 22,2% (2/7) (p<0,05; ТТФ=0,00088, сила связи относительно сильная); в подгруппе Нео - 87,3% (55/63) против 16,7% (1/6) (p<0,05; ТТФ=0,00062, сила связи относительно сильная) (рисунок 10).

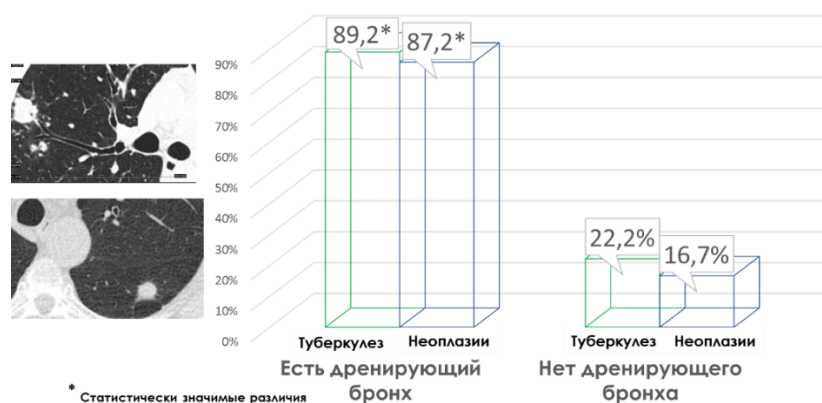


Рисунок 10 - Диагностическая эффективность бронхобиопсий с рЭБУС в подгруппах ТБ и Нео при симптоме «дренирующего бронха» на КТ ОГК

- визуализация периферического образования легкого при рЭБУС. В подгруппе ТБ при наличии визуализации образования эффективность биопсий

составила - 86,3% (63/73), в подгруппе Нео - 87,3% (55/63) пациентов ($p>0,05$, Хи-квадрат).

- **«центральное положение» ультразвукового зонда радиального сканирования в сравнении с «прилежащим»** (разновидности визуализации). В подгруппе ТБ при «центральном положении» эффективность биопсий была достигнута в 90,9% (60/66) случаев, что выше, чем при «прилежащем положении» – 42,9% (3/7), ($p<0,05$; ТТФ=0,00543, сила связи относительно сильная). Отсутствие визуализации при рЭБУС не приводило к нулевой эффективности бронхобиопсий в диагностике ТБ, и позволило верифицировать диагноз в 40,0% (4/10), что ниже, чем при «центральном положении» ($p<0,001$, $\chi^2=16,927$) (рисунок 11).

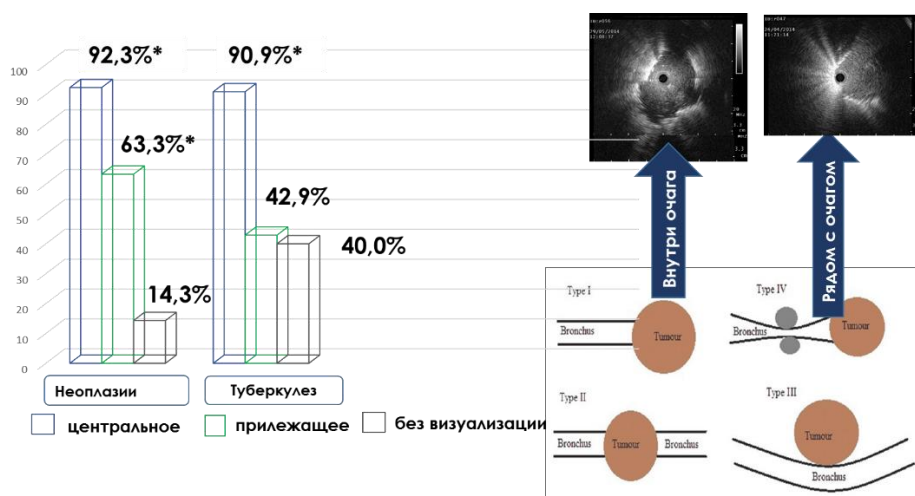


Рисунок 11 Диагностическая эффективность бронхобиопсий при разных положениях минизонда при рЭБУС в подгруппах ТБ и Нео.

В подгруппе Нео эффективность биопсий при «центральном положении» зонда составила - 92,3% (48/52) наблюдений, что значительно выше, чем при «прилежащем положении» – 63,3% (7/11) ($p=0,010$; $\chi^2=6,733$), и при отсутствии визуализации – 14,3% (1/7) ($p<0,05$; ТТФ=0,00003) (рисунок 11).

- **локализация образования в верхней доле правого легкого:** в подгруппе ББ+рЭБУС группы ТБ эффективность диагностики при выполнении биопсий через бронхи верхней доли (B_{1-3}) правого легкого превышала таковую при выполнении биопсий из бронхов нижней доли (B_{6-10}) правого легкого – 94,3% (33/35) против 63,6% (7/11) ($p<0,05$, ТТФ=0,02274).

- **наличие рентген-синдрома «уплотнение»** (более обширное поражение легочной паренхимы).

Рентген – синдром «уплотнение» в сравнении с рентген – синдромом «округлая тень» повышает эффективность биопсий: в подгруппе ТБ - 92,9% (39/42) против 70,7% ($p=0,009$, Хи-квадрат); в подгруппе Нео - 95,5% (21/22) против 74,5% (35/42) ($p>0,05$) (рисунок 12).

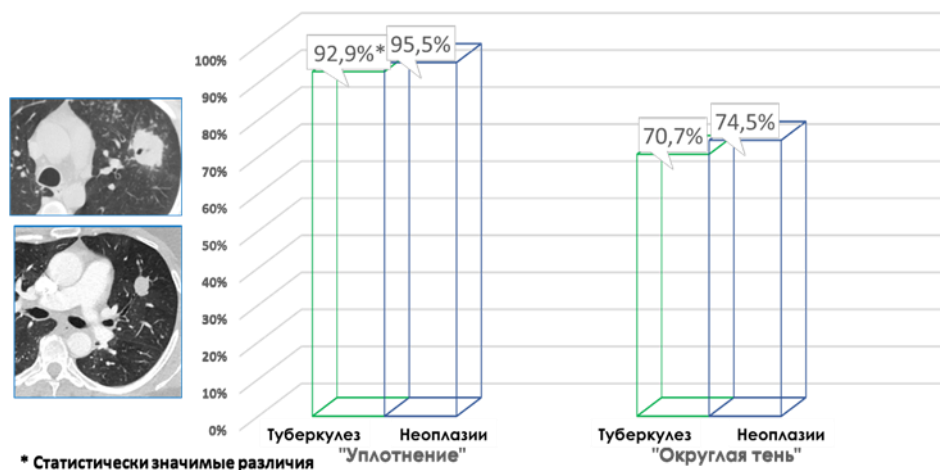


Рисунок 12 Диагностическая эффективность бронхобиопсий с рЭБУС в группах сравнения при разных рентген-синдромах.

- размер ПОЛ более 20мм по сравнению с размером ≤ 20мм

В подгруппе ТБ эффективность биопсий при размере «более 20мм» превышала таковую при размере «20мм и менее» - 88,4% (46/52) против 71,0% (22/31) ($p=0,046$; Хи-квадрат). В подгруппе Нео различий не получено - 81,3% (52/64) против 80,0% (4/5) наблюдений соответственно ($p>0,05$) (рисунок 13).

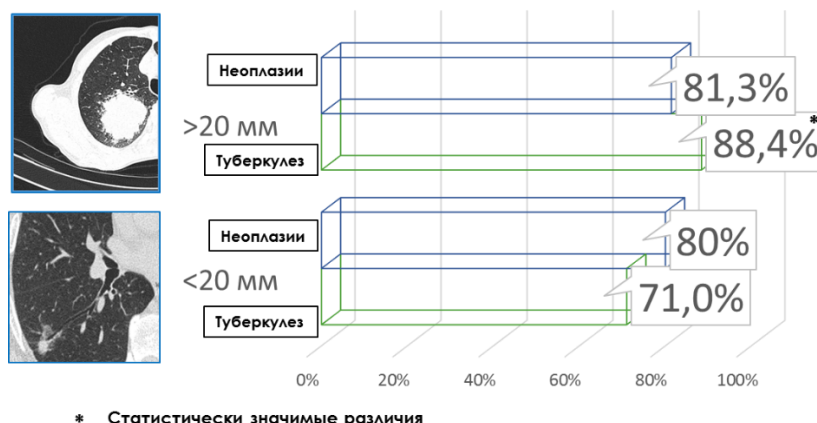


Рисунок 13 - Диагностическая эффективность бронхобиопсий при рЭБУС-навигации в подгруппах при разных размерах ПОЛ.

- выполнение комплекса биопсий и методы лабораторной верификации.

Проведено сравнение частоты выявления возбудителей и клеточных реакций, характерных для определенного диагноза, для группы ТБ это МБТ+ и гранулематоз, для группы Нео – комплексы злокачественных клеток. В подгруппе ТБ наиболее эффективными биопсиями были: браш-биопсия в 57,6% (38/66) наблюдений и БАЛ – в 79,0% (64/81) наблюдений, что в сумме обеспечило детекцию возбудителя в 80,7% (67/83). В подгруппе Нео цитологическое исследование тканевых бронхобиопсий (браш, ТББЛ), показало более высокую эффективность по сравнению с подгруппой ТБ – 72,6% (50/62) против 57,6% (38/66) наблюдений ($p<0,05$, ТТФ=0,00722 сила связи средняя). В подгруппе Нео

гистологическое исследование ТББЛ чаще выявляло малигнизацию легкого, чем в подгруппе ТБ выявлялся гранулематоз с казеозным некрозом – 74,1% (43/58) против 45,0% (9/20) наблюдений соответственно ($p < 0,05$; ТТФ=0,0269 | сила связи средняя) (рисунок 14).

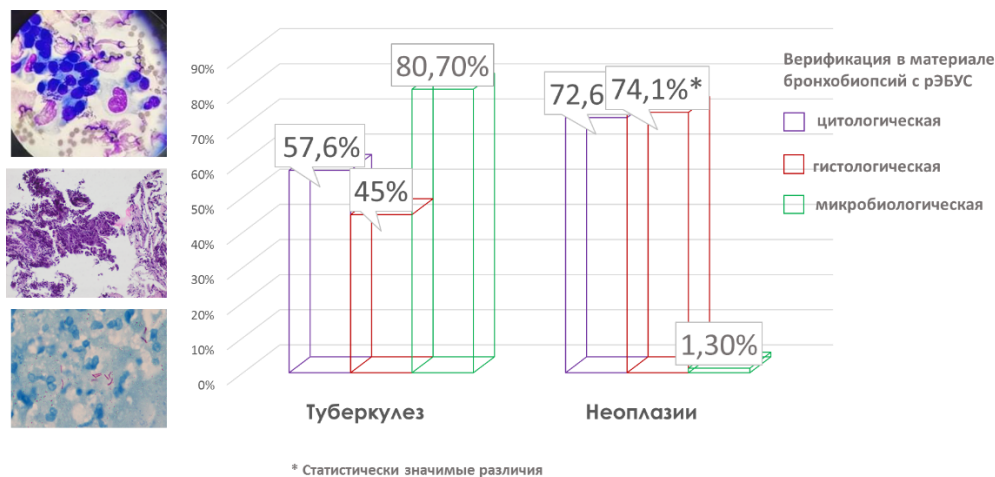


Рисунок 14 Диагностическая эффективность бронхобиопсий с рЭБУС при различных методах лабораторной верификации в подгруппах сравнения.

Оценка эндосонографических изображений (ЭГИ) проводилась для решения задач 7 и 8.

ЭГИ просматривались ретроспективно в записи – как в виде фиксированных сканов (функция «Freeze» и «Save» панели ультразвукового эндоскопического центра EU M1 Olympus), так и в виде видеофильмов двумя эндоскопистами экспертного уровня. Характеристиками для анализа были: форма (рисунок 15а), контур/граница (рисунок 15б), эхоструктура (рисунок 15в), включения – сосуды, воздушная бронхограмма (рисунок 15г), точки, линейные дуги, «анэхогенность» (рисунок 15д). Также разделялись понятия истинного изображения и дистелектаза (рисунок 15е).

Проанализировано 145 эндосонографических изображений ПОЛ. Были выделены две группы: микобактериальная инфекция (ТБ+НТМ, $n=82$ (ТБ - 73, НТМ – 9)) и неопластические процессы (Нео, $n=63$). Установлено, что статистически значимыми являлись различия по форме, контуру/границе, и наличию включений («линейные дуги», зоны «гипо-анэхогенности»).

Неправильная форма ПОЛ отмечена в группе Нео в 60,3% (38/63), что чаще чем в группе ТБ+НТМ - 28,0% (23/82) ($p < 0,001$; Хи-квадрат). Дольчатая форма в группе Нео отмечена в 17,4% (11/63) случаев, что значимо чаще, чем в группе ТБ+НТМ - 4,9% (4/82) ($p < 0,05$; ТТФ). Округлая/овальная форма в группе ТБ+НТМ визуализировалась в 34,1% (28/82) наблюдений, что чаще, чем в группе Нео - 9,2% (6/63) ($p < 0,05$; ТТФ).

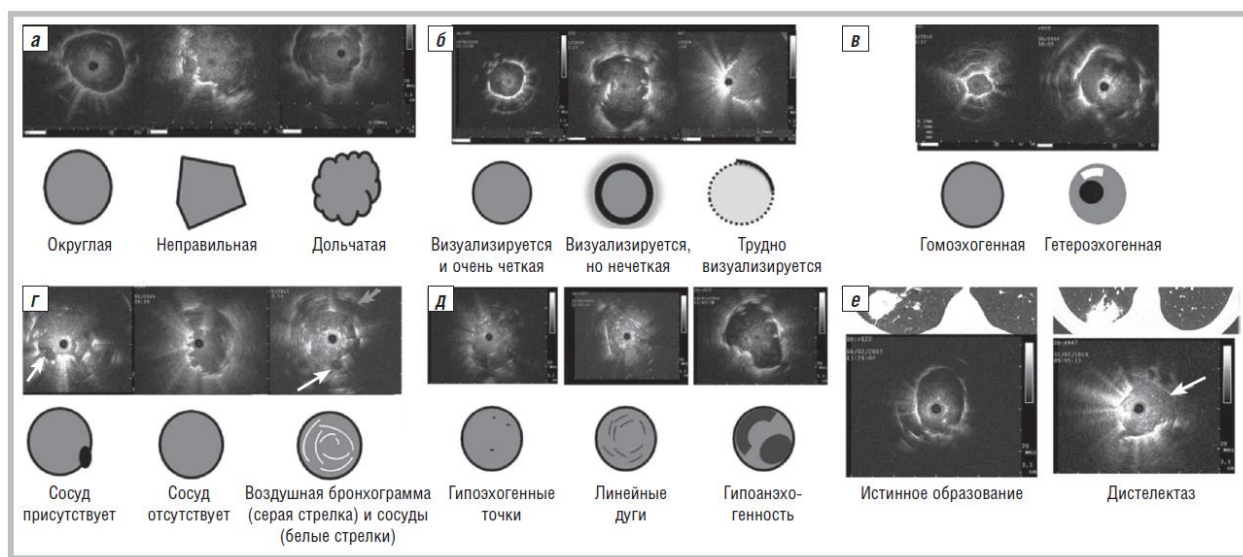


Рисунок 15. Характеристики оценки ЭГИ ПОЛ: *а* – форма; *б* – граница/край; *в* – эхоструктура; *г* – наличие сосуда и воздушной бронхограммы; *д* – наличие включений; *е* – истинное образование/дистелектаза

Визуализируемый, но размытый контур в группе Нео выявлен в 57,2% (36/63) случаев, что чаще, чем в группе ТБ+НТМ - в 17,1% (14/82) ($p < 0,001$ по критерию Хи-квадрат). Нечеткий/плохо визуализируемый контур в группе Нео определялся в 25,4% (16/63), что чаще, чем в группе ТБ+НТМ – 4,9% (4/82) ($p < 0,05$; ТТФ). Четкий контур визуализирован в группе ТБ+НТМ в 78,0% (64/82) наблюдений, что, чаще, чем в группе Нео - 17,4% (11/63) ($p < 0,001$, Хи-квадрат).

Выявление «линейных дуг» в группе Нео отмечено в 49,2% (31/63) случаев, что чаще, чем в группе ТБ+НТМ - 9,8% (8/82) ($p < 0,001$, Хи-квадрат). Включения в виде зон «гипо-анэхогенности» определялись в группе ТБ+НТМ в 32,9% (27/82) наблюдений, что чаще, чем в группе Нео - 9,5% (6/63) наблюдений ($p < 0,05$; ТТФ). В группе Нео частота сочетания трех и более признаков (неправильная форма образования, дольчатая форма, визуализируемый, но размытый контур, нечеткий/плохо визуализируемый контур, гетероэхогенная структура, с включением «линейных дуг» и воздушной бронхограммы) достигала 70%, что частично согласуется с данными Zheng X. и соавт. (2020). Приоритетными являются виды бронхобиопсий, обеспечивающие получение тканевого образца (браш и ТББЛ).

В группе ТБ+ НТМ совокупность трех и более признаков (округлая/овальная форма, четкий, замкнутый контур, гомозогенная структура, гетероэхогенная структура с зонами «гипо-анэхогенности» вместе с сосудами, воздушной бронхограммой) выявлялась достаточно часто, при этом подобных сочетаний не было в группе Нео. Приоритетными являются бронхобиопсии, позволяющие

охватить наибольшую площадь пораженной ткани, то есть БАЛ или бронхиальный смыв.

Для практического применения нами предложена классификация, включающая 3 типа ЭГИ для предварительной оценки этиологии процесса и выбора приоритетных биопсий в случаях невозможности выполнения комплекса. Их описание представлено на рисунке 16.

При оценке клинико-рентгено-лабораторных данных пациентов, ЭГИ образований которых отнесены к типам I, II и III, отмечено, что значимыми были различия по возрасту, индексу курения (ИК), размеру и контуру ПОЛ, методу биопсий и верификации диагноза (рисунок 17). Для ЭГИ типа I в отличие от типов III и II были характерны: медиана возраста - 33 [Q₁-Q₃ 22-50] года, медиана ИК – 15,7 пачка/лет, ровный контур ПОЛ на КТ ОГК – в 96,4% случаев ($p < 0,001$), среднемаксимальный размер ПОЛ > 20 мм в 57,1% ($p < 0,001$), микробиологическая верификация – в 75,0% ($p < 0,001$). При визуализации ЭГИ типа I в 92,3% случаев выявлены возбудители микобактериальной инфекции: ТБ - в 85,7% (48/56) наблюдений, что чаще, чем при типах II и III соответственно ($p < 0,001$); НТМ - в 7,2% (4/19) (рисунок 17). Таким пациентам можно выполнять бронхоскопию в условиях местной анестезии, комплекс биопсий должен включать получение как респираторного (БАЛ или БС), так и тканевого образца (браш/ТББЛ) с комплексным микробиологическим исследованием (микроскопия, ПЦР-РВ, и ДНК-стрипы Hain, посев (ВАСТЕС MGIT960)).

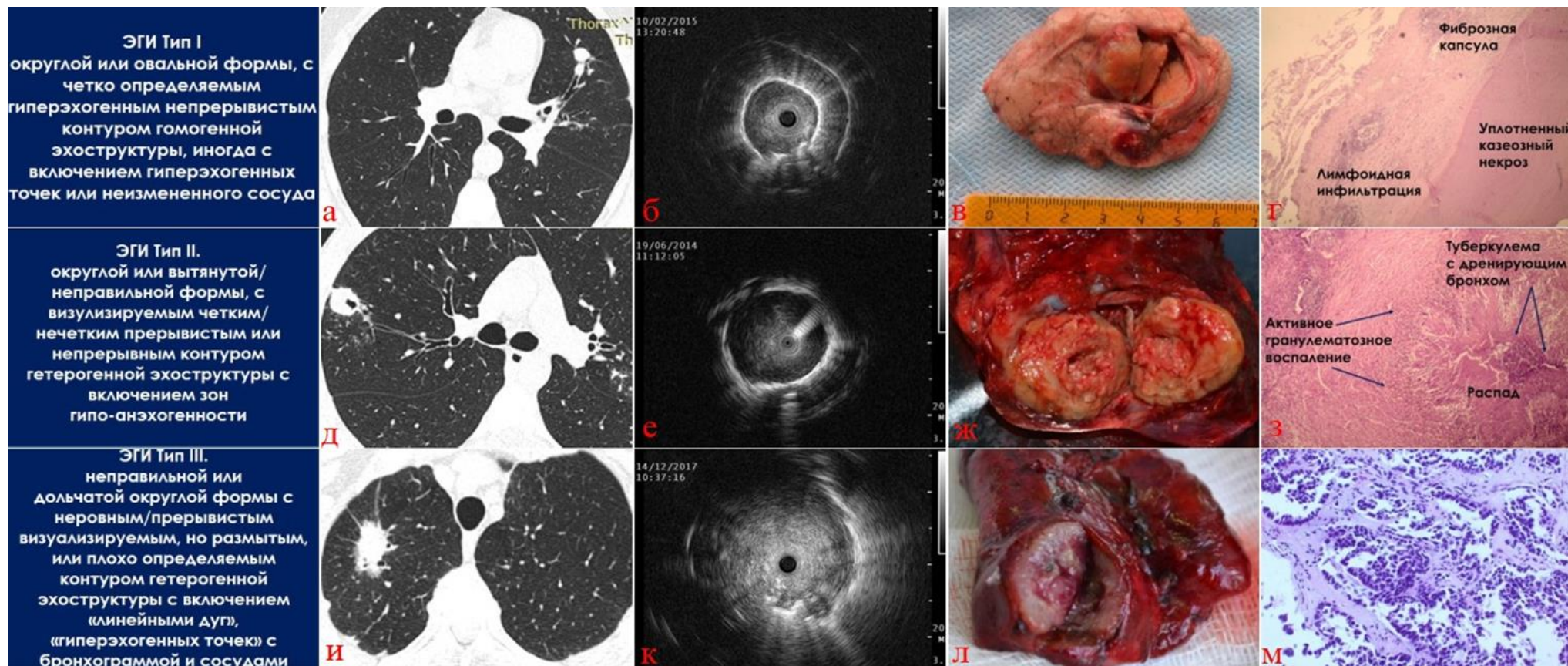
Для ЭГИ типа II значимые различия выявлены для: медианы возраста 39 [Q₁-Q₃ 25-54] лет, медианы ИК – 7,2 пачка/лет, локализации в верхней доле – в 36,8% наблюдений, что реже, чем при типах III и I ($p < 0,05$), размера ПОЛ > 20 мм (78,9%), гладкого контура в 84,2% наблюдений. Учитывая возраст, близкий к 40 годам, кавитацию внутри ПОЛ, при обнаружении типа II в равной степени должна присутствовать онкологическая и инфекционная настороженность. Микробиологическая верификация генеза ПОЛ типа II отмечена в 57,9% случаев, что чаще, чем при типе III ($p < 0,05$), цитоморфологическая верификация - в 57,9%, что реже, чем при типе III ($p < 0,05$). При типе II диагноз ТБ установлен в 63,2% (12/19), что реже, чем при типе I ($p < 0,05$), неопластический генез ПОЛ - в 26,3% (5/19) наблюдений, что реже, чем при типе III ($p < 0,001$) (рисунок 17). Приоритетно выполнение комплекса биопсий с получением как респираторного (57,9%), так и тканевого (эффективность ТББЛ в 68,4%) образцов – БАЛ+браш+ТББЛ. Диагноз микобактериоза легких выявлен при каждом типе ЭГИ – в 7,2%, 10,5% и 4,6% случаев соответственно ($p > 0,05$), что усложняет дифференциальную диагностику.

При типе III ЭГИ медиана возраста была 60 [Q₁-Q₃ 47,5-67,5] лет, медиана ИК – 23,4 пачка/лет, лучистый контур - 53,8% (35/65) и размер ПОЛ > 20 мм - 93,8% (61/64), что значимо чаще, чем при типе I ($p < 0,001$) и типе II ($p < 0,05$),

верхнедолевая локализация – 67,7% наблюдений, цитоморфологическая верификация успешна в 83,1% случаев, в 78,5% - в материале ТББЛ, что чаще, чем при типе I ($p < 0,001$). При типе III неопластический генез ПОЛ диагностирован в 74,5% (49/65) наблюдений, что значительно чаще, чем при типе I в ($p < 0,001$) и типе II ($p < 0,05$) (рисунок 17). Приоритетно выполнение комплекса бронхобиопсий с БАЛ+браш+ТББЛ с последующей цитоморфологической верификацией. Учитывая возраст пациентов при типе III, бронхобиопсии целесообразно проводить в условиях внутривенного наркоза, оценку ЭГИ следует сфокусировать на включения сосудов внутри или на границе с образованием, принимая во внимание гетерогенность эхоструктуры ПОЛ данного типа, что позволит после сканирования провести предупреждающий эндоскопический или системный гемостаз. Предлагаемая нами классификация ЭГИ, в большей степени, имеет прикладное значение для определения объема биопсийных модальностей и методов лабораторной диагностики при выполнении рЭБУС в режиме реального времени и требует большего числа наблюдений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование позволило усовершенствовать эндоскопическую диагностику с помощью навигационных методик получения биопсийного материала из очага поражения в дифференциальной диагностике туберкулеза легких, проявляющегося периферическим образованием легких. Достоверно установлено, что эффективность диагностики периферических образований легких туберкулезного генеза при использовании бронхобиопсии с навигацией рЭБУС повышается до 81,9%, новообразований легких до 81,2%. При дифференциальной диагностике выявлены характерные возрастные, клинко-рентген-лабораторные особенности пациентов с периферическими образованиями легких, обращающихся в противотуберкулезное учреждение. Проанализированы подходы к выбору бронхоскопических биопсий и методов верификации у пациентов с ПОЛ в зависимости от этиологического фактора, оценена безопасность бронхоскопической диагностики. В настоящей работе впервые проведен анализ эффективности эндосонографических методов при дифференциальной диагностике туберкулеза, предложена совокупная оценка эхохарактеристик и КТ – паттернов при туберкулезе, микобактериозе легких, неопластических процессах, что позволило создать классификацию из трех типов эндосонографических изображений для рациональных подходов к проведению бронхобиопсий. Полученные результаты диссертационной работы позволяют рекомендовать их к внедрению в практику специализированных противотуберкулезных учреждений и стационаров общей лечебной сети, как инструменты, совершенствующие диагностику и повышающие эффективность бронхобиопсий в дифференциальной диагностике туберкулеза



а, д, и – сканы КТ ОГК, легочное окно; б, е, к – ЭГИ при рЭБУС; в, ж, л – ПОЛ в материале хирургической резекции легкого – туберкулема, туберкулема с жидким казеозным некрозом, узел злокачественной опухоли; г, з, м – препараты гистологического исследования при туберкулеме, туберкулеме с распадом, аденокарциноме легкого; окраска гематоксилин-эозином; увеличение на 200

Рисунок 16 Проявление рентгенологических, эндосонографических и морфологических характеристик ПОЛ, эндосонографические изображения которых относятся к типу I, II и III:

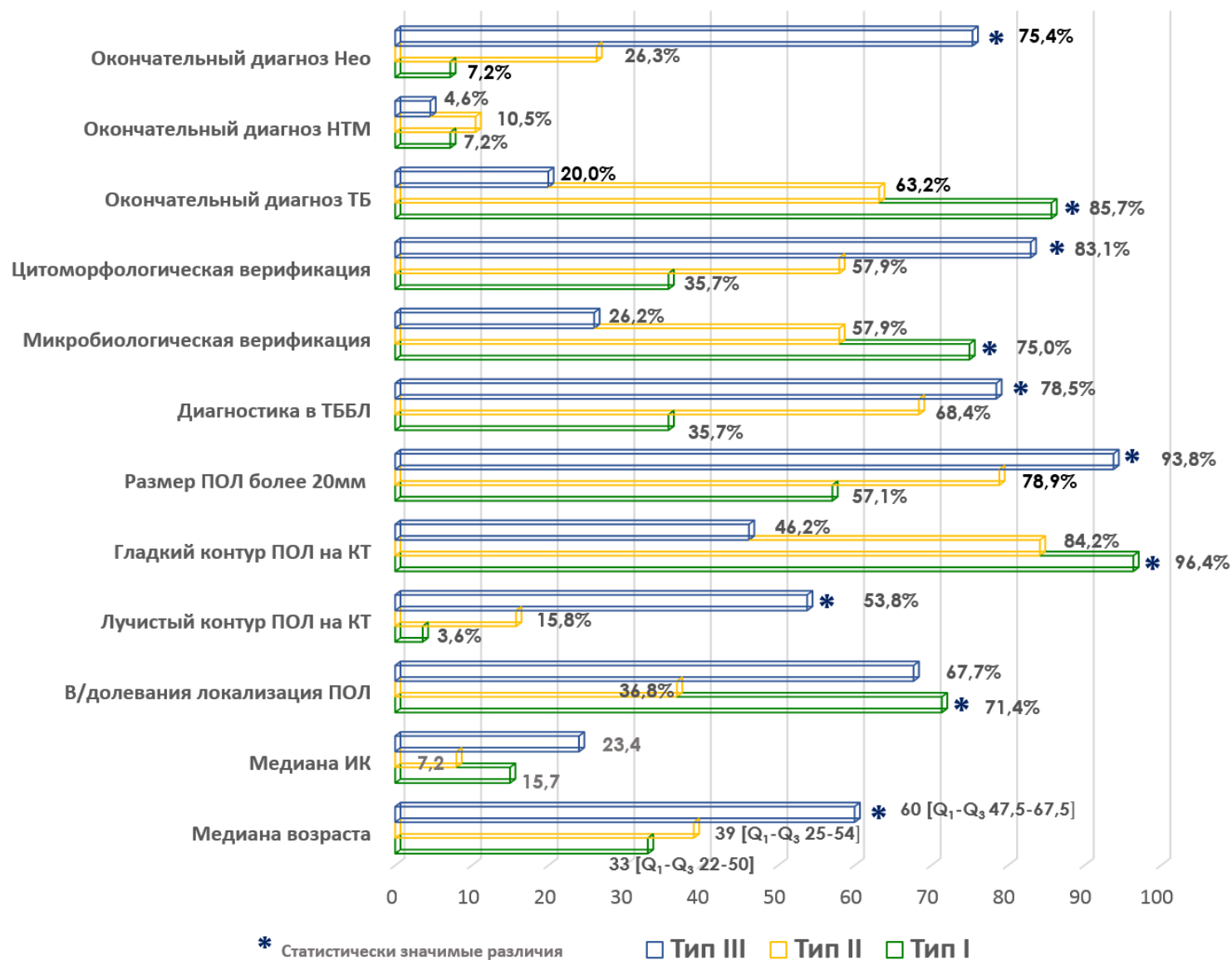


Рисунок 17. Оценка клиничко-рентгено-лабораторных данных пациентов при типах ЭГИ I, II и III для рационального выбора биопсий с навигацией рЭБУС

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 *спикулообразный 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 значимо 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 ТБЛ – 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 УЗзонда «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 гипоанэхогенности (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 ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Зайцева, А.С. Особенности диагностики системных васкулитов в практике врача пульмонолога / А.С. Зайцева, Е.И. Шмелев, И.Э. Степанян, **И.Ю. Шабалина** [и др.] // Consilium medicum. – 2017.- Т.19, №3. - С. 50-54*

2. Карпина, Н.Л. Диагностика и лечение туберкулеза органов дыхания у больного после трансплантации почки /Н.Л. Карпина, О.М. Гордеева, Т.С. Набокова, **И.Ю. Шабалина**, Багдасарян А.Р. // Туберкулез и болезни легких. – 2017. - Т.95, № 10. - С. 82-87*

3. Карпина, Н.Л. Диагностика туберкулеза органов дыхания у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии / Н.Л. Карпина, О.М. Гордеева, Е.Е. Ларионова, И.Ю. Андриевская, **И.Ю. Шабалина**, О.В. Ловачева // Туберкулез и болезни легких. – 2019. - Т.97, № 1. - С. 57-58.*

4. Зайцева, А.С. Редкий вариант АНЦА-ассоциированного эозинофильного гранулематоза с полиангиитом, осложненного диффузной альвеолярной геморрагией / А.С. Зайцева, И.Э. Степанян, **И.Ю. Шабалина** [и др.] // Пульмонология. – 2019. - Т.29, № 2. - С. 229-234.*

5. **Шабалина, И.Ю.** Возможности эндобронхиальной эндосонографии с радиальными минизондами (rEBUS) в диагностике периферических образований легких в условиях фтизиатрического центра / И.Ю. Шабалина [и др.] // Уральский Медицинский журнал. – 2019. - № 11. - С. 206-215. - doi:10.25694/URMJ.2019.11.*

6. Карпина, Н.Л. Клинические и микробиологические аспекты диагностики нетуберкулезных микобактериозов при полостных образованиях легких / Н.Л. Карпина, Р.Б. Асанов, Е.Р. Шишкина, Е.Е. Ларионова, **И.Ю. Шабалина**, А.Э. Эргешов // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2020. – № 4. – С. 73-80. – doi:10.7868/S2587667820040081*

7. Карпина, Н.Л. Дифференциальная диагностика впервые выявленных в легких изменений по типу «матового стекла» в период пандемии Covid-19 – случай из клинической практики / Н.Л. Карпина, И.В. Сивокозов, **И.Ю. Шабалина**, [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2020. – № 101(6). – С. 358-368. – doi:10.20862/0042-4676-2020- 101-6-358-368.*

8. Гордеева, О. М. Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению

сочетанной микобактериальной и грибковой инфекции легких у больного хронической болезнью почек в терминальной стадии с ANCA-ассоциированным системным васкулитом. Случай из практики / О. М. Гордеева, Н. Л. Карпина, **И. Ю. Шабалина** [и др.] // Нефрология и диализ. - 2020. - Т.22, №4. - С. 546-554. - doi:10.28996/2618-9801-2020-4-546-554*

9. **Шабалина, И.Ю.** Возможности диагностической и лечебной бронхоскопии в дифференциальной диагностике туберкулеза органов дыхания (лекция) / И.Ю. Шабалина // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. - 2020. - № S1. - С. 165-176. - doi:10.7868/S2587667820050738*

10. **Шабалина, И.Ю.** Радиальная эндосонография паренхимы легкого в бронхоскопической диагностике периферических образований легких туберкулезного генеза. / И.Ю. Шабалина, [и др.] // Врач. – 2021. - №7(32). - С. 64–70. - doi:10.29296/25877305-2021-07-10*

11. **Шабалина, И.Ю.** Радиальная эндобронхиальная ультрасонография в комбинации с эндоскопической трансbronхиальной криобиопсией в дифференциальной диагностике инфильтрата в легком / И.Ю. Шабалина, [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. - №7. - С. 84-89. doi:10.17116/hirurgia202107184*

12. **Шабалина, И. Ю.** Бронхоскопические биопсии с навигацией радиальной эндобронхиальной ультрасонографией в диагностике туберкулеза и микобактериоза у пациентов с периферическими образованиями легких / И. Ю. Шабалина, [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2021. - Т.99, № 5. - С. 25-34. - doi:10.21292/2075-1230-2021-99-5-25-34*

13. **Шабалина, И.Ю.** Оценка предикторов эффективности бронхоскопических биопсий с навигацией эндобронхиальными ультразвуковыми мини-зондами при периферических образованиях легких разной этиологии / И.Ю. Шабалина, [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2022. - Т.100, №2: С. 24-32. - doi:10.21292/2075-1230-2022-100-2-24-32*

14. Карпина, Н.Л. Дифференциальная диагностика полостных образований легких во фтизиатрической практике / Н.Л. Карпина, Р.Б. Асанов, **И.Ю. Шабалина**, и др. // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. - 2022. – № 4. – С. 43-51. – doi:10.57014/2587-6678-2022-4-43-51*

15. Карпина, Н.Л. Аспекты этапной диагностики микобактериоза легких в реальной клинической практике / Н.Л. Карпина, А.Д. Егорова, Я.О. Чесалина, **И.Ю. Шабалина**, А.Э. Эргешов // Туберкулёз и болезни легких. – 2023. - Т. 101, № 2. – С. 30–37. - doi:10.58838/2075-1230-2023-101-2-30-37*

16. **Шабалина, И.Ю.** Оценка радиального эндосонографического изображения периферических образований легких для выбора бронхиобиопсий в дифференциальной диагностике туберкулеза, микобактериоза и злокачественных

процессов / И.Ю. Шабалина [и др.] // Врач. – 2023. – Т.34, №5. - С. 5–12. - doi:10.29296/25877305-2023-05-01*

17. **Шабалина, И.Ю.** Значение компьютерно-томографического исследования при выполнении навигационных бронхобиопсий в дифференциальной диагностике периферических образований легких / И.Ю. Шабалина [и др.] // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2023. - Том 7, № 2(23). - С. 52–66. - doi:10.57014/2587-6678-2023-7-2-52-66*

18. Гордеева, О.М. Эффективность иммунологических методов в комплексной диагностике туберкулеза у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии / О.М. Гордеева, М.В. Телепнев, А.В. Пантелеев, **И.Ю. Шабалина** [и др.] // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. - 2018. - № 4. - С. 51-57.

19. Багдасарян, Т.Р. Диагностика и лечение туберкулеза множественных локализаций с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у больного с сопутствующей патологией / Т.Р. Багдасарян, А.С. Полякова, А.М. Тихонов, В.В. Романов, **И.Ю. Шабалина** [и др.] // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. 2019. - № 1. - С. 91-99.

20. Шабалина, И.Ю. Эндоскопические ультразвуковые методы в повышении точности биопсии легкого при диагностике туберкулеза// И.Ю. Шабалина [и др.] // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии во фтизиатрии», посвященной памяти академика РАМН им. М.И. Перельмана. – 2016. - С. 49

21. Сивокосов, И.В. Эффективность тонкоигольной пункции внутригрудных лимфоузлов под контролем эндосонографии в диагностике саркоидоза по данным цитологического исследования. / И.В. Сивокосов, О.В. Ловачева, **И. Ю. Шабалина** [и др.] // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии во фтизиатрии», посвященной памяти академика РАМН им. М.И. Перельмана. – 2016. - С. 43.

22. **Шабалина, И.Ю.** Значение эндосонографии паренхимы легкого с помощью мини-зондов в дифференциальной диагностике туберкулеза органов дыхания / И.Ю. Шабалина, [и др.] В книге: Кардиоторакальная радиология. Сборник материалов V Юбилейного международного конгресса и школы для врачей. - 2018. - С. 107-110.

23. **Shumskaya (Shabalina), I.** First experience of single TB centre in diagnosis of peripheral pulmonary lesions using radial-EBUS. / I. Shumskaya (Shabalina) [et al.] // European Respiratory Journal. – 2018. – 52. - PA4764. - doi:10.1183/13993003.congress-2018.PA4764I.

24. **Shabalina, I.** The assessment of comparative efficacy of radial EBUS vs conventional bronchoscopy specimens in the diagnosis of pulmonary TB. / **I. Shabalina** [et al.] // European Respiratory Journal. - 2019. - A3142. - doi:10.1183/13993003.congress-

2019.РА3142

25. **Шабалина, И.Ю.** Оценка сравнительной эффективности эндобронхиальной ультрасонографии (rEBUS) и классической бронхоскопии в диагностике туберкулеза легких / И.Ю. Шабалина [и др.] // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. - 2019. - № S2. - С. 91-92. - doi: 10.7868/S2587667819060402

26. Chesalina, Y. Concordance between virtual bronchoscopy and radial endobronchial ultrasound results in peripheral pulmonary lesions / Y. Chesalina, D. Dedushkin, **I. Shabalina**, [et al.] // Chest. – 2020. - doi:10.1016/j.chest.2020.05.258

27. Chesalina, Y.O. The use of rEBUS - radial endobronchial ultrasonography in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions (PPLs) of single TB Centre experience. / Y.O. Chesalina, **I.Yu. Shabalina**, [et al.] // Chest. – 2020.- doi:10.1016/j.chest.2020.05.280

28. Turovtceva, Y. Bronchoscopic findings in patients with pulmonary TB – single center experience / Y. Turovtceva, I. Sivokozov, **I. Shabalina** [et al.] // Chest. – 2020. - doi:10.1016/j.chest.2020.05.114

29. Sivokozov, I. Endosonography in diagnosis of mediastinal lymphoma - is it too weak to be used? / I. Sivokozov, **I. Shabalina** [et al.] // European Respiratory Journal. - 2020.- Vol. 56, Suppl. 64. – P. 2866. - doi:10.1183/13993003.congress-2020.2866

30. Gordeeva, O. The role of bronchoscopy in the differential diagnosis of pulmonary lesions in end-stage renal disease patients / O. Gordeeva, N. Karpina N., I. Sivokozov , Y. Turovtceva, **I. Shabalina** // European Respiratory Journal. – 2020. - Vol. 56, Suppl. 64. – P. 2843. - doi:10.1183/13993003.congress-2020.2843

31. Chesalina, Y. Comparative efficacy of radial endobronchial ultrasound versus virtual bronchoscopy in patients with peripheral pulmonary lesions / Y. Chesalina, D. Dedushkin, **I. Shabalina** [et al.] // European Respiratory Journal. – 2020. - Vol. 56, Suppl. 64. – P. 2868. - doi:10.1183/13993003.congress-2020.2868

32. Karpina, N. Differential diagnosis of destructive pulmonary tuberculosis in real clinical practice // N. Karpina, R. Asanov, **I. Shabalina** [et al.] // European Respiratory Journal. – 2020. - Vol. 56, Suppl. 64. – P. 2799. - doi:10.1183/13993003.congress-2020.2799

33. Karpina, N. Comparative evaluation of biological specimens obtained from patients diagnosed with Nontuberculosis Mycobacteriosis // N. Karpina, R. Asanov, **I. Shabalina** [et al.] // European Respiratory Journal. – 2020. - Vol. 56, Suppl. 64. – P. 3003 - doi:10.1183/13993003.congress-2020.2314.

34. **Shabalina, I.** The assessment of Detection Acid Fast Bacilli in specimens of radial EBUS and conventional bronchoscopy and concordance in the diagnosis of pulmonary TB. // I. Shabalina [et al.] // European Respiratory Journal. – 2020. - Vol. 56, Suppl. 64. – P. 535. - doi:10.1183/13993003.congress-2020.535

35. Чесалина, Я. О. Конкордантность виртуальной бронхоскопической навигации и радиальной эндобронхиальной ультрасонографии в дифференциальной

диагностике периферических образований легких / Я. О. Чесалина, И. В. Сивокозов, Д. В. Дедушкин, **И. Ю. Шабалина** [и др.] // Кардиоторакальная радиология. - Сборник тезисов VII международного конгресса и школы для врачей. Санкт-Петербург. - 2020. - С. 64-66.

36. **Shabalina, I.** The comparative assessment of microbiological examination of radial EBUS specimens vs conventional bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary TB // **I. Shabalina** [et al.] // European Respiratory Journal. – 2021. - Vol. 58. - PA1043. - doi: 10.1183/13993003.congress-2021.PA1043

*журналы из перечня ВАК

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТР	- аллерген туберкулезный рекомбинантный	ПОЛ	-периферические образования легких
БАЛ	- бронхоальвеолярный лаваж	ПТП	-противотуберкулезные препараты
жБАЛ	- жидкость бронхо-альвеолярного лаважа	ПЦР	-полимеразно-цепная реакция
БС	- бронхиальный смыв	ПЦПО	-прогностическая ценность положительного ответа
ББ	- бронхобиопсии	ПЦОО	-прогностическая ценность отрицательного ответа
ВАТС	- видеоассистированная торакоскопия	ПЦР – РВ	-полимеразно-цепная реакция в реальном времени
ВПЗТ	- внебольничные пневмонии затяжного течения	рЭБУС	-радиальная эндобронхиальная ультрасонография
ДИ	- доверительный интервал	СОЭ	-скорость оседания эритроцитов
КТ ОГК	- компьютерная томография органов грудной клетки	ТББЛ	-трансbronхиальная биопсия легкого
МБТ	микобактерии туберкулеза	ТТФ	-точный тест Фишера
МГМ	- молекулярно-генетические методы	УЗ	-ультразвуковой
МЛУ	-множественная лекарственная устойчивость	ШЛУ	-широкая лекарственная устойчивость
НТМ	-нетуберкулезный микобактериоз	ЭГИ	-эндосонографическое изображение
Нео	-неопластические процессы	ANCA	-антинейтрофильные цитоплазматические антитела