

На правах рукописи



**САМОРОДОВ**  
**Николай Александрович**

**РОЛЬ ЧРЕЗБРОНХИАЛЬНОЙ БИОПСИИ ЛЕГКИХ В ВЕРИФИКАЦИИ  
ТУБЕРКУЛЕЗА У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ БЕЗ  
БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО И ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО  
ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА**

3.1.9. Хирургия  
3.1.26. Фтизиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор Соколович Евгений Георгиевич

**Научный консультант:**

кандидат медицинских наук, доцент Журавлев Вячеслав Юрьевич

**Официальные оппоненты:**

**Гиллер Дмитрий Борисович**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра фтизиопульмонологии и торакальной хирургии, заведующий

**Богородская Елена Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы, директор

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Защита состоится «21» июня 2022 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 21.1.065.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, по адресу: 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., дом 2-4, тел. (812) 775-75-55.

С диссертацией можно ознакомиться на официальном сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации [www.spbniif.ru](http://www.spbniif.ru) и в научной библиотеке (191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4, тел. (812) 775-75-55).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Виноградова Татьяна Ивановна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Туберкулез является важной социальной проблемой современного общества и признан ВОЗ как заболевание, требующее разработки и внедрения активных и безотлагательных действий по предупреждению распространения в мире (Васильева И.А., 2017; Касаева Т.Ч., 2021; WHO, 2019). Одной из причин, снижающей эффективность противотуберкулезной химиотерапии, является туберкулез легких без бактериологического подтверждения диагноза, при котором возможен только эмпирический подбор противотуберкулезной химиотерапии (Васильева И.А., 2018; WHO 2020).

В Российской Федерации за последние пять лет среди впервые зарегистрированных пациентов с туберкулезом легких диагноз подтверждался бактериологическим методом в 48,1-52,5% случаев (Показатели по туберкулезу в Российской Федерации 2008-2017 гг., 2018; Отраслевые и экономические показатели работы противотуберкулезной службы в 2016-2017 гг., 2018; Нечаева О.Б., 2019; Сюнякова Д.А., 2021).

Учитывая высокую распространенность лекарственно-устойчивого туберкулеза в настоящее время, индивидуальный режим химиотерапии у впервые выявленных больных должен быть подобран только после получения результатов теста на чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам (Яблонский П.К., 2018; Эргешов А.Э. с соавт., 2019).

Внедрение в практическую деятельность бактериологических лабораторий молекулярно-генетических методов, идентифицирующих ДНК микобактерий в биологическом материале с помощью полимеразной цепной реакции, позволяет сократить срок определения спектра лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам и в ранние сроки проводить коррекцию химиотерапии (Кричевская Н.А., 2014; Черноусова Л.Н., 2017; Zimmermann S., 2018).

Вклад морфологического метода в верификацию туберкулеза легких у впервые выявленных больных не превышает 2,0-5,5%, однако в связи с патоморфозом заболеваний легких все чаще возникают проблемы в дифференциальной диагностике туберкулеза без бактериовыделения с другими заболеваниями легких (Бородина Г.Л., 2013; Цинзерлинг В.А. с соавт., 2017; Jain D. et al, 2017).

Увеличение доли впервые выявленных больных с лекарственно-устойчивой формой туберкулеза легких, а также отсутствие практически у половины впервые заболевших бактериовыделения делает актуальной попытку внедрения в практику инвазивных методов диагностики, которые позволяют верифицировать диагноз и своевременно провести коррекцию противотуберкулезной химиотерапии в случае выявления лекарственной устойчивости МБТ (Яблонский П.К., 2013). Одним из наиболее безопасных и доступных способов получения диагностического материала является чрезбронхиальная биопсия легкого (Шабалина И.Ю., 2021; Tukey M.H., 2012; Du Rand I.A. et al., 2013).

Отсутствие в литературе систематизированных данных об информативности, безопасности и особенностях проведения чрезбронхиальной биопсии легких для верификации диагноза у впервые выявленных больных туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза, явилось основанием для выполнения настоящей работы.

**Степень разработанности темы исследования.** Чрезбронхиальная биопсия легких имеет широкое применение для первичной диагностики очаговых и

интерстициальных заболеваний легких, в первую очередь при подозрении на периферический рак, саркоидоз, а также инфекционные заболевания, включая туберкулез, грибковые инфекции и пневмоцистную пневмонию у больных с ВИЧ-инфекцией. При этом публикации, касающиеся информативности применения ЧББЛ для верификации диагноза у впервые выявленных больных туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза, в настоящее время отсутствуют.

**Цель исследования:** улучшение результатов диагностики туберкулеза у впервые выявленных больных без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза путем включения в диагностический алгоритм технологии чрезбронхиальной биопсии легких.

**Задачи исследования:**

1. Изучить диагностическую эффективность и безопасность выполнения чрезбронхиальной биопсии легких для верификации туберкулеза у впервые выявленных больных без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза.

2. Определить факторы, оказывающие влияние на информативность чрезбронхиальной биопсии легких, и уточнить технологию ее применения для верификации туберкулеза у впервые выявленных больных без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза.

3. Оценить вклад усовершенствованного алгоритма с применением чрезбронхиальной биопсии легких в улучшении результатов диагностики туберкулеза у впервые выявленных больных без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза.

**Научная новизна исследования.** Впервые с новой позиции рассмотрена возможность применения технологии чрезбронхиальной биопсии легких с целью верификации диагноза у больных с впервые выявленным туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза.

Впервые доказана целесообразность выполнения комплексной оценки биологического материала, полученного при чрезбронхиальной биопсии легких у больных с впервые выявленным туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза, включающей люминесцентную микроскопию, бактериологический посев в жидкую питательную среду, молекулярно-генетическое и гистологическое исследования.

Установлены основные факторы, влияющие на эффективность чрезбронхиальной биопсии легких у больных с впервые выявленным туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза с целью его верификации.

Научно обоснован, усовершенствован и внедрен в клиническую практику алгоритм применения технологии чрезбронхиальной биопсии легких с целью верификации диагноза у больных с впервые выявленным туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза, позволивший улучшить результаты диагностики и лечения.

**Теоретическая и практическая значимость.** Впервые показано, что комплексное исследование биологического материала, полученного при чрезбронхиальной биопсии легких, в сравнении с комплексным исследованием мокроты и/или промывных вод бронхов позволяет в 2,2 раза повысить долю верификации

диагноза среди больных с впервые выявленным туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза.

Предложенный метод комплексной оценки биологического материала, полученного при чрезбронхиальной биопсии легких, в случае подтверждения туберкулеза легких позволяет провести персонафицированную коррекцию противотуберкулезной химиотерапии с учетом результатов теста на лекарственную чувствительность, а в случаях верификации других заболеваний – назначить соответствующее этиотропное лечение и, таким образом, улучшить результаты лечения.

Внедрение в клиническую практику усовершенствованного алгоритма диагностики с применением чрезбронхиальной биопсии легких у впервые выявленных больных туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза позволило у 63,0% установить нозологическую принадлежность заболеваний, среди которых в 62,6% случаев подтвержден туберкулез легких, в 21,9% верифицирован рак легкого и в 15,5% - иные заболевания легких нетуберкулезной этиологии.

**Методология и методы диссертационного исследования.** Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное применение общенаучных (эмпирических, теоретических и общелогических) методов познания. Для определения актуальности, цели и задач исследования был выполнен анализ отечественной и зарубежной научной литературы. Объектом сплошного ретроспективно-проспективного исследования явились 576 больных с впервые в жизни установленным диагнозом туберкулеза легких при отрицательных результатах бактериологических или гистологических исследований (Код МКБ-10 A16.0), состоявших на учете в Государственном казенном учреждении здравоохранения «Противотуберкулезный диспансер» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики (ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» Минздрава КБР), что с учетом критериев включения/исключения соответствует 4-летней (2014 – 2017 гг.) регионарной когорте. Дизайн исследования соответствует поставленной цели и задачам. Предметом исследования было изучение динамики клинического диагноза на протяжении противотуберкулезной терапии и изменение тактики лечения у больных без использования метода ЧББЛ (ретроспективный этап), а также с применением ЧББЛ и последующим комплексным лабораторным исследованием полученного биологического материала (проспективный этап). Проведен анализ эффективности применения усовершенствованного диагностического алгоритма с использованием ЧББЛ. Для получения необходимой информации применялись клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования.

При проведении исследования соблюдались требования Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005, использовались современные методы обработки информации и статистического анализа. Исследование одобрено решением Независимого этического комитета при ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (протокол от 27.10.2016 г. №32).

#### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Технология чрезбронхиальной биопсии легких является безопасным и эффективным методом миниинвазивной торакальной хирургии, позволяющим получить достаточный объем биологического материала, необходимого для выполнения комплексного бактериологического и морфологического исследований у впервые

выявленных больных туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза с целью его верификации.

2. Информативность чрезбронхиальной биопсии легких у впервые выявленных больных туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза имеет прямую корреляцию с клинико-рентгенологической формой туберкулеза, размером и распространенностью патологических изменений в легких, а также с количеством полученных биоптатов. Частота выявления нетуберкулезных заболеваний легких имеет обратную корреляцию с продолжительностью противотуберкулезной химиотерапии больных до выполнения процедуры ЧББЛ.

3. Применение чрезбронхиальной биопсии легких у впервые выявленных больных туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза позволяет значительно увеличить долю больных с верифицированным диагнозом и по результатам теста на лекарственную чувствительность провести персонифицированную коррекцию противотуберкулезной химиотерапии.

**Степень достоверности и апробация результатов исследования.** Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, а также использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Результаты исследования внедрены в работу консультативно-поликлинического и дифференциально-диагностического отделений ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» Минздрава КБР и клиники ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России.

Материалы исследования используются в педагогической, научной и практической деятельности сотрудников кафедры госпитальной хирургии Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, кафедр инфекционных болезней и госпитальной хирургии медицинского факультета ФГБОУ «Кабардино-Балкарский государственный университет им.Х.М. Бербекова», учебного отдела ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России.

Основные положения работы доложены и обсуждены на VII Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров «Межсекторальная интеграция - современный вектор развития фтизиатрии» (15-17 ноября 2018 года, г. Санкт-Петербург); XXVI Российском национальном Конгрессе «Человек и Лекарство» (08-11 апреля 2019 года, г. Москва); IX Международном Конгрессе «Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии» (27-29 июня 2019 года, г. Санкт-Петербург); VIII Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров с международным участием «Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки, междисциплинарная интеграция, итоги и перспективы» (25-27 ноября 2019 года, г. Санкт-Петербург); V Северо-Кавказской конференции специалистов лучевой диагностики (27-28 ноября 2021 года, г. Пятигорск); Международной научно-исследовательской конференции по экотоксикологии, здоровью человека и экологической безопасности «EcoHealth-2021» (24 июня 2021 года, г. Барнаул); X Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров с международным участием «Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки, междисциплинарная интеграция, итоги и перспективы» (25-26 ноября 2021 года, г. Санкт-Петербург).

Апробация диссертации состоялась на заседании Ученого совета ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (протокол от 08 февраля 2022 года №1/22).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Министерства науки и образования Российской Федерации, 1 статья в научном издании, индексируемом в международной базе данных Scopus, а также свидетельство о регистрации базы данных, приравненное к публикациям в рецензируемых научных изданиях.

**Личный вклад автора.** Автором разработан дизайн исследования, сформулирована цель и определены его задачи, проанализированы и обобщены данные отечественной и зарубежной литературы, осуществлено обследование, ведение и анализ результатов исследований 265 больных, включенных в проспективный этап исследования, а также анализ медицинской документации 311 больных ретроспективного этапа. Автор самостоятельно выполнил все эндоскопические процедуры, провел сбор и подготовку диагностического материала, участвовал в проведении бактериологического и гистологического исследований с последующим осуществлением статистического анализа полученных данных и их интерпретации, по результатам которых сформулированы выводы и разработаны рекомендации по их практическому использованию, подготовлен текст диссертации и публикации по материалам исследования.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация представлена на 134 страницах машинописного текста. Диссертационная работа включает в себя: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 3 главы анализа результатов исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, список сокращений и условных обозначений, а также список литературы, состоящий из 249 источников, при этом 169 отечественных авторов и 80 – зарубежных. Диссертация иллюстрирована 22 таблицами и 16 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** обоснована актуальность темы диссертационной работы, определены цель и задачи исследования, изложены научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы, описаны методология и методы исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

**В первой главе** представлен анализ современной научной литературы, посвященный актуальным вопросам диагностики впервые выявленного туберкулеза легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза. Отдельные разделы обзора посвящены врачебной настороженности при лечении данных больных, современным методам этиологической диагностики туберкулеза и актуальным технологиям интервенционной пульмонологии, направленным на повышение уровня верификации заболеваний легких.

**Во второй главе** описаны материалы и методы исследования. Исследование основано на результатах обследования 576 больных с впервые в жизни установленным диагнозом туберкулеза легких при отрицательных результатах бактериологических и гистологических исследований (Код МКБ-10 A16.0), состоявших на учете в ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» Минздрава КБР. Исследование является когортным и состояло из двух этапов. Ретроспективный этап основан на анализе медицинской документации 311 больных, впервые выявленных в период с 01 января 2014 года по 31 декабря 2015 года. В проспективную группу вошли данные 265 больных, впервые

выявленных в период с 01 января 2016 года по 31 декабря 2017 года, которым с целью подтверждения диагноза было запланировано проведение ЧББЛ с последующим комплексным исследованием биологического материала, включавшим люминесцентную микроскопию, бактериологический посев в жидкую питательную среду, молекулярно-генетическое и гистологическое исследования.

Обследование пациентов на обоих этапах исследования проведено в соответствии с актуальными нормативно-правовыми документами и клиническими рекомендациями. Диагноз туберкулеза легких при отрицательных результатах бактериологических и гистологических исследований устанавливался решением ЦВКК ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» Минздрава КБР на основании комплексного анализа анамнестических и клинико-рентгенологических данных. Обязательными условиями включения больных в исследование являлись документированный двукратный отрицательный результат люминесцентной микроскопии мокроты на КУМ, отрицательные результаты культурального (посев в жидкую питательную среду на ВАСТЕС MGIT 320) и молекулярно-генетического (картриджная технология Xpert MTB/RIF) исследований мокроты на МБТ. Все включенные в исследование больные получали амбулаторное и/или стационарное противотуберкулезное лечение в условиях противотуберкулезного диспансера. Дополнительным условием для включения в проспективное исследование являлось письменное информированное согласие больного на выполнение ЧББЛ.

При планировании ЧББЛ с целью определения зоны биопсии и оптимального позиционирования биопсийных щипцов всем больным выполняли мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов грудной клетки. Все обследования выполнены на спиральном компьютерном томографе «Optima CT520» (GE Hangwei Medical Systems Co., Ltd., Китай). Больным проспективной группы перед выполнением ЧББЛ проводили комплексный анализ КТ-изображений с помощью интегрированного пакета программного обеспечения «Thoracic VCAR» (GE Healthcare, США). Используя возможности мультипланарных построений и 2D-реконструкций, определяли количество, форму, объем и анатомическую локализацию патологических очагов. С помощью интегрированного программного обеспечения производили постпроцессинговую обработку изображений, в режиме 3D-реконструкции сегментировали области патологических изменений, изучали архитектуру легочных сосудов и бронхиального дерева, сопоставляли их топографическое соотношение с выбранным для биопсии фокусом, проводили сегментацию и анализ дыхательных путей, измеряли толщину стенки бронхов, выполняли виртуальную реконструкцию зоны эндобронхиального вмешательства (виртуальная бронхоскопия) для выбора оптимального бронха для выполнения ЧББЛ.

С целью повышения безопасности ЧББЛ при планировании процедуры обследования дополняли необходимыми лабораторными и инструментальными исследованиями в зависимости от выявленной сопутствующей патологии в соответствии с рекомендациями Британского торакального общества по диагностической гибкой бронхоскопии у взрослых (2013).

При морфологическом исследовании биопсийного материала для анализа гистологических срезов применены как обычная окраска гематоксилином и эозином, так и дополнительные методы: окраска по Цилю-Нельсену (для выявления КУМ), окраски гистологических препаратов по ван Гизону на определение элементов соединительной ткани и фиброза, при подозрении на амилоидоз – окраска конго красным. При



подозрении на эпителиальные опухоли для дифференцировки железистого и плоского эпителия в гиперпластических очагах легких применяли метод Крейберга. При гистологическом исследовании материала проводился также анализ характера гранулематозной реакции, ее топографические особенности и состояние окружающих тканей. Исследования выполнены на световом микроскопе OLYMPUS CX23 (Olympus Corporation, Япония).

Для идентификации возбудителя в биопсийном материале были применены микробиологические методы исследования, такие как люминесцентная микроскопия, посев материала в жидкую питательную среду, ПЦР для обнаружения ДНК МБТ. Во всех случаях выполняли посев биопсийного материала в жидкую питательную среду для культивирования с последующей оценкой роста культуры на системе ВАСТЕС MGIT 320 (Becton Dickinson, США). Определение наличия ДНК микобактерий туберкулеза в биоптате легкого проводили с помощью автоматизированной молекулярной тест-системы Xpert MTB/RIF на оборудовании Gene Xpert (Cepheid AB, США). Определение резистентности МБТ к ПТП проводили двумя способами: на системе GeneXpert MTB/RIF, представляющей собой молекулярный тест на наличие ДНК микобактерий туберкулеза и устойчивости к рифампицину, а также методом абсолютных концентраций с использованием набора антибактериальных препаратов для определения лекарственной чувствительности производства «Becton Dickinson» (США). Проводили тестирование на наличие устойчивости/чувствительности МБТ к следующим противотуберкулезным препаратам: изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид, стрептомицин, канамицин, капреомицин, офлоксацин, циклосерин, этионамид, протионамид и ПАСК.

Диагноз туберкулеза легких считали подтвержденным при выявлении в образце ткани легкого ДНК МБТ и/или получении роста культуры МБТ в жидкой питательной среде на автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 320 и/или обнаружении в биоптатах легкого казеозного некроза и специфических туберкулезных гранулем при гистологическом исследовании.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США) и SPSS Statistics версия 16.0 (SPSS, США). Проверка характера распределения осуществлялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки достоверности различий количественных признаков использовался метод сравнения относительных частот и t-критерий Стьюдента. Различия в средних значениях считались достоверными при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ . Сравнение малых выборок осуществляли с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни-Уилкоксона. Для анализа взаимосвязи между количественно распределенными признаками использовался коэффициент ранговой корреляции Пирсона  $r_s$ :  $|r_s| \leq 0,25$  - слабая;  $0,25 < |r_s| < 0,75$  - умеренная;  $|r_s| \geq 0,75$  - сильная корреляция. Для сравнения совокупностей по качественным признакам применялся критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) для произвольных таблиц.

**Третья глава** диссертационного исследования содержит общую характеристику больных, особенности выполнения ЧББЛ у впервые выявленных больных туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза, оценку безопасности использования технологии, а также результаты применения ЧББЛ.

В когорту проспективного этапа исследования первично вошли 265 больных, полностью соответствующие критериям включения. От проведения ЧББЛ отказались 10

человек (3,8%), у 9 (3,4%) имелись противопоказания к проведению инвазивных исследований.

Абсолютными противопоказаниями к выполнению ЧББЛ считали: 1) состояние после пневмонэктомии; 2) обострение ХОБЛ и бронхиальной астмы; 3) неконтролируемое нарушение свертывающей системы крови; 4) легочно-сердечную недостаточность III степени; 5) инфаркт миокарда и инсульт, перенесенные менее, чем за четыре недели до исследования; 6) впервые выявленное нарушение сердечного ритма. Таким образом, ЧББЛ выполнена 246 (92,8%) больным. Отказавшиеся от проведения ЧББЛ больные и пациенты, у которых имелись противопоказания к ее проведению, продолжили лечение согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. В дальнейшем при микробиологическом контроле лечения ни у одного из этих больных диагноз туберкулеза легких верифицирован не был.

Характеристика больных, включенных в проспективное исследование. В исследованной когорте преобладали мужчины. Средний возраст составил  $44,8 \pm 1,0$  года. Большинство больных (81,5%) были трудоспособного возраста (таб.1).

Таблица 1 - Распределение больных основной группы по полу и возрасту

Пол	Возрастные группы, лет											
	18-44		45-59		60-74		75-90		Более 90		Итого	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Мужчины	64	24,2	59	22,3	20	7,5	10	3,8	2	0,7	155	58,5
Женщины	51	19,2	42	15,8	11	4,2	5	1,9	1	0,4	110	41,5
Всего	115	43,4	101	38,1	31	11,7	15	5,7	3	1,1	265	100,0

В клинко-рентгенологической структуре преобладали инфильтративная и диссеминированная формы туберкулеза легких (рис.1).



Рисунок 1 - Структура клинико-рентгенологических форм туберкулеза легких у больных, включенных в проспективную часть исследования

Сопутствующая патология была выявлена у 109 (41,1%) больных, в том числе умеренно и значительно выраженная патология дыхательной (ХОБЛ, 2-3 стадии - 40 (15,1%)) и сердечно-сосудистой (ХСН, 2-3 ФК - 27 (10,2%)) систем, которые потенциально могли оказать влияние на переносимость больными процедуры и повысить вероятность возникновения осложнений биопсии. Также у 19 (7,2%) больных была выявлена патология нервной системы с поведенческими расстройствами или вынужденным положением пациента при проведении биопсии (наркомания, шизофрения, олигофрения, параплегия). В двух случаях биопсия выполнена при нарушениях свертывающей системы крови. У одной больной потребность в биопсии легкого возникла на третьем триместре беременности.

В соответствии с рекомендациями Британского торакального общества по диагностической гибкой бронхоскопии (2013), при адаптации технологии к цели и объекту исследования, у впервые выявленных больных туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза на этапе планирования ЧББЛ уточняли место для биопсии комплекс последующих лабораторных исследований. При множественных изменениях в легких биопсию выполняли из наибольшего по размеру фокуса. При очаговом и диссеминированном процессе, проявляющимся рентгенологически множественными мелкоочаговыми изменениями, биопсию выполняли из наиболее пораженного по данным МСКТ субсегмента легкого.

Процедура ЧББЛ в 75,0% случаев проведена в режиме дневного стационара, в 25,0% - больным, находящимся на стационарном лечении. Наблюдение за амбулаторными больными проводили в течение двух часов после выполнения процедуры в условиях дневного стационара диспансера.

Осложнения после ЧББЛ возникли у 5 (2,0%) больных:

в трех случаях (1,2%) развился ятрогенный пневмоторакс, потребовавший в одном случае дренирования плевральной полости, в двух других случаях дополнительных вмешательств не потребовалось ввиду его незначительного объема;

у 1 (0,4%) больного развилось легочное кровотечение 2а степени, что потребовало проведения в условиях отделения интенсивной терапии гемостатической медикаментозной терапии, оказавшейся достаточной для окончательного гемостаза. При динамическом наблюдении рецидива легочного кровотечения не выявлено;

у 1 (0,4%) больного с сопутствующей эпилепсией при проведении ЧББЛ развился эпилептический припадок, купированный проведением противосудорожной терапии в течении двух минут после извлечения бронхоскопа.

Следует подчеркнуть, что во всех случаях возникновения осложнений процедуры ЧББЛ удалось выполнить биопсию и получить достаточное количество диагностического материала для всего комплекса бактериологических и морфологических исследований.

Осложнений после премедикации и анестезии трахеобронхиального дерева мы не наблюдали. Случаев прогрессирования специфического процесса в легких после выполнения процедуры ЧББЛ не наблюдалось, как и летальных исходов.

Таким образом, выполнение ЧББЛ с целью верификации диагноза у впервые выявленных больных туберкулезом без бактериовыделения, является безопасной процедурой с низкой частотой осложнений.

В результате комплексного исследования биопсийного материала при выполнении 246 процедур ЧББЛ, верифицировать этиологию изменений в легких удалось у 155 (63,0%) больных. При этом, гистологическая верификация патологии в легких получена в 93 (37,8%) случаях (таб.2), бактериологическая – в 104 (42,3%) случаях (таб.3). Диагноз остался не верифицирован у 91 (37,0%) больного. Туберкулез легких подтвержден у 97 (39,4%) больных, нетуберкулезные заболевания легких выявлены у 52 (21,1%). Сочетание туберкулеза с нетуберкулезными заболеваниями легких установлено у 6 (2,5%) пациентов, среди которых в двух случаях обнаружено сочетание инфильтративного туберкулеза и немелкоклеточного рака легкого, в одном случае выявлен силикотуберкулез, в одном случае - сочетание диссеминированного туберкулеза с альвеолярным протеинозом и немелкоклеточным раком легкого, и еще в одном - очагового туберкулеза с мелкоклеточным раком легкого.

Таблица 2 - Структура заболеваний, верифицированных при гистологическом исследовании биопсийного материала, полученного при процедуре ЧББЛ

Результат гистологического исследования	Количество, n (%)
Нет верификации диагноза	153 (62,2)
Злокачественная опухоль	33 (13,4)
Гранулематозное воспаление	24 (9,8)
Туберкулез	16 (6,5)
Саркоидоз	8 (3,3)
Альвеолярный протеиноз	3 (1,2)
Хронический абсцесс	2 (0,8)
Альвеолит (идиопатический/экзогенно-аллергический)	2 (0,8)
Аденома легкого	1 (0,4)
Васкулит (синдром Чардж-Стросса)	1 (0,4)
Гемосидероз	1 (0,4)
Силикотуберкулез	1 (0,4)
Мальт-лимфома	1 (0,4)
Всего	246 (100,0)

В структуре гистологически подтвержденных заболеваний (таблица 2) в 35,5% случаев верифицирован рак легкого. После дополнительных исследований в городском онкологическом диспансере более, чем в половине случаев (63,3%) установлены III и IV стадии заболевания, свидетельствующие о запущенности процесса. Это подчеркивает чрезвычайную важность проведения инвазивной диагностики у больных исследуемой группы в максимально ранние сроки после выявления. На рисунке 2 представлена МСКТ органов грудной клетки больного с периферическим раком в/доли левого легкого, получавшим в течение шести месяцев ПТХТ по поводу инфильтративного туберкулеза.

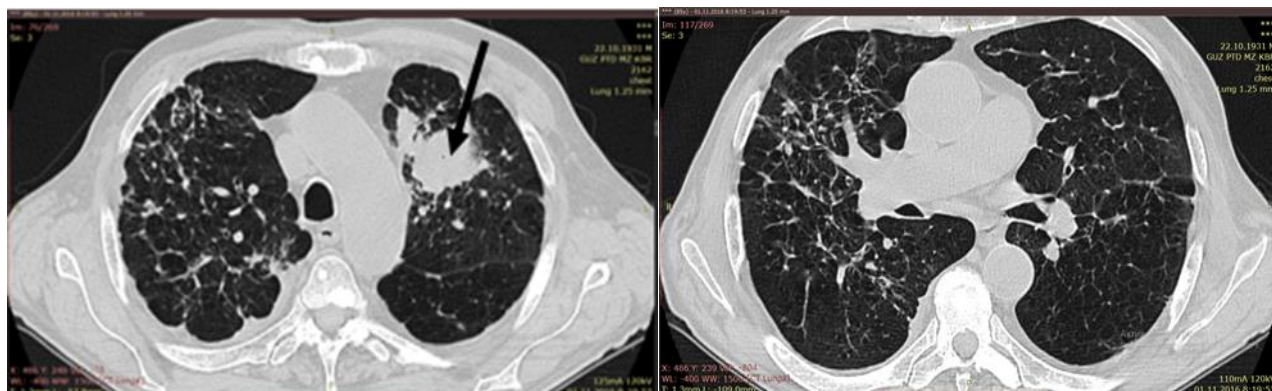


Рисунок 2 - Аксиальные срезы компьютерной томограммы органов грудной клетки больного Ч., 83 лет, с периферическим раком левого легкого

*Примечание - Стрелкой показан участок легкого, из которого выполнялась биопсия*

Комплексное бактериологическое исследование биопсийного материала, полученного при процедуре ЧББЛ позволило в 41,9% случаев подтвердить диагноз туберкулеза легких у больных без бактериовыделения (таблица 3). Чаще подтверждение получено при посеве в жидкую питательную среду, реже с помощью автоматизированной молекулярной тест-системы GeneXpert МТВ.

Таблица 3 - Результаты комплексного бактериологического исследования биопсийного материала, полученного при процедуре ЧББЛ

Метод исследования	Положительный результат, n (%)
Посев в жидкую питательную среду (ВАСТЕС)	81 (77,9)
ПЦР (GeneXpert)	67 (64,4)
Люминесцентная микроскопия	30 (28,8)

Одновременный рост культуры МБТ и детекция ДНК МБТ в биопсийном материале легкого получен у трети обследуемых больных.

Люминесцентная микроскопия позволила выявить КУМ в биопсийном материале менее, чем у 1/3 больных, при этом во всех этих случаях обнаружена ДНК МБТ и/или получен рост культуры микобактерий в жидкой питательной среде. Следовательно, если целесообразность применения люминесцентной микроскопии мокроты с учетом уровня оснащения бактериологической лаборатории еще можно обсуждать, то для анализа биопсийного материала применение этой технологии является неоправданным.

Из 103 больных, у которых подтвержден туберкулез легких по данным комплексного исследования биопсийного материала, бактериологическая верификация получена у 102 (99,0%). Во всех этих случаях проведен тест на лекарственную чувствительность микобактерий туберкулеза, в результате которого установлено, что каждый третий (34,3%) впервые выявленный больной без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза имел лекарственно-устойчивый туберкулез легких, при этом в 57,1% случаев выявлена множественная и широкая лекарственная устойчивость МБТ (таблица 4).

Таблица 4 - Результаты теста на лекарственную чувствительность МБТ

Спектр лекарственной устойчивости МБТ		Количество, n (%)
Лекарственная устойчивость отсутствует		67 (66,7)
Лекарственная устойчивость установлена		35 (34,3)
Спектр лекарственной устойчивости	монорезистентность МБТ	9 (25,7*)
	полirezистентность МБТ	6 (17,1*)
	МЛУ МБТ	17 (48,6*)
	ШЛУ МБТ	3 (8,6*)

Примечания: \* От количества больных с установленной лекарственной устойчивостью

Следует подчеркнуть, что все больные с лекарственной устойчивостью МБТ в течении 1-10 месяцев со дня установления диагноза получали противотуберкулезную химиотерапию по III режиму. Полученные в результате выполнения процедуры ЧББЛ данные позволили провести коррекцию медикаментозной терапии в соответствии с данными ТЛЧ, таким образом реализовав основной принцип антибактериальной химиотерапии.

В целом, в результате выполнения ЧББЛ впервые выявленным больным туберкулезом диагноз подтвержден у 39,4% больных, диагноз снят в связи с верификацией другой патологии легких - у 21,1% больных, еще в 2,4% случаев выявлено сочетание туберкулеза с другими заболеваниями легких (таблица 5). У 35 (14,2%) больных выявлена лекарственно-устойчивая форма МБТ, что явилось основанием для персонифицированной коррекции противотуберкулезной химиотерапии.

Таблица 5 - Структура заболеваний, верифицированных при исследовании биопсийного материала, полученного при процедуре ЧББЛ, в зависимости от метода исследования биоптатов

Верифицированная патология	Всего n (%)	Метод верификации диагноза		
		только бакт., n (%)	только гист., n (%)	бакт.+гист. n (%)
ТЛ	97 (62,6)	81 (52,3)	1 (0,6)	15 (9,7)
ТЛ + злокачественная опухоль	4 (2,6)	0	0	4 (2,6)
ТЛ + силикоз	1 (0,6)	0	0	1 (0,6)
ТЛ + альвеолярный протеиноз	1 (0,6)	0	0	1 (0,6)
Злокачественная опухоль	30 (19,4)	0	30 (19,4)	0
Саркоидоз	12 (7,7)	0	12 (7,7)	0
ХНЗЛ	2 (1,3)	0	2 (1,3)	0
Альвеолярный протеиноз	2 (1,3)	0	2 (1,3)	0
ИФА	1 (0,6)	0	1 (0,6)	0
ЭАА	1 (0,6)	0	1 (0,6)	0

Васкулит (синдром Чардж-Стросса)	1 (0,6)	0	1 (0,6)	0
Гемосидероз	1 (0,6)	0	1 (0,6)	0
Доброкачественная опухоль	1 (0,6)	0	1 (0,6)	0
Микобактериоз	1 (0,6)	1 (0,6)	0	0
Итого	155(100,0)	82 (52,9)	52 (33,5)	21 (13,5)

Примечания: ТЛ – туберкулез легких; ХНЗЛ – хроническое неспецифическое заболевание легких; ИФА – идиопатический фиброзирующий альвеолит; ЭАА – экзогенный аллергический альвеолит; бакт. – бактериологический; гист. – гистологический

**В четвертой главе** проведен статистический анализ влияния на информативность ЧББЛ ряда факторов, которые были определены нами на основании анализа литературы, таких как клинико-рентгенологическая форма туберкулеза, продолжительность проведения противотуберкулезной химиотерапии до проведения биопсии, коморбидный фон больного, размер патологического фокуса в легком, из которого выполнена биопсия, и количество полученных биоптатов.

Достоверно большая частота верификации диагноза наблюдалась в подгруппах с диссеминированным и фиброзно-кавернозным туберкулезом, что, вероятно, связано с большим суммарным объемом патологических изменений в легких. Тогда как в подгруппах пациентов с очаговым и цирротическим туберкулезом легких отмечалась самая низкая информативность ЧББЛ (рисунок 3).

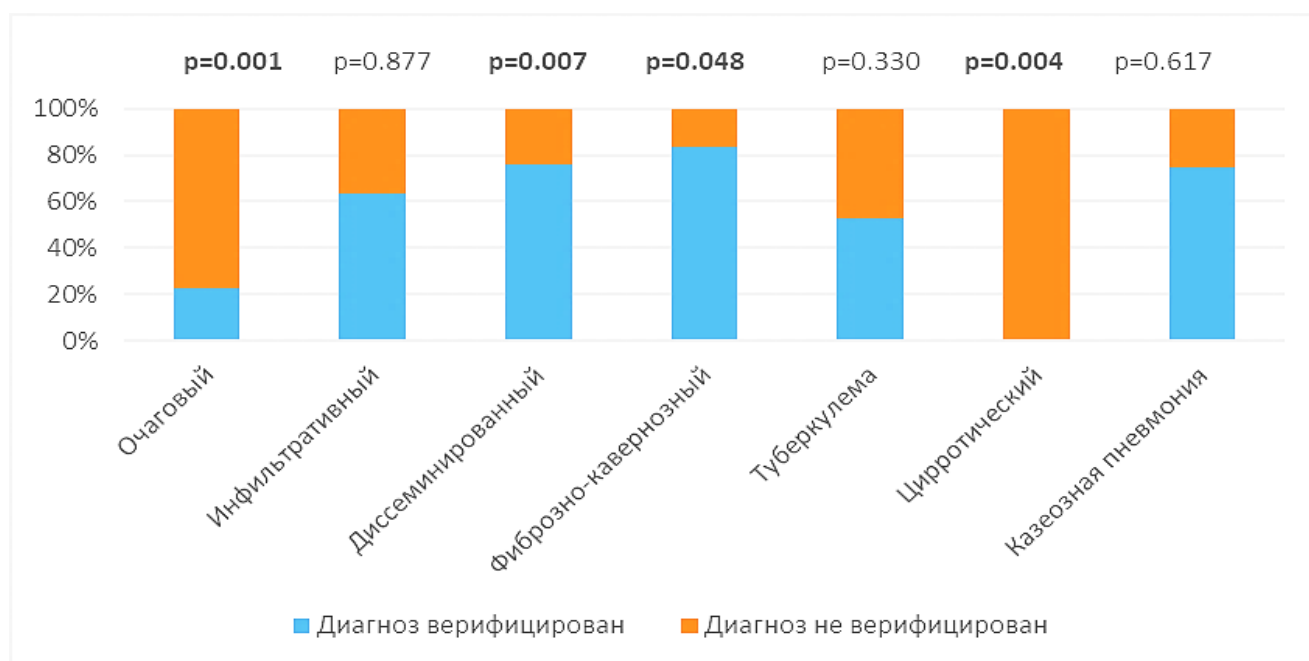


Рисунок 3 - Частота верификации диагноза туберкулеза легких в проспективной группе в зависимости от рентгенологического синдрома (статистическая проверка с помощью критерия Хи-квадрат)

Сроки лечения больных противотуберкулезными препаратами до выполнения ЧББЛ составили в среднем  $2,5 \pm 0,1$  мес. Результаты анализа влияния продолжительности противотуберкулезной химиотерапии до выполнения процедуры ЧББЛ на ее информативность представлены в таблицах 6 и 7.

Таблица 6 - Информативность ЧББЛ в зависимости от продолжительности противотуберкулезной химиотерапии больных до проведения биопсии

Продолжительность ПТХТ до выполнения ЧББЛ	Диагноз верифицирован			Диагноз не верифицирован n (%)
	Всего n (%)	в том числе		
		ТЛ n (%)	НТЗЛ n (%)	
До 1 месяца (n=73)	51 (69,9)	27 (52,9)*	25 (49,0)	22 (30,1)
Один-два месяца (n=134)	81 (60,4)	58 (71,6)**	25 (30,9)	53 (39,6)
Три-пять месяцев (n=28)	17 (60,7)	13 (76,5)***	6 (35,3)	11 (39,3)
Шесть и более месяцев (n=11)	6 (54,5)	5 (83,3)****	2 (33,3)	5 (45,5)
Итого (n=246)	155 (63,0)	103 (66,5)	58 (37,4)	91 (37,0)

Примечания: ПТХТ – противотуберкулезная химиотерапия; ТЛ – туберкулез легких; НТЗЛ – нетуберкулезные заболевания легких; \* - в том числе в сочетании с альвеолярным протеинозом (1); \*\* - в том числе силикотуберкулез (1) и в сочетании с раком легкого (1); \*\*\* - в том числе в сочетании с раком легкого (2); \*\*\*\* - в том числе в сочетании с раком легкого (1)

Большая часть больных (70,3%) получала ПТХТ более одного месяца, среди них у половины к моменту выполнения ЧББЛ уже была завершена интенсивная фаза лечения. Обращает на себя внимание тенденция к снижению информативности ЧББЛ при увеличении продолжительности противотуберкулезной химиотерапии с наименьшим (30,1%) числом неподтвержденных случаев при исследовании, проведенном в первый месяц после начала приема противотуберкулезных препаратов. Корреляционный анализ выявил наличие обратной связи длительности противотуберкулезной химиотерапии перед манипуляцией ЧББЛ с верификацией нетуберкулезных заболеваний легких ( $r=-0,150$ ,  $p=0,019$ ), однако при регрессионном анализе статистическая значимость изучаемого фактора подтверждения не нашла ( $p=0,093$ ).

Таблица 7 - Результаты корреляционного анализа оценки влияния продолжительности противотуберкулезной химиотерапии на диагностическую информативность ЧББЛ (n=246)

Продолжительность ПТХТ до ЧББЛ	Верификация есть/нет	Верификация НТЗЛ	Верификация ТЛ
r-Пирсона	-0,093	-0,150	0,037
p	0,147	<b>0,019*</b>	0,566

Примечания: ПТХТ – противотуберкулезная химиотерапия; ТЛ – туберкулез легких; НТЗЛ – нетуберкулезные заболевания легких; r-Пирсона - коэффициент корреляции Пирсона; p – двусторонняя корреляция; \* - корреляция значима на уровне  $<0,05$

При анализе возможного влияния сопутствующей патологии на результаты ЧББЛ в анализируемой группе получены следующие результаты (таб. 8).



Таблица 8 - Информативность ЧББЛ в зависимости от наличия и структуры у больных сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	Диагноз верифицирован			Диагноз не верифицирован, n (%)
	Всего, n (%)	в том числе		
		ТЛ, n (%)	НТЗЛ, n (%)	
Есть ХОБЛ 2-3ст (n=38)	25 (65,8)	12 (48,0)*	15 (60,0)	13 (34,2)
Нет ХОБЛ 2-3ст (n=208)	130 (62,5)	91 (70,0)**	43 (33,1)	78 (37,5)
Есть ХСН II-IIIФК (n=29)	17 (58,6)	9 (52,9)***	10 (58,8)	12 (41,4)
Нет ХСН II-IIIФК (n=217)	138 (63,6)	94 (68,1)****	48 (34,8)	79 (36,4)
Есть БА (n=8)	4 (50,0)	2 (50,0)	2 (50,0)	4 (50,0)
Нет БА (n=238)	151 (63,4)	101(66,9)	56 (37,1)	87 (36,6)
Есть СД (n=7)	6 (85,7)	4 (66,7)	2 (33,3)	1 (14,3)
Нет СД (n=239)	149 (62,3)	99 (66,4)	56 (37,6)	90 (37,7)

Примечания: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; БА – бронхиальная астма; СД – сахарный диабет; \* - в том числе в сочетании с раком легкого (1) и альвеолярным протеинозом (1); \*\* - в том числе силикотуберкулез (1) и в сочетании с раком легкого (4); \*\*\* - в том числе в сочетании с раком легкого (2); \*\*\*\* - в том числе силикотуберкулез (1) и в сочетании с раком легкого (2), альвеолярным протеинозом легкого (1)

Представленные варианты сопутствующей патологии обусловлены, с одной стороны, распространенностью заболеваний, имевшихся у каждого третьего пациента в исследованной когорте, с другой - наличием в патогенезе данных заболеваний необратимого патологического замещения легочной паренхимы соединительной тканью - пневмофиброзом, затрудняющим рентгеноскопическую навигацию при выполнении ЧББЛ, особенно для визуализации патологических изменений малых размеров. Проведенный корреляционный анализ влияния представленных вариантов сопутствующей патологии в исследованной когорте больных на информативность процедуры ЧББЛ не выявил статистически достоверного влияния ни на общую верификацию, ни на верификацию отдельно туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний легких (таб. 9).

Таблица 9 - Результаты корреляционного анализа оценки влияния сопутствующей патологии на диагностическую информативность ЧББЛ (n=246)

Сопутствующая патология	Параметры	Верификация есть/нет	Верификация НТЗЛ	Верификация ТЛ
ХОБЛ 2-3ст (n=38)	г-Пирсона	-0,036	0,056	-0,084
	p	0,571	0,379	0,190
ХСН II-IIIФК (n=29)	г-Пирсона	0,019	0,042	-0,017
	p	0,767	0,512	0,788
БА (n=8)	г-Пирсона	-0,002	0,010	-0,010
	p	0,976	0,879	0,873
СД (n=7)	г-Пирсона	-0,021	-0,035	0,009
	p	0,746	0,589	0,887

Примечания: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; БА – бронхиальная астма; СД – сахарный диабет; ТЛ –

туберкулез легких; НТЗЛ – нетуберкулезные заболевания легких; r-Пирсона - коэффициент корреляции Пирсона; p – двухсторонняя корреляция

При анализе влияния размера выбранного для биопсии патологического фокуса в легком на результаты ЧББЛ (таб. 10) отмечено, что наибольший линейный размер выбранного для ЧББЛ фокуса в легком, измеренный на аксиальном срезе МСКТ ОГК, варьировал от 1,0 до 14,5 см., в среднем составив  $3,9 \pm 0,2$  см.

Таблица 10 - Информативность ЧББЛ в зависимости от размера патологического фокуса в легком, выбранного для биопсии

Размер патологического фокуса в легком, см.	Диагноз верифицирован			Диагноз не верифицирован n (%)
	Всего n (%)	в том числе		
		ТЛn (%)	НТЗЛn (%)	
До 1,0 (n=45)	22 (48,9)	12 (54,5)*	11 (50,0)	23 (51,1)
От 1,1 до 3,0 (n=66)	44 (66,7)	32 (72,7)**	14 (31,8)	22 (33,3)
От 3,1 до 7,0 (n=110)	68 (61,8)	44 (64,7)***	27 (39,7)	42 (38,2)
Более 7,0 (n=25)	21 (84,0)	15 (71,4)	6 (28,6)	4 (16,0)
Итого (n=246)	155 (63,0)	103 (66,5)	58 (37,4)	91 (37,0)

Примечания: ТЛ – туберкулез легких; НТЗЛ – нетуберкулезные заболевания легких; \* - в том числе в сочетании с альвеолярным протеинозом (1); \*\* - в том числе силикотуберкулез (1) и в сочетании с раком легкого (1); \*\*\* - в том числе в сочетании с раком легкого (3)

По данным исследования выявлена тенденция прямого влияния размера выбранного для биопсии фокуса на частоту верификации диагноза. Полученная в 48,9% случаев верификация диагноза даже при очаговых изменениях указывает на целесообразность использования данного вида биопсии при любых размерах фокуса в легком. При анализе случаев верификации нетуберкулезных заболеваний легких, напротив, такой зависимости не прослеживается: «ошибки» в подтверждении впервые выявленного туберкулеза легких встречались в среднем в 37,4% случаев независимо от размера патологического фокуса в легком.

В результате корреляционного анализа (таблица 11) установлена прямая корреляция между информативностью ЧББЛ для верификации диагноза в целом и размером патологического фокуса в легком ( $p=0,005$ ), имеющая незначительный коэффициент корреляции ( $r=0,177$ ).

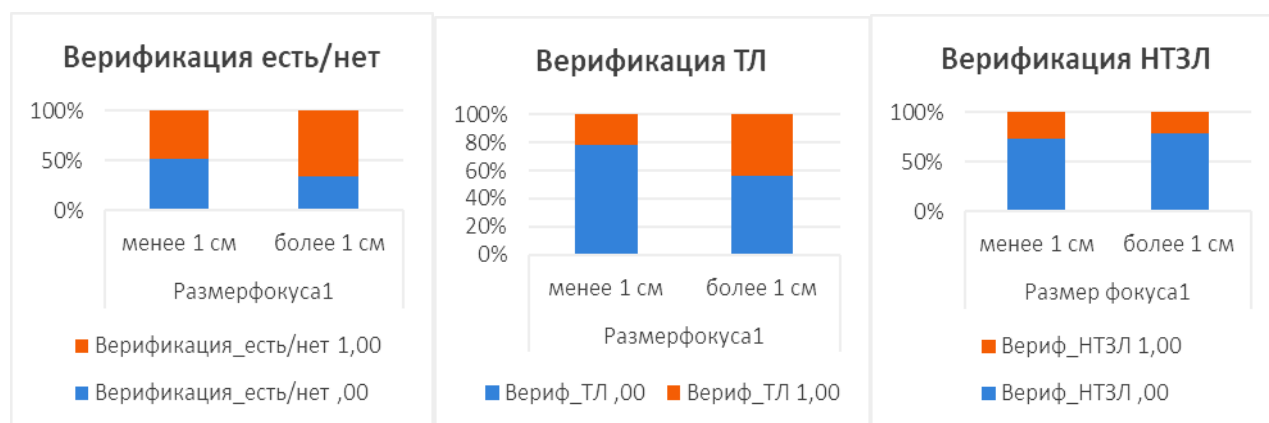
Таблица 11 - Результаты корреляционного анализа оценки влияния размера патологического фокуса в легком на диагностическую информативность ЧББЛ (n=246)

Размер патологического фокуса в легком	Верификация есть/нет	Верификация НТЗЛ	Верификация ТЛ
r-Пирсона	0,177**	0,020	0,157*
p	<b>0,005**</b>	0,755	<b>0,014*</b>

Примечания: ТЛ – туберкулез легких; НТЗЛ – нетуберкулезные заболевания легких; r-Пирсона – коэффициент корреляции Пирсона; p – двухсторонняя корреляция; \* - корреляция значима на уровне  $<0,05$ ; \*\* - корреляция значима на уровне  $<0,01$

Схожие показатели корреляционный анализ продемонстрировал и в части оценки влияния размера фокуса на верификацию диагноза в подгруппе больных, у которых в результате ЧББЛ подтвержден диагноз туберкулеза легких ( $p=0,014$ ;  $r=0,157$ ). Достоверное отсутствие корреляции между размером патологического фокуса в легком и верификацией нетуберкулезных заболеваний легких ( $p=0,755$ ;  $r=0,020$ ), на наш взгляд, обусловлено разнородностью нозологической структуры заболеваний в данной подгруппе больных. При регрессионном анализе в случае, если в качестве зависимой переменной выступала верификация диагноза в целом, влияние размера фокуса на результат верификации было достоверным ( $p=0,004$ ). Верификация туберкулеза легких также достоверно зависела от размера фокуса ( $p=0,011$ ). Для нетуберкулезных заболеваний достоверной зависимости не получено ( $p=0,78$ ).

Особенно важным считаем отметить, что даже при наличии очаговых изменений в легких размером до 1,0 см в максимальном измерении, после выполнения ЧББЛ удалось верифицировать диагноз почти у половины больных, при этом влияние малых размеров патологического образования в легком на частоту верификации диагноза было достоверно ниже, как в отношении верификации диагноза в целом ( $p=0,03$ ), так и в отношении верификации туберкулеза ( $p=0,006$ ). На верификацию нетуберкулезной патологии малый (до 1,0 см) размер патологического фокуса в легком влияния не оказывал (рисунок 4).



$p=0,03$ \* $p=0,006$ \*\* $p=0,49$

Рисунок 4 - Результаты анализа оценки влияния размера патологического фокуса в легком на информативность ЧББЛ

Примечания: ТЛ – туберкулез легких; НТЗЛ – нетуберкулезные заболевания легких;  $p$  – двусторонняя корреляция; \* - корреляция значима на уровне  $<0,05$ ; \*\* - корреляция значима на уровне  $<0,01$

При выполнении большей части процедур (65,0%) получено более четырех биоптатов при среднем количестве  $4,1 \pm 0,1$  биоптатов за одну процедуру. Количество биоптатов, полученных при ЧББЛ, зависело, в первую очередь, от развития осложнений, переносимости больным процедуры и его психоэмоционального настроения. Второстепенное значение имели локальная кровоточивость тканей в момент процедуры, локализация изменений в легких, размер и структура патологического фокуса в легком, а также степень деформации «дренирующего» бронха.

С целью определения оптимального количества биоптатов, получаемых во время одной процедуры ЧББЛ, изучили зависимость информативности процедуры от количества биоптатов (таблица 12, рисунок 5).

Таблица 12 - Информативность ЧББЛ в зависимости от количества полученных биоптатов во время проведения одной процедуры

Количество биоптатов полученных при ЧББЛ	Диагноз верифицирован			Диагноз не верифицирован n (%)
	Всего n (%)	в том числе		
		ТЛn (%)	НТЗЛn (%)	
Один (n=7)	2 (28,6)	2 (100,0)	0 (0)	5 (71,4)
Два (n=23)	13 (56,5)	12 (92,3)	1 (7,7)	10 (43,5)
Три (n=56)	34 (60,7)	29 (85,3)*	6 (17,6)	22 (39,3)
Четыре (n=67)	42 (62,7)	33 (78,6)**	11 (26,2)	25 (37,3)
Пять (n=61)	41 (67,2)	17 (41,5)***	26 (63,4)	20 (32,8)
Шесть (n=29)	20 (69,0)	10 (34,5)****	11 (37,9)	9 (31,0)
Семь и более (n=3)	3(100,0)	2(66,7)	1(33,3)	0
Итого (n=246)	155 (63,0)	103 (66,5)	56 (36,1)	91 (37,0)

Примечания: ТЛ – туберкулез легких; НТЗЛ – нетуберкулезные заболевания легких; \* - в том числе в сочетании с раком легкого (1); \*\* - в том числе в сочетании с раком легкого (1) и альвеолярным протеинозом (1); \*\*\* - в том числе в сочетании с раком легкого (1) и силикозом (1); \*\*\*\* - в том числе в сочетании с раком легкого (1)

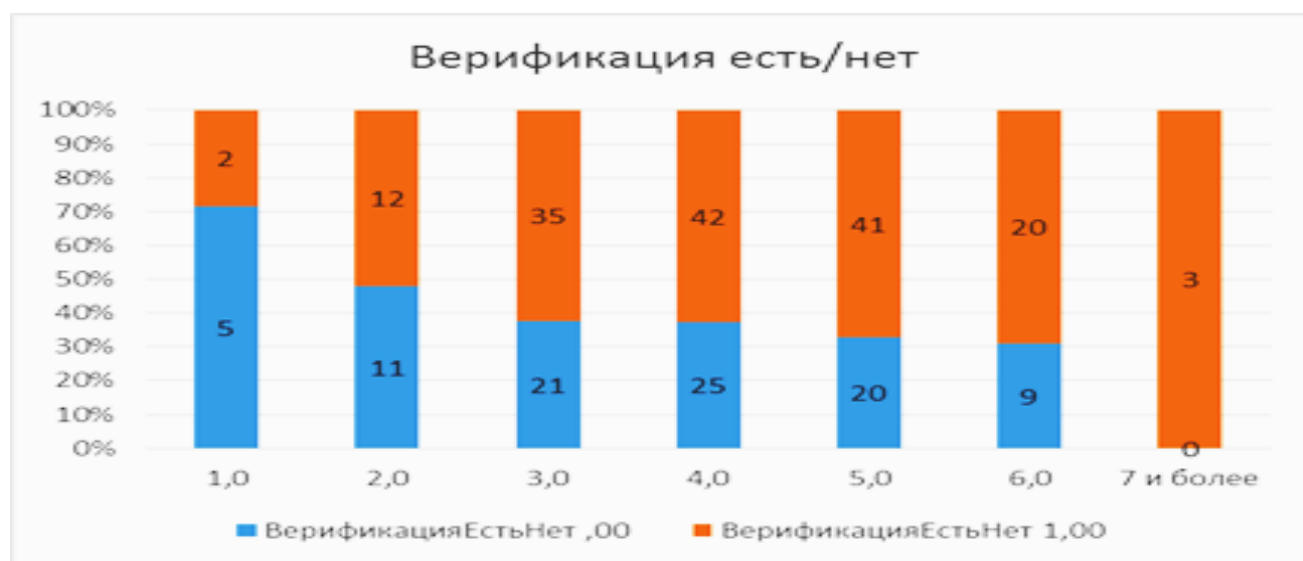


Рисунок 5 – Результаты оценки влияния количества биоптатов при ЧББЛ на частоту верификации диагноза

Отмечен тренд на увеличение доли верифицированных диагнозов при возрастании количества полученных при ЧББЛ биоптатов (рис. 5). Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Результаты корреляционного анализа оценки информативности ЧББЛ в зависимости от количества полученных биоптатов во время одной процедуры (n=246)

		Верификация ТЛ	Верификация НТЗЛ	Верификация Есть/Нет
Количество биоптатов	r-Пирсона	-0,117	0,301	0,143
	p	0,068	<b>0,001**</b>	<b>0,025*</b>

Примечания: ТЛ – туберкулез легких; НТЗЛ – нетуберкулезные заболевания легких; r-Пирсона - коэффициент корреляции Пирсона; p – двухсторонняя корреляция; \* - корреляция значима на уровне <0,05; \*\* - корреляция значима на уровне <0,01

Высокая достоверность с умеренным коэффициентом корреляции Пирсона получена в отношении нетуберкулезных заболеваний, для верификации которых приоритетным является морфологическое исследование, возможности которого напрямую связаны с объемом исследованного биологического материала. Для туберкулеза легких основным методом верификации является комплексное бактериологическое исследование, для которого объем полученного биологического материала не имеет столь существенного значения, как для приготовления парафиновых блоков.

**Пятая глава** посвящена клинико-эпидемиологическому значению внедрения технологии ЧББЛ с целью верификации диагноза у впервые выявленных больных туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза. На примере работы ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» Минздрава КБР при сравнении результатов диагностики и клинического наблюдения за 311 больными, включенными в ретроспективный этап исследования, и 265 больными проспективного этапа исследования установлено, что внедрение ЧББЛ в практику противотуберкулезной службы позволило существенно повысить частоту верификации диагноза (таблица 14).

Таблица 14 - Сравнение результатов диагностики ретроспективной и проспективной когорты исследования (p, X<sup>2</sup>)

Результат обследования		Ретроспективная когорта (n=311),% (n)	Проспективная когорта (n=265),% (n)	p	X <sup>2</sup>
Диагноз верифицирован	всего	3,8 (12)	58,5 (155)	<0,05	207,44
	ТЛ	3,2 (10)	36,6 (97)	<0,05	105,45
	НТЗЛ	0,6 (2)	19,6 (52)	<0,05	60,67
	НТЗЛ+ТЛ	0 (0)	2,3 (6)	<0,05	7,12
Проведен ТЛЧ	всего	3,2 (10)	38,5 (102)	<0,05	113,67
	ЛУ МБТ	0,3 (1)	13,2 (35)	<0,05	40,55
	ЛЧ МБТ	2,9 (9)	25,3 (67)	<0,05	62,62

Примечания: ТЛ – туберкулез легких; НТЗЛ – нетуберкулезные заболевания легких

Влияние применения ЧББЛ на структуру впервые выявленных больных в Кабардино-Балкарской Республике представлено на рисунке 6.

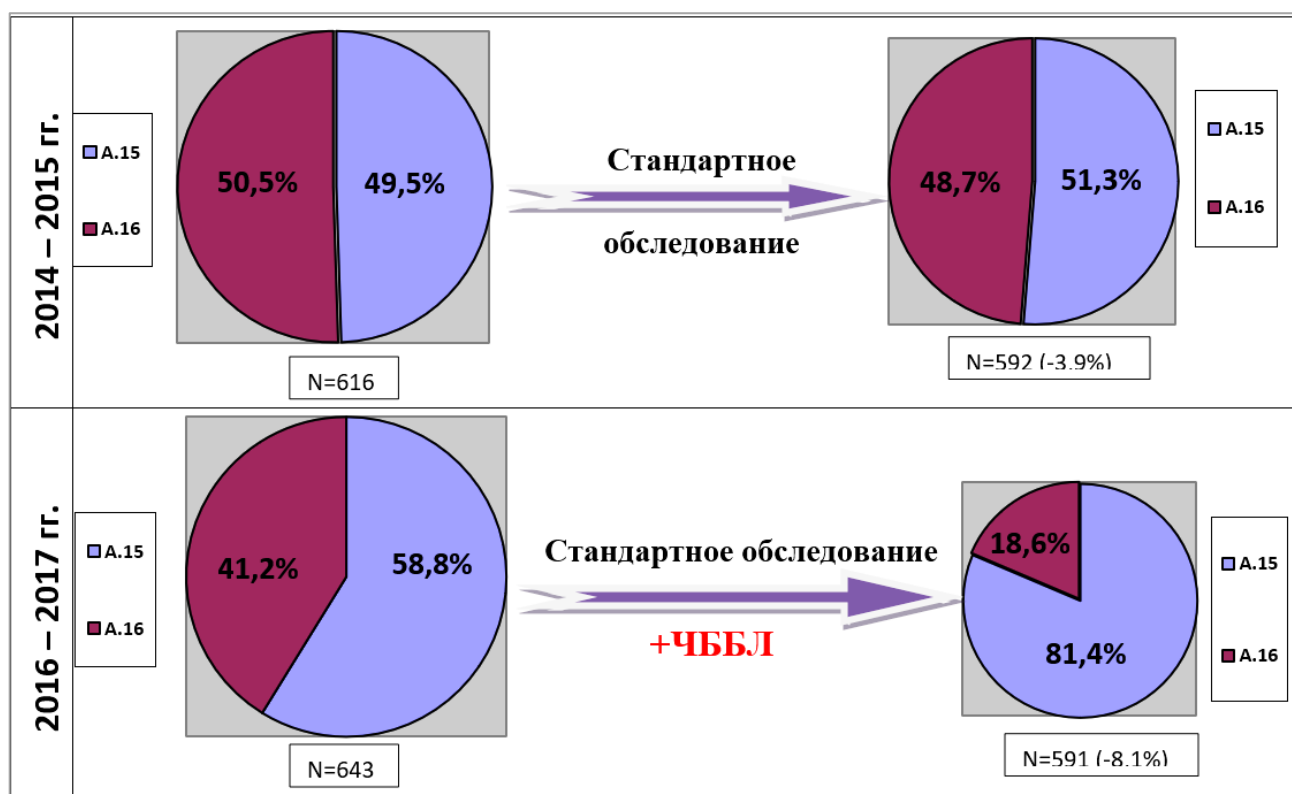


Рисунок 6 - Сравнение результатов обследования всех впервые выявленных больных туберкулезом легких в ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» Минздрава КБР за анализируемый период (2014-2017 гг.).

Внедрение в клиническую практику усовершенствованного алгоритма диагностики с применением ЧББЛ с целью верификация диагноза у впервые выявленных больных туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза позволило существенно изменить структуру данной категории больных, увеличив долю верифицированных диагнозов туберкулеза легких до 81,4%, практически приблизившись к рекомендованному ВОЗ индикатору 90%! Кроме того, благодаря ЧББЛ, в 19,6% случаев удалось установить нозологическую принадлежность нетуберкулезных заболеваний легких и в 2,3% выявить сочетание туберкулеза с другими заболеваниями легких.

**В заключении** обобщены результаты выполненного диссертационного исследования, подтверждены решения поставленных задач, что позволило реализовать цель исследования, обосновать выводы и разработать практические рекомендации.

## ВЫВОДЫ

1) Чрезбронхиальная биопсия легких у больных с впервые выявленным туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза является высокоинформативным и безопасным методом, позволяющим получить информативный биологический материал для верификации диагноза путем проведения бактериологического посева в жидкую питательную среду, люминесцентной микроскопии, молекулярно-генетического и гистологического исследований.

2) К факторам, влияющим на информативность чрезбронхиальной биопсии легких у впервые выявленных больных туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза, относятся ассоциированная с клиничко-

рентгенологической формой туберкулеза распространенность патологических изменений в легких и количество полученных биоптатов.

3) Внедрение в практическую деятельность противотуберкулезной службы усовершенствованного алгоритма диагностики с применением чрезбронхиальной биопсии легких позволяет существенно уменьшить долю впервые выявленных больных, регистрируемых как не имеющих бактериологического и гистологического подтверждения диагноза (Код МКБ-10 A16.0), обосновать персонифицированную коррекцию химиотерапии, а также исключить туберкулез в случае верификации другой легочной патологии, включая рак.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Проведение чрезбронхиальной биопсии легких при отсутствии общих противопоказаний рекомендуется всем больным с впервые выявленным туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза с целью возможной верификации диагноза.

2. Количество биоптатов, необходимое для выполнения комплексного исследования, включающего люминесцентную микроскопию, бактериологический посев в жидкую питательную среду, молекулярно-генетическое и гистологическое исследование с целью верификации туберкулеза легких, должно быть не менее трёх.

3. Для достижения наибольшей информативности чрезбронхиальной биопсии легких у впервые выявленных больных с неподтвержденным бактериологически и гистологически диагнозом туберкулеза целесообразно выполнять её в максимально ранние сроки от начала противотуберкулезной химиотерапии.

4. При наличии множественных фокусов в легких, биопсию следует выполнять из наибольшего, размер которого определяется перед процедурой по данным мультиспиральной компьютерной томографии. При диссеминированном туберкулезе, проявляющимся рентгенологически множественными мелкоочаговыми изменениями, биопсию следует выполнять из наиболее пораженного по данным МСКТ субсегмента легкого.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

На примере регионарной когорты больных из Кабардино-Балкарской Республики изучена эффективность применения ЧББЛ для верификации диагноза у больных с впервые выявленным туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза. В ходе исследования доказано, что полученный при ЧББЛ биологический материал из очага специфического воспаления помимо результатов гистологического исследования, позволяет в короткие сроки идентифицировать МБТ и провести тестирование на лекарственную чувствительность возбудителя к противотуберкулезным препаратам, что, в свою очередь, ускоряет назначение персонифицированной противотуберкулезной химиотерапии.

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с изучением информативности и безопасности чрезбронхиальной криобиопсии, усовершенствования систем навигации при выполнении исследования и широкого внедрения положительного опыта диссертационной работы в деятельность противотуберкулезных медицинских организаций Российской Федерации, а также организации многоцентровых исследований по изучению эффективности усовершенствованного

алгоритма и определению дальнейшей тактики ведения больных, у которых не получена верификация с помощью ЧББЛ.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Публикации в рецензируемых научных изданиях из Перечня высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации:**

1. Место чрезбронхиальной биопсии легких в верификации диагноза у больных туберкулезом с отрицательными результатами бактериологического и гистологического исследования (МКБ-10, A16.0) в эпоху лекарственно-устойчивого туберкулеза / Н.А. Самородов, Ж.Х. Сабанчиева, И.Х. Альмова, А.М. Шомахова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. - №2. –С.30-37.

2. Эффективность и безопасность трансбронхиальной криобиопсии в диагностике диссеминированных заболеваний легких у пациентов после безуспешной трансбронхиальной щипцовой биопсии легких / Г.С. Беляев, И.В. Васильев, И.С. Маменко, С.М. Гасанмагомедов, И.А. Табанакова, Н.Р. Асекова, Т.А. Новицкая, В.С. Максонова, Н.А. Самородов, Л.И. Арчакова, П.К. Яблонский // Медицинский альянс. - 2020. - Т. 8, №3. - С.66-72.

**Публикации в научных изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus:**

3. Medical alertness in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis without bacteriological and histological confirmation of the diagnosis / N. Samorodov, Z. Sabanchieva, L. Tlapshokova, M. Chochoeva, K. Sabanchieva, M. Tlakadugova, A. Shomakhova, S. Sizhazheva // International Journal of Pharmaceutical Research. - July-Sep. 2019. – Vol. 11, Issue 3. - P.1254-1260.

### **Свидетельство о государственной регистрации базы данных**

4. Свидетельство о гос. регистрации базы данных №2021622886. Чрезбронхиальная биопсия легких для верификации диагноза у впервые выявленных больных туберкулезом без бактериовыделения: Заявка №2021622828: заявл. 02.12.2021: опубл. 10.12.2021 / Самородов Н.А., Яблонский П.К., Соколович Е.Г., Галкин В.Б.; заявитель ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России. - 1 с.

**Публикации в иных научных изданиях и сборниках материалов конференций:**

5. Transbronchial Lung Biopsy (TBLB) To Verify The Diagnosis In Newly Diagnosed Patients With Bacteriologically And Histologically Unconfirmed Diagnosis Of Tuberculosis / N.A. Samorodov, Z.H. Sabanchieva, A. M. Inarokova, I.H. Almova, V.M. Vasilenko, O.K. Gyaurgieva, L.A. Temmoeva // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2018. – Vol.9, №5. – P.851-855.

6. Технология выполнения чрезбронхиальной биопсии легких у больных с не подтвержденным гистологически и бактериологически диагнозом туберкулеза / Н.А. Самородов, И.А. Мизиев, А.-Х. Сайдуллаев, Е.Г. Соколович // Сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума «Наука и инновации – современные концепции» (г. Москва, 5 апреля 2019 г.) / отв. ред. Д.Р. Хисматуллин. – Москва: Инфинити, 2019. – Т. 1. - С.63-67.



7. Место чрезбронхиальной биопсии легких в алгоритме обследования больных туберкулезом в эпоху лекарственно-устойчивого туберкулеза / Н.А. Самородов // Евразийский союз ученых. – 2019. - №4-4 (61). - С.54-57.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

БА – бронхиальная астма  
ИФА – идиопатический фиброзирующий альвеолит  
КУМ – кислотоустойчивые микроорганизмы  
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
МБТ – микобактерии туберкулёза  
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость  
НТЗЛ – нетуберкулезное заболевание легких  
ОГК – органы грудной клетки  
ПТП – противотуберкулезные препараты  
ПТХТ – противотуберкулезная химиотерапия  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
СД – сахарный диабет  
ТЛЧ – тест на лекарственную чувствительность  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЧББЛ – чрезбронхиальная биопсия легкого  
ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость  
ЭАА – экзогенный аллергический альвеолит