

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Соколов Евгений Георгиевич

Научный консультант:

кандидат медицинских наук

Журавлев Вячеслав Юрьевич

Санкт-Петербург - 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ БЕЗ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО И ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	14
1.1. Врачебная настороженность при лечении больных туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза .....	14
1.2. Современные методы этиологической диагностики туберкулеза .....	26
1.3 Чрезбронхиальная биопсия легких как метод инвазивной диагностики туберкулеза.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЧРЕЗБРОНХИАЛЬНОЙ БИОПСИИ ЛЕГКИХ В ВЕРИФИКАЦИИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ БЕЗ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО И ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА.....	56
3.1. Общая характеристика больных .....	56
3.2. Технология ЧББЛ у впервые выявленных больных туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза .....	59
3.2.1. Техника выполнения ЧББЛ.....	59
3.2.2. Особенности выполнения ЧББЛ у впервые выявленных больных туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза .....	61
3.2.3. Безопасность выполнения ЧББЛ .....	63
3.3. Результаты комплексного исследования биопсийного материала, полученного при ЧББЛ, выполненной с целью верификации диагноза у впервые выявленных больных туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза .....	64
3.3.1. Результаты гистологического исследования биопсийного материала, полученного при процедуре ЧББЛ.....	67
3.3.2. Результаты комплексного бактериологического исследования биопсийного материала, полученного при процедуре ЧББЛ.....	72
ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИНФОРМАТИВНОСТЬ ЧББЛ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ БЕЗ	

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО И ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА.....	79
ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНОЛОГИИ ЧББЛ В РАБОТЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ДИСПАНСЕРА С ЦЕЛЬЮ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ БЕЗ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО И ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА.....	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	101
ВЫВОДЫ .....	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	108
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ..	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	111

# ВВЕДЕНИЕ

## 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 [62, 245].

Показатель общей заболеваемости в Российской Федерации в 2019 году составил 41,2 на 100 000 населения, общая инвалидность по причине туберкулеза 22,5 на 100 000 населения, показатель расчетной смертности 5,3 на 100 000 населения [51].

Одной из причин, снижающей эффективность противотуберкулезной химиотерапии, является туберкулез, вызванный микобактериями с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ), требующий персонализированного подхода к лечению [128]. В последние годы сохраняется высокий уровень распространенности МЛУ-ТБ среди больных, состоящих на учете на окончание года: 25,5 на 100 000 населения в 2015 году, 24,7 на 100 000 населения в 2017 году и 21,4 на 100 000 населения в 2019 году [23, 51].

Согласно рекомендациям ВОЗ, основным диагностическим материалом для бактериологического исследования при туберкулезе легких является мокрота, но результаты используемых традиционных методов выявления МБТ в этом диагностическом материале в настоящее время перестали удовлетворять клиницистов [123, 244].

Бактериоскопическое подтверждение диагноза в России в последние годы сохраняется на стабильном уровне около 34,0% случаев. Среди впервые зарегистрированных пациентов с туберкулезом легких диагноз подтверждается культуральным методом за последние пять лет в 49,8-52,5% случаев [92, 94].

Внедрение в практическую деятельность бактериологических лабораторий молекулярно-генетических методов позволило обнаруживать ДНК микобактерий в биологическом материале с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Кроме

того, что чувствительность метода ПЦР значительно выше, чем микроскопии и посева на питательные среды, использование данного метода позволяет сократить срок определения спектра лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам и в более ранние сроки, в сравнении с традиционными методами определения лекарственной устойчивости МБТ, провести коррекцию химиотерапии [73, 149, 165].

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 ПТП, как минимум к рифампицину, как маркеру МЛУ [6, 249].

В соответствии с действующим законодательством РФ результаты диагностики туберкулеза методом ПЦР не входят в официальные формы федерального статистического наблюдения (ФСН), не учитываются национальными системами эпидемиологического надзора и противодействия туберкулезу, а об эффективности данного метода можно судить только по данным публикаций результатов научных исследований.

Вклад морфологического метода в верификацию туберкулеза легких у впервые выявленных больных незначительный, и, по данным литературы, не превышает 2-5% [145, 203].

Кроме того, в последнее время, в связи с изменением патоморфоза заболеваний легких все чаще возникают проблемы в дифференциальной диагностике туберкулёза без бактериовыделения и другой патологии органов дыхания, вследствие чего онкологические и пульмонологические больные нередко вынуждены длительное время наблюдаться в противотуберкулезных медицинских организациях, необоснованно принимать ПТП и не получать необходимого лечения [70, 74].

Таким образом, увеличение доли впервые выявленных больных с лекарственно-устойчивой формой туберкулеза легких, в том числе МЛУ ТБ, а

также отсутствие практически у половины впервые заболевших бактериовыделения, делает актуальной проблему разработки и внедрения в практику доступных, информативных и малотравматичных методов получения диагностического материала, которые позволяют верифицировать диагноз и своевременно провести коррекцию противотуберкулезной ХТ при выявлении лекарственной устойчивости.

В условиях широкого распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий приоритетными являются методы этиологической диагностики, обеспечивающие получение результата с максимальной достоверностью и в кратчайшие сроки. При верификации туберкулеза легких этим требованиям отвечают методы микробиологической диагностики (посев на жидкие питательные среды с флуоресцентной детекцией роста и ПЦР) и гистологическое исследование [166, 205].

При туберкулезе ткань пораженного участка легкого может являться материалом для лабораторных исследований [166, 181]. Одним из наиболее безопасных и доступных способов получения диагностического материала является чрезбронхиальная щипцовая биопсия легкого [234].

Последующее лабораторное исследование биоптата должно включать в себя: микроскопию мазка, посев на плотные и жидкие питательные среды, анализ методом ПЦР, морфологическое исследование и определение лекарственной устойчивости МБТ к ПТП [166, 229].

Эффективность лабораторных исследований патологического материала, полученного при ЧББЛ, зависит от локализации изменений в легких и точности выбора дренирующего «зону интереса» бронха (сегментарного или субсегментарного), визуализирующей техники и инструментария, с использованием которых выполняется биопсия, качества и количества полученного диагностического материала [158].

Достаточным основанием для этиологического подтверждения диагноза туберкулез легких может быть выявление микобактерий туберкулезного комплекса

или ДНК МБТ хотя бы в одном образце диагностического материала. Отрицательные результаты комплексного лабораторного исследования биоптата легкого на туберкулез являются поводом к дальнейшему обследованию пациента [131, 134].

Современный уровень развития методов лучевой визуализации в эндоскопии и внедрение в работу противотуберкулезной службы таких высокочувствительных бактериологических методов как молекулярно-генетическое исследование (ПЦР) и посев в жидкие питательные среды (ВАСТЕС MGIT 320/960), позволяют предположить, что ЧББЛ может существенно увеличить долю больных с верифицированным диагнозом туберкулеза легких среди впервые выявленных пациентов, не выделяющих микобактерии, а также улучшить результаты лечения этой категории больных за счет получения данных о резистентности МБТ к ПТП.

Отсутствие в литературе систематизированных данных об информативности, безопасности, 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.

## **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**

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 персонифицированную 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 у 62,6% больных подтвержден туберкулез легких, у 21,9% верифицирован рак легкого и у 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-перспективного 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 №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 клинко-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 персонафицированную 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 кардио-торакальной 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 08 февраля 2022 года (протокол №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, приравняемое 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.

# **ГЛАВА 1. ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ БЕЗ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО И ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Проблема своевременной этиологической диагностики туберкулеза легких постоянно привлекает внимание исследователей и приобрела особую актуальность в наши дни в связи с сохранением этой инфекции на всех континентах нашей планеты и существенными изменениями в ее клинико-рентгенологических проявлениях [91, 116, 182]. По данным ВОЗ, в период с 2000 по 2020 гг. около одного миллиарда людей в мире было инфицировано МБТ, 200 млн. заболело и 35 млн. умерло от туберкулеза [235, 245].

## **1.1. Врачебная настороженность при лечении больных туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза**

Диагностика туберкулеза включает в себя два этапа: первый этап — постановка диагноза «туберкулез», для чего применяют клинические, рентгенологические, микробиологические методы, включая использование инструментальных (инвазивных и неинвазивных) и хирургических методов получения диагностического материала; второй этап — определение спектра ЛУ выделенных МБТ, для чего используют посевы на плотные и жидкие питательные среды, молекулярно-генетические методы диагностики [116].

Достоверным фактом подтверждения диагноза туберкулез является выявление МБТ, ДНК МБТ или обнаружение специфических эпителиоидно-клеточных гранулем, казеозного некроза и других элементов туберкулезного бугорка в биологическом материале больного [166]. Для диагностики туберкулёза легких используют разнообразный биологический материал. Наиболее доступным материалом считают мокроту и другие виды отделяемого трахеобронхиального дерева: отделяемое верхних дыхательных путей, полученное после аэрозоль-ингаляций, смывы с бронхов, жидкость бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и др. [218].

Сегодня для регистрации в Российской Федерации нового случая туберкулеза легких без бактериовыделения необходимо соблюдение следующих критериев: не менее двух образцов мокроты с отрицательным результатом бактериоскопического исследования на КУМ, наличие рентгенологических изменений, соответствующих активному легочному туберкулезу, отсутствие эффекта на проведение курса лечения антибиотиками широкого спектра действия и решение врачебной контрольной комиссии о проведении полного курса лечения противотуберкулезными препаратами [106]. Международная стратегия ВОЗ «Остановить туберкулёз», напротив, рекомендует диагностировать туберкулёз лёгких у населения в основном микробиологическими методами [163, 244].

В последние годы значительно повысилась информативность инструментальных и лабораторных методов исследования, оттеснив на второй план клинические методы, как неспецифичные. При этом ни один из них не обладают абсолютной чувствительностью и специфичностью [16, 196]. С помощью туберкулиновых тестов нельзя отличить инфицирование от заболевания туберкулезом. Кроме того, отрицательные реакции на туберкулин могут иметь место у многих пациентов на начальном этапе заболевания, при остро прогрессирующих формах туберкулеза и иммунодефицитных состояниях [96, 192]. Н.В. Рачина и соавторы приводят оценку показателей диагностической эффективности (точности) проб «Диаскинтест» и Манту с 2 ТЕ ППД-Л соответственно: 89,8% и 50,2% [110]. В своих работах Л.В. Слогодкая (2011) так же указала на высокую чувствительность (78,4% у больных туберкулёзом пациентов старше 18 лет и 90,5% - у детей) и специфичность (94,6%) «Диаскинтеста» [121].

Пробе с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным уделяют особое внимание в дифференциальной диагностике органов дыхания. По мнению Е.А. Бородулиной пробу целесообразно включить в диагностический минимум обследования больных пульмонологических и терапевтических отделений с целью дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии и туберкулёза лёгких

[18]. Исследования В. Кампманн и соавторов показали 80% чувствительность квантиферонового теста у пациентов с активным туберкулёзным процессом [207]. По данным Е.В. Васильевой и соавторов чувствительность квантиферонового теста у больных туберкулёзом составляет 68%, а отрицательные результаты позволяют исключить туберкулёзную инфекцию в 100% случаев, что особенно важно у вакцинированных пациентов [20].

Достижения молекулярной биологии за последнее десятилетие сопровождались разработкой и внедрением в работу лабораторий тестов по определению клеточного иммунитета при туберкулезе [164, 214]. Главное теоретическое достоинство данных методов состоит в том, что изучается непосредственная иммунная реакция макроорганизма на туберкулез. С другой стороны, состояние анергии в момент постановки диагноза отмечается у 20–47% больных с распространенным туберкулёзным процессом. Данный феномен снижает чувствительность и информативность таких тестов, особенно в странах со значительной распространенностью туберкулеза [11, 202].

Серологические тесты не позволяют надежно дифференцировать больных активным туберкулёзом от лиц, инфицированных микобактериями туберкулеза, поэтому в настоящее время они не играют роли в дифференциальной диагностике заболеваний легких [183, 231, 239].

Несмотря на стремительное развитие лучевой диагностики, значение этих методов в дифференциальной диагностике туберкулеза легких преувеличено. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки остается первоочередным методом, позволяющим выявить или хотя бы заподозрить туберкулез легких. Информативность лучевых методов многократно возросла благодаря широкому внедрению компьютерной томографии, вытесняющей традиционные рентгенологические методы диагностики. Внедрение в медицинскую практику МСКТ совершило революцию в диагностике патологии органов дыхания. Установлено, что на аксиальных срезах возможно более точное



изучение качественных и количественных характеристик очаговых и инфильтративных изменений [33, 86].

По данным И.Е. Тюрина компьютерная томография при диагностике воспалительных изменений в лёгких показала чувствительность 86,4%, специфичность – 89,1%, точность – 87,9% [135]. Д.В. Мартос и соавторы (2005) отмечают, что КТ, по отношению к рентгенографии, позволяет повысить частоту выявления кольцевидных полостей до 21,80%, обнаружение туберкулём возрастает до 31,03%, возможность определения фиброза и склероза лёгочной ткани повышается на 7,50%, а патологии плевры - на 39,17% [86].

Возможности в модернизации оборудования и программного обеспечения для МСКТ значительны, однако доля субъективизма хоть и уменьшилась при использовании современного диагностического оборудования, но все же остается на достаточно высоком уровне [81, 160]. Многие авторы отмечают сложность лучевой диагностики туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции, связанные, в первую очередь, с ранним выявлением заболевания [7, 54, 67, 71].

В настоящее время ряд авторов считают эффективным применение радионуклидных методов исследования (сцинтиграфия) при обследовании больных туберкулезом для выявления нарушений микроциркуляции в легких [50]. При этом сцинтиграфия легких, обладая высокой информативностью в отношении диагностики вторичных злокачественных опухолей, недостаточно изучена в диагностике инфекционных воспалительных заболеваний легких [101, 115, 119].

Не смотря на прогресс в развитии лучевых методов исследования, по-прежнему, подтверждением туберкулеза органов дыхания являются обнаружение микобактерий туберкулеза, их генетических маркеров, а также совокупности морфологических признаков туберкулезной гранулемы [106].

Обнаружение в диагностическом материале типичных и измененных форм МБТ является задачей микробиологических методов исследования [61, 77, 195, 230]. При этом результаты бактериологических методов выявления возбудителя в

мокроте и промывных водах бронхов по своей информативности не удовлетворяют клиницистов [15, 215].

Бактериоскопия окрашенных мазков мокроты и посев ее на питательные среды – самые убедительные и распространенные методы микробиологического исследования [40]. Достоинствами прямой бактериоскопии, разработанной еще во времена Роберта Коха, являются простота, доступность и быстрота. Однако, даже при тщательном выполнении, этот метод выявляет преимущественно больных с массивным бактериовыделением. При микроскопии с окраской по Циль-Нельсену, кислотоустойчивые микобактерии могут быть обнаружены при их концентрации не менее 100 000 – 1 000 000 в 1 мл. мокроты [55, 201].

Преимуществом перед простой микроскопией мазка мокроты обладает люминесцентная микроскопия. Чувствительность этого метода при обнаружении КУМ на 10-15% выше, а при исследовании мазков из флотационных колец – выше в среднем на 8-10%, в сравнении с прямой микроскопией [152].

Бактериоскопическое исследование мокроты на наличие КУМ остается простым и обязательным для идентификации и мониторинга больных с наиболее контагиозными и тяжелыми формами туберкулеза [138]. По данным О.В. Демиховой и соавторов обнаружение в мокроте микроскопическим методом кислотоустойчивых микобактерий составляет лишь 17,1% [41]. Туберкулез легких с отрицательными результатами микроскопии мокроты выявляется, более чем в 2/3 случаях (77,4%) при профилактических флюорографических осмотрах у людей в трудоспособном возрасте и характеризуется ограниченностью поражения в пределах одного или двух сегментов (83,9%) и низкой частотой деструктивных изменений (16,6%) [78].

Более чувствителен и специфичен посев мокроты на питательные среды. Культуральный метод позволяет выделить только жизнеспособных кислотоустойчивых микобактерий при наличии их в биологическом материале от 20 до 100 микробных клеток в 1 мл., но длительная отсрочка получения результата (до 2,5 мес.) исключает возможность его применения в качестве экспресс-метода.

Внедрение более современных методов культивирования с использованием жидких питательных сред, например, автоматизированная система учета роста BACTEC MGIT 320/960, сократило время получения результата в среднем до двух-трех недель [3, 230]. Кроме того, культуральные методы дают возможность получить клинический штамм микобактерий для последующей идентификации и определения лекарственной чувствительности [105, 113]. В своих работах Г.И. Алексеева и соавторы приводят сравнительную характеристику автоматизированной системы BACTEC MGIT 320/960: частота выделения микобактерий в жидких средах составила 31,2%, тогда как при посеве биологического материала на плотные среды – 11,4% [3].

Бактериовыделение при туберкулезе легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, которая в настоящее время уже не является редкостью у данной категории больных, регистрируется еще реже и колеблется в диапазоне 17,4-36,3% [45, 69].

Развитие молекулярной биологии позволило обнаруживать ДНК микобактерий в биологическом материале с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Принцип метода состоит в увеличении числа копий специфического участка ДНК МБТ. Эти преимущества позволяют выявлять возбудителя на ранних стадиях заболевания и в различном биологическом материале при минимальном его количестве [2].

Включение молекулярно-генетических методов исследования в комплекс обследования больных туберкулезом легких, при отрицательных результатах мазка мокроты на КУМ, повышает частоту детекции МБТ в диагностическом материале в сравнении с традиционным культуральным методом исследования [117]. По данным Л.Н. Черноусовой и соавторов чувствительность метода ПЦР при исследовании образцов мокроты больных с ограниченными формами туберкулеза легких составляет 51,6%, а для распространенных форм - 72,5% [150]. Чувствительность снижается до 50-60% при исследовании образцов мокроты с отрицательными результатами бактериоскопии, но с положительными

результатами посева [177, 242]. A.R. Vahrmand (2002) использовал методы ПЦР, посева и люминесцентной микроскопии для контроля эффективности лечения у пациентов с нормальным и пониженным ответом на проводимую химиотерапию туберкулеза легких. Из 162 пациентов, обследованных на старте лечения, положительный результат ПЦР имели 156 больных (96%), положительный результат бактериоскопического исследования имели 106 пациентов (65%) и 124 пациента (77%) имели положительный результат посева [171].

Исследование образцов мокроты для обнаружения ДНК МБТ методом ПЦР, проведенное А.А. Александровым в 2005 году показало, что данный метод обладает высокой диагностической эффективностью: чувствительность анализа для впервые диагностированных пациентов – 76,0%, специфичность - 99,4%, диагностическая эффективность - 94,3%. Чувствительность посева на питательные среды в данном исследовании составила 48,0% [2].

Проведенное в Голландии в 2011 году сравнение эффективности обнаружения микобактерий туберкулёза методами микроскопии мазков, посева на среду Левенштейна-Йенсена, тест-системы «ВАСТЕС» и методом ПЦР продемонстрировало: чувствительность ПЦР - 74,4%, микроскопии - 33,8%, посева на плотную среду - 48,9% и «ВАСТЕС» - 55,8%. Среднее время детекции для посева на среде Левенштейна-Йенсена составило 24 дня, для «ВАСТЕС» - 13 дней, для ПЦР - один день. При этом специфичность всех методов была около 99,0% [199].

Всемирной организацией здравоохранения в конце 2010 года была одобрена Xpert MBT/RIF - автоматизированная система, использующая метод ПЦР в режиме реального времени, что позволяет выделить ДНК МБТ в биологическом субстрате и определить ее устойчивость к рифампицину [93, 105].

Частота обнаружения ДНК МБТ с помощью ПЦР среди больных туберкулезом легких при отрицательных результатах мазка мокроты, по данным Л.А. Ломовой (2013), составила 56,9% (95 из 167 пациентов). Из 95 впервые выявленных больных у 53 (55,8%) человек с помощью биочипов определена лекарственная чувствительность к препаратам основного ряда, МБТ с МЛУ были

выявлены у 18 (18,9%) пациентов. У 43 (45,3%) пациентов положительные результаты исследования респираторных образцов были получены только с помощью метода ПЦР [79]. По данным А.А. Адамбековой (2014) чувствительность Xpert MBT/RIF составляет 99,0% при обнаружении в мокроте культуральным методом МБТ и 80,0% при отрицательном посеве мокроты, при этом общая чувствительность метода составила – 92,2%. Специфичность данного метода оценивается в 99,0%, что практически исключает ложноположительные результаты исследования. Вместе с тем, Xpert MBT/RIF чаще применяется только в крупных централизованных бактериологических лабораториях с большим оборотом исследований из-за высокой стоимости метода [105].

Современные молекулярно-генетические методы позволяют точно идентифицировать отдельные штаммы микобактерий туберкулеза, быстро устанавливать их лекарственную чувствительность и прослеживать пути переноса возбудителя от конкретного источника инфекции к окружающим [120, 209]. Технология ПЦР позволяет сократить время идентификации микобактерий туберкулезного комплекса с семи дней до одного, а несомненным достоинством метода является возможность его работы с инактивированными культурами микобактерий [176]. Метод ПЦР чувствительнее микроскопии и посева на питательные среды, но при этом менее информативен из-за возможных ложноположительных ответов – выявления фрагментов ДНК при контаминации материала [217].

Неоспоримую ценность в диагностике и дифференциальной диагностике заболеваний лёгких имеет гистологический метод. Основным морфологическим признаком туберкулёза является гранулёма с творожистым (казеозным) некрозом в центре. По периферии некроза слоями располагаются эпителиоидные клетки, в том числе гигантские многоядерные клетки Пирогова-Лангханса, а также макрофаги, плазмоциты, лимфоциты и фибробласты, что вместе образует зону грануляционной ткани вокруг творожистого некроза. При прогрессировании туберкулезного процесса гранулёмы подвержены слиянию в очаги, очаги - в

инфильтраты, в которых в результате воздействия протеолитических ферментов полинуклеарных лейкоцитов возникает расплавление некротического детрита и формирование полостей распада [59, 108].

Для проведения гистологического исследования необходим образец ткани пораженного органа, в связи с чем, большая роль в диагностике и верификации туберкулезного процесса у больного без бактериовыделения отводится инструментальным методом исследования с комплексом биопсий, и в первую очередь, фибробронхоскопии (ФБС). В случаях, когда объем полученного при ФБС биологического материала недостаточен для верификации диагноза, приходится прибегать к более инвазивным методам диагностики, позволяющим получить большой объем тканей - трансторакальной трепан-биопсии легкого, видеоторакоскопической биопсии легкого и лимфоузлов средостения, медиастиноскопии или диагностической торакотомии [97, 136].

Значительно шире применяются видеоассистированные резекции легкого, что позволяет обеспечить пальпаторную диагностику, а также дает возможность пользоваться инструментами и ушивающими аппаратами для открытых операций [31]. Применение ВТС-биопсии легкого и лимфоузлов средостения, медиастиноскопии или диагностической торакотомии требует проведения наркоза, в части случаев в условиях раздельной интубации главных бронхов и однолегочной вентиляции, что ограничивает использование данных диагностических процедур у больных с низкими функциональными резервами сердечно-сосудистой системы, а также при декомпенсации у них сопутствующих заболеваний.

Факт бактериовыделения при туберкулезе в первую очередь устанавливается по результатам микроскопического исследования мокроты и при отрицательном результате диагностический процесс может затягиваться, а иногда и приводить к диагностическим ошибкам [144]. Еще в 1997 году А.Г. Хоменко отмечал, что абациллярный по результату микроскопии туберкулез «часто очень трудно диагностировать и дифференцировать от нетуберкулезных заболеваний органов дыхания» [142].

Нередко схожая клинико-рентгенологическая картина туберкулёза лёгких и таких заболеваний, как внебольничная пневмония, рак легкого, экзогенный аллергический альвеолит и саркоидоз органов дыхания, является причиной частых диагностических ошибок [10, 60, 90]. Актуальность вопросов дифференциальной диагностики заболеваний органов дыхания подтверждается стабильностью статистических показателей. По данным И.А. Черемисиной частота ошибок в диагностике лёгочной патологии в Москве и Санкт-Петербурге составила соответственно 43,7% и 73,5%, при этом доля субъективных причин имела место в 56,3% и 26,5% случаев [146].

В официальных формах статистических наблюдений отсутствует информация о структуре выявляемых рентгенологических синдромов. Вместе с тем, в ряде работ акцентируется внимание на преимущественно инфильтративные изменения в легочной ткани, выявляемые у 43,0-66,3% впервые выявленных больных туберкулезом легких [63].

Инфильтративные изменения представляют собой наиболее частые проявления туберкулеза легких, а трудности их дифференциальной диагностики обусловлены тем, что по своей морфологической сути инфильтративный туберкулез представляет собой пневмонию с характерным для нее преобладанием экссудативных и некротических компонентов воспалительной реакции, но вызванную МБТ [46]. По данным литературы в начале XXI века частота ошибок в дифференциальной диагностике инфильтративного туберкулёза лёгких и внебольничной пневмонии составляла 30-68% случаев [68, 75]. Частота расхождения первичного и подтвержденного диагнозов при диагностике туберкулёза лёгких и внебольничной пневмонии в некоторых случаях составляет более 30%, а сроки установления диагноза превышают один-три месяца [70, 155].

Диссеминированные формы туберкулеза легких встречаются реже, чем инфильтративные, даже в «доантибактериальную эру» они отмечались менее, чем у 8-10% больных [109]. Несмотря на это, именно с данной клинико-рентгенологической формой специфического поражения легких связано

большинство диагностических ошибок [89]. Причинами ошибок при диссеминированном туберкулезе считают многообразие клинических проявлений и низкую информативность бактериологических методов исследования [156]. Именно на долю диссеминированного туберкулеза приходится более 80% всех недиагностированных при жизни случаев туберкулеза [168]. Высокий процент «ложных» диагнозов при диссеминированном туберкулезе также говорит о редком и позднем использовании методов инвазивной диагностики с целью получения материала для морфологического исследования у таких больных, так как при данной форме туберкулезного поражения легких имеет первостепенное значение именно ранняя диагностика, так как на любом этапе его течения возможно развитие генерализации процесса [63, 168].

По данным различных авторов частота ошибок составляет от 14,0% до 38,8% случаев гиподиагностики онкологического процесса в пользу туберкулёза, что приводит к длительному, в среднем до 45-50 дней, наблюдению больных раком легкого во фтизиатрических учреждениях с назначением противотуберкулёзной терапии [85, 153]. По данным 2014 года гипердиагностика инфильтративного туберкулёза лёгких у пациентов с онкозаболеваниями составила 14%. При этом, начало лечения по данным различных исследований, задерживается от трех месяцев до одного года [74]. Особенные трудности отмечаются при дифференциальной диагностике бронхиолоальвеолярной формы рака с туберкулёзным инфильтратом [50, 132].

По данным Н.А. Жук морфологическое исследование патологического материала может позволить выявить случаи сочетания туберкулеза и рака легких, которые не так уж редки в наши дни, когда значительно возросла распространенность обоих этих заболеваний [49]. При бронхологическом обследовании 81 туберкулезного больного П.С. Кривонос и Г.Н. Тамашакина выявили у трех больных сочетании специфического процесса в легких и рака легкого. У двух больных диагностирована центральная, а у одного - периферическая форма рака. Сроки наблюдения за больными в



противотуберкулезных учреждениях составили от трех до семи месяцев [129]. По мнению этих авторов, начальные стадии рака легкого чаще диагностируются у больных без бактериовыделения, так как абациллярным больным в более ранние сроки проводится компьютерная томография и бронхологическое обследование.

Увеличилась и частота необходимости дифференциальной диагностики случаев туберкулёза лёгких и экзогенного аллергического альвеолита (ЭАА), для которого характерно диффузное поражение лёгочной ткани. Чаще всего сложности в диагностике возникают в случае пневмонического варианта течения заболевания [1]. В результате ошибочной диагностики около одной трети больных ЭАА наблюдаются в противотуберкулёзных учреждениях [1, 60]. А необходимость скорейшей верификации ЭАА диктуется не просто применением неадекватного лечения противотуберкулёзными препаратами, а прямым противопоказанием к их назначению.

В последнее время, в связи с патоморфозом заболеваний легких, все чаще возникают проблемы в дифференциальной диагностике туберкулёза лёгких и саркоидоза органов дыхания, показатель заболеваемости которого стабильно растет [10, 102]. Наибольшие трудности возникают при дифференциальной диагностике саркоидоза с изолированным поражением легочной ткани и инфильтративного туберкулеза легких [64, 148].

Несмотря на достаточно широкий арсенал и доступность микробиологических и морфологических методов, среди всех впервые выявленных больных туберкулёзом легких в Российской Федерации, диагноз не был верифицирован (подтвержден гистологически или бактериологически) в 2010 году в 49,1% случаев, в 2014 г. – в 46,9%, в 2017 г. – в 45,4% и в 2018 г. – в 43,4% случаев [94].

Соответственно, на сегодняшний день почти у половины впервые выявленных больных туберкулезом легких диагноз не подтверждается бактериологически или гистологически, а лечение проводится без знаний о наличии или отсутствии лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к

противотуберкулезным препаратам. Между тем, вслед за ошибочным диагнозом туберкулеза следует неверная лечебная тактика: длительное время пациенты принимают противотуберкулезные препараты и не получают необходимого лечения!

Таким образом, при установлении диагноза туберкулеза легких, не подтвержденного бактериологически или гистологически, клиницисту следует продолжать рассматривать в дифференциально-диагностическом ряду весьма различные по этиологии заболевания органов дыхания и продолжать проводить полный комплекс диагностических мероприятий, необходимых для верификации диагноза.

## **1.2 Современные методы этиологической диагностики туберкулеза**

До 40-х годов XX века выявление туберкулёза считалось для больного приговором [125, 210]. С внедрением во фтизиатрическую практику антибактериальных препаратов и хирургических методов лечения были достигнуты первые успехи по снижению показателя смертности от туберкулеза [25, 127, 169, 170]. В первой половине 90-х годов XXI столетия заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации выросла в 2,3 раза, максимально достигнув 73,9 на 100 тыс. населения [57, 100].

Сохранение напряженной ситуации по туберкулезу в последние годы связано уже не столько с социально-экономическим положением, сколько с видоизменением свойств микобактерий туберкулеза – повышенной реактогенностью и лекарственной устойчивостью МБТ к противотуберкулезным препаратам [48, 216]. Рост популяции лиц с ослабленным иммунитетом хотя и увеличил опасность туберкулезной инфекции, однако полностью объяснить наблюдаемые события не может [12].

Феномен лекарственной устойчивости МБТ имеет важное и клиническое значение. Существует тесная взаимосвязь количественных изменений

микобактериальной популяции и изменения ряда биологических свойств МБТ, одним из которых является лекарственная устойчивость [198, 215]. В активно размножающейся бактериальной популяции всегда имеется некоторое количество лекарственно-устойчивых мутантов, которые не имеют практического значения, но по мере сокращения бактериальной популяции под влиянием химиотерапии изменяется соотношение между количеством лекарственно-чувствительных и устойчивых МБТ [193, 204]. В этих условиях происходит размножение главным образом устойчивых МБТ, эта часть бактериальной популяции увеличивается. В связи с этим, в клинической практике необходимо исследовать лекарственную чувствительность МБТ и результаты этого исследования регулярно сопоставлять с динамикой туберкулезного процесса в легких [44, 143, 179].

Американское торакальное общество и Центр по контролю за заболеваниями, а также многие зарубежные и отечественные специалисты рекомендуют начинать химиотерапию только после получения результатов исследования на чувствительность к антибактериальным препаратам [154, 247].

Молекулярные механизмы развития лекарственной устойчивости к концу XX века были уже досконально освещены в отношении основных препаратов первого и второго ряда, включая рифампицин, изониазид, пиразинамид, этамбутол, аминогликозиды и фторхинолоны. Устойчивость является результатом спонтанных независимых мутаций хромосом, а схемы химиотерапии, включающие несколько лекарственных средств, могут ее предотвратить [178]. Развитие лекарственной устойчивости почти всегда становится следствием неадекватной химиотерапии, причинами которой могут быть ошибки в выборе препаратов (факторы, связанные собственно с терапией), недостаточное обеспечение противотуберкулезными препаратами (факторы, связанные с управлением) и чаще всего недостатки программы борьбы с туберкулезом в части организации контроля за приемом больным препаратов [172, 219].

Самая распространенная причина развития лекарственной устойчивости - назначение неадекватной схемы химиотерапии, когда в случаях неудач

предшествовавшего лечения присоединяют один, пусть и высокоэффективный, препарат, проводя тем самым монотерапию [222, 236].

Сегодня МЛУ МБТ одна из главных проблем фтизиатрии в нашей стране и во всем мире [37, 52, 187]. Именно наличие лекарственной устойчивости МБТ снижает эффективность стандартных схем химиотерапии, рекомендованных ВОЗ. Неэффективное лечение при МЛУ-ТБ отмечается в 15 раз чаще, чем при туберкулезе с сохраненной лекарственной чувствительностью к ПТП [191].

Проблемы постепенного подъема исходных и глобальных уровней устойчивости к изониазиду и МЛУ-ТБ были поставлены во главу угла в четырех докладах по Глобальному проекту эпиднадзора за развитием устойчивости к противотуберкулезным препаратам, совместно издаваемых с 1996 г. Всемирной организацией здравоохранения и Международным союзом борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких [220, 243].

По данным ФГБНУ «ЦНИИТ» у 50,0% впервые выявленных и ранее не леченных противотуберкулезными препаратами больных в мокроте определялись лекарственно-устойчивые МБТ, из них у 27,7% имелась устойчивость к двум основным противотуберкулезным препаратам – изониазиду и рифампицину. При фиброзно-кавернозном туберкулезе частота выявления лекарственно-устойчивых МБТ возрастает до 95,5% [154].

В статье, опубликованной в журнале «Lancet», международный коллектив авторов из России и США во главе с S. Keshavjee обобщает практический опыт лечения МЛУ-ТБ в Томской области. Авторы отмечают, что частота выявления у больных МЛУ-ТБ возросла в этом регионе с 6,5% в 1998 г. до 13,7% в 2002 г. среди впервые выявленных и с 26,7% до 43,6% среди леченных больных [208].

Среди больных туберкулезом, состоящих на диспансерном наблюдении в России, 68,4% ежегодно остаются клинически не излеченными. Показатель клинического излечения больных с МЛУ МБТ в три раза ниже, чем больных без лекарственной устойчивости, а летальность впервые выявленных больных туберкулезом с МЛУ в 2,5 раза выше, чем с чувствительными штаммами МБТ [87,

161]. Снижение показателей эффективности лечения туберкулеза во многом связано с нарастанием множественной лекарственной устойчивости МБТ, которая встречается более чем у 10% впервые выявленных больных, в том числе более чем у 80% больных с остро прогрессирующим течением процесса. После основного курса лечения по разным причинам полостные образования в лёгких сохраняются у 60% впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких с ЛУ МБТ [103, 161].

За прошедшее десятилетие проблема лекарственно-устойчивого и мультирезистентного туберкулеза перешла из разряда теоретических научных исследований в реальную фтизиатрическую практику и является одной из важнейших нерешенных медицинских и социальных проблем. Большинство отечественных фтизиатров и организаторов здравоохранения считают распространение лекарственной устойчивости одной из основных причин низкой эффективности лечения и высокой смертности от туберкулеза [9, 99]. К сожалению, до XXI века не было единой системы оказания помощи данной категории больных. Многие рекомендации были противоречивы, что приводило к системным ошибкам, способствовало формированию лекарственной устойчивости МБТ и может привести, в конечном итоге, к полной потере контроля над эпидемией туберкулеза [13, 32].

По данным ВОЗ Россия входит в состав 22 стран с высоким бременем по туберкулезу, в стране сохраняется рост распространения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью. Если в странах мира, по оценке ВОЗ, ежегодно выявляется не более 3% случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя от существующих в популяции, то в Российской Федерации этот показатель составляет около 30% [5]. Первичная лекарственная устойчивость МБТ к ПТП среди впервые выявленных больных в 2010 году в России составляла 37,0%, в 2015 году – 45,7% и в 2018 году – 49,3%. Первичная множественная лекарственная устойчивость МБТ в 2010 году составляла 17,1%, в 2015 году - 26,7% и в 2018 году – 31,9% [94].

По оценкам отечественных и зарубежных авторов отмечается глобализация проблемы лекарственной устойчивости: неуклонно увеличивается число случаев туберкулеза с первичной МЛУ МБТ не только на территории Российской Федерации, но и во всех странах мира [21, 65, 99, 238, 243]. Не менее важной, по мнению ряда авторов, причиной распространения туберкулеза с МЛУ является также позднее определение лекарственной устойчивости МБТ [8, 175, 206].

Одновременно с возникновением проблемы туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью во всем мире стала ощущаться потребность в быстром тестировании на лекарственную чувствительность. Ранняя диагностика лекарственной устойчивости позволяет своевременно назначить адекватную химиотерапию, что позволяет добиться излечения пациента в более ранние сроки заболевания, что способствует экономии прямых затрат на химиотерапию за счет сокращения повторных курсов лечения [79].

Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза имеет не только клиническое, эпидемиологическое, но и экономическое значение, так как терапия таких пациентов обходится намного дороже, чем лечение больных с лекарственно-чувствительными формами туберкулеза. Расходы на лечение туберкулеза, чувствительного к лекарственным препаратам, в расчете на одного пациента, варьируются в большинстве стран с высоким бременем туберкулеза в пределах от 100 до 500 долларов США. Расходы в расчете на одного пациента МЛУ-ТБ обычно составляют 5–10 тысяч долларов США, что еще раз доказывает необходимость проведения теста на лекарственную устойчивость МБТ в максимально ранние сроки [24, 87, 161].

Дорогостоящее лечение МЛУ-ТБ связано не только с комбинированной химиотерапией резервными препаратами, но и применением дорогостоящих оперативных вмешательств [72, 99]. Для России эта проблема особенно актуальна, с учетом того, что из имеющихся в настоящее время 11 противотуберкулезных препаратов, девять - применяются с 1970–1980 гг., и только противотуберкулезные фторхинолоны – с середины 1990–х годов [88].

Для решения проблемы МЛУ-ТБ во всем мире нужны вливания огромных финансовых средств и масштабное развитие кадровых ресурсов в целях профилактики и противодействия страшным сценариям распространения лекарственной устойчивости. Огромное значение имеют такие приоритетные ответные действия, как ускоренное выявление устойчивости к противотуберкулезным препаратам, использование соответствующих схем лечения и разработка новых препаратов [112].

Эмпирическое назначение стандартной комбинации химиопрепаратов первого ряда в случае первичной МЛУ приводит к усилению резистентности и ее более широкому распространению. Выходом из этой ситуации является ранняя диагностика устойчивости микобактерий, выделяемых больными туберкулезом, к противотуберкулезным препаратам.

Учитывая временной регламент культуральных исследований и технологию лабораторного процесса, заключение о лекарственной чувствительности микобактерий может быть получено к концу третьего месяца. Результаты наличия лекарственной устойчивости могут быть получены раньше, если лаборатория располагает современными средствами культивирования МБТ в жидких питательных средах. В последнее время для ускоренного определения лекарственной устойчивости применяется метод с использованием автоматической системы BACTEC MGIT 320/960 (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks), который позволяет выявлять лекарственную устойчивость МБТ в жидкой среде Middlebrook 7H10 через 14 дней.

Одна из основных причин распространения МБТ с множественной лекарственной устойчивостью - позднее определение лекарственной устойчивости, в связи с чем актуальным становится более раннее выявление устойчивых форм туберкулеза с применением быстрых молекулярных методов [8].

Последние достижения в области секвенирования ДНК с высокой пропускной способностью позволяют определять последовательность полного генома уникальных лекарственно-устойчивых штаммов с заметно большей

скоростью, что облегчает поиск новых и неизвестных механизмов развития лекарственной устойчивости и, в конечном итоге, обеспечивает повышение эффективности выявления лекарственной устойчивости [122].

Экспресс-диагностика чрезвычайно важна в борьбе с МЛУ-ТБ, тем не менее, у многих людей болезнь диагностируется поздно или не диагностируется вообще. По оценкам ВОЗ, в 2018 году диагноз был поставлен лишь в каждом четвертом новом случае заболевания МЛУ-ТБ [241].

Внедрение экспресс-теста Xpert MTB/RIF началось с 2010 года, когда ВОЗ впервые рекомендовала его применение. При помощи теста одновременно выявляются туберкулез и устойчивость к рифампицину — наиболее важному противотуберкулезному препарату. Диагноз может быть поставлен в течение двух часов, и в настоящее время этот тест рекомендуется ВОЗ в качестве первоначального диагностического теста для всех людей с признаками и симптомами туберкулеза. Тест уже используется более чем в 100 странах, а в 2015 году во всем мире было закуплено 6,2 млн. картриджей для его проведения.

Из всех методов ТЛЧ генотипические методики обладают необходимым потенциалом для получения результатов в кратчайшие сроки – для этого может понадобиться лишь время, измеряемое в часах. Полимеразная цепная реакция с детекцией в режиме реального времени позволяет обнаруживать сигнал от гибридизации в процессе успешной амплификации путем мониторинга увеличения флуоресценции различных типов меченных зондов [193].

Еще в 1998 году эксперты ВОЗ начали разрабатывать стратегию ведения МЛУ-ТБ, подход к ведению которой находится в процессе постоянного развития и испытания. В каждой стране, где проводятся исследования, зарегистрированы штаммы, устойчивые к одному или нескольким противотуберкулезным препаратам [200].

Снижение заболеваемости туберкулезом легких в Российской Федерации началось в 2010 году, и сейчас оно продолжается. По сравнению с 2005 годом



смертность от туберкулёза снизилась более чем в два раза, заболеваемость — с 90,7 до 59,0 случаев на 100 000 населения [90].

Улучшение основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в нашей стране говорит о верности выбранного подхода к проблеме туберкулеза в целом, но увеличение абсолютного и относительного числа больных с МЛУ указывает на неполноценность обследования и ошибки в лечении этой категории больных [53].

Несмотря на все достижения современной фтизиатрии, обстановка по туберкулезу во многих странах мира также остается довольно напряженной. На глобальном уровне успешное лечение прошли 52% пациентов с МЛУ-ТБ. Однако, рекомендованный уровень достигнут только в 43 из 127 стран и территорий, которые сообщили данные о результатах лечения по итогам когортного исследования, проведенного в 2012 году, включая три страны (Эстония, Эфиопия и Мьянма) с высоким бременем МЛУ-ТБ [244].

Глобальной целевой группой ВОЗ и Центром США по борьбе с болезнями 10–11 октября 2006 года было рекомендовано в дополнение к термину МЛУ-ТБ ввести понятие «туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью» (ШЛУ-ТБ). Ошибочный диагноз МЛУ-ТБ и неправильное его лечение могут привести к еще более тяжелой форме заболевания, экстремально резистентной форме туберкулеза – туберкулезу с ШЛУ [223, 241]. И мы возвращаемся в XIX век, когда рекомендовать можно только смену климата и полноценное питание!

К концу 2013 года 100 стран уведомили, по крайней мере, об одном из случаев выявления ШЛУ-ТБ. К 2015 году данные о туберкулезе с ШЛУ были представлены 105 странами. По оценкам все той же ВОЗ, примерно у 9% больных с МЛУ-ТБ в 2015 году зарегистрирован ШЛУ-ТБ. В 2013 году доля больных ШЛУ-ТБ среди больных с МЛУ-ТБ была самая высокая в Грузии (20,0%), Казахстане (22,7%), Латвии (21,7%), Литве (24,8%) и Таджикистане (21,0%), в Соединенных Штатах Америки 4% случаев заболевания МЛУ-ТБ отвечают критериям ШЛУ-ТБ [211, 244].

Известно, что Россия занимает одно из ведущих мест в мире по распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. В последние годы здесь регистрируются и больные туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью. При наличии диагностических возможностей, как и во многих других странах, в России нет точных данных о количестве пациентов с ШЛУ-ТБ в связи с отсутствием утвержденных регистрационных форм.

Стратегия ВОЗ по ликвидации туберкулеза, принятая Всемирной ассамблеей здравоохранения в мае 2014 года, представляет собой концепцию, позволяющую странам положить конец эпидемии туберкулеза, снижая заболеваемость туберкулезом и смертность от него, а также значительно сокращая катастрофические расходы. Она включает в себя целевые показатели глобального масштаба по сокращению смертности от туберкулеза на 90% и уменьшению числа новых случаев заболевания на 80% за период с 2015 по 2030 годы, а также по обеспечению того, чтобы ни одна семья не несла разорительных расходов в связи с туберкулезом. Не ограничиваясь этим, ВОЗ поставила задачу к 2035 году добиться снижения смертности от туберкулеза на 95% и снижения заболеваемости туберкулезом на 90%, что соответствует положению в странах с низкой заболеваемостью туберкулезом на сегодняшний день [245].

Расчеты, выполненные с помощью математической модели, показывают: чтобы достичь за 20 лет 10-кратного снижения заболеваемости первичным МЛУ-ТБ, противотуберкулезные программы должны достичь излечения в 85% случаев и ежегодного выявления в 70% случаев заболевания. Однако на сегодня даже лучшие из существующих программ не позволяют добиться таких результатов, а между лучшими и худшими из них существует большой разрыв [25, 128].

Антибактериальная терапия является и в настоящее время основным методом лечения больных туберкулезом и занимает ведущее место в большинстве других противотуберкулезных мероприятий. Наиболее важные достижения фтизиатрии последних лет связаны именно с химиотерапией. Разработаны стандартные ее режимы, составлены также схемы и установлены сроки для различных ее этапов. В

настоящее время несколько новых режимов лечения лекарственно-восприимчивого и лекарственно-устойчивого туберкулеза находятся на II и III этапе испытаний; предусмотрено также проведение еще, по крайней мере, двух испытаний, которые начались в конце 2016 года [17, 38, 126].

На продвинутой стадии клинической доработки находится восемь новых или перепрофилированных противотуберкулезных лекарственных средств. Впервые за шесть лет на первом этапе тестирования находится противотуберкулезный препарат-кандидат (ТВА-354), на который возложены большие надежды в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза. Намечено изучение около 50 тысяч соединений, обладающих противотуберкулезными свойствами, и пять тысяч из них уже испытаны. Однако добиться прорыва в данном направлении пока не удалось, как не приходится говорить и о создании препарата, сопоставимого по своей противотуберкулезной активности с изониазидом или рифампицином [95].

Новые противотуберкулезные препараты могут способствовать борьбе с туберкулезом, сокращая продолжительность лечения или частоту приема лекарственных средств, преодолеть лекарственную устойчивость и снизить риск летального исхода в первые недели проведения химиотерапии [130].

Основной принцип современной ПТХТ – сочетанное применение противотуберкулезных препаратов, на первом этапе лечения не менее четырех, причем с использованием такого режима и, прежде всего, такой комбинации противотуберкулезных препаратов, которая обеспечивала бы воздействие, по возможности бактерицидное, на весь спектр бактериальной популяции [106]. Это подчеркивается и в Концепция национальной программы противотуберкулезной помощи населению России, где комбинированная этиотропная химиотерапия является основным компонентом лечения туберкулеза, когда применяются одновременно в течение достаточно длительного времени несколько противотуберкулезных препаратов.

Эти положения особенно актуальны сегодня, несмотря на «золотой период фармакотерапии», ибо современный врач оказался в парадоксальном положении:

возможности терапии неизмеримо выросли, а лечить стало труднее. Безусловно, надеяться на успех терапии без точной уверенности в чувствительности МБТ к назначенным препаратам, сегодня не приходится.

В условиях достаточно широкого распространения лекарственной резистентности МБТ в популяции, невозможно не учитывать спектр первичной лекарственной устойчивости у конкретного больного. Наблюдаемый рост этого показателя является серьезным предвестником снижения возможностей противотуберкулезной службы в борьбе с туберкулезом. Поэтому, детекция возбудителя с определением спектра лекарственной устойчивости и последующим назначением адекватной схемы лечения, сегодня является необходимым условием для предупреждения распространения опасных в эпидемическом отношении форм туберкулеза. Скрининг первичной ЛУ требуется по всей территории России, что, на наш взгляд, должно быть осуществлено в рамках правильно структурированной программы борьбы с туберкулезом.

Низкий уровень бактериологического подтверждения диагноза туберкулеза легких в нашей стране (56,6% в 2018 году) и высокий уровень лекарственной устойчивости МБТ среди впервые выявленных больных (49,3% в 2018 году), диктует необходимость поиска возбудителя у пациентов в любом доступном диагностическом материале с целью получения сведений о лекарственной резистентности МБТ.

Информативным диагностическим материалом при подозрении на туберкулез, по мнению ряда авторов, является непосредственно участок пораженной легочной ткани, а наиболее доступным для медицинского персонала и безопасным для пациента способом получения этого материала – чрезбронхиальная щипцовая биопсия легкого [42, 82, 158].

### **1.3 Чрезбронхиальная биопсия легких как метод инвазивной диагностики туберкулеза**

В настоящее время в диагностике заболеваний органов дыхания широкое распространение получила фибробронхоскопия с комплексом биопсий [58, 104, 224, 240].

Прежде чем достигнуть современного состояния, бронхоскопия прошла длительный путь развития, связанный с совершенствованием эндоскопической аппаратуры и подсобного эндоскопического инструментария [80].

Рождение клинической бронхологии датируется концом XIX века и связано с появлением нового, на тот период, диагностического и лечебного метода — бронхоскопии [197]. В некоторых источниках бронхоскопия представляется как трахеоскопия. Так, в XVIII томе Большой энциклопедии от 1904 г., изданной в Санкт-Петербурге, указывается на метод обследования трахеи — трахеоскопию.

В развитии бронхоскопии можно выделить три этапа. На первом, который начался в конце XIX века и продолжался до конца 50-х гг. XX века, бронхоскопию выполняли под местной анестезией, как правило, с помощью жестких бронхоэзофагоскопов, имевших двойное назначение — осмотр трахеобронхиального дерева и пищевода. Бронхоскопию в этот период выполняли главным образом по поводу инородных тел дыхательных путей и осуществляли ее преимущественно оториноларингологи. Процедура была весьма травматичной, больные переносили ее тяжело.

С появлением аппаратуры для искусственной вентиляции легких и развитием анестезиологии стала активно развиваться легочная хирургия, и показания к бронхоскопии существенно расширились. Этому способствовало создание в конце 50-х годов прошлого века дыхательных бронхоскопов, позволивших выполнять бронхоскопию под наркозом с миоплегией и инъекционной вентиляцией легких, что существенно облегчило страдания больных и сделало исследование более безопасным. Прогрессу бронхоскопии на этом этапе ее развития способствовало появление линзовых телескопов с прямой, боковой и ретроградной оптикой,

разнообразных инструментов для биопсии, экстракторов, ножниц, электрокоагуляторов.

Подлинной революцией в бронхологии и началом третьего, современного этапа в развитии бронхоскопии явилось создание в 1968 г. гибкого бронхофиброскопа, а затем и видеозэндоскопа в 1984 г., с помощью которых появилась возможность осматривать долевые, сегментарные и субсегментарные бронхи всех отделов легкого, производить визуально контролируемую биопсию.

Сегодня, бронхоскопия вошла в повседневную практику противотуберкулезных учреждений и является незаменимым методом в диагностике и лечении туберкулеза легких. Для впервые выявленного туберкулеза легких с отрицательными результатами микроскопии мокроты, выявляемого преимущественно при профилактических флюорографических осмотрах, характерны ограниченные формы, при которых отмечается низкая частота деструктивных изменений. Для ограниченных форм туберкулеза характерна низкая частота выявления МБТ традиционными бактериологическими методами. В связи с этим, проведение диагностической ФБС больному туберкулезом с не подтвержденным гистологически и бактериологически диагнозом, с целью визуализации состояния изменений бронхиального дерева и взятием смывов с бронхов не всегда является достаточным для подтверждения диагноза [107, 147].

По мнению ряда авторов, при туберкулезе ткань пораженного участка легкого может быть непосредственно материалом для лабораторных исследований. Поиск и усовершенствование методик получения легочной ткани проводились как альтернатива травматичному и трудоемкому оперативному вмешательству - диагностической торакотомии. Наиболее доступным и безопасным способом получения биологического материала легкого является чрезбронхиальная биопсия легкого, которая, помимо визуализации состояния бронхиального дерева, позволяет верифицировать заболевания, за счет применения микробиологических, генетических и морфологических методов исследования биопсийного материала [42, 82, 234].

Особенную ценность ЧББЛ приобретает в случаях дифференциальной диагностики заболеваний легких. В данном методе сочетаются малая инвазивность, относительно хорошая переносимость процедуры больными, незначительное число осложнений, высокая скорость получения биоптата или мазков-отпечатков, возможность, помимо оптической визуализации доступных отделов бронхиального дерева, провести смывы и выполнить биопсию из периферических отделов легких [118, 147].

Основным показанием к проведению ЧББЛ изначально считали диффузные поражения легких различного происхождения, но в дальнейшем, с развитием, в первую очередь, визуализирующей составляющей процедуры, это исследование выполнялось и больным с образованиями, инфильтратами и одиночными полостями в легких, как правило, имеющими размеры более 2 см. в наибольшем измерении и, являющимися доступными для этого вида биопсии [189]. Эффективность лабораторных исследований патологического материала, полученного при ЧББЛ, зависит от локализации изменений в легких и точности выбора дренирующего «зону интереса» бронха (сегментарного или субсегментарного), визуализирующей техники и инструментария, с использованием которых выполняется биопсия, качества и количества полученного диагностического материала, а также от спектра выполненных исследований из этого материала [19].

Достижения современной медицины вполне способны удовлетворить всем этим требованиям. В настоящее время для определения локализации и характера изменений в легких, а также наиболее точного выбора бронха, через который необходимо выполнить биопсию, предложен целый ряд рентгенологических, сонографических и радиологических методов, разработаны и внедрены в практику различные их сочетания. Кроме того, возможно выполнение данной процедуры непосредственно под рентгенологическим, ультразвуковым и магнитно-резонансным контролем, что, безусловно, повышает информативность процедуры [4, 225].

Количества материала, полученного при чрезбронхиальной биопсии, как правило, всегда достаточно для проведения всего спектра лабораторных исследований, что особенно актуально при ограниченных формах туберкулеза легких [227, 234]. Материал, полученный при ЧББЛ, может быть подвергнут морфологическому и бактериологическому исследованию [39]. С использованием гистологического метода можно обнаружить в материале биопсии грануляционную ткань и казеозный некроз, но информативность этого метода ограничивается относительной специфичностью туберкулезных грануляций [205]. Сходные изменения отмечаются, например, при саркоидозе и некоторых более редких гранулематозных процессах [159].

Большее дифференциально-диагностическое значение этот метод имеет при раке, и оно сравнительно невелико при туберкулезе, доброкачественных опухолях и хронической пневмонии (В.А. Климанский и соавт. (1967), В.П. Филиппов и др. (1967), Ф.А. Астраханцев и Т.Н. Нечаева (1968)) [66, 139]. По данным Otto (1969), положительные результаты биопсии легкого при ЧББЛ отмечаются в среднем у 68% больных, причем несколько чаще при саркоидозе (74%) и лимфогранулематозе (70%), и реже при раке (58%). Пользуясь тем же способом исследования, Simesek (1970) диагностировал рак в 56,6%, а саркоидоз в 92,8% случаев [228]. При опухолях в периферических отделах легкого Р.Д. Блиновой (1972) удалось верифицировать диагноз у 51,6% больных, а при локализации их в средней зоне — у 77,3%, используя чрезбронхиальную биопсию легких. По материалам В.В. Уткина (1986) результативность ЧББЛ при туберкулезе оказалась равной 27,0%, при периферическом раке легкого — 85,3%, неспецифических хронических воспалительных процессах — 40,0% [137]. При туберкулезе положительные результаты чрезбронхиальной биопсии легкого получили В.П. Филиппов в 46,6% случаев, А.С. Тарасов в 53,3% [14, 141].

До сих пор остается спорным вопрос относительного оптимального числа биоптатов, получаемых при ЧББЛ, необходимого для верификации диагноза. По мнению зарубежных ученых, информативность ЧББЛ зависит от числа биоптатов,



получаемых при каждом исследовании (Roethe, 1980), при этом рекомендуется получение не менее 4 биоптатов. По данным ряда отечественных исследователей оптимальное число биоптатов колеблется от одного-двух до четырёх и более [42, 233].

В исследованиях Г.Г. Федченковой (2008) продемонстрирована возможность ЧББЛ в дифференциальной диагностике инфильтративных изменений в лёгких. Так при гистологическом исследовании эндоскопического материала среди первичных диагнозов внебольничной пневмонии в 8,2% было установлено онкологическое поражение лёгочной ткани, в 9,1% - подтвержден туберкулёз лёгких, в 1,3% - доброкачественные новообразования и в 2,8% - инородное тело бронха.

В исследовании E. Danila и E. Zauraskas (2009), включавшем 105 случаев морфологически подтвержденного гранулематозного поражения легких при чрезбронхиальной биопсии, в 66% выявлены эпителиоидно-клеточные гранулемы без некроза и в 34% некротизирующие эпителиоидно-клеточные гранулемы. Среди 33 пациентов с подтвержденным впоследствии диагнозом туберкулеза (по данным микроскопического и культурального исследования мокроты) у 76% были обнаружены некротизирующие эпителиоидно-клеточные гранулемы, а в 24% случаев эпителиоидно-клеточные гранулемы без некроза. Наличие эпителиоидно-клеточных гранул без некроза при туберкулезе может свидетельствовать, по мнению этих же авторов, о ранней стадии туберкулезного процесса, когда фокус казеозного некроза в центре гранулемы еще не сформировался [184].

Таким образом, в реальной клинической практике при обнаружении эпителиоидно-клеточных гранул верифицировать диагноз, основываясь только на результатах морфологического исследования, зачастую бывает невозможно ввиду сходной гистологической картиной гранулематозов. Прежде чем диагностировать заболевание на основании обнаружения эпителиоидно-клеточных гранул в биоптате и начинать терапию, всегда необходимо исключить

специфическую этиологию, в первую очередь инфекционную, так как это принципиальным образом может повлиять на исход лечения [82, 162].

По данным исследования В.П. Филиппова и соавторов (2011), результативность ЧББЛ варьирует при диагностике туберкулёза несколько выше 40%, при интерстициальных заболеваниях - до 80-100% и при онкологическом процессе органов дыхания – до 90-100% [140].

Появление в последние годы высокоспецифичного метода ПЦР, позволяющего определять ДНК МБТ в биологической пробе и обладающего высокой скоростью анализа (несколько часов), дает возможность работать с небольшим количеством материала [27]. Использование молекулярно-генетических технологий позволяет сократить сроки выявления лекарственной устойчивости МБТ и в ранние сроки назначить адекватную терапию или провести коррекцию химиотерапии при выявлении ЛУ возбудителя туберкулеза, что приводит к более раннему прекращению бактериовыделения и положительной рентгенологической картине [73].

Дополнительно, результаты молекулярно-генетических методов исследования лекарственной устойчивости МБТ дают клиницистам возможность обосновывать необходимость изоляции бактериовыделителей с устойчивой формой туберкулеза и своевременно назначить профилактическое лечение контактных лиц [28].

К.У. Yuen (1993), обследовав 41 больного туберкулезом легких, подтвержденного культуральным исследованием, через четыре недели лечения получил положительный результат исследования мокроты методом ПЦР у 72% больных, 39% имели положительный результат микроскопии и 32% положительный результат посева на плотные среды [246].

A.R. Bahrmand и соавторы (2000) наблюдали за ходом специфической химиотерапии туберкулеза легких у 29 больных, инфицированных лекарственно-устойчивыми штаммами МБТ. Только для 19 (65,5%) из них по окончании шести месяцев терапии лечение было закончено. У пяти из 10 продолживших лечение

пациентов положительный результат ПЦР наблюдался и по окончании восьми месяцев терапии. Авторы делают вывод, что исследование биологического материала методом ПЦР особенно важно для мониторинга терапевтического воздействия на пациентов, плохо отвечающих на специфическую химиотерапию. По их же мнению, это дает право использовать метод ПЦР после начала курса противотуберкулезной химиотерапии у впервые выявленных абациллярных больных, рассчитывая на лучшие результаты, чем при использовании стандартных бактериологических методик [171].

Stanton L.A. и соавторы (2003) опубликовали результаты исследования ЧББЛ у семи больных туберкулезом из Южной Африки, во всех случаях были обнаружены эпителиоидно-клеточные гранулемы (как некротизирующиеся, так и без некроза), во всех гранулемах была обнаружена ДНК МБТ [232].

С развитием клинической медицины и появлением нового медицинского оборудования, стали использовать различные методы получения образцов из пораженного участка легочной ткани: видеоторакоскопическая биопсия легкого, чрезбронхиальная катетеробиопсия под рентгенологическим и ультразвуковым контролем, у отдельной категории больных применяются различные виды трансторакальных игловых биопсий. Несмотря на явные преимущества, каждый из перечисленных методов имеет и свои недостатки: травматичность процедуры, необходимость в общем наркозе, облучение и высокая общая стоимость процедуры [136, 174, 185].

Таким образом, анализ литературных данных показал актуальность проблемы дифференциальной диагностики заболеваний легких, и, в частности, туберкулеза легких без бактериовыделения. Диагностика заболеваний легких основана на клинических, лабораторных, инструментальных и лучевых методах обследования, но вместе с тем, все чаще встречаются атипичные, стертые формы заболеваний. Классическое клинико-рентгенологическое обследование для таких вариантов заболевания малоэффективно.

Многие фтизиатры являются сторонниками динамического наблюдения или проведения «тест-терапии» антибактериальными препаратами при подозрении на туберкулез легких. Подобная тактика недопустима при злокачественных опухолях легкого, так как больной теряет при этом время, а иногда и всякий шанс излечиться [36, 124].

Хирурги, как правило, являются сторонниками оперативного вмешательства на легком, при отсутствии верификации диагноза. Однако, достаточно часто в послеоперационном материале обнаруживают очаги поствоспалительного характера, а в ряде ситуаций - признаки активного туберкулезного воспаления. Если в первом случае проведение операции нецелесообразно, то во втором – может привести к прогрессированию туберкулезного процесса и ухудшению прогноза заболевания. Помимо этого, хирургическое лечение и послеоперационная реабилитация снижает социальную активность пациентов. Частота осложнений после диагностических торакальных оперативных вмешательств на легких, по мнению ряда авторов, также остается достаточно высокой и составляет от 8 до 20% [31, 111, 212].

Метод ЧББЛ дает возможность получения материала для морфологического и бактериологического исследований, являющихся «золотым стандартом» верификации туберкулеза, а применение современного метода ПЦР для определения ДНК в биоптате делает диагностику специфической, а этиологии гранулематоза более достоверной [248].

ЧББЛ редко сопровождается серьезными осложнениями. Об этом свидетельствуют, например, данные Brandt и соавторов (2010), применивших его у 1583 больных. Только в отдельных случаях авторы наблюдали кровотечение, проникновение воздуха в плевральную полость и область средостения с последующим развитием медиастинита.

## Резюме

В последнее время отмечается снижение показателя заболеваемости туберкулёзом населения в Российской Федерации [90, 94]. Вместе с тем, актуальность проблем своевременной диагностики и лечения лекарственно-устойчивого туберкулёза лёгких сохраняет свою значимость.

Несвоевременная диагностика туберкулеза и выявление лекарственной устойчивости МБТ, в частности МЛУ МБТ, приводит к прогрессированию специфического процесса, развитию осложнений заболевания, трудностям в терапии и формированию хронических форм туберкулёза [194].

В условиях распространения МЛУ-ТБ приоритетными являются методы этиологической диагностики, обеспечивающие получение результата с максимальной достоверностью и в наикратчайшие сроки. При диагностике туберкулеза легких этим требованиям отвечают методы микробиологической диагностики (посев на жидкие питательные среды с флуоресцентной детекцией роста и ПЦР), а также гистологическое исследование материала [149, 167].

Сегодня, актуальности не потеряла и проблема дифференциальной диагностики заболеваний легких. Далеко не казуистикой являются ошибки в диагностике туберкулеза легких, приводящие к длительному и необоснованному лечению больных в противотуберкулезных учреждениях, а иногда и к непоправимым последствиям [59, 118, 124].

Одними из основных причин ошибок в диагностике «абациллярного» туберкулёза, по мнению ряда авторов, являются патоморфоз заболевания и разнообразие клинических, лабораторных и рентгенологических его проявлений [47, 105].

Вместе с тем, в настоящее время разработаны и внедрены в практику противотуберкулезных учреждений, помимо микробиологических и морфологических методов, методы лучевой диагностики, позволяющие с высокой достоверностью выявить изменения в легких, дать им полную качественную и

количественную характеристику, при необходимости выполнить инвазивное вмешательство под рентгенологическим или ультразвуковым контролем [86, 157].

Данные литературы показывают, что при выполнении ЧББЛ больному туберкулезом, возможно получить образец ткани и использовать этот материал для проведения всего спектра необходимых лабораторных исследований [42, 158]. Но работ, касающихся использования ЧББЛ у больных туберкулезом с целью подтверждения диагноза и получения достаточного материала для проведения теста на лекарственную устойчивость микобактерий, крайне недостаточно.

По нашему мнению, современный уровень развития методов визуализации в медицине и появлении в арсенале противотуберкулезной службы высокочувствительного метода ПЦР позволит предположить, что чрезбронхиальная биопсия легких, являясь доступной и малоинвазивной методикой, может быть информативной для верификации диагноза и определения устойчивости МБТ к ПТП.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор П.К. Яблонский) с набором клинического материала на базе Государственного казенного учреждения здравоохранения «Противотуберкулезный диспансер» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики (главный врач В.М. Кибишев) и одобрено решением Независимого этического комитета при ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (протокол от 27.10.2016 г. №32).

Исследование основано на результатах обследования 576 больных с впервые в жизни установленным диагнозом туберкулеза легких при отрицательных результатах бактериологических исследований (Код МКБ-10 A16.0), состоявших на учете в ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» МЗ КБР. Проведенное 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. На проспективном этапе в исследовании приняла участие когорта из 265 больных туберкулезом легких, 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 жидкие питательные среды, молекулярно-генетическое и гистологическое исследования, а в случае культурального подтверждения диагноза - определение лекарственной устойчивости МБТ к ПТП.

Перечень проанализированной на ретроспективном этапе медицинской документации включал форму №03-ТБ/у «Журнал регистрации больных туберкулезом» и форму №01-ТБ/у «Медицинская карта лечения больных туберкулезом» (утверждены Приказом Минздрава РФ от 13.02.2004 г. №50 «О

введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза)), а также медицинскую карту больного туберкулезом форма №081/у (утверждена Приказом Минздрава СССР 04.10.80 г. №1030 «Перечень форм первичной медицинской документации учреждений здравоохранения»).

Обследование пациентов на обоих этапах исследования проведено в соответствии с актуальными нормативно-правовыми документами и клиническими рекомендациями:

- Приказ Минздрава России от 21.03.2003 №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» (в ред. Приказа Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 №855, Приказа Минздрава России от 05.06.2017 №297);

- Приказ Минздрава России от 15.11.2012 №932н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом»;

- Приказ Минздрава России от 29.12.2014 №951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания»;

- «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания», утвержденные Российским обществом фтизиатров, 2014 г.;

- «Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации», утвержденные Национальной ассоциацией фтизиатров, 2015 г.

Диагноз туберкулеза легких при отрицательных результатах бактериологических исследований (Код МКБ: А16.0) устанавливался решением ЦВКК на основании комплексного анализа анамнеза больного, лабораторных и клинико-рентгенологических данных.

На ретроспективном этапе исследования был осуществлен анализ медицинской документации 311 впервые выявленных больных с диагнозом туберкулеза легких и отрицательными результатами бактериологических или гистологических исследований, установленным ЦВКК ПТД (Код МКБ: А16.0).



Проанализированы результаты дифференциальной диагностики и определены возможности неинвазивной верификации диагноза в этой группе больных.

Обязательным условием включения больных в исследование являлось: документированный двукратный отрицательный результат люминесцентной микроскопии мокроты на КУМ, отрицательные результаты культурального (посев в жидкую среду на ВАСТЕС MGIT 320/960) и молекулярно-генетического (картриджная технология Xpert MTB/RIF) исследования мокроты на МБТ. Все больные, включенные в исследование, получали амбулаторное и/или стационарное противотуберкулезное лечение в условиях ПТД.

В рамках проспективного этапа исследования 265 больным с впервые выявленным туберкулезом лёгких при отрицательных результатах бактериологических и гистологического исследований с целью получения биологического материала для подтверждения диагноза планировали проведение чрезбронхиальной щипцовой биопсии легкого (ЧББЛ). Обязательным условием для проведения биопсии являлось согласие больного на выполнение данного вмешательства.

В случае выявленные в процессе дополнительного обследования пациента противопоказаний для выполнения ЧББЛ или отказа пациента процедуру не выполняли.

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), в котором реализованы современные технологии снижения лучевой нагрузки без ущерба качеству диагностики. Исследование проводилось в положении больного на спине. Сканирование проводили от уровня яремной ямки и до плевральных синусов. После получения топограммы выполняли стандартное сканирование в режиме High Resolution. Показатель напряжения соответствовал 130-140 кВ. при силе тока - 200

мА. и времени вращения рентгеновской трубки 0,35 с. Матрица изображения включала 512x512 элементов при толщине исследуемого среза в 1,25 мм.

Проводился анализ полученных результатов в лёгочном, плевральном и мягкотканом электронных «окнах». Это позволило оценить топографо-анатомическое расположение легочных изменений, распространенность процесса. Характер патологических изменений анализировали в лёгочном «окне», ширина которого составляла +900...+1200НУ, уровень - 850НУ. Плевральное «окно», ширина которого составляла +1500...+2000, уровень - 600НУ, позволяло характеризовать ткань лёгкого с включёнными в неё структурами.

Для оценки риска развития осложнений ЧББЛ отмечали распространенность эмфиземы, состояние плевральных листков, наличие в плевральных полостях жидкости и ее количество. В протоколе исследования документировали состояние внутригрудных лимфатических узлов, включая внутрилегочные. С учетом анатомических ориентиров определяли локализацию и сегментарную принадлежность выявленных изменений в легких, определяли их объем и проводили денситометрический анализ структуры. Тканевую плотность патологических очагов определяли в единицах Хаунсфилда (НУ).

Больным, включенным в проспективный этап исследования, перед выполнением ЧББЛ проводили комплексный анализ полученных КТ-изображений с помощью интегрированного пакета программного обеспечения «Thoracic VCAR» (GE Healthcare, США). Используя возможности мультипланарных построений и 2D-реконструкций, определяли количество, форму, объем, анатомическую локализацию патологических очагов. С помощью интегрированного программного обеспечения производили постпроцессинговую обработку полученных изображений, в режиме 3D-реконструкции сегментировали области патологических изменений, изучали архитектуру легочных сосудов и бронхиального дерева, сопоставляли их топографическое взаимоотношение 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 обследование больных дополняли необходимыми лабораторными и инструментальными методами исследования, в зависимости от выявленной сопутствующей патологии в соответствии с рекомендациями Британского торакального общества по диагностической фибробронхоскопии у взрослых [189].

Для снижения риска осложнений, связанных с гипоксемией, которая может развиться вследствие низкого исходного уровня насыщения артериальной крови кислородом ( $\text{SaO}_2$ ), скомпрометированной дыхательной функцией легких, седативным действием лекарственных препаратов, используемых для премедикации, а также инвазией при отборе биоптатов, всем больным в качестве скринингового исследования выполняли пульсоксиметрию с помощью портативного прибора «Armed» 50D (ТМ «Армед» (Россия)). Допустимым порогом для проведения ЧББЛ считали десатурацию, не превышавшую 4%, допуская снижение  $\text{SaO}_2$  до 90% продолжительностью не более 1 минуты.

В случае нарушения указанных параметров дополнительно выполняли спирометрию, а при необходимости проводили исследование газового состава артериальной крови и диффузионной способности легких. Спирометрию выполняли также всем больным с диагностированной ХОБЛ и бронхиальной астмой.

Функцию внешнего дыхания исследовали с помощью портативного спирометра «SPIROVIT SP-10» (Shiller AG, Швейцария) путем анализа измерений объемных и скоростных показателей дыхания больного. В качестве функциональных показателей использовали жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), отношение объема форсированного выдоха за 1 секунду к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ1/ФЖЕЛ). Границей,

допустимых для проведения ЧББЛ, показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ1 считали 30% от должной величины.

С целью оценки клинического риска развития во время выполнения ЧББЛ аритмии и ишемии миокарда всем больным выполняли электрокардиографическое исследование на аппарате Cardiovit AT-102 (Shiller AG, Швейцария). В случае выявления патологических изменений проводили консультацию кардиолога, коррекцию и мониторинг диагностированных изменений. При наличии артериальной гипертензии проводилась медикаментозная коррекция АД.

В случае выявления клинических факторов риска гипокоагуляции (прием антикоагулянтов, печеночная недостаточность, гематологические заболевания, анамнестические сведения о склонности к кровотечениям) при планировании ЧББЛ определяли уровень тромбоцитов в периферической крови, протромбиновое время (ПТВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). При выявлении выраженных патологических отклонений указанных показателей целесообразность выполнения ЧББЛ определяли совместно с гематологом, сопоставляя риск биопсии с ее потенциальной пользой.

В различные сроки до проведения ЧББЛ 74% обследуемых была выполнена ФБС и взятие смывов из трахеобронхиального дерева для проведения бактериологического исследования. У всех пациентов были получены отрицательные результаты молекулярно-генетического, микроскопического и культурального исследования промывных вод бронхов на МБТ.

Морфологическое исследование биопсийного материала проводилось в ГБУЗ «Патологоанатомическое бюро» Минздрава КБР (начальник Е.Б. Губжокова). Из парафиновых блоков биоптатов изготавливали серийные срезы. Для исследования гистологических срезов были применены как обычная окраска гематоксилином и эозином, так и дополнительные методы: окраска по Циль-Нельсену (для выявления КУМ), окраски мазков 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, состояние окружающих тканей. Результат гистологического исследования получали на 4–7-ые сутки после выполнения биопсии. Исследования выполнены на световом микроскопе микроскоп OLYMPUS CX23 (Olympus Corporation, Япония).

Для идентификации возбудителя в биопсийном материале были применены микробиологические методы исследования, такие как люминесцентная микроскопия, культуральный метод (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 320/960 (Becton Dickinson, США). Результаты наличия роста в жидкой питательной среде в этих системах фиксировались через 7-42 дня, в зависимости от наличия и количества МБТ в диагностическом материале.

Определение наличия ДНК микобактерий туберкулеза в биоптате легкого проводили с помощью автоматизированной молекулярной тест-системы Xpert MTB/RIF на оборудовании GeneXpert (Cepheid AB, США). Этот двухступенчатый процесс включал в себя обработку клинических образцов и полимеразную цепную реакцию, которая в режиме реального времени амплифицирует специфическую последовательность гена *proB*, а затем тестируется молекулярными маяками на мутации в районе устойчивости к рифампицину. Результаты теста получали через два-три часа после доставки материала в бактериологическую лабораторию.

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 с использованием метода абсолютных концентраций, при этом пользовались набором 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.

«Адекватным» результатом ЧББЛ считали получение участка легочной ткани, достаточного для проведения гистологического и всего комплекса бактериологических исследований.

Диагноз туберкулез 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 320/960 и/или обнаружении в биоптатах легкого казеозного некроза и специфических туберкулезных гранул при гистологическом исследовании [106].

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.

На рисунке 1 представлена схема дизайна проведенного исследования.

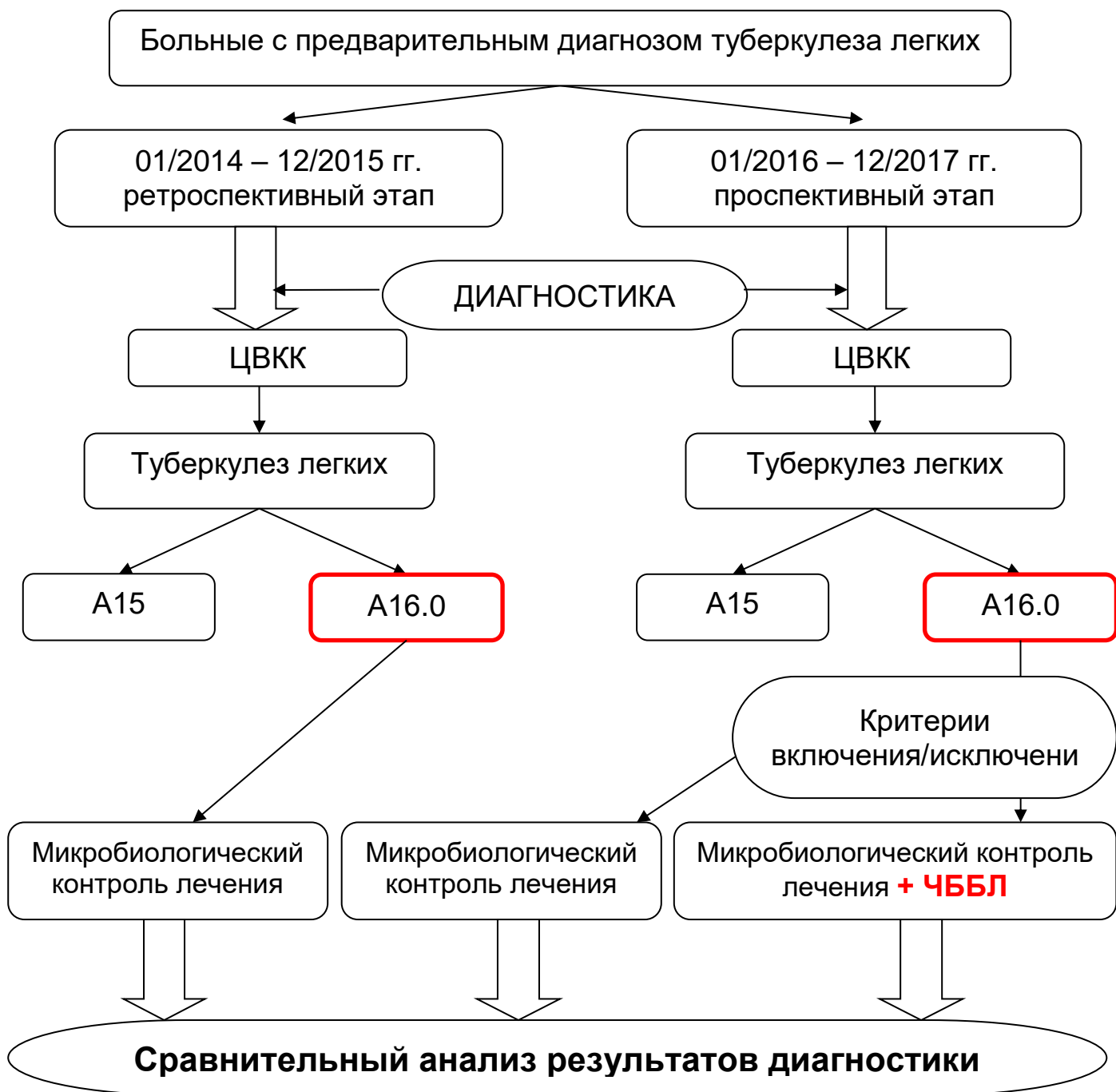


Рисунок 1 - Схема дизайна проведенного исследования

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЧРЕЗБРОНХИАЛЬНОЙ БИОПСИИ ЛЕГКИХ В ВЕРИФИКАЦИИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ БЕЗ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО И ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА

#### 3.1. Общая характеристика больных

В когорту 2016-2017 гг. были включены 265 больных, которым решением ЦВКК ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» Минздрава КБР был установлен диагноз туберкулеза легких при отрицательных результатах бактериологических и гистологических исследований (код МКБ-10 A16.0). От проведения ЧББЛ отказались 10 (3,8%) человек, у 9 (3,4%) имелись противопоказания к проведению инвазивного исследования. Абсолютными противопоказаниями к выполнению ЧББЛ считали: 1) состояние после пневмонэктомии, 2) обострение ХОБЛ и бронхиальной астмы, 3) выраженные нарушения свертывающей системы крови, 4) легочно-сердечную недостаточность III степени, 5) инфаркт миокарда и инсульт, перенесенные менее, чем за четыре недели до исследования, 6) неконтролируемое нарушение сердечного ритма.

Таким образом, ЧББЛ выполнена 246 (92,8%) больным. Отказавшиеся от ЧББЛ больные и пациенты, у которых имелись противопоказания к ее проведению, продолжили обследование и лечение согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению туберкулеза. При микробиологическом контроле лечения ни у одного из этих больных диагноз туберкулеза легких верифицирован не был.

Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 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 исследованной когорте преобладали мужчины. Средний возраст составил  $44,8 \pm 1,0$  года. Большинство больных (81,5%) были трудоспособного возраста. Обращает на себя внимание существенная доля больных старше 60 лет (18,5%), что возможно связано с особенностями течения туберкулеза легких в этих возрастных группах, редко сопровождающегося бактериовыделением.

Структура клинико-рентгенологических форм туберкулеза легких у больных проспективной группы представлена на рисунке 2.

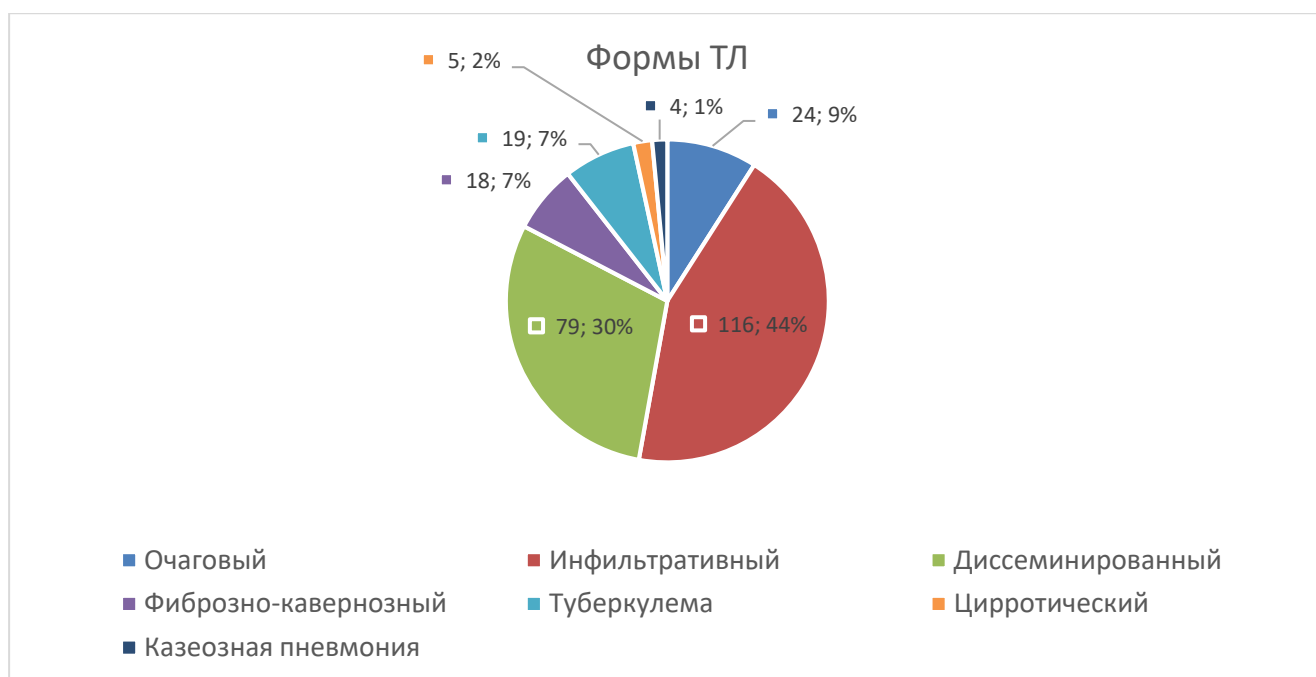


Рисунок 2 - Структура клинико-рентгенологических форм туберкулеза легких у больных, включенных в проспективную часть исследования

В структуре клинико-рентгенологических форм туберкулеза легких преобладал инфильтративный и диссеминированный туберкулез. Третьим по частоте диагностирован очаговый туберкулез легких, выявленный в 9,1% случаев. Практически одинаково редко встречались больные с туберкулемами и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, в 7,2% и 6,8% случаев. Наиболее редко были установлены диагноз цирротического туберкулеза легких (1,9%) и казеозной пневмонии (1,5%).

У 180 больных (67,9%) туберкулез был односторонний и локализовался в правом лёгком у 55,5% из них, у 44,5% - в левом. У 85 (32,1%) пациентов изменения в легких были двухсторонними.

Решением ЦВКК ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» Минздрава КБР, после установления диагноза туберкулеза легких при отрицательных результатах бактериологических и гистологического исследований (Код МКБ: А16.0), химиотерапия по III режиму была назначена 246 (92,8%) больным, а по IV режиму 19 (7,2%) больным.

Существенная часть обследованных (41,1%) имела сопутствующую патологию. Более двух сопутствующих патологий одновременно имели 13 (4,9%) больных. В таблице 2 приведена структура сопутствующих заболеваний и состояний у обследованных больных.

Таблица 2 - Структура сопутствующих заболеваний и состояний у больных, включенных в проспективную часть исследования

Сопутствующие заболевания и состояния	Количество, n (%)
ХОБЛ, 2-3 стадии	40 (15,1)
ХСН, 2-3 ФК	27 (10,2)
Бронхиальная астма, среднетяжелое / тяжелое течение	9 (3,4)
Сахарный диабет, субкомпенсация / декомпенсация	8 (3,0)
Алкоголизм / наркомания	5 (1,8)
Параплегия нижняя	4 (1,5)
Шизофрения / олигофрения	4 (1,5)
ВИЧ-инфекция	4 (1,5)
Эпилепсия с эписиндромом	4 (1,5)
Тромбофилия и талассемия	1 (0,4)
Миеломная болезнь	1 (0,4)
Болезнь Шегрена	1 (0,4)
Беременность, 36 недель	1 (0,4)
Сопутствующие заболевания и состояния не выявлены	156 (58,9)
Всего	265 (100,0)

Из таблицы 2 видно, треть пациентов имели умеренно и значительно выраженную патологию сердечно-сосудистой или дыхательной системы, которые потенциально могли оказать влияние на переносимость больными процедуры и

повысить вероятность возникновения осложнений биопсии. Следующими по частоте встречались сахарный диабет и патология нервной системы с поведенческими расстройствами или вынужденным положением больного на столе рентгеновского аппарата. В двух случаях (у больной с тромбофилией и больного с миеломной болезнью) биопсия выполнена при нарушениях свертывающей системы крови. У одной больной потребность в биопсии легкого возникла на третьем триместре беременности.

### **3.2. Технология ЧББЛ у впервые выявленных больных туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза**

При адаптации технологии ЧББЛ цели исследования и оценке безопасности процедуры мы основывались на рекомендациях Британского торакального общества по диагностической гибкой бронхоскопии (2013).

От всех больных было получено письменное информированное согласие на проведение процедуры ЧББЛ и проведено подробное разъяснение о цели, характере процедуры, ее пользе, рисках и возможных осложнениях, возможной альтернативы процедуры, а также виде применяемого анестетика и метода визуализации.

#### **3.2.1. Техника выполнения ЧББЛ**

Исследование проводили в первой половине дня натощак. Всем пациентам, непосредственно перед выполнением процедуры, проводился мониторинг гемодинамики, включавший неинвазивное измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений и пульсоксиметрию. При наличии артериальной гипертензии добивались снижения АД путем медикаментозной коррекции. При артериальном давлении, превышавшем 140/90 мм.рт.ст., назначали гипотензивную терапию и переносили процедуру до наступления стабилизации состояния.

С целью уменьшения саливации и бронхиальной секреции за 30 минут до исследования осуществляли внутримышечное введение 0,5 мл 0,1% раствора атропина сульфата, для повышения толерантности к исследованию и при наличии у пациента тревожного состояния дополнительно внутримышечно вводили 1,0 мл раствора диазепама.

Пациентам с ХОБЛ и бронхиальной астмой для снижения риска развития десатурации и бронхоспазма за 30 минут до выполнения ЧББЛ проводили ингаляцию небулайзером с 2-4 мл раствора фенотерола и ипратропия бромидом.

При пограничных исходных показателях сатурации кислорода крови (90-95%) у обследуемых больных, во время выполнения процедуры осуществляли подачу увлажненного кислорода через назальные катетеры (поток 2-4 л/мин).

ЧББЛ осуществляли с использованием бронхоскопов BF тип 1T180 и тип 1T60 (Olympus Corporation, Япония) с внешним диаметром как дистального конца, так и вводимой части тубуса 5,9 мм и инструментальным каналом 3,0 мм, стандартных одноразовых биопсийных щипцов тип «Аллигатор» с механизмом SwingJaw (Olympus Corporation, Япония).

Процедуру выполняли в рентгеновском кабинете на телеуправляемом рентгенодиагностическом комплексе «Диакон» («Севкаврентген-Д», Россия), в положении больного лежа на спине и на боку, при необходимости (для облегчения доступа эндоскопа к передним отделам легких), сидя на табурете. Исследования выполняла бригада из четырех медицинских работников: врач-эндоскопист, сестра эндоскопического кабинета, врач-рентгенолог и рентген-лаборант. При необходимости (наличие у пациента сопутствующего заболевания), на время выполнения биопсии в рентген-кабинет дополнительно приглашали кардиолога, реаниматолога или психиатра-нарколога.

Непосредственно перед исследованием проводили анестезию верхних дыхательных путей раствором лидокаина 10% - 1,0 мл (спрей) путем распыления интраназально и раствором лидокаина 2% - 4,0 мл путем инстилляций через рабочий канал бронхоскопа на слизистую гортани. При наличии у больных

аллергической реакции на лидокаин, выполняли анестезию 2% раствором тримекаина по аналогичной методике.

ЧББЛ выполняли по методике Andersen H.A. et al. (1965), модернизированной для гибких бронхоскопов Левиным А.В. (1974). Смазанный раствором глицерина тубус бронхоскопа в подавляющем большинстве случаев проводили в гортаноглотку через носовой ход, в единичных случаях - через загубник во рту. После осмотра гортани и введения 2,0 мл 2% раствора лидокаина в голосовую щель, тубус бронхоскопа проводили в трахею до уровня ее бифуркации, при этом осматривали стенки трахеи, отмечали наличие их девиации и дискинезии. Проводили дополнительную анестезию путем инстилляций по 2,0 мл анестетика на слизистую бронхов и в просвет субсегментарного бронха, дренирующего зону, выбранную для биопсии. Далее выполняли санацию трахеобронхиального дерева.

После завершения осмотра тубус бронхоскопа направляли в сегментарный бронх до устья субсегментарного бронха, дренирующего зону биопсии. Для выполнения биопсии использовали гибкие овальные окончатые щипцы FB-21C-1 (Olympus Corporation, Япония) диаметром 1,8 мм. Под визуальным эндоскопическим контролем щипцы вводили через канал бронхоскопа в субсегментарный бронх, проверяли их работоспособность путем открывания и закрывания бранш в просвете бронха. Под рентгеноскопическим контролем щипцы проводились в периферические отделы бронхиального дерева и устанавливали на фоне затемнения в легком, а при диссеминированных процессах — на расстоянии от 1 до 2 см от висцеральной плевры. Бранши щипцов открывали на вдохе и закрывали на выдохе больного, захватывая фрагмент ткани легкого.

### **3.2.2. Особенности выполнения ЧББЛ у впервые выявленных больных туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза**

При наличии множественных изменений в легких, биопсию выполняли из наибольшего по размеру фокуса. При очаговом и диссеминированном туберкулезе,

проявляющимся рентгенологически множественными мелкоочаговыми изменениями, биопсию выполняли из наиболее пораженного по данным МСКТ субсегмента легкого.

Во время одного исследования производилось взятие от одного до восьми фрагментов ткани, в зависимости от переносимости больным процедуры, возникновения осложнений, анатомических и физиологических особенностей дренирующего бронха, а также технических сложностей при работе с аппаратурой.

По окончании процедуры в просвет дренирующего бронха, с целью уменьшения времени образования сгустка крови, вводили 2 мл 12,5% раствора этамзилата натрия, убеждались в отсутствии признаков легочного кровотечения и выводили тубус бронхоскопа из дыхательных путей.

Продолжительность процедуры ЧББЛ в среднем составила  $11,9 \pm 0,2$  минут (минимальная – 6 минут, максимальная – 21 минут). Началом процедуры считали момент проведения бронхоскопа в гортаноглотку, окончанием процедуры – извлечение бронхоскопа из трахеобронхиального дерева.

После завершения процедуры ЧББЛ полученный биопсийный материал направляли на гистологическое и бактериологическое исследования. Макроскопически биоптаты представляли собой фрагменты рыхлой ткани серого цвета с примесью крови размером от 1,0 до 6,0 мм. При этом, один (наиболее крупный) биоптат направляли на комплексное бактериологическое исследование (ПЦР, микроскопия и посев в жидкую среду на ВАСТЕС), остальные биоптаты помещались в емкость с 10% раствором нейтрального формалина и направлялись в патологоанатомическое бюро для проведения гистологического исследования.

С целью исключения ятрогенного пневмоторакса, нередко носящего отсроченный характер, через 1 час после завершения ЧББЛ выполняли обзорную рентгенографию органов грудной клетки в прямой проекции. Средняя лучевая нагрузка на пациента при выполнении ЧББЛ под контролем ЭОП составила 1,9 мЗв, что не превышает порог допустимых значений лучевой нагрузки на организм человека.

Процедура ЧББЛ в 75% случаев проведена в режиме дневного стационара, в 25% - больным, находящимся на стационарном лечении. Наблюдение за амбулаторными больными проводили в течении двух часов после выполнения ЧББЛ в условиях дневного стационара диспансера. Осуществляли мониторинг АД, ЧСС и ЧДД, аускультативно оценивали состояние дыхательной системы, визуально проводили количественный и качественный анализ выделенной мокроты. При отсутствии признаков осложнений и удовлетворительном состоянии больного выписывали.

### **3.2.3. Безопасность выполнения ЧББЛ**

Оценку безопасности выполнения ЧББЛ у впервые выявленных больных туберкулезом без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза осуществляли на основании сравнении данных о возникших в ходе проведения исследования осложнениях с релевантными данными литературы.

Осложнения после выполнения процедуры 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 дополнительных вмешательств не потребовалось в виду незначительного объема пневмоторакса.

У 1 (0,4%) больного процедура ЧББЛ осложнилась развитием легочного кровотечения 2а степени, что потребовало перевода его в отделение интенсивной терапии для проведения гемостатической терапии. Медикаментозного лечения было достаточно для достижения окончательного гемостаза. При динамическом наблюдении рецидива легочного кровотечения выявлено не было. Прожилки крови в отделяемой мокроте в первые сутки после выполнения ЧББЛ мы к осложнениям не относили, а считали ожидаемым симптомом после проведения процедуры биопсии.

Еще 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 из дыхательных путей.

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

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

По данным Британского торакального общества частота пневмоторакса при ЧББЛ составляет от 1-6% при очаговой и до 9% при диффузной патологии легких (уровень доказательности 3). Потребность в дренировании плевральной полости при наличии пневмоторакса составляет 40-70%. Клинически значимое легочное кровотечение при ЧББЛ развивается в 1,9%, при этом в большинстве случаев остается <20 мл (92%) и обычно разрешается спонтанно или с помощью эндоскопической инстилляцией адреналина (Уровень доказательности 3) [186].

Таким образом, ЧББЛ у впервые выявленных больных туберкулезом без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза, выполненная с целью верификации диагноза, является безопасной процедурой с низкой частотой осложнений.

### **3.3. Результаты комплексного исследования биопсийного материала, полученного при ЧББЛ, выполненной с целью верификации диагноза у впервые выявленных больных туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза**

При проведении гистологического и комплекса бактериологических исследований биопсийного материала, полученного 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, бактериологическая – в 104 (42,3%) случаях. Диагноз остался не верифицирован у 91 (37,0%) больного.

Диагноз туберкулеза 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%) больных, из них в двух случаях обнаружено сочетание инфильтративного туберкулеза и немелкоклеточного рака легкого (рисунок 3); в одном случае выявлен силикотуберкулез (рисунок 4); по одному случаю выявлено сочетаний диссеминированного туберкулеза с альвеолярным протеинозом (рисунок 5) и немелкоклеточным раком легкого; в одном случае очаговый туберкулез сочетался с мелкоклеточным раком легкого.

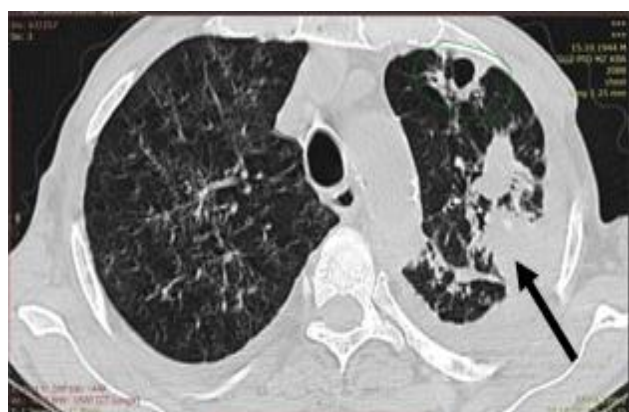
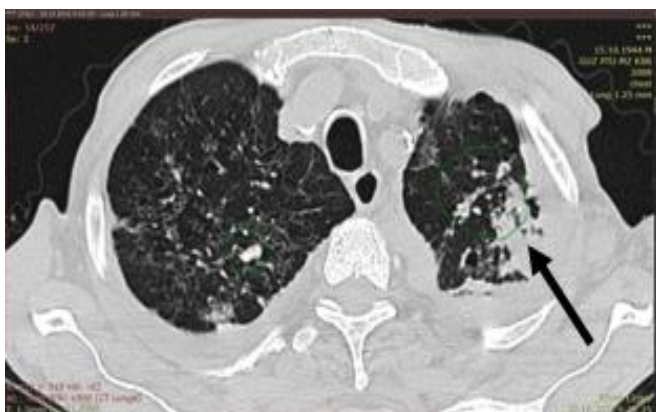


Рисунок 3 - Аксиальные срезы компьютерной томограммы органов грудной клетки больного Я., 72 лет, с сочетанием инфильтративного туберкулеза и периферического плоскоклеточного рака в верхней доле левого легкого

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

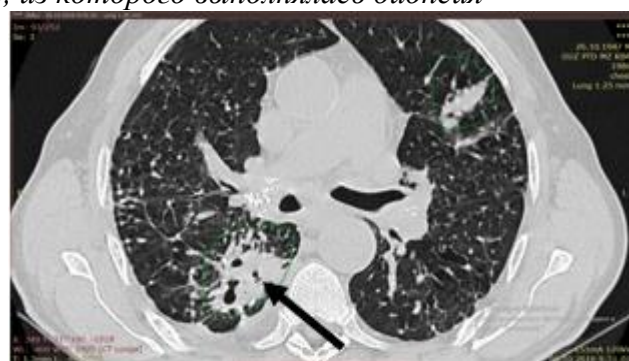
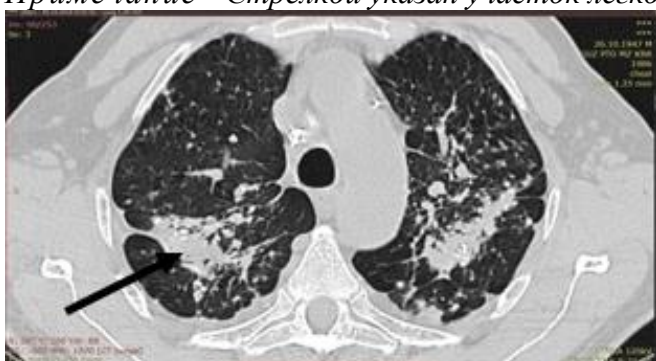


Рисунок 4 - Аксиальные срезы компьютерной томограммы органов грудной клетки больного Г., 69 лет, с силикотуберкулезом легких

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

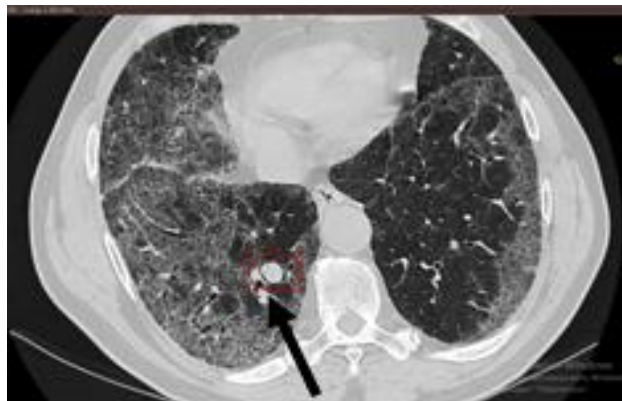
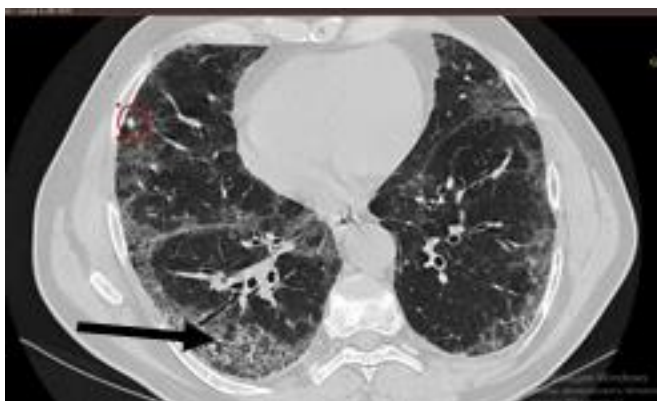


Рисунок 5 - Аксиальные срезы компьютерной томограммы органов грудной клетки больного Ф., 63 лет, с сочетанием диссеминированного туберкулеза и альвеолярного протеиноза в легких

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

Из 103 больных, у которых в результате выполнения ЧББЛ верифицирован туберкулез лёгких, только бактериологическими методами диагноз был подтвержден у 87 (84,5%) больных, гистологически – у 1 (0,9%). Подтверждение диагноза одновременно обоими методами получено у 15 (14,6%) больных.

Среди 58 больных, у которых диагностированы нетуберкулезные заболевания легких, в 57 (98,3%) случаях диагноз был верифицирован при гистологическом исследовании биоптатов, в 1 (1,7%) случае диагноз микобактериоза легких (рисунок 6) верифицирован при бактериологическом исследовании биопсийного материала.

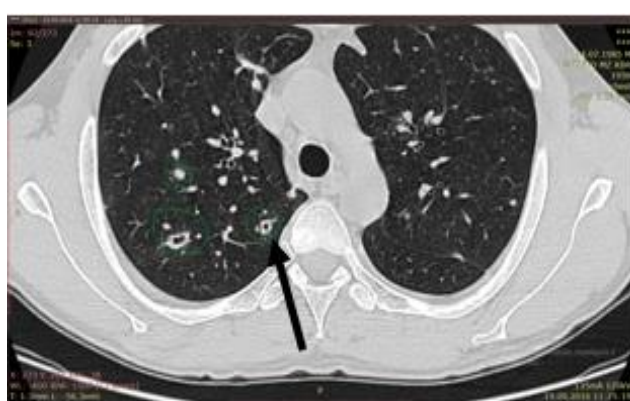
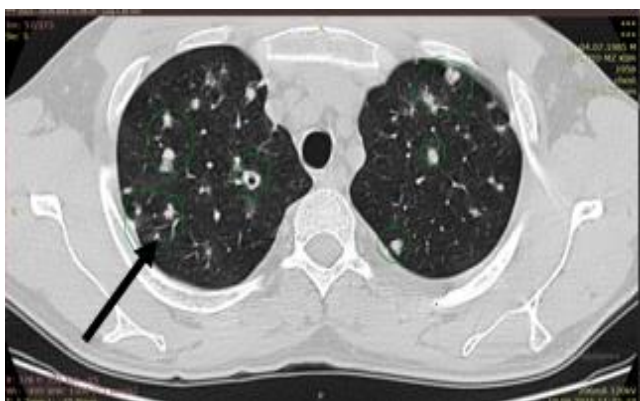


Рисунок 6 - Аксиальные срезы компьютерной томограммы органов грудной клетки больного И., 31 года, с диссеминированным микобактериозом (*M. avium*)

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

Приоритетной целью выполнения процедуры ЧББЛ впервые выявленным больным туберкулезом без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза, является получение биологического материала для комплексного бактериологического исследования. Необходимо учесть, что существенную долю среди больных с верифицированным диагнозом составили нетуберкулезные заболевания легких (37,4%), диагностика которых оказалась возможной благодаря применению гистологического метода исследования биоптатов. Особо следует подчеркнуть, что среди 58 нетуберкулезных заболеваний 56,9% составил рак легкого, от сроков диагностики которого зависит продолжительность жизни пациентов, что отражает важное социальное значение выполнения ЧББЛ больным туберкулезом. Выявление в 3,9% случаев сочетанной патологии легких также подчеркивает целесообразность совместного применения морфологического и комплекса бактериологических методов исследования биопсийного материала, полученного при ЧББЛ.

### **3.3.1. Результаты гистологического исследования биопсийного материала, полученного при процедуре ЧББЛ**

Образцы биопсийного материала, полученного при ЧББЛ, в 100% случаев были представлены легочной тканью, а их объем был достаточным для проведения морфологического и комплексного бактериологического исследований.

Результат гистологического исследования считали достоверным при наличии в биоптате легкого признаков казеозного некроза или специфических элементов другой легочной патологии. Отсутствие изменений в ткани легкого, а также выявление признаков гранулематозного и хронического воспаления (перибронхиальный и периваскулярный склероз, десквамация альвеол и организация в них экссудата, отек и утолщение межальвеолярных перегородок), при которых нозологическая верификация диагноза была невозможна, относили к

неспецифическим признакам и рассматривали результат как отсутствие морфологической верификации диагноза.

Всего гистологическая верификация диагноза была получена в 93 (37,8%) случаях. Структура выявленной патологии представлена в таблице 3.

Таблица 3 - 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)

Как видно из таблицы 3 в 37,8% случаев получены достоверные результаты морфологического исследования биоптатов легочной ткани, у каждого четвертого (24,8%) из которых выявлено гранулематозное воспаление, которое по условиям исследования мы не отнесли ни к туберкулезу, ни к саркоидозу. Выявление гранулематозного воспаления в легких считали подтверждением диагноза туберкулеза только в комплексе хотя бы с одним положительным результатом бактериологического исследования биоптата. Тем не менее, обнаружение признаков гранулематозного воспаления при гистологическом исследовании легочной ткани заметно сужает ряд заболеваний, с которыми следует проводить диагностику, а в случаях сочетания с отрицательными результатами комплексного бактериологического исследования на микобактерии туберкулеза этого же

биопсийного материала, на наш взгляд, требует дальнейшего дообследования больного.

В структуре заболеваний, которые были верифицированы морфологическим методом, в 35,5% случаев (33 чел.) был обнаружен рак легкого, данные больные были проконсультированы врачом-онкологом. После проведения дополнительных методов исследования в городском онкологическом диспансере, более чем в половине случаев (63,3%) были установлены III и IV стадии заболевания, свидетельствующие о запущенности онкологического процесса. Это подчеркивает чрезвычайную важность проведения инвазивной диагностики у больных туберкулезом, не подтвержденным бактериологически или гистологически, в максимально ранние сроки после установления диагноза. На рисунке 7 представлена МСКТ ОГК больного с периферическим раком в/доли левого легкого, получавшим в течении шести месяцев ПТХТ по поводу инфильтративного туберкулеза.

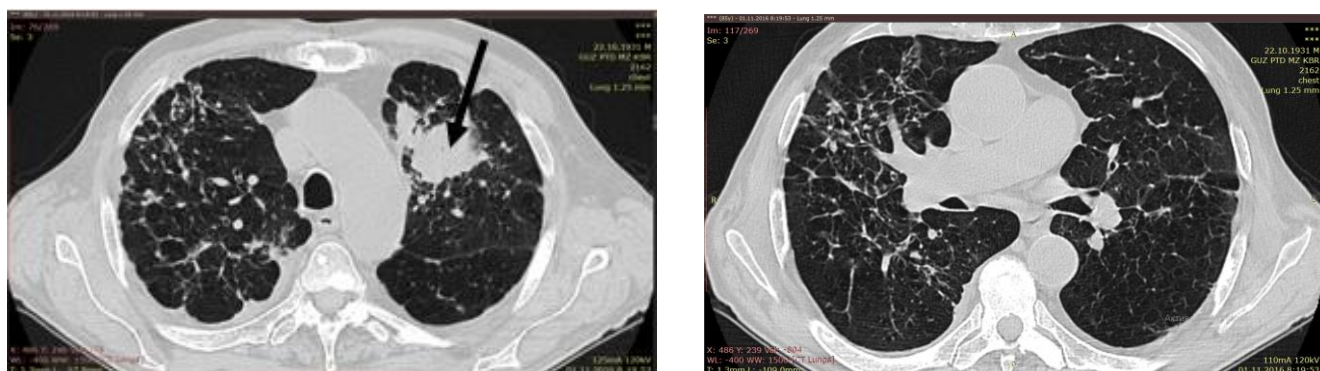


Рисунок 7 - Аксиальные срезы компьютерной томограммы органов грудной клетки больного Ч., 83 лет, с периферическим раком левого легкого

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

Третьим по частоте гистологически верифицированным диагнозом у больных проспективного этапа исследования был саркоидоз, составив 12,7% (8 больных), что совпадает с данными литературы, в которой подчеркивается сложность дифференциальной диагностики саркоидоза органов дыхания и

«абациллярного» туберкулеза легких. Ошибки в установлении диагноза в подобных ситуациях могут достигать 30% [10, 102].

Ниже приведена иллюстрация примера больной с саркоидозом легких, получавшей более 7 месяцев противотуберкулезную химиотерапию по поводу диссеминированного туберкулеза, установленного ЦВКК на основании клиничко-рентгенологических данных. После проведения ЧББЛ у данной пациентки гистологически был верифицирован саркоидоз (рисунок 8).

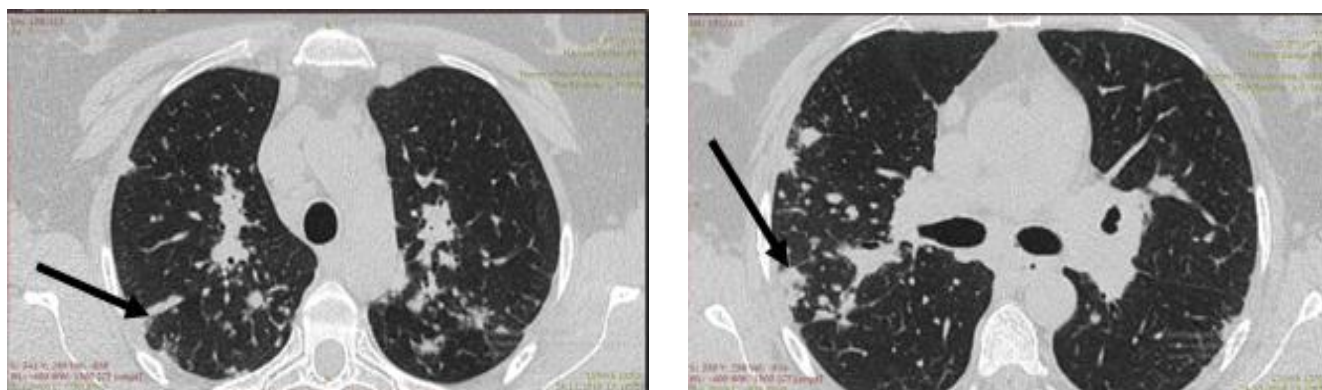


Рисунок 8 - Аксиальные срезы компьютерной томограммы органов грудной клетки больной З., 48 лет, с саркоидозом легких

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

Гиподиагностика сравнительно редких заболеваний легких у обследованных больных наблюдалась в 3,3% (8 больных) случаев: в 0,8% (2 больных) случаев ХНЗЛ были трактованы как фиброзно-кавернозный туберкулез легких, в 1 (0,4%) случае у больного, получавшего противотуберкулезное лечение по поводу диссеминированного туберкулеза, выявлена мальт-лимфома легкого. Ниже представлены иллюстрации аксиальных срезов МСКТ ОГК больных с альвеолярным протеинозом легких (рисунок 9) и дополнительно подтвержденной при иммуногистохимическом исследовании мальт-лимфомой легких (рисунок 10).

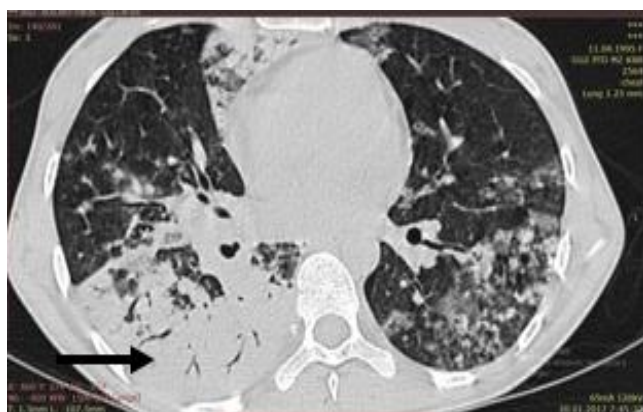
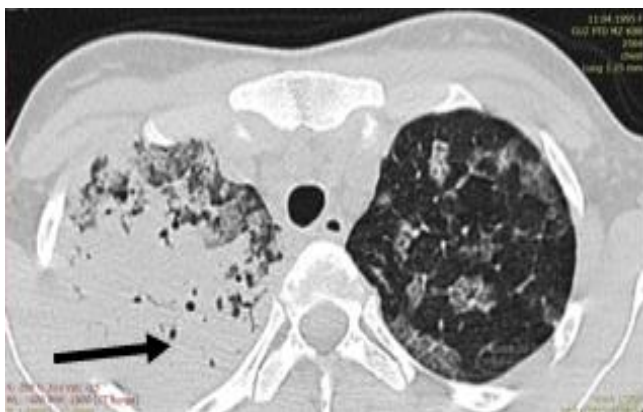


Рисунок 9 - Аксиальные срезы компьютерной томограммы органов грудной клетки больной К., 22 лет, с альвеолярным протеинозом легких

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

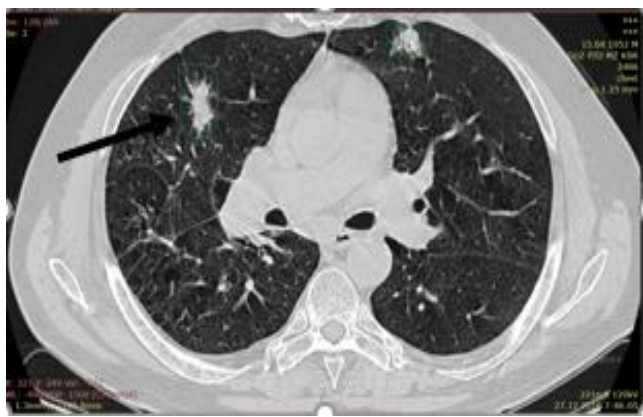
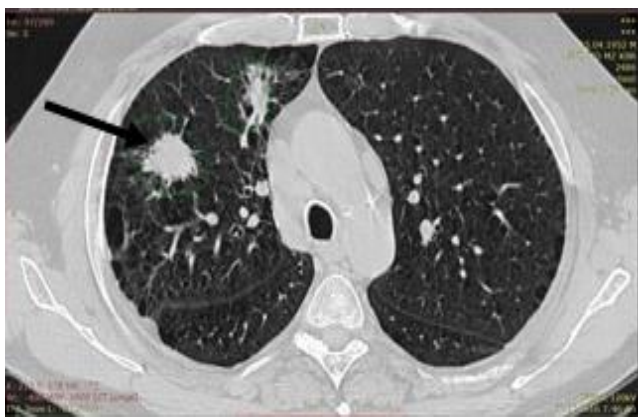


Рисунок 10 - Аксиальные срезы компьютерной томограммы органов грудной клетки больного Ш., 65 лет, с мальт-лимфомой легких

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

Во всех четырех случаях сочетания туберкулеза и онкологических заболеваний патологические изменения локализовались в одном легком. Данный факт еще раз подчеркивает необходимость и важность гистологического исследования биоптата, даже в случае получения положительных результатов микробиологического исследования биопсийного материала на микобактерии туберкулёза, особенно, в случаях с отсутствием положительной клинико-рентгенологической динамики на фоне проводимого противотуберкулезного лечения.

### **3.3.2. Результаты комплексного бактериологического исследования биопсийного материала, полученного при процедуре ЧББЛ**

Бактериологическое подтверждение диагноза туберкулеза в биологическом материале, полученном при выполнении ЧББЛ у впервые выявленных больных туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза, получено в 42,3% (104 больных) случаев. Положительным результатом бактериологического исследования биоптата легкого считали получение роста культуры МБТ при посеве в жидкую питательную среду (ВАСТЕС) и/или детекцию в нем ДНК МБТ (GeneXpert MTB). Выявление кислотоустойчивых микроорганизмов (КУМ) при флуоресцентной микроскопии биопсийного материала считали «достоверным» результатом только в случаях сочетания с ростом культуры МБТ в жидкой питательной среде (ВАСТЕС) и/или выявлении ДНК МБТ, а также при обнаружении специфических признаков туберкулезного воспалительного процесса при гистологическом исследовании этого же образца ткани легкого. Таким образом, «изолированное» выявление КУМ при люминесцентной микроскопии биопсийного материала мы не считали фактом верификации туберкулезного процесса, хотя положительный результат этого метода диагностики в сочетании с соответствующей клинико-рентгенологической картиной заболевания, безусловно, является фактором, существенно повышающим вероятность диагноза туберкулеза легких.

Из 104 случаев бактериологически подтвержденного при ЧББЛ диагноза, в 103 (99,0%) случаях этиологической причиной выявленных изменений в легких явилась *M. tuberculosis*, а в одном (1,0%) причиной диссеминированного поражения легких явилась микобактерия нетуберкулезного комплекса, которая при последующем исследовании в референс-лаборатории была идентифицирована как *M. avium*.



Результаты нашего исследования подтвердили, что современные бактериологические методы диагностики туберкулеза позволяют эффективно работать с небольшим объемом биопсийного материала (таблица 4).

Таблица 4 - 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)

В целом комплексное бактериологическое исследование биопсийного материала, полученного при процедуре ЧББЛ позволило в 41,9% случаев верифицировать диагноз туберкулеза легких у больных без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза. Чаще подтверждение было получено при посеве в жидкую питательную среду, несколько реже с помощью автоматизированной молекулярной тест-системы GeneXpert МТВ. Одновременный рост культуры МБТ и детекция ДНК МБТ в биоптате легкого отмечено у трети обследуемых больных. В 14 (20,9%) случаях при отрицательном результате культурального исследования была обнаружена ДНК МБТ в том же диагностическом материале. Напротив, результаты ПЦР оказались отрицательными, при получении роста на автоматизированной системе ВАСТЕС в 30 (37,0%) случаях. Исходя из этого следует, что молекулярно-генетические и культуральные методы исследования биопсийного материала взаимно дополняют друг друга и для повышения информативности ЧББЛ должны применяться совместно.

Люминесцентная микроскопия позволила выявить КУМ менее, чем у 1/3 больных, при этом во всех случаях выявления КУМ в биопсийном материале была 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.

Определение резистентности МБТ к ПТП проводили двумя способами: на системе GeneXpert MTB/RIF, представляющей собой молекулярный тест на наличие ДНК микобактерий туберкулеза с одновременным определением их устойчивости к рифампицину, а также методом абсолютных концентраций, после выделения культуры МБТ в жидкой питательной среде на автоматизированной системе ВАСТЕС, что позволило получить сведения о наличии лекарственной устойчивости к ПТП 1-го и 2-го ряда.

Из 103 больных, у которых был подтвержден диагноз туберкулеза легких по данным комплексного исследования биопсийного материала, полученного при выполнении процедуры ЧББЛ, верификация бактериологическим методом получена у 102 (99,0%) пациентов. Во всех 102 случаях бактериологического подтверждения диагноза был проведен тест на лекарственную чувствительность микобактерий туберкулеза.

Спектр лекарственной устойчивости МБТ, выявленный у больных туберкулезом легких после выполнения им ЧББЛ, представлен в таблице 5.

Таблица 5 - 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*)

*Примечание - \* От количества больных с установленной лекарственной устойчивостью*

Выполнение процедуры ЧББЛ с целью верификации диагноза у впервые выявленных больных туберкулезом легких без бактериологического и

гистологического подтверждения диагноза, позволило в 99,0% случаев подтвержденного туберкулеза провести тест на лекарственную чувствительность возбудителей заболевания. Как следует из таблицы 5, в результате тестирования было установлено, что каждый третий впервые выявленный больной туберкулезом без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза имел на момент выполнения процедуры лекарственно-устойчивый туберкулез легких, при этом в 57,1% случаев из них выявлена множественная и широкая лекарственная устойчивость МБТ. Следует отметить, что 34,3% больных на протяжении 1-10 месяцев со дня установления диагноза получали противотуберкулезную химиотерапию по III режиму и не имели перспектив на излечение. Полученные в результате выполнения процедуры ЧББЛ данные позволили провести коррекцию медикаментозной терапии в соответствии с данными ТЛЧ, таким образом реализовав основной принцип антибактериальной химиотерапии.

Спектр лекарственной устойчивости МБТ к ПТП, в зависимости от метода выделения возбудителя в биопсийном материале, представлен в таблице 6.

Таблица 6 - Результаты выполнения теста на лекарственную устойчивость МБТ к ПТП, в зависимости от технологии ее определения (n=102)

Технология	Положительный результат, n	В том числе		
		Rif-чувств. / ЛЧ МБТ, n	Моно- / полирезист. МБТ, n	МЛУ или ШЛУ МБТ, n
ПЦР (GeneXpert) (всего)	67	52	-	15
ВАСТЕС (всего)	82	47	15	20
Из них				
Только ПЦР (GeneXpert)	2	-	-	2
Только ВАСТЕС	16	-	15	1

Несмотря на более частое обнаружение возбудителя при посеве в жидкую питательную среду, в двух случаях в биопсийном материале методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ, устойчивая к рифампицину, при отрицательном результате посева этого же материала в жидкую питательную среду (таблица 6).

Соответственно, у двух больных (11,8%) выявлена МЛУ МБТ только на основании молекулярно-генетических методов исследования, что показывает целесообразность исследования биоптата легкого методом ПЦР при обследовании больных туберкулезом. Также важно, что применение автоматизированной технологии амплификации нуклеиновых кислот в режиме реального времени на картриджной основе (Xpert MTB/RIF) позволяет получить результат уже через два-три часа после доставки материала в бактериологическую лабораторию. Это даёт возможность оперативно, в отличие от метода культивирования микобактерий в жидкой питательной среде с автоматической детекцией роста и определением лекарственной устойчивости МБТ методом абсолютных концентраций, провести коррекцию химиотерапии и повысить эффективность лечения.

Случаев чувствительности МБТ к рифампицину в культуре, выделенной при посеве биопсийного материала в жидкие питательные среды (ВАСТЕС), и обнаружения «Rif-резистентности» в этом же материале по данным ПЦР (GeneXpert), не наблюдалось. Так же, как и наоборот, не отмечено случаев устойчивости МБТ к рифампицину в культуре, выделенной при культуральном исследовании биопсийного материала, при обнаружении методом ПЦР «Rif-чувствительности» ДНК МБТ в этом же биопсийном материале.

Из выше изложенного можно сделать вывод о целесообразности проведения ТЛЧ МБТ к ПТП в образце ткани, полученном при процедуре ЧББЛ у больных туберкулезом без гистологического и бактериологического подтверждения диагноза и отрицательными результатами выявления МБТ и ДНК МБТ в мокроте. В нашем исследовании у более чем половины больных туберкулезом, получавших химиотерапию по III режиму, выявлена множественная и широкая лекарственная устойчивость МБТ, что свидетельствует о неэффективности проводимого ранее лечения. Проведение ТЛЧ МБТ позволило назначить больным персонализированный режим противотуберкулезной ХТ, определить оптимальные сроки лечения и динамического наблюдения за ними.

## Резюме

Выполнение 246 процедур ЧББЛ у впервые выявленных больных туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза позволило верифицировать диагноз у 155 (63,0%) больных. Среди них с применением только бактериологических методов исследования биоптатов в 52,9% случаев, гистологического метода - в 33,5% случаев, одновременно обоими методами – в 13,6% случаев (таблица 7).

Таблица 7 - 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

Выполнение процедуры ЧББЛ позволило подтвердить диагноз туберкулеза легких у 103 (41,9%) больных, в том числе у 6 (2,4%) выявлена сочетанная легочная патология. Важно, что диагноз туберкулеза легких остался без подтверждения у 91 (37,0%) больного. Отсутствие верификации чуть более, чем у 1/3 больных связано с ограничениями, установленными в исследовании, при которых выявление неспецифических признаков хронического воспаления рассматривали как отсутствие морфологической верификации диагноза. Поэтому все эти больные сохранили статус впервые выявленных больных туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза и продолжили назначенное решением ЦВВК лечение.

Помимо этого, у 53 (34,2%) больных был верифицирован диагноз иных (нетуберкулезные) заболеваний легких, при этом у 2/3 из них выявлены злокачественные опухоли, что подчеркивает необходимость выполнения процедуры ЧББЛ впервые выявленным больным в максимально ранние сроки после получения отрицательных анализов мокроты и/или смывов с бронхов на туберкулез.

Таким образом, в результате выполнения ЧББЛ у впервые выявленных больных, включенных в проспективную часть исследования, диагноз туберкулеза легких был подтвержден у 41,9% больных, снят диагноз в связи с верификацией другой патологии легких у 21,1% больных, еще в 2,4% случаев выявлено сочетание туберкулеза с другими заболеваниями легких. У 35 (14,2%) больных выявлена лекарственно-устойчивая форма МБТ, что явилось основанием для проведения персонифицированной коррекции противотуберкулезной химиотерапии. Продолжили лечение противотуберкулезными препаратами 1-го ряда 61 (24,7%) больной, так как у них подтвержден лекарственно-чувствительный туберкулез. У 1 (0,4%) больного ТЛЧ не проведен в связи с верификацией туберкулеза в данном случае только гистологическим методом.

## ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИНФОРМАТИВНОСТЬ ЧББЛ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ БЕЗ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО И ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА

На основании анализа данных литературы нами были выделены факторы, которые могут оказывать влияние на результаты верификации диагноза с помощью ЧББЛ: 1) клинико-рентгенологическая форма туберкулеза; 2) продолжительность проведения ПТХТ до проведения биопсии; 3) коморбидный фон больного; 4) размер патологического фокуса в легком, из которого выполнена биопсия; 5) количество полученных биоптатов [82, 107, 140].

Результаты ЧББЛ при различных рентгенологических синдромах у впервые выявленных больных туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Результаты ЧББЛ при различных рентгенологических синдромах у впервые выявленных больных туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза

Клинико-рентгенологическая форма туберкулеза легких	Диагноз верифицирован			Диагноз не верифицирован n (%)
	Всего n (%)	в том числе		
		ТЛ n (%)	НТЗЛ n (%)	
Очаговый (n=22)	5 (22,7)	4 (80,0)	1 (20,0)	17 (77,3)
Инфильтративный (n=107)	68 (63,6)	48 (70,6)*	22 (32,4)	39 (36,4)
Диссеминированный (n=71)	54 (76,1)	34 (63,0)**	23 (42,6)	17 (23,9)
Фиброзно-кавернозный (n=18)	15 (83,3)	11 (73,3)	4 (26,7)	3 (16,7)
Туберкулема (n=19)	10 (52,6)	4 (40,0)***	7 (70,0)	9 (47,4)
Цирротический (n=5)	0	0	0	5 (100,0)
Казеозная пневмония (n=4)	3 (75,0)	2 (66,7)	1 (33,3)	1 (25,0)
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 раком легкого (2); \*\* - в том числе силикотуберкулез (1), в сочетании с раком легкого (1), и альвеолярным протеином (1); \*\*\* - в том числе в сочетании с раком легкого (1)

Из представленных в таблице 8 данных следует, что частота верификации диагноза с помощью ЧББЛ составила 63,0%. Минимальная доля

верифицированной патологии легких (22,7%) была у 5 больных с исходно установленным диагнозом очагового туберкулеза, что, на наш взгляд, обусловлено известной низкой разрешающей способностью рентгеноскопической навигации для визуализации патологических изменений малых размеров [155]. Это предположение подтверждается тем, что при увеличении объема рентгенологических изменений в легких возрастала и частота верификации туберкулеза и другой легочной патологии: от 52,6% при установленном диагнозе туберкулемы до 83,3% - при фиброзно-кавернозном туберкулезе. Отсутствие верификации диагноза у больных с установленным диагнозом цирротического туберкулеза легких, по нашему мнению, можно объяснить морфологической перестройкой паренхимы легкого с развитием вторичного фиброза, этиологическую причину которого часто бывает затруднительно верифицировать при гистологическом исследовании. Кроме того, рубцовая ткань существенно затрудняет оптимальное позиционирования биопсийных щипцов при выполнении ЧББЛ.

Результаты статистического анализа частоты верификации диагноза в исследуемых группах пациентов наглядно представлены на рисунке 11.

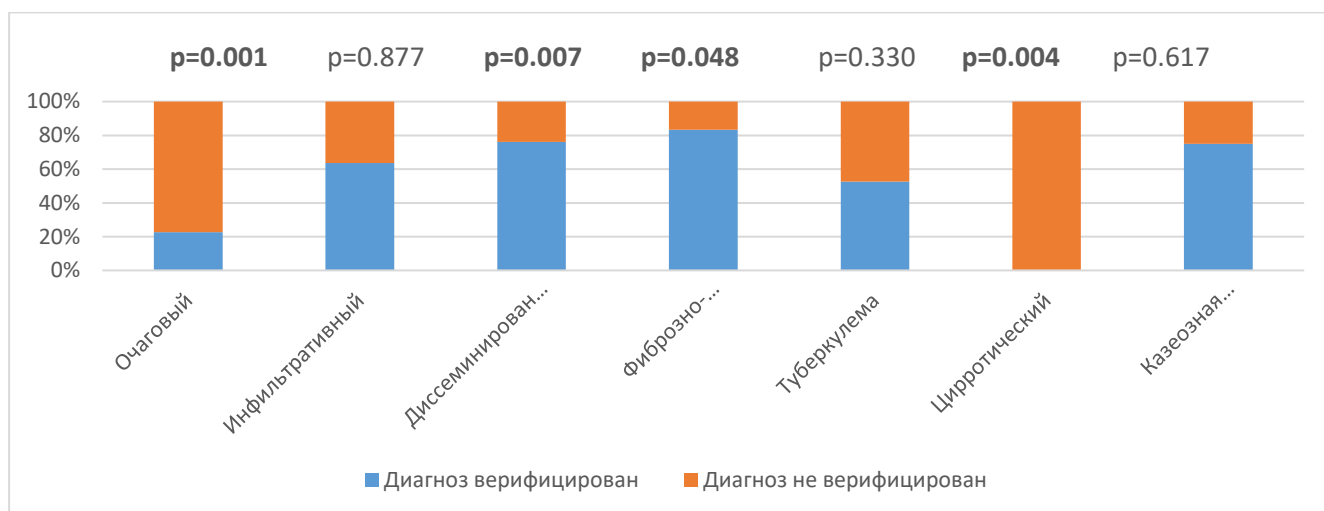


Рисунок 11 - Результаты статистического анализа частоты верификации диагноза в зависимости рентгенологического синдрома с помощью критерия Хи-квадрат

Как представлено на диаграмме, достоверно большая частота верификации диагноза наблюдалась в группах диссеминированного и фиброзно-кавернозного



туберкулеза, что, вероятно, связано с большим суммарным объемом патологических изменений в легких. Тогда как в группах пациентов с очаговым и цирротическим туберкулезом легких отмечалась самая низкая информативность ЧББЛ. Схожие результаты получены при анализе влияния рентгенологического синдрома на частоту верификации туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний легких (Рис. 12).

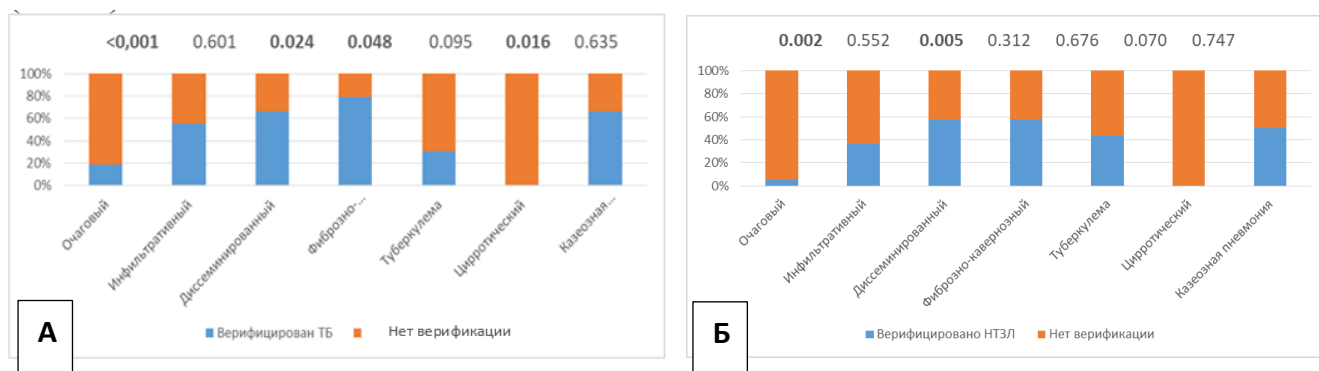


Рисунок 12 - Результаты статистического анализа влияния рентгенологического синдрома на частоту верификации диагноза туберкулеза легких (А) и нетуберкулезных заболеваний легких (Б) с помощью критерия Хи-квадрат

При анализе влияния продолжительности противотуберкулезной химиотерапии больных до выполнения процедуры ЧББЛ на результаты биопсии получены следующие результаты (таблица 9).

Таблица 9 - 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)

Сроки лечения больных противотуберкулезными препаратами до выполнения ЧББЛ составили от 1 до 10 месяцев, в среднем  $2,5 \pm 0,1$  мес. Большая

часть больных (70,3%) получала ПТХТ более одного месяца, среди них у половины к моменту выполнения ЧББЛ уже была завершена интенсивная фаза лечения. При анализе результатов обратила на себя внимание тенденция к снижению информативности ЧББЛ с увеличением продолжительности противотуберкулезной химиотерапии, демонстрирующая максимальную эффективность данной процедуры в первый месяц после начала приема больным противотуберкулезных препаратов. О целесообразности раннего выполнения ЧББЛ свидетельствует наименьшее (30,1%) количество неподтвержденных случаев заболевания при выполнении процедуры в течение первого месяца после начала противотуберкулезной химиотерапии.

При продолжительности противотуберкулезной химиотерапии более шести месяцев верифицировать диагноз с помощью ЧББЛ удалось лишь у чуть более половины (54,5%) обследованных больных, при этом треть из них (33,3%) в результате неверной трактовки клинико-рентгенологических симптомов заболевания при первичном обследовании были вынуждены более полугодя необоснованно принимать противотуберкулезные химиопрепараты. У одного пациента, получившего 8-месячный курс лечения по поводу кавернозного туберкулеза легких, при ЧББЛ был верифицирован хронический абсцесс легкого; у другого, состоящего на диспансерном учете в течение 7 месяцев по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, после проведения ЧББЛ верифицирован периферический рак с полостью распада и наличием метастазов в обоих легких. Данные наблюдения, на наш взгляд, наглядно демонстрируют необходимость выполнения ЧББЛ с целью морфологической и бактериологической верификации диагноза туберкулеза легких, установленного на основании только клинико-рентгенологических данных, независимо от сроков их лечения.

Результаты корреляционного анализа влияния частоты верификации диагноза в зависимости от срока выполнения ЧББЛ от начала лечения противотуберкулезными препаратами представлены в таблице 10.

Таблица 10 - 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	0,019*	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

Проведенный корреляционный анализ влияния продолжительности противотуберкулезной химиотерапии до выполнения процедуры ЧББЛ на ее информативность установил наличие обратной корреляции с верификацией нетуберкулезных заболеваний легких (p=0,019), имеющей незначительный коэффициент корреляции (r=-0,150). Однако при выполнении регрессионного анализа (таблица 11) изучаемый фактор оказался статистически не значимым (p=0,093).

Таблица 11 – Результат регрессионного анализа влияния срока выполнения ЧББЛ от начала лечения противотуберкулезными препаратами в исследуемой когорте пациентов

	Коэффициенты <sup>a</sup>						
	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t	Знач.	95,0% Доверительный интервал для B	
	B	Стандартная Ошибка	Бета			Нижняя граница	Верхняя граница
(Константа)	0,289	0,045		6,415	0,001	0,200	0,378
Срок выполнения ЧББЛ от начала противотуберкулезной терапии, мес.	-0,024	0,014	-0,107	-1,689	0,093	-0,053	0,004

Возможно, отсутствие статистических различий связано с малым количеством больных в когорте (15,9%), продолжительность противотуберкулезной химиотерапии у которых превышала три месяца.

При анализе возможного влияния сопутствующей патологии, имевшейся у исследованной когорты больных, на результаты ЧББЛ получены следующие данные (таблица 12).

Таблица 12 - 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), в сочетании с раком легкого (2), альвеолярным протеинозом легкого (1)*

Представленные нозологические формы сопутствующей патологии обусловлены, с одной стороны, распространенностью заболеваний, имевшихся у каждого третьего 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.

В целом, при анализе результатов исследования не было получено существенных различий между информативностью ЧББЛ у больных туберкулезом

с отягощенным коморбидным фоном и больных без значимой сопутствующей патологии. Наиболее информативной ЧББЛ оказалась у обследуемых больных с наличием сахарного диабета, информативность процедуры составила 85,7%; наименее информативной (50,0%) – в группе больных, страдающих бронхиальной астмой. Туберкулез легких чаще всего был верифицирован у больных с сахарным диабетом (57,1%), реже всего – у больных с бронхиальной астмой (25,0%). Учитывая незначительное количество больных с бронхиальной астмой и сахарным диабетом в исследуемой когорте, считать это тенденцией преждевременно.

При наличии сопутствующей патологии частота верификации НТЗЛ составила около 60,0% при наличии ХОБЛ и ХСН; при отсутствии у больных значимой сопутствующей патологии диагноз не удалось верифицировать в среднем у 37,0% больных. При этом следует учесть, что по условиям проведенного исследования, если негативный результат бактериологического исследования указывал на отсутствие подтверждения туберкулеза легких, в отношении которого изучали информативность ЧББЛ, то обнаружение при гистологическом исследовании пневмофиброза, установление морфологической причины которого было невозможным, расценивали как недостоверный результат. Возможно было бы предположить, что данные больные относятся к «группе риска» по неверно установленному диагнозу туберкулеза легких, однако для всех представленных в таблице нозологических форм на поздних стадиях заболевания характерно замещение легочной паренхимы соединительной тканью, при этом ни для одной из них пневмофиброз не является специфическим признаком, что, с нашей точки зрения, и объясняет частоту отсутствия гистологической верификации заболевания при ЧББЛ.

Результаты корреляционного анализа для оценки влияния представленных вариантов сопутствующей патологии в исследованной когорте больных на информативность процедуры ЧББЛ представлены в таблице 13.

Таблица 13 - 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)	r-Пирсона	-0,036	0,056	-0,084
	p	0,571	0,379	0,190
ХСН II-IIIФК (N =29)	r-Пирсона	0,019	0,042	-0,017
	p	0,767	0,512	0,788
БА (N =8)	r-Пирсона	-0,002	0,010	-0,010
	p	0,976	0,879	0,873
СД (N =7)	r-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 – двусторонняя корреляция*

Согласно результатам представленного в таблице 13 корреляционного анализа, не выявлено статистически достоверного влияния сопутствующей патологии у больных ни на общую верификацию диагноза, ни на верификацию отдельно туберкулеза лёгких и нетуберкулезных заболеваний лёгких. При регрессионном анализе статистически достоверных значений влияния сопутствующей патологии на информативность процедуры чрезбронхиальной биопсии лёгких также выявлено не было.

С целью уточнения технологии чрезбронхиальной биопсии лёгких у больных туберкулёзом проведён анализ влияния размера выбранного для биопсии патологического фокуса в лёгком на результаты биопсии, при котором получены следующие результаты (таблица 14).

Таблица 14 - 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		
		ТЛ n (%)	НТЗЛ n (%)	
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)

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. Практически у каждого пятого больного (18,3%) ЧББЛ выполнена из патологических образований размером до 1,0 см, более чем в половине случаев (54,9%) биопсия выполнялась из фокуса, размер которого превышал 3,0 см. Реже всего (10,2%) объектом для биопсии стали инфильтраты в легких размером более 7,0 см, что, вероятно, связано с редкостью выявления больших специфических изменений в легких при отсутствии бактериологического и гистологического подтверждения диагноза.

Как следует из таблицы 14, наблюдается тенденция зависимости верификации диагноза от размера выбранного фокуса для биопсии: количество результативных случаев возрастает при увеличении размера фокуса. Возможность верифицировать диагноз в 48,9% случаев на основании изучения результатов ЧББЛ, 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. При этом наименьшее количество первоначально неверно установленных диагнозов (28,6%) было при инфильтратах, превышавших 7 см, а наибольшее - при размерах фокуса от 3 до 7 см (39,7%). Этот факт свидетельствует о целесообразности тщательного анализа клинической ситуации в случаях с впервые выявленными больными туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза со значительными размерами фокусов в легких.

Результаты корреляционного анализа влияния размера патологического фокуса в легком на диагностическую информативность ЧББЛ у впервые выявленных больных туберкулезом легких без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза представлены в таблице 15.

Таблица 15 - 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	0,005**	0,755	0,014*

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

В результате проведенного анализа установлена прямая корреляция между информативностью ЧББЛ для верификации диагноза в целом и размером патологического фокуса в легком ( $p=0,005$ ), имеющая незначительный коэффициент корреляции ( $r=0,177$ ). Схожие показатели анализ продемонстрировал и в части оценки влияния размера фокуса на верификацию диагноза в подгруппе больных, у которых в результате ЧББЛ был 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. Схожие



результаты получены и при проведении логистического регрессионного анализа (таблица 16).

Таблица 16 - Результаты регрессионного анализа оценки влияния размера патологического фокуса в легком на диагностическую информативность ЧББЛ

Зависимая переменная – «Верификации есть/нет»							
Модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты ( $\beta$ )	Т	р	95,0% доверительный интервал для В	
	В	Стандартная ошибка				Нижняя граница	Верхняя граница
Константа	0,501	0,054		9,288	0,000	0,395	0,607
Размер фокуса	0,033	0,011	0,183	2,901	0,004	0,011	0,055
Зависимая переменная – «Верификации туберкулеза легких (ТЛ)»							
Модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты ( $\beta$ )	Т	р	95,0% доверительный интервал для В	
	В	Стандартная ошибка				Нижняя граница	Верхняя граница
Константа	0,286	0,055		5,199	0,000	0,178	0,394
Размер фокуса	0,030	0,012	0,162	2,568	0,011	0,007	0,052

*Примечания: В – значения коэффициентов регрессионного уравнения (Unstandardized Coefficients B); Std. Error – стандартная ошибка коэффициентов; Standardized Coefficients Beta – стандартные  $\beta$ -коэффициенты регрессионной модели; t – эмпирическое значение t-критерия для проверки статистической значимости соответствующего коэффициента; Sig – p-уровень значимости коэффициентов*

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 так же достоверно зависела от размера фокуса ( $p=0,011$ ) Для нетуберкулезных заболеваний достоверной зависимости получено не было.

Особенно важным считаем отметить, что даже при наличии очаговых изменений в легких размером до 1,0 см в максимальном измерении, диагноз после выполнения ЧББЛ удалось верифицировать 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 13).

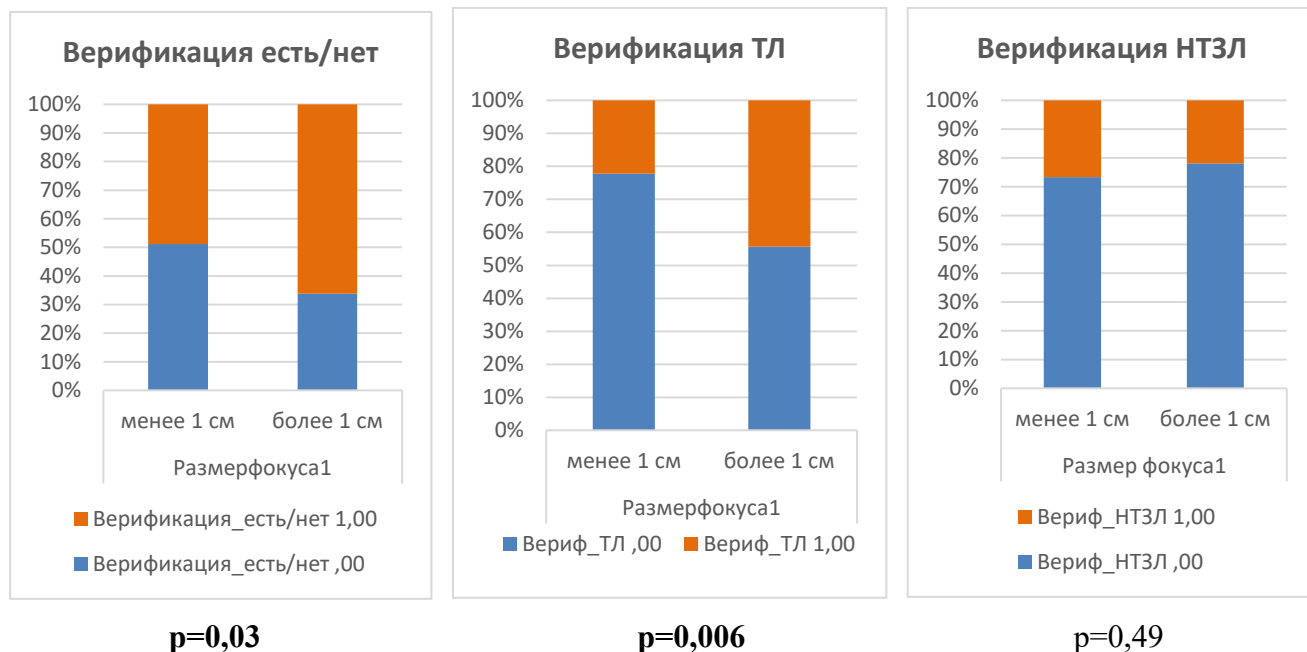


Рисунок 13 - Результаты анализа оценки влияния размера патологического фокуса в легком на информативность ЧББЛ

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

Таким образом, информативность процедуры ЧББЛ, выполненной для верификации диагноза у больных туберкулезом легких без бактериологического и гистологического его подтверждения напрямую зависит от размера патологического фокуса в легком, при этом даже очаговые изменения не должны являться противопоказанием для выполнения ЧББЛ, так как у каждого второго пациента комплексное исследование полученного в результате процедуры биопсийного материала позволяет верифицировать патологические изменения в легких, включая бактериологическое подтверждение туберкулеза (26,7%) и морфологически установить диагноз нетуберкулезных заболеваний (24,4%).

С целью определения оптимального количества биоптатов, получаемых во время одной процедуры ЧББЛ, изучили зависимость информативности процедуры от количества биоптатов (таблица 17).

Таблица 17 - 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		
		ТЛ n (%)	НТЗЛ n (%)	
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)

Из представленных в таблице 17 данных видно, что при выполнении большей части процедур (65%) было получено более четырёх биоптатов, что соответствует мнению большинства специалистов, занимающихся ЧББЛ и рекомендующих брать более четырёх фрагментов ткани при данном виде биопсии легких [30, 42, 82, 186]. Среднее количество полученных биоптатов за одну процедуру составило  $4,1 \pm 0,1$ .

Количество биоптатов, забранных при выполнении 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. В 7 (2,9%) случаях во время процедуры после забора первого биоптата возникли обстоятельства, не позволившие продолжить процедуру. В двух случаях произошло отключение питания стойки видеобронхоскопа, что привело к потере изображения. В двух случаях процедуру пришлось прекратить из-за развития осложнений (эпилептический припадок, легочное кровотечение). У трех больных после получения первого биоптата развился реактивный отек слизистой устья субсегментарного бронха, через которое вводились биопсийные щипцы, что не позволило это сделать повторно.

При анализе полученных данных отмечен тренд на увеличение доли верифицированных диагнозов при возрастании количества полученных при ЧББЛ биоптатов (рис.14). При чем, в первую очередь, это тенденция прослеживается 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 гистологических блоков. В подтверждение этого высокий уровень диагностической информативности ЧББЛ для подтверждения диагноза туберкулеза легких продемонстрирован уже при минимальном количестве исследованных биоптатов. Получение даже одного фрагмента ткани при ЧББЛ в 100% случаев позволило бактериологически подтвердить специфическую этиологию изменений в легких и определить спектр лекарственной устойчивости МБТ у этих пациентов.

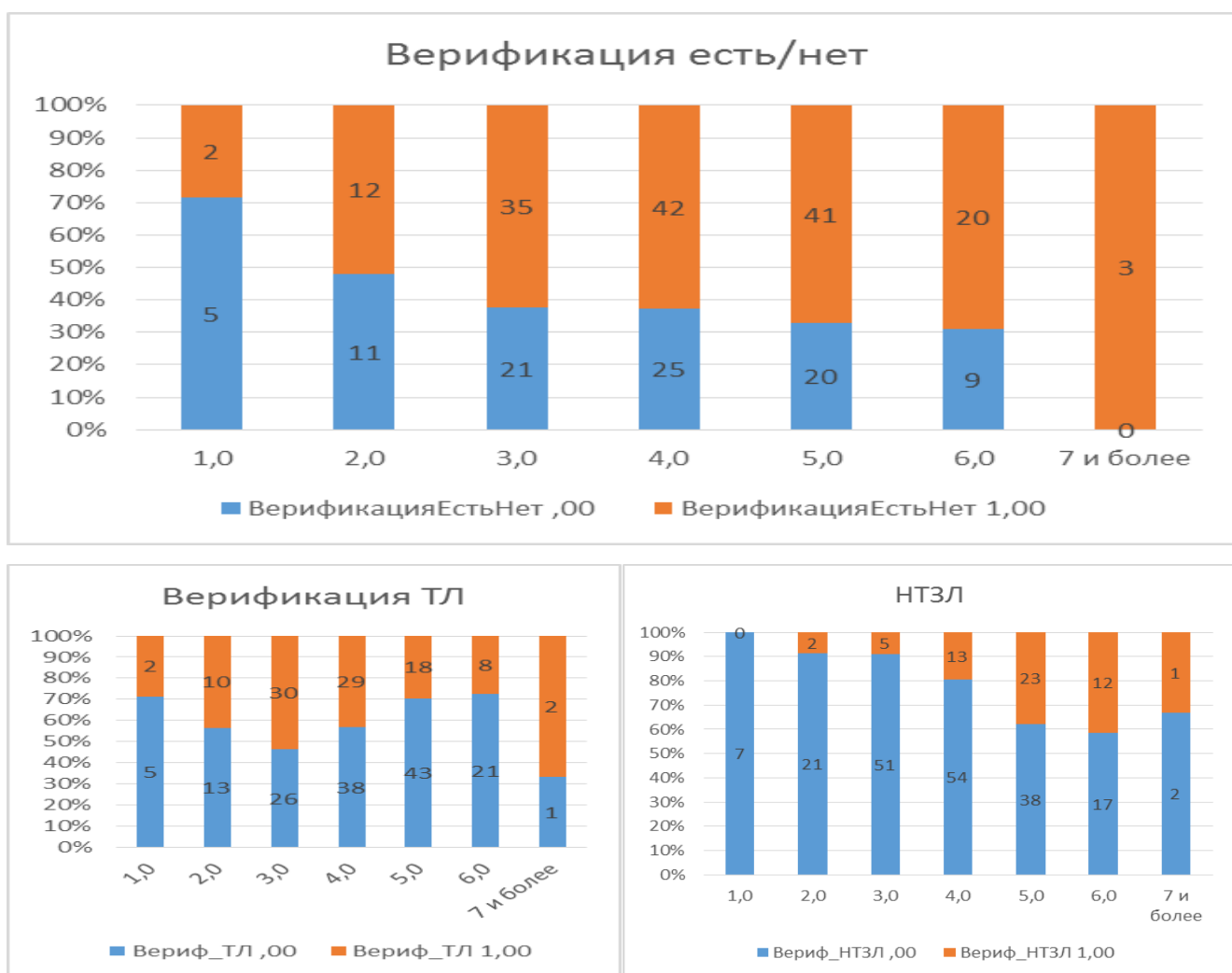


Рисунок 14 - Результаты оценки влияния количества биоптатов при ЧББЛ на частоту верификации диагноза

Для проверки достоверности результатов проведен непараметрический корреляционный анализ зависимости результатов ЧББЛ от количества, полученных при выполнении одной процедуры биоптатов (таблица 18).

Таблица 18 - 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	0,001**	0,025*

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

С учетом цели исследования, направленной на улучшение результатов диагностики туберкулеза у впервые выявленных больных без бактериологического и гистологического подтверждения диагноза, анализ результатов показал, что превышение количества биоптатов свыше трех не приводит к повышению информативности процедуры ЧББЛ в части подтверждения диагноза туберкулеза легких. Это обусловлено тем, что по итогам проведенного исследования в 99,9% случаев диагноз туберкулеза был подтвержден бактериологическими методами. При этом для верификации нетуберкулезных заболеваний легких, доля которых в исследуемой когорте составила 23,6% (включая сочетание с ТЛ), приоритетным является морфологический метод верификации. Поэтому увеличение объема биологического материала, подвергаемого гистологическому исследованию (количество биоптатов), оказывает существенное влияние на верификацию НТЗЛ.

**ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНОЛОГИИ ЧББЛ В РАБОТЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ДИСПАНСЕРА С ЦЕЛЬЮ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ БЕЗ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО И ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА**

Между пациентами обеих групп статистически значимых различий по полу, возрасту, локализации и распространенности процесса в легких, выбранному режиму противотуберкулезной ХТ не было (таблица 19). Группы были также сопоставимы между собой по количеству больных, включенных в исследование, характеру имевшейся у них сопутствующей патологии и клинико-рентгенологической форме туберкулеза легких (таблицы 20 и 21).

Таблица 19 - Характеристика больных по половозрастному составу, проводимому лечению и локализации изменений в легких (р,  $\chi^2$ )

Признак		Ретроспективная когорта (n=311), % (абс.)	Проспективная когорта (n=265), % (абс.)	р	$\chi^2$
Пол	м	61,4 (191)	58,5 (155)	0,476	0,510
	ж	38,6 (120)	41,5 (110)		
Возраст	18-44 лет	45,7 (142)	43,4 (115)	0,482	1,462
	45-59 лет	33,4 (104)	38,1 (101)		
	60 лет и старше	20,9 (65)	18,5 (49)		
Режим ХТ	III	93,5 (291)	92,8 (246)	0,725	0,124
	IV	6,5 (20)	7,2 (19)		
Локализация процесса	левосторонняя	30,1 (94)	30,5 (81)	0,906	0,200
	правосторонняя	36,1 (112)	37,4 (99)		
	двухсторонняя	33,8 (105)	32,1 (85)		

Таблица 20 - Характеристика больных, в зависимости от выявленной у них сопутствующей патологии (p,  $\chi^2$ )

Сопутствующая патология	Ретроспективная когорта (n=311), % (абс.)	Проспективная когорта (n=265), % (абс.)	p	$\chi^2$
ХОБЛ, 2-3 стадии	15,2 (47)	15,0 (40)	>0,05	2,257
ХСН, 2-3 ФК	10,1 (31)	10,2 (27)		
Сахарный диабет	3,8 (12)	3,0 (8)		
Бронхиальная астма	3,5 (11)	3,4 (9)		
Алкоголизм / наркомания	3,2 (10)	1,8 (5)		
Олиго- / шизофрения	1,6 (5)	1,5 (4)		
ВИЧ-инфекция	1,6 (5)	1,5 (4)		
Эпилепсия	1,6 (5)	1,5 (4)		
Пара- / тетраплегия	0,6 (2)	1,5 (4)		
Прочие	0,3 (1)	1,5 (4)		

Таблица 21 - Характеристика больных, в зависимости от клинико-рентгенологической формы туберкулеза легких (p,  $\chi^2$ )

Форма туберкулезного процесса в легких	Ретроспективная когорта (n=311), % (абс.)	Проспективная когорта (n=265), % (абс.)	p	$\chi^2$
Очаговый	7,8 (24)	9,0 (24)	>0,05	1,915
Инфильтративный	47,7 (148)	43,8 (116)		
Диссеминированный	25,6 (80)	29,8 (79)		
Фиброзно-кавернозный	7,0 (22)	6,8 (18)		
Туберкулема	8,5 (26)	7,2 (19)		
Цирротический	1,9 (6)	1,9 (5)		
Казеозная пневмония	1,5 (5)	1,5 (4)		

Как видно из таблиц 19, 20 и 21, основная и контрольная группы были сопоставимы между собой по половозрастному составу исследуемых, режиму проводимой ХТ, локализации изменений в легких, клинико-рентгенологической форме туберкулеза и характеру сопутствующей патологии ( $p > 0,05$ ).



Сравнительные результаты обследования больных можно представить следующим образом (рисунок 15, таблица 22).

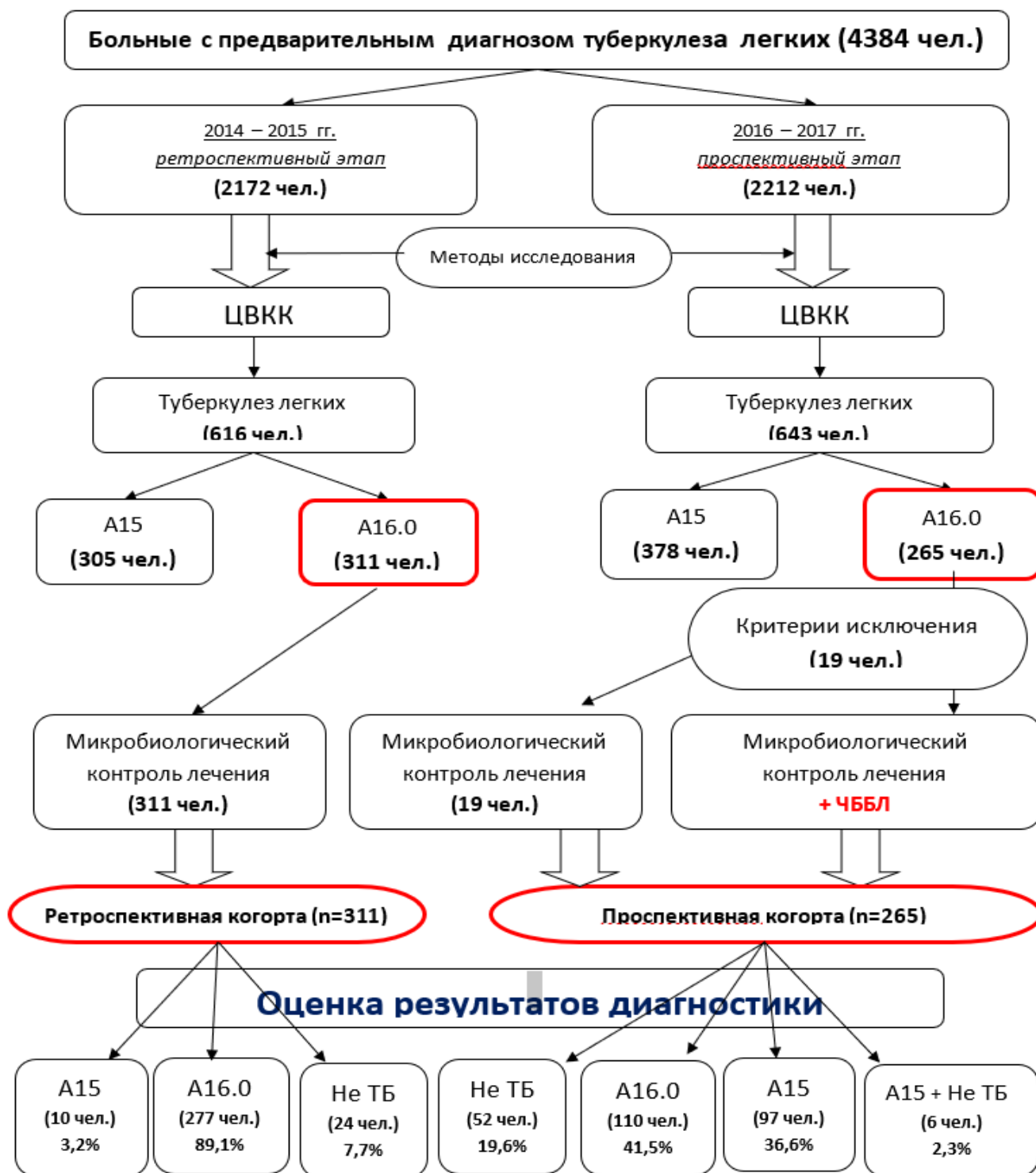


Рисунок 15 - Схематическое представление результатов обследования больных ретроспективной и проспективной когорт

Таблица 22 - Сравнение результатов диагностики больных ретроспективной и проспективной когорт (р,  $\chi^2$ )

Результат обследования		Ретроспективная когорта (n=311), % (абс.)	Проспективная когортная (n=265), % (абс.)	р	$\chi^2$
Диагноз верифицирован	всего	3,8 (12)	58,5 (155)	<0,05	207,436
	ТЛ	3,2 (10)	36,6 (97)	<0,05	105,454
	НТЗЛ	0,6 (2)	19,6 (52)	<0,05	60,665
	НТЗЛ+ТЛ	0 (0)	2,3 (6)	<0,05	7,116
Проведен ТЛЧ	всего	3,2 (10)	38,5 (102)	<0,05	113,666
	ЛУ МБТ	0,3 (1)	13,2 (35)	<0,05	40,548
	ЛЧ МБТ	2,9 (9)	25,3 (67)	<0,05	62,621

Из данных, представленных в таблице 22 и на рисунке 15 видно, что при сравнении результатов обследования больных в обеих когортах получены лучшие результаты в проспективной когорте больных, которым выполнялась ЧББЛ: верификация диагноза получена достоверно чаще (в 15,4 раза), в 12 раз чаще удалось провести ТЛЧ и получить сведения о спектре лекарственной устойчивости МБТ. Также, в проспективной когорте больных достоверно чаще верифицирован диагноз туберкулеза и выявлена нетуберкулезная патология легких, в 11,4 и 36,5 раз соответственно.

Ниже, на рисунке 16, представлены результаты диагностики всех впервые выявленных больных туберкулезом легких в 2014-2015 гг. и 2016-2017 гг. в ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» Минздрава КБР.

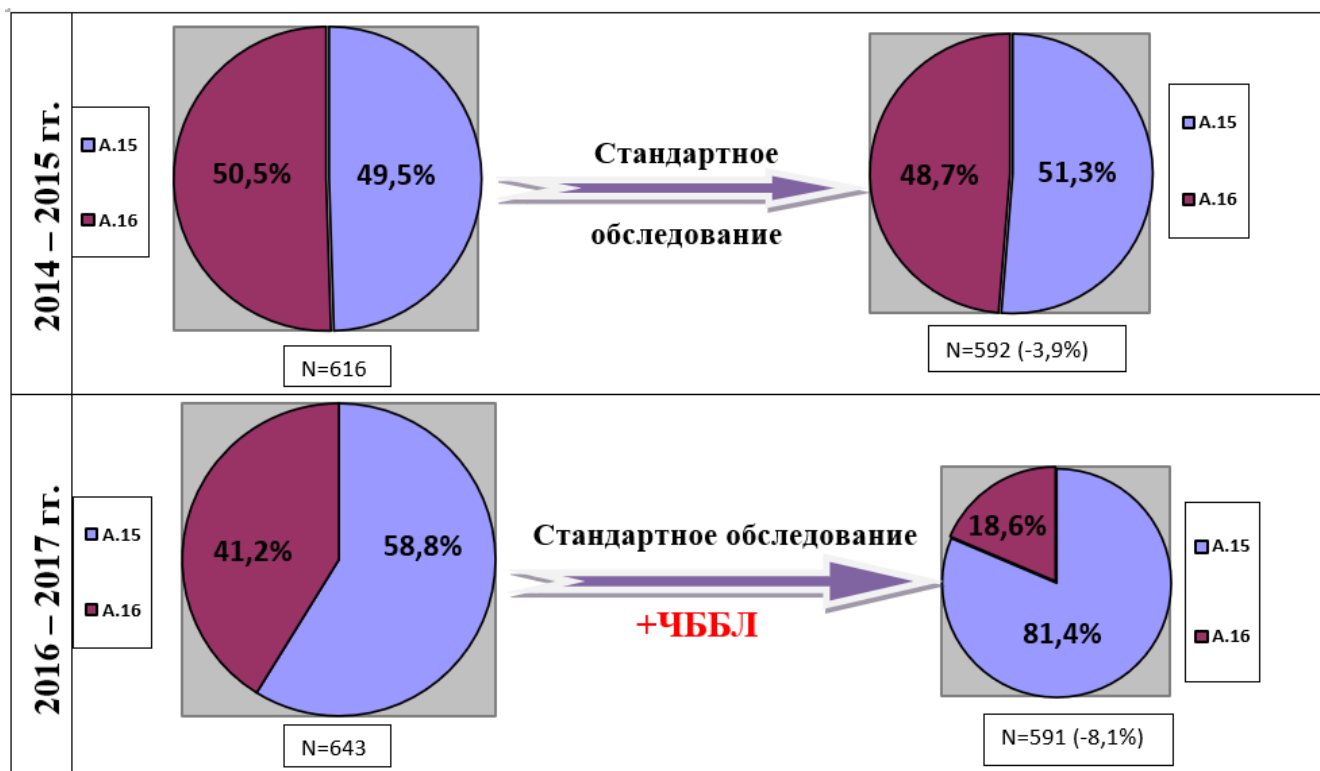


Рисунок 16 - Сравнение результатов обследования всех впервые выявленных больных туберкулезом легких в ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» Минздрава КБР за анализируемый период (2014-2017 гг.)

Примечания: A.15 – туберкулез легких, подтвержденный бактериологически и гистологически; A.16 – туберкулез легких, не подтвержденный бактериологически или гистологически

За анализируемые периоды времени в ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» Минздрава КБР направлено с предварительным диагнозом туберкулеза легких примерно одинаковое количество больных (рис. 15): в 2014-2015 гг. – 2172 человека, в 2016-2017 гг. – 2212 человек. После проведенного обследования решением ЦВКК ПТД диагноз туберкулеза легких установлен на ретроспективном этапе исследования у 616 (28,4%) больных, на проспективном этапе – у 643 (29,1%) больных (различия статистически не достоверны,  $p=0,605$   $X^2=0,268$ ). У практически половины больных (49,5%), обследованных в 2014-2015 гг., на момент установления диагноза была получена его бактериологическая и/или гистологическая верификация; у больных, выявленных в 2016-2017 гг., диагноз был верифицирован несколько чаще – в 58,8% случаев (рис. 16).

После установления диагноза все больные на обоих этапах исследования обследовались и получали лечение согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению туберкулеза легких. В протокол обследования больных туберкулезом с неподтвержденным гистологически и бактериологически диагнозом на проспективном этапе исследования была включена процедура ЧББЛ.

В результате динамического наблюдения за когортой больных в 2014-2015 гг. отмечено уменьшение количества больных туберкулезом легких на 3,9%. В когорте больных 2016-2017 гг., в связи с включением в алгоритм обследования процедуры ЧББЛ и верификации у 52 больных нетуберкулезной патологии, число больных уменьшилось на 8,1% (различия статистически значимы,  $p < 0,05$   $X^2 = 12,706$ ). Также отмечено перераспределение больных, обследованных в 2016-2017 гг., в сторону увеличения больных с верифицированным диагнозом (81,4%), против 51,3% случаев верифицированного диагноза в 2014-2015 гг. (различия статистически значимы,  $p < 0,05$   $X^2 = 121,561$ ).

Кроме того, на основании результатов бактериологического исследования биоптата легкого, полученного при ЧББЛ, на проспективном этапе дополнительно выявлены 35 (13,2%) больных с лекарственно-устойчивой формой туберкулеза, которым проведена коррекция режима ХТ после получения данных ТЛЧ. На ретроспективном этапе только у 1 (0,3%) больного выявлена устойчивость МБТ к ПТП по результатам микробиологического исследования смывов с бронхов (различия статистически значимы,  $p < 0,05$   $X^2 = 34,464$ ).

Таким образом, сравнительный анализ результатов проведенного исследования доказывает эффективность применения ЧББЛ с целью верификации диагноза у больных с не подтвержденным бактериологически и гистологически диагнозом туберкулеза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время отмечается снижение показателя заболеваемости туберкулёзом населения Российской Федерации. Вместе с тем, актуальность проблем этиологической диагностики туберкулёза лёгких и своевременного проведения теста на чувствительность МБТ к ПТП, сохраняет свою значимость.

Среди больных туберкулезом легких с не подтвержденным гистологически и бактериологически диагнозом, состоящих на учете в противотуберкулезных учреждениях и получающих противотуберкулезное лечение, нередко встречаются больные с НТЗЛ, в том числе с онкопатологией легких.

Несвоевременное выявление больных с лекарственно-устойчивой формой туберкулеза приводит к прогрессированию процесса, развитию осложнений заболевания, трудностям в терапии и формированию хронических форм.

Одной из основных причин ошибок в диагностике туберкулёза является патоморфоз заболевания и разнообразие клинических, лабораторных и рентгенологических его проявлений. Вместе с тем, в настоящее время разработаны и введены в практику микробиологические методы с возможностью быстрой идентификации возбудителя; метод мультиспиральной компьютерной томографии с возможностью постпроцессинговой обработки данных; современные методы инструментальной, в том числе эндоскопической диагностики, которые позволяют с высокой достоверностью выявить изменения в легких и дать им полную качественную и количественную характеристику.

Большинство больных в нашем исследовании получали лечение по поводу инфильтративного и диссеминированного туберкулеза легких – 264 (45,9%) человека и 159 (27,6%) человек соответственно. Примерно одинаково часто встречались больные с очаговым туберкулезом легких – установлен у 48 (8,3%) человек, туберкулемами легких – 45 (7,8%) человек и фиброзно-кавернозным туберкулезом – 40 (6,9%) человек. У 11 (1,9%) больных установлен диагноз

цирротического туберкулеза легких, у 9 (1,6%) больных изменения в легких трактовались как казеозная пневмония.

Функциональное обследование больных включало электрокардиографию и спирометрию, по показаниям выполняли ЭХО-кардиографию, кардиореспираторное нагрузочное тестирование и бодиплетизмографию.

Всем больным было проведено комплексное лучевое обследование органов грудной клетки, которое включало аналоговую рентгенографию и компьютерную томографию. Проводилась количественная и качественная обработка полученных при компьютерной томографии изображений, которые затем анализировались в различных электронных «окнах» и подвергались постпроцессинговой обработке с получением 3D-реконструкций трахеобронхиального дерева в режиме «виртуальной бронхоскопии».

У 100% больных, минимум дважды, получены отрицательные результаты исследования мокроты на туберкулез. Для обнаружения возбудителя были применены микробиологические методы исследования: люминесцентная микроскопия и посев диагностического материала в жидкую питательную среду. Кроме того, диагностический материал, взятый у всех больных, был исследован молекулярно-генетическим методом (ПЦР) на выявление ДНК МБТ.

Все больные были разделены на две когорты, отличающиеся включением в их протокол обследования инвазивного эндоскопического вмешательства – больным проспективной когорты планировалось проведение ЧББЛ (выполнена 92,8% больным).

Проведено сравнение результатов «традиционной» диагностики на ретроспективном этапе исследования с результатами обследования больных, которым планировалась ЧББЛ (проспективный этап исследования). Оценена возможность использования предложенного диагностического алгоритма в верификации туберкулеза легких. Определена вероятность ошибочно установленного диагноза туберкулеза легких у больных без гистологического и бактериологического подтверждения диагноза и наиболее часто встречающиеся

нетуберкулезные заболевания легких, протекающие под «маской» туберкулеза, при которых этиологическая диагностика бывает значительно затруднена.

Дана оценка возможностей ЧББЛ в дифференциальной диагностике патологических изменений в лёгких и роли различных методов исследования биоптатов, полученных при этой процедуре. Показана значимость как микробиологического, так и гистологического исследований для верификации диагноза. Определены оптимальные сроки для выполнения ЧББЛ при выявлении у больного туберкулеза легких не подтвержденного гистологически и/или бактериологически.

ЧББЛ выполнялась эндоскопами фирмы Olympus (Япония) под рентгеноскопическим контролем по методике, описанной Н.А. Andersen и соавт. (1965 г.) и модернизированной для гибких бронхоскопов А.В. Левиным (1974 г.).

При сравнении результатов этиологической диагностики туберкулеза в обеих исследуемых группах, отмечены лучшие показатели в проспективной когорте больных за счет верификации диагноза «туберкулез» у них в 36,6% случаев (97 больных), против 3,2% случаев (10 больных) в группе сравнения (различия статистически значимы,  $p < 0,05$   $X^2 = 105,454$ ). Также отмечено уменьшение общего числа больных туберкулезом легких в проспективной когорте на 19,6% за счет исключения больных с нетуберкулезной патологией (52 человека). В ретроспективной когорте у 24 больных (7,7% случаев) выявлены нетуберкулезные заболевания легких (различия статистически значимы,  $p < 0,05$   $X^2 = 12,706$ ).

У 102 больных (38,5% случаев) проспективной когорты за счет использования методов современной микробиологической диагностики биопсийного материала, полученного при ЧББЛ, удалось провести ТЛЧ МБТ. В ретроспективной когорте больных ТЛЧ был проведен лишь в 3,2% случаев - у 10 больных (различия статистически значимы,  $p < 0,05$   $X^2 = 113,666$ ). Выполнение данного теста позволило выявить больных с лекарственно-устойчивой формой туберкулеза: в проспективной когорте – 35 человек (13,2% случаев), в

ретроспективной когорте – 1 человек (0,3% случаев) (различия статистически значимы,  $p < 0,05$   $X^2 = 40,548$ ).

Для определения места ЧББЛ в лечебно-диагностическом алгоритме обследования больных с не верифицированным диагнозом туберкулеза, были проанализированы частота и характер диагностических ошибок, а также информативность процедуры, вероятность и структура возникших осложнений при ее выполнении, в зависимости от клинико-рентгенологической формы туберкулеза и размера патологического фокуса в легком, количества полученных биоптатов и продолжительности противотуберкулезной ХТ до проведения биопсии. Определено влияние патологии дыхательной и сердечно-сосудистой системы, а именно ХОБЛ и ХСН, на результаты ЧББЛ.

По результатам проведенного исследования установлено, что наиболее информативной ЧББЛ оказалась у больных, направленных на процедуру с диагнозом фиброзно-кавернозного туберкулеза (различия статистически не значимы,  $p = 0,083$   $X^2 = 3,022$ ), и в случаях, когда биопсия выполнялась из фокуса, размер которого более 7,0 см (различия статистически значимы,  $p = 0,037$   $X^2 = 4,392$ ). В данных случаях диагноз был верифицирован у 83,3-84,0% больных.

Также, информативность ЧББЛ оказалась высокой (69,9-71,9%) в группах пациентов, получавших противотуберкулезные препараты менее 1 месяца, и в случаях, когда при биопсии легкого было получено более шести биоптатов (различия статистически не значимы,  $p = 0,283$  и  $0,513$ ,  $X^2 = 1,156$  и  $0,429$ ).

У больных, направленных на ЧББЛ с диагнозом очагового туберкулеза, напротив, информативный результат получен лишь в 22,7% случаев (различия статистически значимы,  $p = 0,001$   $X^2 = 13,619$ ). Также информативность процедуры оказалась невысокой (48,9%) в случаях, когда ЧББЛ выполнялась из очаговых (размером менее 1,0 см) изменений в легких, и в 28,6% случаев, когда при биопсии был получен только один биоптат (различия статистически не значимы,  $p = 0,075$  и  $0,065$ ,  $X^2 = 3,428$  и  $3,183$ ).



Дополнительно, анализируя результаты ЧББЛ, можно выявить группы риска по ошибочно установленному диагнозу туберкулеза – это больные с туберкулемами легких, у которых ошибки в диагностике имели место в 31,6% случаев (различия статистически не значимы,  $p=0,289$   $X^2=1,250$ ), и больные с диссеминированным туберкулезом легких, у которых в 32,4% случаев диагноз установлен неверно (различия статистически значимы,  $p=0,05$   $X^2=3,865$ ).

У больных с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ХСН 2-3 ФК) основной диагноз установлен неверно в 34,5% случаев (различия статистически не значимы,  $p=0,149$   $X^2=2,085$ ), у больных с ХОБЛ 2-3 стадии ошибки в диагнозе установлены в 39,5% случаев (различия статистически значимы,  $p=0,01$   $X^2=6,754$ ).

Согласно представленным результатам, в ПТД наблюдается гипердиагностика туберкулёза лёгких за счёт гиподиагностики онкологических заболеваний (установлено у 35 больных – 13,2% случаев) и других неспецифических патологий органов дыхания (установлено у 23 больных – 8,7% случаев). Соответственно, в 21,9% (58 человек) случаев больные наблюдались в ПТД и получали противотуберкулезное лечение напрасно, при этом они не получали необходимого лечения, а в случае онкопатологии – упускали драгоценное время, а иногда и теряли всякую возможность излечения.

У 35 больных (14,2% случаев), направленных на ЧББЛ и получающих противотуберкулезную терапию по III режиму, по результатам исследования биопсийного материала установлена лекарственно-устойчивая форма туберкулеза, более половины из которых (20 больных) были носителями штаммов МЛУ-ТБ или ШЛУ-ТБ.

Таким образом, ЧББЛ с последующим гистологическим и бактериологическим изучением полученного биопсийного материала, позволяет провести дифференциальную диагностику туберкулеза с нетуберкулезными заболеваниями лёгких. В случае включения данной процедуры в протокол обследования больных с не верифицированным диагнозом туберкулеза в

профильном медицинском противотуберкулезном учреждении регионального уровня (ПТД), число лиц с подтвержденным диагнозом туберкулёза лёгких увеличивается до 81,4%. И мы приближаемся к рекомендуемому ВОЗ уровню верификации диагноза туберкулеза – 90%!

Из изложенного можно сделать вывод о необходимости включения ЧББЛ в лечебно-диагностический алгоритм впервые выявленных больных туберкулезом легких без верификации диагноза, учитывая значительное число ошибок при установлении диагноза, возможность сочетанного поражения легких, а также вероятность лекарственной устойчивости МБТ в настоящее время.

Выполненное научное исследование позволило оценить высокие возможности дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких в современных условиях по данным бактериологических и гистологического исследований образца ткани легкого, полученного при ЧББЛ. Отрицательные результаты данных исследований биопсийного материала могут служить, на наш взгляд, поводом к более углубленному обследованию пациента.

## 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 клинико-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 исследования 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 персонализированной 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БА – бронхиальная астма

ИФА – идиопатический фиброзирующий альвеолит

КУМ – кислотоустойчивые микроорганизмы

ЛУ – лекарственная устойчивость

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МБТ – микобактерии туберкулёза

МКБ - международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем

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

ТЛ – туберкулез легких

ТЛЧ – тест на лекарственную чувствительность

ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХЗНЛ – хроническое неспецифическое заболевание легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦВКК – центральная врачебная контрольная комиссия

ЧББЛ – чрезбронхиальная биопсия легкого

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

ЭАА – экзогенный аллергический альвеолит

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С.Н. Экзогенный аллергический альвеолит / С.Н. Авдеев, О.Е. Авдеева, А.Г. Чучалин // Русский медицинский журнал. - 2007. - № 6. - С. 20–32.
2. Александров, А.А. Применение полимеразной цепной реакции для диагностики и оценки эффективности химиотерапии туберкулеза: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Александров А.А. – Москва, 2005. – 94 с.
3. Алексеева, Г.И. Сравнительная оценка эффективности автоматизированной системы «ВАСТЕС MGIT-960» при бактериологической диагностике туберкулёза / Г.И. Алексеева, Л.Г. Слепцова, Н.Г. Павлов // Туберкулёз и болезней лёгких. - 2011. - №4. – С. 27-28.
4. Алексеева, Т.Р. Мелкоклеточный рак легкого / Т.Р. Алексеева, Е.М. Аксель, С.Г. Багрова // Мелкоклеточный рак легкого. – Москва: Фармарус принт Медиа, 2013. – С. 5-72.
5. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. Туберкулез в Российской Федерации 2011г. – Москва, 2012. – 224 с.
6. Андреевская, С.Н. Сравнительный анализ фенотипической и генотипической лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от детей и подростков из стационара ЦНИИТ за период 2011–2018 гг. / С.Н. Андреевская, Т.Г. Смирнова, И.Ю. Андриевская [и др.] // Вестник ЦНИИТ. — 2018. — №3. — С. 30–41.
7. Бабаева, И.Ю. Рентгенологические особенности диссеминированного туберкулеза легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / И.Ю. Бабаева, О.П. Фролова, О.В. Демихова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2006. - № 10. - С.20-25.
8. Балабанова, Я.М. Преобладание штаммов *Mycobacterium tuberculosis* семейства Beijing и факторы риска их трансмиссии в Самарской области / Я.М. Балабанова, В.В. Николаевский, М. Радди [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2006. - №2. - С. 31-37.
9. Бастиан, И. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью / И. Бастиан, Ф. Порталс; перевод с английского языка. - Москва: Медицина и жизнь, 2003. - 368 с.
10. Белокуров, М.А. Проблема дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания (обзор литературы) / М.А. Белокуров // Медицинский альянс. - 2018. - №3. - С.16-24.

11. Белушков, В.В. Значение Диаскинтеста и квантиферонового теста в диагностике туберкулёза у детей / В.В. Белушков, М.Э. Лозовская, Г.А. Новик [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2012. - №7 (часть1). – С. 34-39.
12. Богородская, Е.М., Возможности повышения качества проведения профилактических осмотров на туберкулёз / Е.М. Богородская, С.В. Смердин, С.А. Стерликов // *Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития*. – 2012. - №1. – С. 34-38.
13. Богородская, Е.М. Организационные аспекты лечения больных туберкулезом в современных социально-экономических условиях / Е.М. Богородская, С.В. Смердин, С.А. Стерликов. - М., 2011. – 215 с.
14. Богуш, Л.К. Биопсия в пульмонологии / Л.К. Богуш, И.А. Жарахович. – Москва, 1977. - 240 с.
15. Борисов, С.Е. Когортный анализ как метод оценки эффективности помощи больным туберкулезом / С.Е. Борисов, Е.М. Белиловский, В.Б. Авдентова // *Туберкулез в России год 2007: материалы VIII Российского съезда фтизиатров*. - Москва, 2007. - С.47-48.
16. Борисов, С.Е. Выявление и диагностика туберкулеза / С.Е. Борисов, В.Ю. Мишин, В.А. Аксенова // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. - 2007. - № 11. - С. 47–63.
17. Борисов, С.Е. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты / Борисов С.Е., Филиппов А.В., Иванова Д.А. [и др.] // *Туберкулез и болезни легких*. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 28-40.
18. Бородулина, Е.А. «Диаскинтест» в диагностике туберкулёза в пульмонологическом отделении / Е.А. Бородулина, Л.В. Повалева, Н.И. Виктор [и др.] // *Туберкулёз и болезни лёгких*. - 2011. - №4. – С. 33.
19. Бровко, М.Ю. Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ): современный подход к бб классификации и диагностике / М.Ю. Бровко, Л.А. Акулкина, В.И. Шоломова, М.В. Лебедева // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2018. – Т. 27, № 2. – С. 43–49.
20. Васильева, Е.В. Использование теста «QuantiFERON-TB Gold In Tube» в диагностике туберкулёза лёгких / Е.В. Васильева, В.Н. Вербов, А.А. Тотолян // *Инфекция и иммунитет*. - 2012. - №1-2. – С. 20-21.



21. Васильева, И.А. Глобальные отчеты ВОЗ по туберкулезу: формирование и интерпретация / И.А. Васильева, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, С.А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. - №5. - С. 7-16.
22. Васильева, И.А. Лечение туберкулеза: опыт прошлого, современное состояние и перспективы / И.А. Васильева, Г.А. Самойлова, В.Н. Зимина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – №5. – С. 31-36.
23. Васильева, И.А. Влияние разных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / И.А. Васильева, А.Г. Самойлова, О.В. Ловачева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2017. - №10. - С. 9-15.
24. Васильева, И.А. Экономическое обоснование применения новых схем химиотерапии для лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью. / И.А. Васильева, А.Г. Самойлова, А.В. Рудакова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. - №6. – С. 7–14.
25. Визель, А.А. Туберкулез / А.А. Визель, М.Э. Гурылева; под редакцией М.И. Перельмана. - Москва, 1999. – 208 с.
26. Виннер, М.Г. Трансторакальная пункционная и катетеризационная биопсия в диагностике шаровидных образований лёгких / М.Г. Виннер, В.И. Коробов, А.С. Тарасов, Р.В. Блинова // Вопросы онкологии. – 1970. - №1. - С. 34-39.
27. Вишневский, Б.И. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза на Северо-Западе России / Б.И. Вишневский, Е.Б. Вишневская // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2003. - № 5. — С. 42-45.
28. Вязовая, А.А. Молекулярно-генетический анализ популяции *Mycobacterium tuberculosis* в Вологодской области — регионе с низкой заболеваемостью туберкулезом / Вязовая А.А., Лебедева И.А., Ушакова Н.Б. [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т.11, №3. - С. 497-505.
29. Галкин, В.Б. Оценка состояния эпидемической ситуации и качества противотуберкулезной помощи в СФЗО в 2007-2011 годах / В.Б. Галкин // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации: материалы 1-го Конгресса Ассоциации «Национальная Ассоциация фтизиатров». – Санкт-Петербург, 2012. – С. 209-210.
30. Гедымин, Л.Е. Роль биопсии в диагностике пульмонологических заболеваний на догоспитальном уровне наблюдения / Л.Е. Гедымин, В.П.

Филиппов, Г.В. Евгущенко, Н.Ф. Сидорова // Клиническая медицина. - 2009. - №4. - С. 41-44.

31. Гиллер, Д.Б., Эффективность частичных резекций лёгких у больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью / Д.Б. Гиллер, А.Я. Шайхаев, И.А. Васильева [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2008. - № 5. - С. 6–10.

32. Голубев, Д.Н. Организация выявления больных туберкулезом органов дыхания из групп повышенного риска / Д.Н. Голубев, Г.Х. Газизуллина // Туберкулез в России, 2007: материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – Москва, 2007. - С. 149.

33. Гомболевский, В.А. Основные достижения низкодозной компьютерной томографии в скрининге рака легкого / В.А. Гомболевский, В.Ю. Чернина, И.А. Блохин [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2021.– № 1. – С. 61-70.

34. Гордина, А.В. Ресурсы и деятельность противотуберкулёзных организаций Российской Федерации в 2013 – 2014 гг. (статистические материалы) / А.В. Гордина, Н.М. Зайченко, Д.А. Кучерявая [и др.]. - Москва: РИО ЦНИИОИЗ, 2015. – 89 с.

35. Григорук, О.Г. Диагностическая ценность цитологического метода при исследовании клеточного состава плевральной жидкости / О.Г. Григорук, А.Ф. Лазарев, Л.М. Базулина // Пульмонология. - 2007. – №3. - С. 66–71.

36. Давыдов, М.И. Рак легкого / М.И. Давыдов, Б.Е. Полоцкий. - Москва: Медицина, 1994. - 209 с.

37. Данилова, Т.И. Результаты применения схем терапии на основе бедаквилина у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией (опыт Ленинградской области) / Т.И. Данилова, Ю.В. Корнеев, Д.А. Кудлай, Н.Ю. Николенко // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 56-62.

38. Дауров Р.Б. Клинико-рентгенологическая динамика у впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий при раннем назначении резервной схемы химиотерапии по данным тест-системы «ТБ-Биочип» / Р.Б. Дауров // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 4. – С. 10–13.

39. Дворецкий, Л.И. Диагностика туберкулеза органов дыхания в многопрофильном стационаре / Л.И. Дворецкий, А.А. Налиткина, С.Е. Борисов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2009. - №3. - С. 9-15.

40. Дейкина, О.Н. Проблемы дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии и туберкулёза лёгких в общесоматическом стационаре / О.Н. Дейкина, В.Ю. Мишин, А.Г. Малявин // Туберкулез и болезни легких. - 2011. - №4. – С. 122-123.
41. Демихова, О.В. Пути оптимизации диагностики и дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких / Демихова О.В., Карпина Н.Л., Лепеха Л.Н [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2012. - №11. – С. 15-21.
42. Деревянко, А.В. Диагностические возможности бронхологических исследований при саркоидозе органов дыхания: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Деревянко А.В. – Санкт-Петербург, 2008. – 17 с.
43. Дюсембаев, З.К. Рентгеноморфологические признаки рака легкого в зависимости от скорости роста опухоли / З.К. Дюсембаев, Н.И. Колычева // Вестник рентгенол. и радиол. - 1986. - № 4. - С. 59-64.
44. Егоров, А.М. Инновационные пути создания новых антимикробных препаратов / А.М. Егоров, Ю.О. Сазыкин // Антибиотики и химиотерапия. - 2001. - № 11. - С. 3-5.
45. Ерохин, В.В. Социально-психологическая реабилитация больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, ранее пребывавших в местах лишения свободы / В.В. Ерохин, Л.П. Алексеева, М.В. Мартынова, З.Х. Корнилова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. - №6. - С. 25-34.
46. Ерохин, В.В. Казеозная пневмония. / В.В. Ерохин, В.Ю. Мишин, В.И. Чуканов, Д.Б. Гиллер. - Москва: Медицина, 2008. – 192 с.
47. Ерохин, В.В. Молекулярные, субклеточные и клеточные механизмы патогенеза туберкулёзного воспаления в лёгких / В.В. Ерохин // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2009. - Т.5, №2. - С. 267-269.
48. Ерохина, М.В. Развитие устойчивости к рифампицину в эпителиальных клетках *in vitro* / М.В. Ерохина, Е.А. Александрова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2006. - №8. - С. 58-61.
49. Жук, Н.А. Причины неэффективного лечения больных туберкулёзом / Н.А. Жук // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2003. - № 4. - С.34-39.
50. Завадовская, В.Д. Сцинтиграфия с <sup>199</sup>Tl-хлоридом в диагностике опухолевых процессов в лёгких и средостении / В.Д. Завадовская, А.П. Куражов, О.Ю. Килина [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2012. - №5. – С. 58-64.

51. Здравоохранение в России. 2019: стат. сб. / Росстат. - Москва, 2019. – 170 с.
52. Землянский, О.А. Эпидемиологические особенности туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя на территории Белгородской области / О.А. Землянский, А.А. Башкирев, Е.Б. Тюрина // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. - 2014. - № 1. - С. 25-27.
53. Зильбер, Э.К. Неотложная пульмонология: руководство / Э.К. Зильбер. - Москва: ГЭОТАР - Медиа, 2009. - 264 с.
54. Зими́на, В.Н. Острое развитие туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов как проявление синдрома восстановления иммунитета у больного с ВИЧ-инфекцией / В.Н. Зими́на, И.А. Васильева, Ф.А. Батыров // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 4. – С. 58-60.
55. Зими́на, В.Н. Выявление микобактерий туберкулеза в мокроте и массивность бактериовыделения у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом / В.Н. Зими́на, О.Е. Микова, Т.А. Варецкая [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. - №7. - С. 17-23.
56. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва, 2019.
57. Иванов, А.К. Туберкулез: особенности течения, возможности фармакотерапии: учеб. пособие для врачей / А.К. Иванов, Т.В. Сологуб, Д.С. Суханов [и др.]; под ред. А.К. Иванова. – Санкт-Петербург, 2009. - 108 с.
58. Игнатьева, Т.П. Бронхиолоальвеолярный рак: случай из практики и обзор литературы / Т.П. Игнатьева, В.И. Алексеева, В.А. Краснова // Здравоохранение Чувашии. – 2015. - №2. - С. 78-82.
59. Ильина, Е.И. Выявление возбудителя туберкулеза / Е.И. Ильина, Л.Ю. Ватолина, Т.В. Одинцова // Туберкулез и болезни лёгких. - 2011. - №4. – С. 168-169.
60. Илькович, М.М. Экзогенный аллергический альвеолит / М.М. Илькович, Л.Н. Новикова // Интерстициальные заболевания лёгких / под ред. М.М. Ильковича и А.Н. Кокосова. – Санкт-Петербург, 2005. – С. 183-211.
61. Иртуганова, О.А. Современные возможности микобактериологической диагностики туберкулеза / О.А. Иртуганова // Клин. лаб. диагностика. – 2006. – №1. – С. 21–35.
62. Касаева, Т.Ч. Covid-19 подчеркивает необходимость срочной перезагрузки глобальных усилий по борьбе с туберкулезом / Т.Ч. Касаева. -

URL: <https://www.who.int/ru/news/item/22-03-2021-covid-19-highlights-urgent-need-to-reboot-global-effort-to-end-tuberculosis> (дата обращения 10.01.2022).

63. Каторгин, Н.А. Туберкулёз органов дыхания у лиц 18-29 лет. Актуальные вопросы борьбы с туберкулёзом / Н.А. Каторгин, В.А. Стаханов // Материалы Юбилейной сессии, посвященной 90-летию ЦНИИТ РАМН 9-11 ноября 2011г. – Москва, 2011. – С. 88-89.

64. Кибрик, Б.С. Некоторые варианты дифференциально–диагностических трудностей туберкулёза и саркоидоза органов дыхания / Б.С. Кибрик, В.П. Мельников, В.М. Евстифеев [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2010. - №2. – С. 28-32.

65. Кибрик, Б.С. Возможности ранней диагностики и лечения казеозной пневмонии / Б.С. Кибрик, О.Г. Челнокова // 15-ый национальный конгресс по болезням органов дыхания. - Москва, 2005. – 172 с.

66. Климанский, В.А. Хирургическая патология лёгких у детей / В.А. Климанский. - Москва: Медицина, 1975. — 264 с.

67. Климов, Г.В. Особенности лучевой диагностики у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Климов Г.В. - Москва, 2015. – 128 с.

68. Козлов, Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее / Р.С. Козлов. – Смоленск: Смоленская государственная мед. академия, 2005. – 127 с.

69. Копылова, И.Ф. Исходы туберкулеза легких у больных без бактериовыделения по данным микроскопии мокроты / И.Ф. Копылова, Л.А. Ломова // Туберкулез и болезни легких. - 2009. - №9. - С. 12-15.

70. Корж, Е.В. Анализ случаев гипердиагностики туберкулеза у пациентов стационарного противотуберкулезного отделения / Е.В. Корж, Н.А. Подчос, А.Ф. Завгородний // Университетская клиника. - 2019. - №2(31). - С. 87-90.

71. Корнилова, З.Х. Клинико-морфологические особенности течения туберкулеза при ВИЧ-инфекции / З.Х. Корнилова, Ю.Р. Зюзя, Л.П. Алексеева [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. – 2008. – № 10. – 13-20 с.

72. Кралько, В.Я. Основные принципы хирургического лечения туберкулеза у пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в современных условиях / В.Я. Кралько, Г.Л. Гуревич, Е.М. Скрягина // Медицинская панорама. – 2014. – №9. – С. 34-36.

73. Кричевская, Н.А. Роль молекулярно-генетических методов исследования лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза в лечении больных деструктивным специфическим процессом легких / Н.А. Кричевская // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. - URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12350>.

74. Лаушкина, Ж.А. Гипердиагностика туберкулёза у больных злокачественными новообразованиями лёгких / Ж.А. Лаушкина, П.Н. Филимонов // Туберкулез и болезни легких. – 2014. - №5. – С. 56-59.

75. Лаушкина, Ж.А. Оценка факторов, влияющих на длительность периода дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких / Ж.А. Лаушкина, П.Н. Филимонов // Туберкулез и болезни легких. – 2011. - №5. – С. 19-20.

76. Литвин, Л.М. Эффективность химиопрофилактики у жителей сельской местности с повышенным риском заболевания туберкулезом / Л.М. Литвин, Н.Н. Романченко, Р.С. Колтонюк // Проблемы туберкулеза. - 1991. - № 4. - С. 24-25.

77. Литвинов, В.И. Нетуберкулезные микобактерии / В.И. Литвинов, М.В. Макарова, М.А. Краснова. – Москва: МНПЦБТ, 2008. – 256 с.

78. Ломова, Л.А. Принудительная госпитализация больных туберкулезом, уклоняющихся от лечения / Л.А. Ломова, И.Ф. Копылова, С.В. Смердин, М.Т. Чернов, Л.В. Баева, С.В. Саранчина // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. - №7. – С. 9-13.

79. Ломова, Л.А. Эффективность амбулаторного лечения больных туберкулезом при отрицательных результатах микроскопии мокроты в регионе с высоким уровнем лекарственной устойчивости возбудителя: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Л.А. Ломова. – Москва, 2013. - 14 с.

80. Лукомский, Г.И. Бронхопульмонология / Г.И. Лукомский, М.Л. Шулутко, М.Г. Виннер, А.А. Овчинников. - Москва: Медицина, 1982. – 400 с.

81. Льянова, З.А. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике туберкулёза лёгких: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Льянова З.А. – Москва, 2006. - 117 с.

82. Мазурин, В.С. Информативность методов трансбронхиальной и видеоторакоскопической биопсий при саркоидозе / В.С. Мазурин, К.И. Ершова, С.А. Терпигорев [и др.] // Материалы 14-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – Москва, 2010. - С. 220-221.

83. Макарьянц, Н.Н. Применение новых схем в лечении экзогенного аллергического альвеолита / Н.Н. Макарьянц, Е.И. Шмелев, Л.Н. Лепеха // Медицинский совет. – 2013. - №11. - С. 8-14.

84. Мальков, И.Г. Дифференциация *M. tuberculosis* и *M. bovis* от атипичных видов микобактерий методами ДНК гибридизации и полимеразной цепной реакции: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Мальков И.Г. - Москва: ВНИИВС ГЭ, 1993. – 21 с.

85. Мамяев, Р.М. Рентгенологическая дифференциальная диагностика очагового туберкулёза и периферического рака лёгких / Р.М. Мамяев // Проблемы туберкулёза. – 1998. - №6. – С. 52-53.

86. Мартос, Д.В. Возможности КТ-исследования органов грудной клетки больных туберкулёзом лёгких на предоперационном этапе / Д.В. Мартос, А.А. Воробьев, Ю.В. Варшавский [и др.] // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2005. - №8. – С. 23-26.

87. Мишин, В.Ю. Современные режимы химиотерапии туберкулеза легких, вызванного лекарственно чувствительными и лекарственно-резистентными микобактериями / В.Ю. Мишин // Русский медицинский журнал. - 2003. - №21. - С. 1163-1167.

88. Мишин, В.Ю. Туберкулёз легких с лекарственной устойчивостью возбудителя / В.Ю. Мишин. – Москва, 2009. – 201 с.

89. Налиткина, А.А. Туберкулез легких в клинике внутренних болезней (особенности современного течения и диагностики в условиях многопрофильного стационара): автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Налиткина А.А. - Москва, 2009. - 24 с.

90. Нечаева, О.Б. Ситуация по туберкулёзу и работе противотуберкулёзной службы Российской Федерации в 2013 году / О.Б. Нечаева. – Москва, 2014. – 24 с.

91. Нечаева, О.Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России / О.Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – № 11. – С. 7-18.

92. Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России / О.Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2018. - №8. - С. 15-24.

93. Николаевский, В.В. Чувствительность и специфичность молекулярно-генетической тест-системы HAIN MTBDRPLUS для экспресс-диагностики лекарственной чувствительности микобактерий туберкулёза на

материале мокроты / В.В. Николаевский, Я.М. Балабанова, С.А. Миронова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2010. - №4. – С. 28-33.

94. Отраслевые и экономические показатели работы противотуберкулёзной службы в 2017-2018 гг.: аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / под ред. С.А. Стерликова. – Москва: РИО ЦНИИОИЗ, 2019. – 59 с.

95. Павлова, Е.С. Новый способ лечения деструктивного туберкулеза легких с сопутствующим неспецифическим эндобронхитом / Е.С. Павлова, Л.Д. Васильева // Совершенствование организации противотуберкулёзных мероприятий в условиях Крайнего Севера и Дальнего Востока: материалы научно-практической конференции. – Якутск, 2013. – С. 231-234.

96. Пальцев, М.А. Кожная проба с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ» - новые возможности идентификации туберкулёзной инфекции / под ред. акад. РАН и РАМН М.А. Пальцева. - Москва: Шико, 2011. – 255 с.

97. Паршин, В.Д. Диагностика и лечение рака легкого при первично – множественных неоплазиях / В.Д. Паршин, В.М. Руковичников, Ф.Ф. Мамедов [и др.] // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2008. - №11. – С. 11-14.

98. Перельман, М.И. Мысли о диагностике / М.И. Перельман // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2012. - №5. – С. 3-4.

99. Перельман, М.И. Фтизиатрия: национальное руководство / М.И. Перельман. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 512 с.

100. Перельман, М.И. Фтизиатрия: учебник / М.И. Перельман, В.А. Корякин, И.В. Богадельникова. - 3-е изд., перераб. и доп. - Москва: Медицина, 2004. - 520 с.

101. Перфильев, А.В. Клинико–функциональное значение новых радионуклидных методов в определении активности и распространенности туберкулёза лёгких: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Перфильев А.В. - Москва, 2002. – 170 с.

102. Петров, Д.В. Заболеваемость и возможности диспансерного наблюдения больных саркоидозом в г. Омске / Д.В. Петров, И.В. Овсянников, С.М. Мажбич, А.М. Кочетов // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т.3, №4. – С. 29-32.

103. Плетнев, А.А. Роль хирургической тактики при лекарственно устойчивом туберкулезе легких / А.А. Плетнев, М.М. Быков // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулёзной службы в Российской



Федерации: Материалы 1-ого Конгресса Ассоциации «Национальная Ассоциация фтизиатров». – Санкт-Петербург, 2012. – С. 228–229.

104. Полякова, Н.В. Аутофлюоресценция в комплексной эндоскопической диагностике рецидивов рака легкого / Н.В. Полякова, В.А. Евтушенко, О.В. Черемисина, О.В. Панкова // Сибирский онкологический журнал. - 2008. - №6. - С. 52-56.

105. Попов, С.А. Основные направления развития лабораторной диагностики туберкулёза / С.А. Попов, Т.Н. Сабгайда // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2012. - №6. – С. 3-13.

106. Приказ МЗ России №951 от 29 декабря 2014г. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания.

107. Просветов, Ю.В. Роль бронхологических исследований при диагностике инфильтративных процессов в лёгких / Ю.В. Просветов, Н.О. Скороходова, А.Ю. Гусарова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2011. - №5. – С. 123-124.

108. Пузик, В.И. Патоморфология современных форм легочного туберкулеза / В.И. Пузик, О.А. Уварова, М.М. Авербах. - Москва: Медицина, 1973. - 216 с.

109. Рабухин, А.Е. Особенности эпидемиологии и патоморфоза туберкулеза на современном этапе / А.Е. Рабухин // Архив патологии. — 1976. - Т. 38, №5. - С. 3-9.

110. Рачина, Н.В. Сравнительная оценка специфичности и чувствительности кожного теста «Диаскинтест» и пробы Манту / Н.В. Рачина, С.С. Гольев, Л.Н. Петрухина [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2011. - №5. – С. 132-133.

111. Рогожкин, П.В. Отдалённые результаты лечения больных туберкулёзом лёгких, перенёсших радикальную резекцию лёгких / П.В. Рогожкин, Е.А. Бородулина // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. - №3. - С. 24-28.

112. Румянцев, А.Г. Профилактика и контроль инфекционных заболеваний в первичном звене здравоохранения: руководство для врачей. Часть 1 / А.Г. Румянцев; Минздравсоцразвития РФ; Федеральное агентство по здравоохранению и соцразвитию; Рос. гос. мед. ун-т. - Москва: Медпрактика-М, 2007. - 528 с.

113. Русакова, Л.И. Диагностика туберкулёза микробиологическими методами в учреждениях противотуберкулёзной службы и общей лечебной

сети / Л.И. Русакова, В.В. Пунга, Л.П. Капков [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2011. - №5. – С. 139-140.

114. Рыжов, К.А. Одновременное определение 4-х субтипов ВИЧ-1, распространенных на территории России с помощью субтипспецифических праймеров / К.А. Рыжов, М.А. Алешкина, М.Н. Носик // Тезисы Всероссийской научной конференции «Проблемы биомедицинской науки 3-го тысячелетия». - Санкт-Петербург, 2010.

115. Савин, И.Б. Радионуклидная диагностика морфофункциональных нарушений при легочном и внелегочном туберкулезе: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Савин И.Б. – Санкт-Петербург, 2011. - 47 с.

116. Самойлова, А.Г. Эффективность стандартных режимов химеотерапии туберкулеза в зависимости от лекарственной чувствительности возбудителя // А.Г. Самойлова, И.А. Васильева, А.К. Иванов, В.Б. Галкин, А.О. Марьяндышев, П.К. Яблонский // Туберкулёз и болезни легких. – 2012. – №8. – С. 24-29.

117. Севастьянова, Э.В. Оценка результатов выявления микобактерий, полученных различными методами исследования / Э.В. Севастьянова, Е.Е. Ларионова, Т.Г. Смирнова [и др.] // Медицинский альянс. — 2018. — №3. — С. 25–30.

118. Сивокозов, И.В. Трудности дифференциальной диагностики диссеминированных процессов в легких / И.В. Сивокозов, Е.И. Шмелев, О.В. Ловачева // Мед. совет. — 2013. — № 11. — С. 58-61.

119. Сигаев, А.Т. Оценка клинико-радиологических исследований у больных туберкулёзом органов дыхания / Сигаев А.Т., Перфильев А.В., Чуканов В.И. [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2010. - №3. – С. 34-37.

120. Скотникова, О.И. Определение штаммов *Mycobacterium tuberculosis* методами генодиагностики и перспективы этих исследований / О.И. Скотникова, Е.Л. Исаева, А.Ю. Соболев [и др.] // 1-ая Российская, науч.-практ. конф. с междун. участием. - Москва, 2001. – 51 с.

121. Слогоцкая, Л.В. Диаскинтест – новый метод выявления туберкулёза / Л.В. Слогоцкая, Я.А. Кочетков, А.В. Филиппов // Туберкулёз и болезни легких. – 2011. - №6. – С. 15-19.

122. Ставицкая, Н.В. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких / Н.В. Ставицкая, И.Г. Фелькер, Е.М. Жукова [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2020. – № 7. – С. 56-62.

123. Стародубов, В.И. Туберкулез в России. Проблемы и пути их решения / В.И. Стародубов, М.И. Перельман, С.Е. Борисов // БЦЖ. - 2010. - №2.- С. 8-11.

124. Старшинова, А.А. Иммунодиагностика туберкулеза: десятилетний опыт применения иммунологических тестов в России / А.А. Старшинова, И.Ф. Довгалюк, П.К. Яблонский // Туберкулез и болезни легких. – 2019. - №5. - С. 58-65.

125. Статистика по заболеваемости в царской империи туберкулезом (легочной бугорчаткой). — URL: <http://ijkl.ru/a281> (дата обращения 07.12.2021).

126. Стерликов, С.А. Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, зарегистрированных в 2010 г. // С.А. Стерликов, В.В. Тестов / Туберкулез и болезни легких. – 2014. - №3. – С. 13-17.

127. Стручков, В.И. Руководство по гнойной хирургии / В.И. Стручков, В.К. Гостищев, Ю.В. Стручков. - Москва: Медицина, 1984. - 512 с.

128. Сюнякова, Д.А. Особенности эпидемиологии туберкулеза в мире и в России в период 2015-2020 гг. Аналитический обзор / Д.А. Сюнякова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2021. – Т.67, №3. - URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1273/30/lang,ru/>.

129. Тамашакина, Г.Н. Современные возможности ранней диагностики периферического рака легкого в условиях фтизиопульмонологического стационара / Г.Н. Тамашакина, П.С. Кривонос, А.В. Лантухов // Медицинская панорама. – 2012. – №9 – С. 47-52.

130. Тихонова, Л.Ю. Опыт применения препарата Бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области / Л.Ю. Тихонова, В.В. Соколова, И.А. Тарасюк [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. –№ 6. – С. 45-50.

131. Торкатюк, Е.А. Изучение уровней аденозиндезаминазы и ее изоферментов у больных с туберкулезом, пневмониями и раком легкого / Е.А. Торкатюк, М.Е. Дьякова, Г.С. Баласанянц // Эфферентная терапия. 2006. - Т.12, №3. - С. 68-72.

132. Трахтенберг, Ф.Х. Рак легкого / Ф.Х. Трахтенберг, К.И. Колбанов; под ред. В.И. Чиссова. - Москва: ГЭОТАР Медиа, 2014. - 160 с.

133. Трахтенберг, Ф.Х. Клиническая онкопульмонология / Ф.Х. Трахтенберг, В.И. Чиссов. - Москва: ГЭОТАР Медиа, 2000. - 600 с.

134. Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации / под ред. И.А. Васильевой. – Москва, 2020. - 121 с.
135. Тюрин, И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости / И.Е. Тюрин. – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2003. – 371 с.
136. Усачев, В.С. Сравнительная оценка методик трансторакальных биопсий в диагностике опухолей легких и средостения / В.С. Усачев, Ю.А. Рагулин, Н.К. Силантьева // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2016. – Т.5, №5. - С. 11–14.
137. Уткин, В.В. Значение игловой биопсии для распознавания периферических поражений легких, плевры и стенки грудной клетки / В.В. Уткин, Э.Х. Смилтниекас, Г.И. Демидов // Проблемы туберкулеза. - 1986. - № 9. - С. 15-19.
138. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – Москва-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. - 55 с.
139. Филиппов, В.П. Бронхологические методы исследования в дифференциальной диагностике туберкулеза / В.П. Филиппов. - Москва: Медицина, 1979. - 316 с.
140. Филиппов, В.П. Бронхоскопическая биопсия у больных с легочной патологией на догоспитальном уровне наблюдения / В.П. Филиппов, Г.В. Евгущенко, Л.Е. Гедымин, Н.Ф. Сидорова // Туберкулез и болезни легких. - 2011. - №5. – С. 201-202.
141. Филиппов, В.П. Современные методы диагностики саркоидоза органов дыхания / В.П. Филиппов // Проблемы туберкулеза. - 1982. - №4. - С. 26-29.
142. Хоменко, А.Г. Туберкулёз вчера, сегодня и завтра / А.Г. Хоменко // Проблемы туберкулеза. - 1997. - № 6 - С. 9-12.
143. Хоменко, А.Г. Химиотерапия туберкулеза легких / А.Г. Хоменко. - Москва, 1980. - 278 с.
144. Хоменко, А.Г. Выявление, диагностика и химиотерапия туберкулёза органов дыхания в современных эпидемиологических условиях: методическое пособие для врачей / А.Г. Хоменко, В.И. Чуканов, В.Ю. Мишин. – Москва, 2000. - 36 с.
145. Цинзерлинг, В.А. Современные подходы к морфологической диагностике туберкулеза / В.А. Цинзерлинг, М.М. Агапов // Туберкулез и болезни легких. – 2017.- №2. - С. 7-12.

146. Черемисина, И.А. Частота патологии лёгких и уровень клинической диагностики в Санкт-Петербурге по данным аутопсий: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Черемисина И.А. - Москва, 2000. – 22 с.

147. Чернеховская, Н.Е. Рентгено-эндоскопическая диагностика заболеваний органов дыхания / Н.Е. Чернеховская, Г.Г. Федченко, В.Г. Андреев, А.В. Поваляев. - Москва: МЕДпрессинформ, 2011. - 2-е изд. - 239 с.

148. Черников, А.Ю. Эффективность диспансеризации и реабилитации больных саркоидозом в общелечебной сети: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Черников А.Ю. - Москва, 2008. – 161 с.

149. Черноусова, Л.Н. Фенотипическая чувствительность к противотуберкулезным препаратам штаммов *M. tuberculosis* с мутациями, ассоциированными с устойчивостью к рифампицину и изониазиду / Л.Н. Черноусова, Е.Е. Ларионова, Т.Г. Смирнова [и др.] // Вестник ЦНИИТ. — 2017. — №1. — С. 10–18.

150. Черноусова, Л.Н. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностике туберкулеза / Л.Н. Черноусова, Э.В. Севастьянова, Е.Е. Ларионова [и др.]; РОФ, ННОИ. – Москва, 2004. – 36 с.

151. Черноусова, Л.Н. Ускоренные методы бактериологической диагностики туберкулёза / Л.Н. Черноусова // Туберкулез и болезни легких. - 2011. - №5. – С. 224-225.

152. Честнова, Р.В. Сравнительное исследование микроскопии методом Циля-Нильсена, рутинной флюоресцентной микроскопии и флюоресцентной микроскопии с использованием приставки Lumín-тм в диагностике кислотоустойчивых микобактерий / Р.В. Честнова, Р.Ш. Валиев, А.А. Трусов // Туберкулез и болезни легких. - 2011. - №5. – С. 227-228.

153. Чиссов, В.И. Ошибки в диагностике и лечении злокачественных опухолей легкого / В.И. Чиссов, Ф.Х. Трахтенберг, О.В. Пикин // Терапевтический архив. – 2004. - №10. – С. 5-12.

154. Чуканов, В.И. Проблема излечения больных туберкулезом органов дыхания / В.И. Чуканов // РМЖ. – 2001. - №21. – С. 954. – URL: <https://www.rmj.ru/articles/ftiziatriya> (дата обращения: 29.11.2021).

155. Чучалин, А.Г. Национальные рекомендации по внебольничной пневмонии как руководство к действию для врача интерниста / А.Г. Чучалин;

Российское респираторное общество. – 2013. - URL: <https://internist.ru/publications/detail> (дата обращения: 21.09.2021).

156. Чучалин, А.Г. Пневмония: руководство / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский. — Москва: Медицинское информационное агентство, 2006. — 461 с.

157. Чуяшенко, Е.В. Ультразвуковое исследование легких при пневмонии / Е.В. Чуяшенко, В.Д. Завадовская, Т.С. Агеева [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т.16, №2. - С. 47-59.

158. Шабалина, И.Ю. Бронхоскопические биопсии с навигацией радиальной эндобронхиальной ультрасонографией в диагностике туберкулеза и микобактериоза у пациентов с периферическими образованиями легких / И.Ю. Шабалина, А.С. Зайцева, А.И. Попова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – № 5. – С. 25-34.

159. Шелест, М. Бронхофиброскопические и гистологические исследования в дифференциальной диагностике интерстициальных заболеваний легких у детей / М. Шелест, Л. Долежел, В. Поганка, В. Героут // Проблемы туберкулеза. - 1997. - № 6. - С. 48-50.

160. Шехтер, А.И. Компьютерная томография на амбулаторном этапе дифференциальной диагностики деструктивных воспалений и туберкулёза лёгких / А.И. Шехтер, Н.М. Липихин, Д.Н. Липихина // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2005. - №2. – С. 11-19.

161. Шилова, М.В. Туберкулез в Российской Федерации в 2011 году: монография / М.В. Шилова. – Москва – Ростов-на-Дону: Феникс, 2013. – 224 с.

162. Шмелёв, Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных заболеваний лёгких / Е.И. Шмелёв // Consilium medicum. - 2003. – Т. 5, №4. - С. 176-181.

163. Шмелева, Н.М. Ошибки амбулаторной пульмонологии / Н.М. Шмелева, В.П. Сидорова, Н.Н. Воробьева // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. – 2008. - №10. – С. 42-44.

164. Шурыгина, А.С. Индукция Т-лимфоцитов с фенотипом клеток памяти в легких мышей при интраназальной иммунизации гриппозным вектором, экспрессирующим микобактериальные белки / А.С. Шурыгина, Н.В. Заболотных, Т.И. Виноградова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т.10, №3. - С. 506-514.

165. Эргешов, А.Э. Новые технологии диагностики лекарственно-устойчивого туберкулеза / А.Э. Эргешов, Л.Н. Черноусова, С.Н. Андреевская

// Вестник Российской академии медицинских наук. - 2019. - Т. 74, №6. - С. 413-422.

166. Яблонский, П.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулёза органов дыхания у взрослых / П.К. Яблонский, И.А. Васильева, А.Э. Эргешов [и др.]; Ассоциация «Национальная Ассоциация Фтизиатров». - Москва, 2013. – 51 с.

167. Яблонский, П.К. Российская фтизиатрия сегодня – выбор пути развития / П.К. Яблонский // Медицинский альянс. - 2013 - №3 – С. 5-25.

168. Яблонский, П.К. 95 лет Санкт-Петербургскому институту фтизиопульмонологии: основные направления исследований за последние десятилетия по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза / П.К. Яблонский, А.А. Старшинова // Туберкулез и болезни легких. - 2018. - № 12. - С. 72-78.

169. Яковлев, В.П. Антибактериальные препараты группы фторхинолонов / В.П. Яковлев // РМЖ. – 1997. - №21. – 5 с.

170. Ayvazian, L.F. History of tuberculosis / L.F. Ayvazian // Tuberculosis: a comprehensive international approach / L.B. Reichman, E.S. Hershfield (eds.). — N.Y.: Marcel Dekker Inc., 1993. — P. 1-20.

171. Bahrmand, A.R. Treatment monitoring and prevalence of drug resistance in tuberculosis patients in Tehran / A.R. Bahrmand, A.A. Velayati, V.V. Bakayev // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2000. – Vol. 4(6). - P. 544-549.

172. Barnes, P.F. Tuberculosis in the 1990's / P.F. Barnes, S.A. Berrow // Ann. Int. Med. - 1993.-Vol.119, № 5. - P. 400-410.

173. Bartlett, D. Clinical aspects of HIV / D. Bartlett, D. Gallant, P. Pham. – Moscow: P. Valent, 2010. – 490 p.

174. Baughman, R.P. Relapses of sarcoidosis: what are they and can we predict who will get them? / R.P. Baughman, M.A. Judson // Eur. Respir. J. — 2014. — Vol. 43(2). — P. 337—339.

175. Chaulet, P. Surveillance of drug resistance for tuberculosis control: why and how? / P. Chaulet, P. Boulahbal, J. Grosset // Tuberc. Lung Dis. — 1995. — Vol. 76, № 6. - P. 487-492.

176. Cheng, V.C.C. Clinical evaluation of the polymerase chain reaction for the rapid diagnosis of tuberculosis / V.C.C. Cheng, W.C. Yam, I.F.N. Hung [et al.] // Clin. Pathol. - 2004. - Vol. 57. - P. 281-285.

177. Clarridge, J. Large scale use of polymerasechain reaction for detection of M.tuberculosis in a routine mycobacteriology laboratory / J. Clarridge, R. Shawar, P. Shinnick [et al.] // J. Clin. Microbiol. - 1993. –Vol. 31. - P. 2041-2056.

178. Cohn, M.L. Combined drug treatment of tuberculosis. I. Prevention of emergence of mutant populations of tubercle bacilli resistant to both streptomycin and isoniazid in vitro / M.L. Cohn, G. Middlebrook, W.F. Jr. Russell // *Journal of Clinical Investigation*. – 1959. – Vol. 38. - P. 1349–1355.

179. Conde, M.B. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. / M.B. Conde, A. Efron, C. Loreda [et al.] // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373. - P. 1183-1189.

180. Crofton, J. Possible causes of the failure of the treatment of pulmonary tuberculosis; how to avoid them / J. Crofton // *Bulletin of the International Union against Tuberculosis*. – 1980. - Vol. 55. - P. 93–101.

181. Dahlgren, S. Transthoracic needle biopsy / S. Dahlgren, B. Nordenstrom. - Stockholm, 1966. - 132 p.

182. Daley, C.L. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline: executive summary / C.L. Daley, J.M. Iaccarino, C. Lange [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71, № 4. – P. 1-36.

183. Daniel, T.M. The serodiagnosis of tuberculosis and other mycobacterial diseases by ELISA / T.M. Daniel, S.M. Debanne // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1987. - P. 1137-1151.

184. Danila, E. Diagnostic value of epithelioid cell granulomas in bronchoscopic biopsies / E. Danila, E. Zaurauskas // *Intern Med.* - 2008. - Vol.47, №24. - P. 2121-2126.

185. De Leyn, P. Conventional mediastinoscopy / P. de Leyn, T. Lerut // *Multimedia Manual Cardio-Thoracic Surgery*. — 2005. — Is. 0324.

186. Du Rand, I.A. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE / I.A. du Rand, J. Blaikley, R. Booton [et al.] // *Thorax*. - 2013. – Vol. 68, Issue Suppl. 1. - i1-i44.

187. Dye, C. Will tuberculosis become resistant to all antibiotics? / C. Dye, M.A. Espinal // *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*. – 2001. - Vol. 268. - P. 45–52.

188. Dye, C. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country / C. Dye, S. Scheele, P. Dolin, V. Pathania, M.C. Raviglione // *JAMA*. – 1999. – Vol. 282. - P. 677–686.

189. Ensminger, S.A. Is bronchoscopic lung biopsy helpful in the management of patients with diffuse lung disease? / S.A. Ensminger, U.B.S. Prakash // *ERJ*. – 2006. – Vol.28. - P. 1081-1084.



190. Espinal, M.A. Can DOTS control multidrug-resistant tuberculosis? / M.A. Espinal, C. Dye // *Lancet*. 2005. - Vol. 365. - P. 1206-1209.
191. Espinal, M.A. Standard short course chemotherapy for drug resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries / M.A. Espinal, S.J. Kim, P.G. Suarez [et al.] // *JAMA*. – 2000. – Vol.283. - P. 2537–2545.
192. Frieden, T. Toman's tuberculosis case detection, treatment, and monitoring: questions and answers / T. Frieden; ed. by T. Frieden. – 2nd ed. - 2004. - 350 p.
193. De Viedma, D.G. Rapid detection of resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a review discussing molecular approaches / D.G. de Viedma // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2003. - №9. - P. 349–359.
194. Guglielmetti, L. Risk factors for extensive drug resistance in multidrug-resistant tuberculosis cases: a case study / L. Guglielmetti, N. Veziris, A. Aubry [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2018. – Vol. 22, №1. - P. 54-59.
195. Guliang, H. *Mycobacterium tuberculosis*, *Informa* / H. Guliang, L. Tefu // *Health and Disease*. - 1998. -Vol.10. - P. 129-133.
196. Gu, Y. Application of endobronchial ultrasonography using a guide sheath and electromagnetic navigation bronchoscopy in the diagnosis of atypical bacteriologically-negative pulmonary tuberculosis / Y. Gu, C. Wu, F. Yu [et al.] // *Ann. Transl. Med.* – 2019. – Vol. 7, № 20. – P. 567.
197. Halsted, T.H. The practicality of bronchoscopy and esophagoscopy / T.H. Halsted // *The Laryngoscope*. - July 1909. - Vol. 19, Issue 7. - P. 519-527.
198. Hanif, M. Acquired drug resistance pattern in tuberculosis cases at the State Tuberculosis Centre, Delhi, India / M. Hanif, S. Malik, V.K. Dhingra // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2009. – Vol.13, №1. – P. 74-78.
199. Helb, D. Rapid detection of tuberculosis and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology / D. Helb, M. Jones, E. Story [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2011. – Vol. 18, №1. – P. 229-237.
200. Heymann, S.J. The need for global action against multidrug-resistant tuberculosis / S.J. Heymann, T.F. Brewer, M.E. Wilson, H.V. Fineberg // *JAMA*. - 1999. — Vol. 281. — P. 2138—2140.
201. Hirsh, A.E. Stable association between strains of *Mycobacterium tuberculosis* and their human host populations / A.E. Hirsh, A.G. Tsolaki, K. DeRiemer [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2004. — Vol. 101. — P. 4871–4876.
202. Holden, M. Frequency of negative intermediate-strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis / M. Holden, M.R. Dubin, P.H.

Diamond // *New England Journal of Medicine*. - 1971. – Vol.285. - P. 1506—1509.

203. Horne, I.M. A new unifying theory of the pathogenesis of tuberculosis / M.I. Horne // *Tuberculosis*. - 2014. – Vol. 94, № 1. - P. 8-14.

204. Iseman, M.D. Drug-resistant tuberculosis / M.D. Iseman, L.A. Madsen // *Clin. Chest. Med.* — 1989. — Vol.10. — P. 341-353.

205. Jain, D. Pathology of pulmonary tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial lung disease: Facts, misconceptions, and practical tips for pathologists. Seminars / D. Jain, S. Ghosh, L. Teixeira, S. Mukhopadhyay // *Diagnostic Pathology*. – 2017. – Vol. 34, № 6. – P. 518-529.

206. Jeon, C.Y. Extensively drug-resistant, tuberculosis in South Korea: risk factors treatment outcomes among patients at a tertiary referral hospital / C.Y. Jeon, S.H. Hwang, J.H. Min [et al.] / *Clin. Infect. Dis.* –2014. –Vol. 46, № 1. – P. 42–49.

207. Kampmann B., Whittaker E., Williams A. et al. Interferon-release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test / B. Kampmann, E. Whittaker, A. Williams [et al.] // *ERJ*. – 2009. - Vol. 33. - P. 1371-1379.

208. Keshavjee, S. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study / S. Keshavjee, I.Y. Gelmanova, P.E. Farmer // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372. – P. 1403-1409.

209. Khalizadeh, S. Primary and acquired drug resistance in childhood tuberculosis / S. Khalizadeh, M. Bloorsaz, N. Baghaie // *ERJ*. - 2005. - Suppl. 40. - Vol. 26. - P. 35-41.

210. Krebs, W. *Beitr Klin Tbk*, 1930; 74; - P. 345-379.

211. Leimane, V. Treatment and management of MDR-TB in Latvia / V. Leimane // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2013. –Vol. 85, № 5. – P. 325–420.

212. Lillington, G.A. Evaluation and management of solitary and multiple pulmonary nodules / G.A. Lillington, G.U. Caskey // *Clin. Chest. Med.* - 1993. - Vol.14, № 1. - P. 111-119.

213. Mahmoudi, A. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis. Common errors and their association with the acquisition of drug resistance / A. Mahmoudi, M.D. Iseman // *JAMA*. – 1993. – Vol. 270. - P. 65–68.

214. Mazurek, G.H. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection - United States,

2010 / G.H. Mazurek, J. Jereb, A. Vernon [et al.] // MMWR Recomm. Rep. - 2010. - Vol. 59, № RR-05. - P. 1–25.

215. Mirsaedi, S.M. A long delay from the first symptom to definite diagnosis of pulmonary tuberculosis / S.M. Mirsaedi, P. Tabarsi, K. Mohajer [et al.] // Arch. Iran Med. – 2007. – Vol. 10. - P. 190-193.

216. Mitchinson, D.A. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy of tuberculosis / D.A. Mitchinson // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 1998. — Vol.2. — P. 10—15.

217. Miyazaki, Y. Nested polymerase chain reaction for detection of M. tuberculosis in clinical samples / Y. Miyazaki, H. Koga, S. Kohno [et al.] // J. Clin. Microbiol. - 1993. - Vol.31. - P. 2228–2232.

218. Mondoni, M. Bronchoscopic techniques in the management of patients with tuberculosis / M. Mondoni, A. Repositi, P. Carlucci [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 64. – P. 27-37.

219. Pablos-Mendez, A. Global Surveillance for antituberculosis drug resistance. 1994—1997 / A. Pablos-Mendez, M.C. Ravignone, A. Laszlo [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol.338, №3. — P. 1641-1649.

220. Pablos-Mendez, A. Nonadherence in tuberculosis treatment: predictors and consequences in New York City / A. Pablos-Mendez, C.A. Knirsch, R.G. Barr [et al.] // Am. J. Med. – 1997. – Vol. 102. - P. 164-170.

221. Prasad M. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): problems and solutions / M. Prasad // Indian. J. Tuberc. – 2010. –Vol. 57, № 4. - P. 180-191.

222. Rabarijaona, L. Replacement of streptomycin by ethambutol in the intensive phase of tuberculosis treatment: no effect on compliance / L. Rabarijaona, P. Boisier, O. Ratsirahonana [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 1999. – Vol. 3. - P. 42-46.

223. Ravignone, M.C. Tuberculosis and HIV: current status in Africa / M.C. Ravignone, A.D. Harries, R. Msiska, D. Wilkinson, P. Nunn // AIDS. – 1997. – Vol.11, suppl. B. - P. 115–123.

224. Rentz, R.J. Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease: a state-of-the-art review of procedural techniques, current evidence, and future challenges / R.J. Rentz, A.C. Argento, T.V. Colby [et al.] // J. Thorac. Dis. – 2017. – Vol. 9, №7. – P. 2186–2203.

225. Sehgal, I.S. Predictors of Successful Yield of Transbronchial Lung Biopsy in Patients with Sarcoidosis. / I.S. Sehgal, A. Bal, S. Dhooria [et al.] // J. Bronchology Interv. Pulmonol. – 2018. – Vol. 25, № 1. – P. 31–36.

226. Seifert, M. Genetic Mutations Associated with Isoniazid Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: A Systematic Review / M. Seifert, D. Catanzaro, A. Catanzaro [et al.] // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol.10, №3. - P. e0119628.
227. Sheth, J.S. Utility of Transbronchial vs Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Suspected Fibrotic Interstitial Lung Disease / J.S. Sheth, J.A. Belperio, M.C. Fishbein [et al.] // *Chest*. – 2017. – Vol. 151, № 2. – P. 389–399.
228. Simecek, C. Bunky plazmacytarni rady. Nuzlinach u plieni sarkoidozy / C. Simecek // *Stud. Pneumal. Phti Scol.* - 1970. - Vol.30. - P. 414-416.
229. Singh, P. Diagnosis of TB: From conventional to modern molecular protocols / P. Singh, V.K. Saket V.K., R. Kachhi // *Front Biosci (Elite Ed)*. – 2019. – Vol. 11. - P. 38-60.
230. Smith, M.B. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in BACTEC 12 B broth cultures by the Roche Amplicor PCR-assay / M.B. Smith, I.S. Bergmann, G.L. Woods // *Clin. Microbiol.* - 1997. -Vol.35. - № 4. - P. 900-902.
231. Somi, G.R. Evaluation of the MycoDot test in patients with suspected tuberculosis in a field setting in Tanzania / G.R. Somi, R.J. O'Brien, G.S. Mfinanga [et al.] // *Int. J. Tuberc Lung Dis.* - 1999. – Vol.3, №3. - P. 231-238.
232. Stanton, L.A. Immunophenotyping of macrophages in human pulmonary tuberculosis and sarcoidosis / L.A. Stanton, G. Fenhalls, A. Lucas [et al.] // *Int. J. Exp. Pathol.* - 2003. – Vol. 84, №6. - P. 289-304.
233. Troy, L.K. Cryobiopsy versus open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease (COLDICE): protocol of a multicentre study / L.K. Troy, C. Grainge, T. Corte [et al.] // *BMJ Open Respiratory Research*. – 2019. – Vol. 6, № 1. – e000443.
234. Tukey, M.H. Population-Based estimates of transbronchial lung biopsy utilization and complications / M.H. Tukey R.S. Wiener // *Respir. Med.* - 2012. — Vol. 106, №11. — P. 1559—1565.
235. Uplekar, M. Involving private practitioners in tuberculosis control: issues, interventions and emerging policy framework / M. Uplekar, V. Pathania, M.C. Raviglione. - Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.285).
236. Uplekar, M. Private practitioners and public health: weak links in tuberculosis control / M. Uplekar, V. Pathania, M.C. Raviglione // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. - P. 912–916.

237. Van Waarde, A. Proliferation markers for the differential diagnosis of tumor and inflammation / A. van Waarde, P.H. Elsinga // *Curr. Pharm. Des.* - 2008. - Vol. 31, № 14. - P. 3326-3339.
238. Velayati, A.A. The totally drug resistant tuberculosis (TDR-TB) / A.A. Velayati, P. Farnia, M.R. Masjedi // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2013. – Vol. 6, №4. - P. 307–309.
239. Verbon, A. Evaluation of different tests for the serodiagnosis of tuberculosis and the use of likelihood ratios in serology / A. Verbon, G.J. Weverling, S. Kuijper [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1993. – Vol.148, №2. – P. 378-384.
240. Wang, M. Autofluorescence Imaging and Spectroscopy of Human Lung Cancer / M. Wang., F. Long, F. Tang [et al.] // *Applied sciences.* – 2017. – Vol. 7, №1 – 32 p.
241. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. - WHO, 2019. – 99 p.
242. Wobester, W.R. Evaluation of Roche Amplicor PCR Assay for *Mycobacterium tuberculosis* / W.R. Wobester, M. Kraiden, J. Conly [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1996. – Vol. 34, №1. - P. 134-139.
243. World Health Organization. The WHO/IUATLD Global Project on Anti Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report no. 4. WHO/ HTM/TB/2008.394. - Geneva, Switzerland, 2008: - 120 p.
244. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2016, WHO/ HTM/TB/2016.12. - Geneva, Switzerland, 2016.
245. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2020, WHO/ HTM/TB/2020.11. - Geneva, Switzerland, 2020.
246. Yuen, K.Y. Use of a PCR in routine diagnosis of treated and untreated pulmonary tuberculosis / K.Y. Yuen, K.S. Chan, C.M. Chan [et al.] // *J. Clin. Pathol.* - 1993. - Vol.46, №3. - P. 318-322.
247. Zhang, Y. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* / Y. Zhang, W.W. Yew // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2009. - Vol.13, № 11. - P. 1320-1330.
248. Zhou, Y. Differentiation of sarcoidosis from tuberculosis using real-time PCR assay for the detection and quantification of *Mycobacterium tuberculosis* / Y. Zhou, H.P. Li, Q.H. Li [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* - 2008. – Vol. 25, №2. - P. 93–99.

249. Zimmermann, S. Pre-validation of the BD Max MDR-TB assay for the rapid detection of MTBc DNA and mutations associated with rifampin and isoniazid resistance / S. Zimmermann, A. Dalpke, P. Murray [et al.] // 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). - 2018 Apr 21–24; Madrid, Spain.