

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-07-10>

## Радиальная эндосонография паренхимы легкого в бронхоскопической диагностике периферических образований легких туберкулезного генеза

**И.Ю. Шабалина**, кандидат медицинских наук,  
**Ю.В. Туровцева, А.И. Попова,**  
**Т.Г. Смирнова**, кандидат медицинских наук,  
**Е.Е. Ларионова**, кандидат биологических наук,  
**Н.Л. Карпина**, доктор медицинских наук,  
**А.Э. Эргешов**, доктор медицинских наук, профессор  
 Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза,  
 Москва  
**E-mail:** bronholog@yandex.ru

*Малоинвазивная дифференциальная диагностика периферических образований легких (ПОЛ) является актуальной клинической проблемой, особенно в странах с высоким бременем туберкулеза (ТБ).*

**Цель исследования.** Сравнить эффективность бронхоскопических биопсий с радиальной эндобронхиальной ультрасонографией (рЭБУС-навигация) и биопсий при традиционной бронхоскопии (БС) с навигацией с помощью компьютерной томографии (КТ-навигация) в диагностике ПОЛ неонкологического генеза.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 158 пациентов (78 мужчин, 80 женщин) с ПОЛ по данным КТ органов грудной клетки и с отрицательными результатами микробиологического исследования мокроты на микобактерии ТБ. Пациенты были разделены на 2 группы: группа БС с рЭБУС-навигацией – 82 пациента, группа классической БС с КТ-навигацией – 76. Для комплексного микробиологического и цитоморфологического исследования после рЭБУС-навигации ПОЛ пациентам выполнялись: бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) – 121 пациенту, браш-биопсия – 103, бронхиальный смыв – 31, трансбронхиальная биопсия легких – 25.

**Результаты.** Диагноз ТБ верифицирован при БС у 103 (65,2%) пациентов; в образцах группы БС с рЭБУС-навигацией достоверно чаще, чем в группе БС с КТ-навигацией (80,5 и 48,7% соответственно;  $p < 0,01$ ). Добавление рЭБУС-навигации к БС с КТ-навигацией позволило повысить верификацию ТБ: при микроскопии – с 15,8 до 54,9% ( $p < 0,01$ ), при диагностике с помощью полимеразной цепной реакции – с 43,4 до 69,5% ( $p < 0,01$ ), культуральным методом – с 38,2 до 67,1% ( $p < 0,01$ ) с наиболее эффективной диагностикой в образцах БАЛ (36,2% против 59,6%;  $p < 0,05$ ) и цитологических щеток (32,5% против 61,2%;  $p < 0,01$ ).

**Заключение.** Использование рЭБУС-навигации при БС повышает диагностику ТБ на 25–30%.

**Ключевые слова:** фтизиатрия, радиальная эндобронхиальная ультрасонография, бронхоскопия, туберкулез, полимеразная цепная реакция, ВАСТЕС MGIT960, бронхоальвеолярный лаваж, бронхиальный смыв, браш-биопсия.

**Для цитирования:** Шабалина И.Ю., Туровцева Ю.В., Попова А.И. и др. Радиальная эндосонография паренхимы легкого в бронхоскопической диагностике периферических образований легких туберкулезного генеза. Врач. 2021; 32 (7): 64–70. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-07-10>

Внедрение в клиническую практику компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК) привело к значительному увеличению числа выявляемых периферических образований легких (ПОЛ), что социально значимо в скрининге периферического рака легкого [1] и для раннего выявления туберкулеза (ТБ) в странах с высоким бременем данного заболевания, в том числе и в России [2]. Мультидисциплинарная оценка КТВР ОГК позволяет расширить спектр навигационных методик малоинвазивной диагностики, таких как бронхоскопия (БС) [3]. Навигационная БС с радиальной эндобронхиальной ультрасонографией (рЭБУС) активно применяется специалистами респираторной эндоскопии для повышения эффективности бронхобиопсий с забором респираторных и тканевых образцов непосредственно из очага поражения в легком [4, 5]. В странах с высоким бременем ТБ применение рЭБУС-навигации повышает диагностическую чувствительность бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и трансбронхиальной биопсии легких (ТББЛ) до 77,6–80,8% [6] у пациентов с отрицательными результатами микроскопии мокроты для обнаружения кислотоустойчивых бактерий (КУБ) в дифференциальной диагностике ПОЛ неонкологического генеза. Эффективность БАЛ и ТББЛ при классической БС достигает всего 35,6–58,5% по данным комплексного цитоморфологического и микробиологического исследования [7, 8].

Цель исследования – провести сравнительную оценку эффективности бронхоскопических биопсий при БС с рЭБУС-навигацией и при традиционной БС с КТ-навигацией в диагностике ПОЛ неонкологического генеза.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ретроспективном когортном сравнительном исследовании проанализированы данные 158 пациентов, которым в отделении эндоскопии Центра диагностики и реабилитации органов дыхания ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ЦНИИТ) с 2015 по 2018 гг. проводилась диагностическая БС с комплексом биопсий.

#### Критерии включения:

- выявленные ПОЛ по данным КТВР ОГК (малые инфильтраты, округлые тени, очаги, солитарные полости малых размеров), подозрительные в отношении микобактериальной инфекции;
- отрицательные результаты 3-кратного исследования микроскопии мокроты на КУБ и диагностики с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) «быстрыми» генетическими тестами в детекции ДНК микобактерий туберкулезного комплекса (МБТК);
- отсутствие противопоказаний для проведения комплексного бронхологического исследования;
- желание и возможность пациента выполнить БС с навигацией с подписанием формы информированного согласия.

**Критерии исключения:** отказ пациента от исследования, ВИЧ-инфекция.

Проведено комплексное обследование пациентов: сбор анамнеза с учетом сроков начала заболевания, физикальное обследование, клинико-лабораторные исследования крови, кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), проба Манту с 2 ТЕ ППД-L, микробиологическое исследование мокроты, КТВР ОГК, спирометрия, ЭКГ.

Исследование проведено в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000) на основании решения локального этического комитета ЦНИИТ. У всех пациентов получено письменное добровольное согласие на участие в исследовании.

В зависимости от навигационных методик пациенты разделены на 2 группы: группа БС с рЭБУС-навигацией; группа классической БС с КТ-навигацией по общепринятой методике.

В группу БС с КТ-навигацией включены 76 пациентов (40 женщин, средний возраст –  $30,8 \pm 0,0$  лет; 36 мужчин, средний возраст –  $32,88 \pm 0,08$  года); средний размер ПОЛ по КТВР ОГК –  $32,22 \pm 0,04$  мм.

В группу БС с рЭБУС-навигацией включены 82 пациента (40 женщин, средний возраст –  $33,19 \pm 0,02$  года; 42 мужчины, средний возраст –  $39,02 \pm 0,16$  лет); средний размер ПОЛ по КТВР ОГК –  $28,8 \pm 0$  мм. Навигация рЭБУС проводилась эндобронхиальными высокочастотными мини-зондами (Olympus UM-S20-17R, Olympus Corp., Токио, Япония) радиального сканирования диаметром 1,4 мм, подключенными с помощью передающего привода к эндоскопическому ультразвуковому центру Olympus EU M1 (Olympus Corp., Токио, Япония).

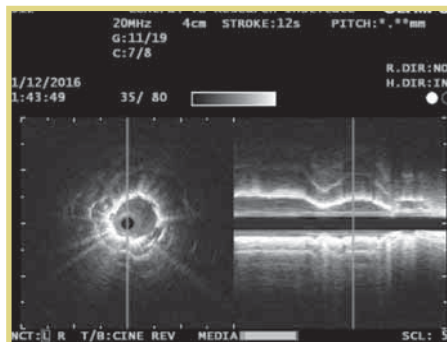
Перед выполнением бронхологического исследования на основании аксиальных срезов КТВР ОГК определяли «зону интереса». По данным КТВР ОГК предварительно определялся сегмент легкого (рис. 1) и сегментарный или субсегментарный/субсубсегментарный бронх, ведущий к ПОЛ. Далее выполнялась гибкая БС в условиях местной анестезии с орошением носо- и ротоглотки 10% раствором лидокаина либо гибридная БС (через тубус ригидного бронхоскопа Storz 12 размера вводился гибкий бронхоскоп) в условиях тотальной внутривенной анестезии с миорелаксацией. Через рабочий канал (2,0 мм) гибкого бронхоскопа (внешний диаметр 4,0–5,2 мм) проводился радиальный мини-зонд с частотой сканирования 12–20 МГц, с помощью которого осуществлялся поиск образования (рис. 2). После визуализации образования (рис. 3), оценки его эхохарактеристик (рис. 4), визуальной фиксации бронха, ведущего к образованию, и проведения разметки для биопсийных инструментов (щипцов, цитологических щеток) [8, 9] выполняли бронхобиопсию: у 42 (26,6%) пациентов (в группе КТ-навигации – у 31, в группе рЭБУС-навигации –

у 11) – в виде монометода (БАЛ, БС или браш-биопсия); у 116 (73,4%) пациентов (в группе КТ-навигации – у 45, в группе рЭБУС-навигации – у 71) – в виде комплекса различных модальностей биопсий (БАЛ + браш, бронхиальный смыв + браш, БАЛ + ТББЛ, БАЛ + браш + ТББЛ). Среди модальностей бронхоскопических биопсий бронхиальный смыв проведен 31 пациенту (в группе КТ-навигации – 6, в группе рЭБУС-навигации – 25), БАЛ – 121 (в группе КТ-навигации – 69, в группе рЭБУС-навигации – 52), браш-биопсия – 103 (в группе КТ-навигации – 39, в группе рЭБУС-навигации – 64), ТББЛ – 25 (в группе КТ-навигации – 5, в группе рЭБУС-навигации – 20).



**Рис. 1.** Пациентка, 18 лет, с впервые выявленными изменения в легких и с отрицательными результатами микроскопии мокроты на МБТК: аксиальный срез КТ ОГК (легочное окно); в верхушечном сегменте нижней доли правого легкого S6 – округлая тень (туберкулема) солидной плотности размером  $17 \times 12$  мм с очагами отсева

**Fig. 1.** A female patient, aged 18 years, with newly detected changes in the lungs and with a negative sputum microscopy test for Mycobacterium tuberculosis: axial CCT (a lung window); the apical segment (S6) of the right lower lobe has a rounded shadow (tuberculoma) of solid density measuring  $17 \times 12$  mm with seeding foci



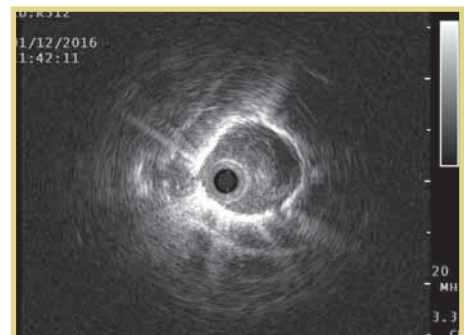
**Рис. 3.** Пациентка, 18 лет (см. рис. 1): сканограмма рЭБУС, аксиальная проекция образования (слева) при рЭБУС и 3D-реконструкция в сагитальной проекции (справа); частота сканирования 20 МГц

**Fig. 3.** A female patient, aged 18 years (see Fig. 1): rEBUS scan, axial mass projection (left) with rEBUS and 3D reconstruction in the sagittal projection (right); a scanning frequency of 20 MHz



**Рис. 2.** Навигационная БС высокого разрешения бронхов S6 правого легкого; эндоскопическая картина субсегментарных бронхов RB6–RB6c (на 11 ч), RB6b (на 2 ч) и RB6a (на 5 ч); радиальный мини-зонд введен в устье RB6b

**Fig. 2.** High-resolution navigational bronchoscopy of the S6 bronchi of the right lung; the endoscopic pattern of the subsegmental bronchi RB6–RB6c (at 11 h), RB6b (at 2 h), and RB6a (at 5 h); a radial mini-probe inserted into the mouth of RB6b



**Рис. 4.** Аксиальная сканограмма рЭБУС туберкулемы в S6 справа; центральное положение зонда; образование округлой формы имеет ровную непрерывистую гиперэхогенную границу, гетерогенную эхоструктуру за счет зоны гипозоногенеза – на 3 ч (некроз), прилежащий сосуд – на 9 ч

**Fig. 4.** Axial scan of tuberculoma rEBUS in S6 on the right; central position of the probe; a round mass has a smooth continuous hyperechoic border, a heterogeneous echotexture due to the zone of hypoechogenesis at 3 h (necrosis), an adjacent vessel at 9 h

Комплексное микробиологическое исследование биообразцов БС (БАЛ, бронхиальный смыв или БАЛ + бронхиальный смыв), смешанных с материалом цитологических щеток, проведено всем участникам исследования, оно включало в себя люминесцентную микроскопию, ПЦР на выявление ДНК МБТК или ДНК нетуберкулезных микобактерий (Синтол, Россия), культивирование материала на жидкой питательной среде в автоматической системе ВАСТЕС MGIT-960 (BD, США). Цитологическое исследование образцов браш-биопсии и отпечатков ТББЛ с окраской по Романовскому–Гимзе наряду с прямой микроскопией для выявления КУБ с окраской по Цилю–Нильсену проведено у 110 пациентов (в группе КТ-навигации – у 43, в группе рЭБУС-навигации – у 67), морфологическое – у 25 (рис. 5).

Для статистической обработки данных использовался t-критерий Стьюдента, а также 2-сторонний точный тест Фишера [10]. При проверке ключевых результатов в рамках исследования проводился анализ доказательной силы гипотезы, граничным критерием силы гипотезы выбран уровень 0,05.

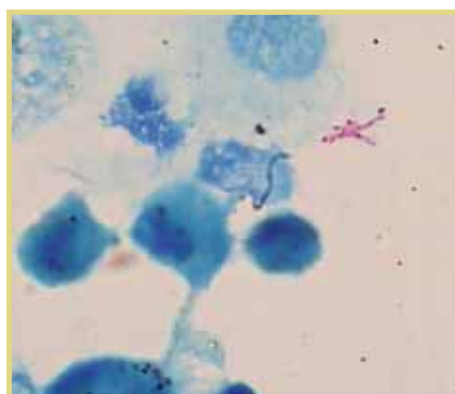
### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностическая БС с комплексом биопсий в условиях местной анестезии выполнена 152 (96,2%) пациентам, в условиях внутривенной анестезии – 6 (3,8%). Клинически значимых осложнений, связанных с рЭБУС-навигацией или биопсийным вмешательством, при БС в группах не зарегистрировано. В группе рЭБУС-навигации при сканировании радиальным ультразвуковым мини-зондом ПОЛ достигнуты в 75,6% (62 из 82 пациентов) наблюдений. Центральное положение мини-зонда по отношению к ПОЛ достигнуто в 51 (82,3%) из 62 наблюдений (см. рис. 3), прилежащее положение мини-зонда – в 11 (17,7%) из 62 наблюдений, ПОЛ не обнаружены – у 20 (24,4%) из 82 пациентов.

Средняя длительность бронхоскопического исследования в группе рЭБУС-навигации составила  $8,87 \pm 0,24$  мин, что достоверно ( $p < 0,01$ ) превышало таковое в группе КТ-навигации –  $6,22 \pm 0,08$  мин. Среднее время рЭБУС-навигации образования с достижением цели составило  $32,63 - 0,25$  с. Достоверных различий в половозрастной структуре, клинико-анамнестических данных, среднем размере ПОЛ и рентгенологических характеристиках образований между двумя группами не выявлено ( $p > 0,05$ ) (табл. 1). В группах КТ- и рЭБУС-навигации ПОЛ согласно данным КТВР ОГК обнаружены в верхних долях соответственно в 56 (73,7%) и 59 (72,0%) случаях ( $p > 0,05$ ), в нижних долях – в 14 (18,4%) и 23 (28,0%), в 2 долях (например – в RS2 и RS6 или в RS2 и в LS1+2) – в 6 (7,9%) случаях в группе КТ-навигации. В группах КТ- и рЭБУС-навигации инфильтративные изменения легочной паренхимы отмечались соответственно в 40 (52,6%) (у 10 [25,0%] из них – с распадом) и 44 (53,6%) (у 8 [17,7%] – с распадом) случаях, округлые тени – в 22 (28,9%) (у 8 [36,4%] – с распадом) и 22 (26,8%) (у 9 [40,9%] – с распадом), очаговые изменения – в 14 (18,4%) и 16 (19,5%) случаях (см. табл. 1).

При проведении БС в исследуемых группах в первую очередь оценивали состояние трахеобронхиального дерева. Распределение эндоскопической симптоматики, выявленной при БС в группах исследования, представлено в табл. 2.

Как видно из данных, приведенных в табл. 2, достоверных различий по частоте выявленных изменений трахеобронхиального дерева в виде неспецифического бронхита как диффузного, так и локального, атрофического бронхита, наличия рубцовых стенозов и воспалительных изменений бронхов 4–5–6 порядка в группах сравнения не найдено ( $p > 0,05$ ). Исключение составляет поступление секрета слизисто-гнойного характера из бронха, дренирующего зону биопсии, которое чаще регистрировалось в группе рЭБУС-навигации (10 [12,2%];  $p < 0,01$ ).



**Рис. 5.** Цитограмма БАЛ; на фоне альвеолярных макрофагов (цитоплазма окрашена в сине-голубой цвет, ядра – фиолетовый); в правом верхнем поле – группа КУБ (красный цвет); окраска по Цилю–Нильсену,  $\times 100$ ; при культуральном исследовании получен рост *Mycobacterium tuberculosis*

**Fig. 5.** BAL cytogram; the cytoplasm is moderately blue, the nuclei are violet against the background of alveolar macrophages; a group of acid-fast bacteria (red) is in the right upper field; Ziehl–Neelsen staining;  $\times 100$ ; a cultural study yielded *Mycobacterium tuberculosis* growth

Характеристика исследуемых групп по полу, возрасту и рентгенологическим проявлениям ПОЛ

Таблица 1

Table 1

Characteristics of the studied groups by gender, age, and radiological manifestations

Параметр	Группа БС с КТ-навигацией	Группа БС с рЭБУС-навигацией	p
Число пациентов, n:	76	82	NA
мужчины	36	42	>0,05
женщины	42	40	
Возраст, годы:			
мужчины	$30,8 \pm 0,0$	$39,02 \pm 0,16$	>0,05
женщины	$32,88 \pm 0,08$	$33,19 \pm 0,02$	
Максимальный размер ПОЛ, мм	$32,22 \pm 0,04$	$28,8 \pm 0,0$	>0,05
Минимальный размер ПОЛ, мм	$21,9 \pm 13,9$	$15,3 \pm 14,7$	>0,05
Локализация в верхней доле, n (%)	56 (73,7)	59 (72,0)	>0,05
Инфильтраты, n (%)	40 (52,6)	44 (53,6)	>0,05
Округлые тени/туберкулемы, n (%)	22 (28,9)	22 (26,8%)	>0,05
Очаговые изменения, n (%)	14 (18,4)	16 (19,5)	>0,05
Наличие распада, n (%)	19 (25,0)	17 (20,7)	>0,05

**Примечание.** NA – не определено.

**Note.** NA – not available.



После оценки состояния трахеобронхиального дерева проводились биопсийные манипуляции для верификации диагноза ТБ органов дыхания.

По результатам исследования всех образцов БС диагноз ТБ легких (ТЛ) подтвержден у 103 (65,2%) пациентов, причем в группе рЭБУС-навигации достоверно чаще – у 66 (80,5%) из 82 пациентов, в группе КТ-навигации – у 37 (48,7%) из 76 пациентов ( $p < 0,01$ ; отношение шансов – ОШ=4,35 [2,14–8,82]).

Среди пациентов с неподтвержденным после БС диагнозом ТЛ ее результаты были неинформативными или сомнительными в группе КТ-навигации в 79,5% (31 из 39 случаев), в группе рЭБУС-навигации – в 50,0% (8 из 16 случаев) ( $p < 0,05$ ; ОШ=0,29 [0,08–0,99]). В этих случаях диагноз ТЛ устанавливали по данным исследования материала хирургической биопсии легкого. В остальных 16 случаях (по 8 пациентов в каждой из групп сравнения) диагноз ТЛ установлен на основании клинического консенсуса ( $p > 0,05$ ).

Оценка различных методов верификации ТБ в биообразцах сравниваемых групп представлена в табл. 3.

Как видно из табл. 3, при верификации ТБ по данным комплексного микробиологического исследования материала бронхобиопсий методом люминесцентной микроскопии КУБ выявлены достоверно чаще в группе рЭБУС-навигации (25 [30,5%]) по сравнению с группой КТ-навигации (12 [15,8%]) ( $p \leq 0,05$ ), при микроскопии мазков БАЛ/браш/ТББЛ с окрашиванием по Цилю–Нильсену также достоверно чаще КУБ найдены в образцах группы рЭБУС-навигации (45 [54,9%]) по сравнению с группой КТ-навигации (12 [15,8%]) ( $p < 0,01$ ; ОШ=6,49 [3,05–13,79]).

ДНК МБТК при ПЦР-диагностике в группе рЭБУС-навигации выявлялась чаще (57 [69,5%]) по сравнению с группой КТ-навигации (33 [43,4%]) ( $p < 0,01$ ; ОШ=2,97 [1,55–5,71]) (см. табл. 3).

Рост *M. tuberculosis* при культуральном исследовании достоверно чаще установлен в группе рЭБУС-

Эндоскопические симптомы, выявленные у пациентов сравниваемых групп при выполнении бронхологического исследования

Таблица 2

Table 2

Endoscopic symptoms detected in patients of comparison groups during a bronchological examination

Эндоскопический диагноз	Группа БС с КТ-навигацией	Группа БС с рЭБУС-навигацией	Тест Фишера, р
Число пациентов, n	76	82	NA
Без патологии, n (%)	38 (50,0)	31 (37,8)	>0,05
Диффузный двусторонний неспецифический бронхит 1-й степени интенсивности воспаления, n (%)	15 (19,7%)	15 (18,3)	>0,05
Диффузный двусторонний атрофический бронхит, n (%)	4 (5,3)	5 (6,1)	>0,05
Локальный неспецифический бронхит, n (%)	6 (7,9)	6 (7,3)	>0,05
Наличие выраженного поступления секрета из бронха, дренирующего зону биопсии, n (%)	1 (1,3)	10 (12,2)	<0,01
Перибронхиальный стеноз сегментарных/субсегментарных ветвей бронхов, ведущих к образованию, n (%)	0	5 (6,1)	>0,05
Рубцовый стеноз субсегментарных/субсубсегментарных бронхов, ведущих к образованию, n (%)	5 (6,6)	7 (8,5)	>0,05
Воспаление слизистой субсубсегментарных бронхов специфического характера (начинающаяся инфильтрация и отечность с некротическим компонентом), n (%)	2 (2,6)	3 (3,7)	>0,05

Эффективность диагностики туберкулезного генеза ПОЛ различными методами в группах сравнения

Таблица 3

Table 3

The effectiveness of diagnosing PPLs of tuberculosis genesis by various methods in the comparison groups

Диагностические тесты	Группа БС с КТ-навигацией (n=76)		Группа БС с рЭБУС-навигацией (n=82)		Тест Фишера $\Phi^* p$
	n	%	n	%	
Положительные КУБ методом люминесцентной микроскопии	12 из 76	15,8	25 из 82	30,5	$p < 0,05$
Положительные КУБ при микроскопии с окраской по Цилю–Нильсену	12 из 76	15,8	45 из 82	54,9	$p < 0,01$
Выявление ДНК МБТК методом ПЦР	33 из 76	43,4	57 из 82	69,5	$p < 0,01$
Выявление роста <i>M. tuberculosis</i> культуральными методами	29 из 76	38,2	55 из 82	67,1	$p < 0,01$
Цитологические проявления туберкулезного воспаления (скопления эпителиоидных клеток, эпителиоидно-клеточные гранулемы, казеозный некроз, нейтрофильная инфильтрация в мазках БАЛ / браш / ТББЛ)	13 из 40	32,5	41 из 67	61,2	$p < 0,01$
Выявления возбудителя ТБ всеми методами (микроскопия, ПЦР и посев) в образцах бронхобиопсий, полученных у одного больного	8 из 37	21,6	33 из 66	50,0	$p < 0,01$
Конкордантность микробиологического и цитологического подтверждения туберкулезного воспаления среди больных с позитивными результатами бронхобиопсий	10 из 37	27,0	32 из 66	48,5	$p < 0,05$
Общий диагностический выход	37 из 76	48,7	66 из 82	80,5	$p < 0,01$

навигации, превышая результаты положительных посевов в образцах бронхобиопсий при КТ-навигации (соответственно 55 [67,1%] и 29 [38,2%] наблюдений;  $p < 0,01$ ; ОШ=3,3 [1,72–6,34]). В половине случаев (у 33 из 66 пациентов) в группе рЭБУС-навигации возбудитель ТБ выявлен всеми методами (микроскопия, молекулярно-генетические методы и посев на *M. tuberculosis*) в образцах БС одного пациента, что в 2 раза превышало аналогичный показатель в группе КТ-навигации (8 [21,6%] из 37 пациентов) ( $p < 0,01$ ; ОШ=3,74 [1,49–9,39]) (см. табл. 3).

Признаки туберкулезного воспаления (эпителиоидно-клеточные гранулемы, скопления эпителиоидных клеток, нейтрофильно-лимфоидная инфильтрация и наличие некроза по типу казеозного, солей кальция, фиброза) по данным цитологического исследования образцов БАЛ/браш/ТБЛ выявлялись в группе рЭБУС-навигации достоверно чаще (41 [61,2%] из 67 пациентов), чем в группе КТ-навигации (13 [32,5%] из 40 пациентов) ( $p < 0,01$ ; ОШ=3,28 [1,44–7,47]) (см. табл. 3). Гистологическое подтверждение туберкулезного воспаления легких отмечалось с одинаковой частотой в группе рЭБУС-навигации (8 [40,0%] из 20 пациентов) и КТ-навигации (2 [40,0%] из 5 пациентов) без значимой разницы ( $p > 0,05$ ) (см. табл. 3). Конкордантность результатов цитологического и микробиологического исследований для подтверждения ТБ в группе рЭБУС-навигации отмечалась чаще (32 [47,8%] из 67 пациентов) по сравнению с группой КТ-навигации (10 [27,0%] из 37 пациентов) ( $p < 0,05$ ; ОШ=2,47 [1,03–5,89]) (см. табл. 3).

Таким образом, полученные результаты исследования бронхоскопических биопсий при рЭБУС-навигации ПОЛ туберкулезной этиологии свидетельствуют об их высокой эффективности по сравнению с биопсиями при традиционной бронхоскопической диагностике с помощью КТ-навигации. Наши результаты коррелируют с данными S.M. Lin и соавт. [11, 12], которые также сравнивали 2 группы бронхоскопических образцов, полученных с помощью рЭБУС- и КТ-навигации (группа рЭБУС-навигации – 56 пациентов, средний размер ПОЛ –  $43 \pm 17$  мм; группа классической БС – 43 пациента, средний размер ПОЛ –  $38 \pm 19$  мм). В верификации ТБ выявление КУБ при микроскопии материала биопсий (БАЛ) при рЭБУС-навигации отмечено в 30,4% (у 17 из 56 пациентов), в группой классической БС – в 9,3% (у 4 из 43 пациентов) ( $p = 0,013$ ; ОШ=4,25; 95% доверительный интэрвал – ДИ – 1,31–13,78). Выявление ДНК МБТК при ПЦР-диагностике образцов БАЛ чаще отмечалось в группе рЭБУС-навигации – в 89,3% (у 50 из 56 пациентов), в группе классической БС – в 65,1% (у 28 из 43 пациентов) ( $p = 0,006$ ; ОШ=4,46; 95% ДИ – 1,56–12,81). Выявление роста *M. tuberculosis* при культуральном исследовании БАЛ при БС с рЭБУС-навигацией отмечалось чаще (38 [67,9%] из 56 пациентов) по сравнению с группой классической БС (20 [46,5%] из 43 пациентов) ( $p = 0,041$ ; ОШ=2,43; 95% ДИ – 1,07–5,53). Таким образом, результаты микробиологического исследования выявления МБТК в образцах БС с рЭБУС-навигацией достоверно превышали диагностическую эффективность БАЛ при классической БС: для ПЦР-диагностики – на 25%, для культуральных методов и микроскопии – на 20% [12]. Авторы исследования показали, что объединение положительных результатов посева и ПЦР-диагностики жидкости БАЛ повышает частоту выявляемости ТЛ при выполнении БС с рЭБУС-навигацией – до 91,1% (у 51 из 56 пациентов;  $p = 0,004$ ), при классической БС – до 67,4% (у 29 из 43 пациентов;  $p = 0,004$ ) [11].

В нашем исследовании в образцах бронхоскопии в обеих группах выявление КУБ при микроскопии составило 36,1% ( $n = 57$ ), рост *M. tuberculosis* при культуральном исследовании – 53,2% ( $n = 84$ ), что несколько превышает данные из стран с высоким бременем ТБ, особенно среди пациентов с отрицательными результатами микроскопии мокроты на КУБ. Так, V.K. Vodal и соавт. (2015) в своем исследовании ( $n = 75$ ) методом флуоресцентной микроскопии выявили КУБ у 12 (16%) пациентов в образцах мокроты после БС и материале браш-биопсии, реже отмечено выявление КУБ в образцах БАЛ – у 6 (8,0%) и бронхиального смыва – у 4 (5,3%). Микроскопия мазков с окрашиванием по Цилю–Нильсену позволила выявить КУБ в материале БС – у 8 (10,66%), в мокроте после БС – у 6 (8%), в материале БАЛ и цитологических щеток – у 5 (6,67%) [13]. В исследовании X. Liu и соавт. (2018) рост *M. tuberculosis* при культуральном исследовании жидкости БАЛ получен только в 19,7% (у 122 из 620 пациентов) при ранее отрицательных результатах микроскопии мокроты на МБТК и в 40,0% (у 163 из 408 пациентов) – среди пациентов, не выделяющих мокроту [14]. Факторами, определяющими эффективность методики, были возраст пациентов моложе 35 лет, положительный IGRA-тест и наличие распада в образованиях легких.

При оценке методик комплексного микробиологического исследования в нашем исследовании наиболее чувствительными явились ПЦР-диагностика в режиме реального времени для выявления ДНК МБТК и культуральное исследование на жидкой питательной среде в автоматической системе ВАСТЕС MGIT-960, что подтверждается данными других авторов с некоторым преимуществом ПЦР-диагностики над культуральным методом [15]. Сотрудниками отдела микробиологии ЦНИИТ в 2015 г. проведено микробиологическое исследование почти 2205 биообразцов (как легочных, так и внелегочных), положительный результат ПЦР в режиме реального времени для выявления МБТК составил 22,4% (493 образца), при культуральном исследовании – 16,2%. Наиболее высокие показатели выявления МБТК отмечены в операционном материале (58,5%), мокроте (40,0%) и респираторных образцах при БС. Так, в материале бронхиального смыва, смешанного с цитологическими щетками (браш), эффективность ПЦР-диагностики для выявления ДНК МБТК в режиме реального времени составила 32,5%, а в материале БАЛ – 14,9% [16]. Тенденцией последних лет в бронхоскопической диагностике ТБ является минимизация биопсийных модальностей и методов в пользу ПЦР-диагностики. Как правило, в случаях наличия крупных инфильтратов с деструкцией легочной ткани/полостей распада на КТВР ОГК для подтверждения ТБ бывает достаточно проведения БАЛ при БС с выполнением ПЦР-диагностики в режиме реального времени [17]. Однако мы полагаем, что проведение ПЦР-диагностики в комбинации с культуральным исследованием образцов БС с дальнейшей видовой идентификацией и тестом лекарственной чувствительности позволит расширить возможности химиотерапии и избежать ошибок диагностики. Н.Л. Карпиной и соавт. (2021) показана необходимость соблюдения всех этапов комплекса микробиологического исследования для исключения ошибок в дифференциальной диагностике полостных образований легких, что ведет к гипердиагностике ТБ за счет гиподиагностики нетуберкулезного микобактериоза легких и неопластических процессов [18].

Диагностическая эффективность в группе рЭБУС-навигации достоверно чаще по сравнению с группой КТ-

навигации отмечалась для браш-биопсии соответственно в 64,1% (у 41 из 64 пациентов) и 25,6% (у 10 из 39 пациентов) ( $p < 0,01$ ;  $ОШ = 5,17$  [2,14–12,48];  $F = 0,000220$ ;  $\xi^2 = 14,31$ ), для БАЛ – соответственно в 59,6% (у 31 из 52 пациентов) и 36,2% (у 25 из 69 пациентов) ( $p < 0,05$ ;  $ОШ = 2,6$  [1,24–5,45]) (табл. 4), что коррелирует с данными литературы [19].

При оценке чувствительности исследования бронхиального смыва статистически достоверной разницы в диагностической эффективности для сравниваемых групп (рЭБУС-навигация – 80,0% [20 из 25 наблюдений], КТ-навигация – 50,0% [3 из 6 наблюдений]) не выявлено (см. табл. 4). В то же время, итог комплексной диагностики кибронхиобиопсий показал, что верификация туберкулезного процесса в легких в образцах бронхиального смыва составила 74,2% (23 из 31 наблюдений), в образцах БАЛ – 46,3% (56 из 121 наблюдений). Признаки туберкулезного воспаления выявлены несколько чаще в материале цитологических щеток браш – 49,5% (51 из 103 наблюдений) по сравнению с морфологической верификацией в биоптатах при ТББЛ – 40,0% (10 из 25 наблюдений) (см. табл. 4).

При оценке биопсийных бронхоскопических модальностей по данным публикаций из стран с высоким бременем ТБ респираторные образцы жидкости БАЛ или бронхиального смыва имеют достоверно более высокую чувствительность (63,4%), по сравнению с мокротой после БС (43,5%) для обнаружения МБТК при культуральном исследовании и ПЦР-диагностике ТБ [20]. R. Kumaг и соавт. [21] показали, что исследование образцов БС позволяет подтверждать ТБ в 68,2% случаев у пациентов с ранее отрицательными результатами микроскопии мокроты, причем эффективность диагностики ТБ в образцах БС и БАЛ составила 51,5%, в то время как биопсия ткани легкого позволила повысить диагностику еще в 16,5% случаев.

На основании изложенного можно сделать следующие выводы:

- рЭБУС-навигация при БС достоверно повышает эффективность малоинвазивной бронхоскопической диагностики ПОЛ туберкулезной этиологии по сравнению с традиционной БС с КТ-навигацией – на 31,8% (соответственно 80,5% [66 из 82 наблюдений] и 48,7% [37 из 76 наблюдений];  $p < 0,01$ ) и является безопасной процедурой;
- при комплексном микробиологическом обследовании добавление рЭБУС-навигации к БС с КТ-навигацией позволяет достоверно повысить выявление МБТК методом микроскопии – с 15,8 до 54,9% ( $p < 0,01$ ), молекулярно-генетическими – с 43,4 до 69,5% ( $p < 0,01$ ) и культуральными методами – с 38,2 до 67,1% ( $p < 0,01$ ) с наиболее эффективной диагностикой в респираторных образцах БАЛ (с 36,2 до 59,6%;  $p < 0,05$ ).
- цитологические признаки ТБ чаще выявлялись в группе рЭБУС-навигации по сравнению с КТ-навигацией (соответственно 61,2 и 32,5%;  $p < 0,01$ ) с наиболее эффективной диагностикой в образцах цитологических щеток (браш) (соответственно 64,1 и 25,6%;  $p < 0,01$ ).

**Эффективность различных модальностей биопсийных методик при БС с КТ- и рЭБУС-навигацией в подтверждении туберкулезного генеза ПОЛ**

Таблица 4

Table 4

**The effectiveness of various biopsy modalities in BS with CT-guided navigation and BS with rEBUS navigation in confirming the tuberculosis genesis of PPLs**

Группа	Бронхиальный смыв	Браш-биопсия	БАЛ	ТББЛ
БС с КТ-навигацией	3 из 6 наблюдений (50,0%)	10 из 39 наблюдений (25,6%)	25 из 69 наблюдений (36,2%)	2 из 5 наблюдений (40,0%)
БС с рЭБУС-навигацией	20 из 25 наблюдений (80,0%)	41 из 64 наблюдений (64,1%)	31 из 52 наблюдений (59,6%)	8 из 20 наблюдений (40,0%)
Тест Фишера $\phi^* p$	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
Итого	23 из 31 наблюдений (74,2%)	51 из 103 наблюдений (49,5%)	56 из 121 наблюдений (46,3%)	10 из 25 наблюдений (40,0%)

\*\*\*

*Работа выполнена в рамках темы НИР №0515-2019-0019 «Мультидисциплинарный подход в диагностике, дифференциальной диагностике туберкулеза и других заболеваний органов дыхания в современных условиях».*

**Конфликт интересов.**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**Финансирование.**

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

**Литература/Reference**

1. Гомболевский В.А., Чернина В.Ю., Блохин И.А. и др. Основные достижения низкодозной компьютерной томографии в скрининге рака легкого. *Туберкулез и болезни легких*. 2021; 99 (1): 61–70 [Gomboleviskiy V.A., Chernina V.Yu., Blokhin I.A., et al. Main achievements of low-dose computed tomography in lung cancer screening. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021; 99 (1): 61–70 (in Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-1-61-70
2. Эргешов А.Э. Туберкулез в Российской Федерации: ситуация, проблемы и перспективы. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2018; 73 (5): 330–7 [Ergeshov A. Tuberculosis in the Russian Federation: situation, challenges and perspectives. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2018; 73 (5): 330–7 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn1023
3. Atkins N.K., Marjara J., Kaifi J.T. et al. Role of Computed Tomography-guided Biopsies in the Era of Electromagnetic Navigational Bronchoscopy: A Retrospective Study of Factors Predicting Diagnostic Yield in Electromagnetic Navigational Bronchoscopy and Computed Tomography Biopsies. *J Clin Imaging Sci*. 2020; 10: 33. DOI: 10.25259/JCIS\_53\_2020
4. Herth F.J., Ernst A., Becker H.D. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in solitary pulmonary nodules and peripheral lesions. *Eur Respir J*. 2002; 20: 972–4. DOI: 10.1183/09031936.02.00032001
5. Kurimoto N., Miyazawa T., Okimasa S. et al. Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. *Chest*. 2004; 126: 959–65. DOI: 10.1378/chest.126.3.959
6. Chan A., Devanand A., Low S.Y. et al. Radial endobronchial ultrasound in diagnosing peripheral lung lesions in a high tuberculosis setting. *BMC Pulm Med*. 2015; 15: 90. DOI: 10.1186/s12890-015-0089-9
7. Lai R.S., Lee S.S., Ting Y.M. et al. Diagnostic value of transbronchial lung biopsy under fluoroscopic guidance in solitary pulmonary nodule in an endemic area of tuberculosis. *Respir Med*. 1996; 90 (3): 139–43. DOI: 10.1016/s0954-6111(96)90155-9



8. Chung Y.H., Lie C.H., Chao T.Y. et al. Endobronchial ultrasonography with distance for peripheral pulmonary lesions. *Respir Med.* 2007; 101: 738–45. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.08.014

9. Moon S.M., Choe J., Jeong B.H. et al. Diagnostic Performance of Radial Probe Endobronchial Ultrasound without a GuideSheath and the Feasibility of Molecular Analysis. *Tuberc Respir Dis.* 2019; 82 (4): 319–27. DOI: 10.4046/trd.2018.0082

10. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Статистические методы в медицине. М.: Практическая медицина, 2021; 136 с. [Mamaev A.N., Kudlay D.A. Statisticheskie metody v meditsine. M.: Prakticheskaya meditsina, 2021; 136 s. (in Russ.)].

11. Lin S.M. et al. Diagnostic value of endobronchial ultrasonography for pulmonary tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 138 (1): 179–84. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.04.004

12. Lin S.M., Ni Y.L., Kuo C.H. et al. Endobronchial ultrasound increases the diagnostic yields of polymerase chain reaction and smear for pulmonary tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 139 (6): 1554–60. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.02.019

13. Bodal V.K., Bal M.S., Bhagat S. et al. Fluorescent microscopy and Ziehl-Neelsen staining of bronchoalveolar lavage, bronchial washings, bronchoscopic brushing and post bronchoscopic sputum along with cytological examination in cases of suspected tuberculosis. *Indian J Pathol Microbiol.* 2015; 58 (4): 443–7. DOI: 10.4103/0377-4929.168849

14. Liu X., Hou X.F., Gao L. et al. Indicators for prediction of Mycobacterium tuberculosis positivity detected with bronchoalveolar lavage fluid. *J Infect Dis Poverty.* 2018; 7 (1): 22. DOI: 10.1186/s40249-018-0403-x

15. Ahmad M., Ibrahim W.H., Sarafandi S.A. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in the subset of patients with negative sputum/smear and mycobacterial culture and a suspicion of pulmonary tuberculosis. *Int J Infect Dis.* 2019; 82: 96–101. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.03.02113

16. Севастьянова Э.В., Пузанов В.А., Смирнова Т.Г. и др. Оценка комплекса микробиологических и молекулярно-генетических методов исследования для диагностики туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких.* 2015; 1: 35–41 [Sevostyanova E.V., Puzanov V.A., Smirnova T.G. et al. Assessment of a set of microbiological and molecular genetic studies for the diagnosis of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2015; 1: 35–41 (in Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2015-0-1-35-41

17. To K.W., Kam K.M., Chan D.P.C. et al. Utility of GeneXpert in analysis of bronchoalveolar lavage samples from patients with suspected tuberculosis in an intermediate-burden setting. *J Infect.* 2018; 77 (4): 296–301. DOI: 10.1016/j.jinf.2018.06.011

18. Карпина Н.Л., Асанов Р.Б., Шишкина Е.Р. и др. Современный взгляд на диагностические ошибки при полостных образованиях в легких. *Врач.* 2021; 32 (2): 32–7 [Karpina N., Asanov R., Shishkina E. et al. A modern view on diagnostic errors in pulmonary cavitation. *Vrach.* 2021; 32 (2): 32–7 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2021-02-06

19. Kim Y.W., Kwon B.S., Lim S.Y. et al. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage and bronchial washing in sputum-scarce or smear-negative cases with suspected pulmonary tuberculosis: a randomized study. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26 (7): 911–6. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.11.013

20. Boonsarngsuk V., Suwannaphong S., Laohavich C. Combination of adenosine deaminase activity and polymerase chain reaction in bronchoalveolar lavage fluid in the diagnosis of smear-negative active pulmonary tuberculosis. *Int J Infect Dis.* 2012; 16: 663–8. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.05.006

21. Kumar R., Singh M., Gupta N. et al. Bronchoscopy in immediate diagnosis of smear negative tuberculosis. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014; 82 (5): 410–4. DOI: 10.5603/PIAP.2014.0053

## THE SIGNIFICANCE OF RADIAL ENDOSONOGRAPHY OF THE LUNG PARENCHYMA IN THE BRONCHOSCOPIC DIAGNOSIS OF PERIPHERAL PULMONARY LESIONS OF TUBERCULOUS GENESIS

I. Shabalina, Candidate of Medical Sciences; Yu. Turovtseva; A. Popova; T. Smirnova, Candidate of Medical Sciences; E. Larionova, Candidate of Biological Sciences; N. Karpina, MD; Professor A. Ergeshov, MD  
Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow

The minimally invasive differential diagnosis of peripheral pulmonary lesions (PPLs) is an urgent clinical problem, especially in high tuberculosis (TB) burden countries.

**Objective:** to evaluate the comparative effectiveness of bronchoscopic biopsies with radial endobronchial ultrasonography (rEBUS navigation) and biopsies in conventional bronchoscopy (BS) with computed tomography (CT)-guided navigation in the diagnosis of PPLs of non-cancer genesis.

**Subjects and methods.** The investigation enrolled 158 patients (78 males, 80 females) with PPLs, as evidenced by chest CT (CCT), and with a negative sputum microbiological test for *Mycobacterium tuberculosis*. The patients were divided into 2 groups: 1) 82 patients undergoing BS with rEBUS navigation; 2) 76 patients having BS with CT-guided navigation. For a comprehensive microbiological and cytomorphological study after rEBUS navigation, the patients underwent bronchoalveolar lavage (BAL) (n=121), brush biopsy (n=103), bronchial washings (n=31), and transbronchial lung biopsy (n=25).

**Results.** The diagnosis of TB was verified with BS in 103 (65.2%) patients; it was significantly more often in the samples from the patients undergoing rEBUS navigation than from those having CT-guided navigation (80.5% vs. 48.7% of cases, respectively;  $p<0.01$ ). The addition of rEBUS navigation to BS with CT-guided navigation could increase the verification of TB: from 15.8% to 54.9% with microscopy ( $p<0.01$ ), from 43.4% to 69.5% with the diagnosis with polymerase chain reaction ( $p<0.01$ ), from 38.2% to 67.1% with a culture method ( $p<0.01$ ) with the most effective diagnosis in the samples using BAL (36.2% vs. 59.6%;  $p<0.05$ ) and cytological brushes (32.5% vs. 61.2%;  $p<0.01$ ).

**Conclusion.** The use of rEBUS navigation with BS increases TB diagnosis by 25–30%.

**Key words:** phthisiology, radial endobronchial ultrasonography, bronchoscopy, tuberculosis, polymerase chain reaction, BACTEC MGIT 960, bronchoalveolar lavage, bronchial washings, brush biopsy.

**For citation:** Shabalina I., Turovtseva Yu., Popova A. et al. The significance of radial endosonography of the lung parenchyma in the bronchoscopic diagnosis of peripheral pulmonary lesions of tuberculous genesis *Vrach.* 2021; 32 (7): 64–70. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-07-10>

**Об авторах/About the authors:** Shabalina I.Yu. ORCID: 0000-0002-5385-1808; Turovtseva Yu.V. ORCID: 0000-0002-7943-7285; Popova A.I. ORCID: 0000-0002-7218-1555; Smirnova T.G. ORCID: 0000-0003-2886-1745; Larionova E.E. ORCID: 0000-0002-6032-175X; Karpina N.L. ORCID: 0000-0001-9337-3903; Ergeshov A.E. ORCID: 0000-0002-2494-927

Региональная онкологическая информационная система **ОНКОР**

### Полный контроль над онкологической ситуацией в регионе

- Единый цифровой контур в здравоохранении.
- Подсистема «Онкология» ГИС СЗ субъекта РФ.
- Полноценная и контролируемая интеграция с ВИМИС по профилю «Онкология».

✉ oncor.pro   ✉ kov@oncor.pro   ☎ +7 (902) 873 96 83, (343) 302 50 01