



Оценка предикторов эффективности бронхоскопических биопсий с навигацией эндобронхиальными ультразвуковыми мини-зондами при периферических образованиях легких разной этиологии

И. Ю. ШАБАЛИНА¹, Я. О. ЧЕСАЛИНА¹, Е. Е. ЛАРИОНОВА¹, Ю. С. БЕРЕЗОВСКИЙ¹, О. В. ЛОВАЧЕВА²,
А. Э. ЭРГЕШОВ¹

¹ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, РФ

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить и сравнить предикторы эффективности бронхобиопсий с навигационной методикой – эндобронхиальной ультрасонографией с мини-зондами радиального сканирования (рЭБУС) у пациентов с периферическими образованиями легких туберкулезного и онкологического генеза.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ эффективности бронхоскопических биопсий с навигацией рЭБУС и предикторов этой эффективности у 152 пациентов (71 мужчина и 81 женщина) с образованиями в легких, визуализированными при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) как периферическое образование легких. Все пациенты согласно верифицированным диагнозам разделены на 2 группы: группа ТБ – включены 83 пациента с туберкулезом легких без бактериовыделения на момент бронхологического обследования; группа НЕО – 69 пациентов с неопластическими процессами в легких.

Всем пациентам обеих групп бронхологическое обследование выполнялось с диагностической целью и включало несколько видов биопсий (комплекс биопсий): как минимум одна из жидкостных биопсий (бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) или бронхиальный смыв) и одна тканевая биопсия (трансбронхиальная биопсия легкого (ТББЛ) или браш-биопсия). Материал всех видов бронхобиопсий направлялся на микробиологическое и цитологическое исследования, а материал ТББЛ – дополнительно на гистологическое исследование.

Результаты. Эффективность диагностики бронхобиопсий с навигацией рЭБУС в группах ТБ и НЕО была сопоставима – 81,9% (68/83) и 81,2% (56/69) ($p_{\chi^2} > 0,05$) соответственно. Факторами (предикторами), статистически значимо оказывающими влияние на эффективность бронхобиопсий в обеих группах, были: наличие на КТ ОГК симптома дренирующего бронха, визуализация образования в целом при рЭБУС, центральное положение ультразвукового зонда в образовании при навигации, локализация образования в верхней доле правого легкого по сравнению с нижней долей (суммарно в двух группах). Дополнительно для группы ТБ предиктором являлся размер образования более 20 мм.

Эффективность цитологической и гистологической верификации в группе НЕО в материале браш-биопсии и ТББЛ значимо превышала эффективность в группе ТБ, но микробиологическая диагностика *M. tuberculosis* в материале БАЛ / бронхиальный смыв увеличивала эффективность в группе ТБ и делала ее сопоставимой с группой НЕО.

Ключевые слова: рЭБУС, бронхоскопия, навигация, периферические образования легких, туберкулез, периферический рак легкого, предикторы эффективности

Для цитирования: Шабалина И. Ю., Чесалина Я. О., Ларионова Е. Е., Березовский Ю. С., Ловачева О. В., Эргешов А. Э. Оценка предикторов эффективности бронхоскопических биопсий с навигацией эндобронхиальными ультразвуковыми мини-зондами при периферических образованиях легких разной этиологии // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 2. – С. 24-32. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-24-32>

Evaluation of Predictors of the Effectiveness of Bronchoscopic Biopsies with Navigation by Endobronchial Ultrasound Mini Probes in Peripheral Lung Masses of Various Etiologies

I. YU. SHABALINA¹, YA. O. CHESALINA¹, E. E. LARIONOVA¹, YU. S. BEREZOVSKIY¹, O. V. LOVACHEVA²,
A. E. ERGESHOV¹

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to evaluate and compare the predictors of effectiveness of navigation bronchobiopsy – radial endobronchial ultrasound with mini probes (rEBUS) in patients with peripheral pulmonary tumors of tuberculosis and oncological origin.

Subjects and Methods. The effectiveness of rEBUS-guided bronchoscopic biopsies and predictors of this effectiveness were retrospectively analyzed in 152 patients (71 men and 81 women) with pulmonary tumors visualized by chest computed tomography (CT) as peripheral lung masses. All patients were divided into 2 groups according to the verified diagnoses: TB Group included 83 patients with pulmonary tuberculosis without bacterial excretion at the time of bronchological examination; NEO Group included 69 patients with pulmonary neoplasms.

In all patients of both groups, a bronchological examination was performed for diagnostic purposes and included several types of biopsies (a set of biopsies): at least one of the liquid biopsies (bronchoalveolar lavage (BAL) or bronchial lavage) and one tissue biopsy (transbronchial lung biopsy (TBLB) or brush biopsy). Specimens of all types of bronchobiopsy were sent for microbiological and cytological tests, and the TBLB samples were additionally sent for histological examination.

Results. The efficiency of diagnosing bronchobiopsy with rEBUS navigation in TB and NEO Groups was comparable – 81.9% (68/83) and 81.2% (56/69) ($p_{\chi^2} > 0.05$), respectively. The factors (predictors) that statistically significantly influenced on effectiveness of bronchobiopsy in both groups were the following: signs of draining bronchus on chest CT, visualization of the mass in general during rEBUS, central position of the ultrasound probe in the mass during navigation, localization of the mass in the upper lobe of the right lung versus the lower lobe (summarized in two groups).

Additionally for TB Group, the predictor was the size of the mass exceeding 20 mm.

The effectiveness of cytological and histological verification in NEO Group with brush biopsy and TBLB samples significantly surpassed the effectiveness in TB Group, but the microbiological diagnosis of *M. tuberculosis* in BAL/bronchial lavage specimens increased the effectiveness in TB Group and made it comparable to NEO Group.

Key words: rEBUS, bronchoscopy, navigation, peripheral lung masses, tuberculosis, peripheral lung cancer, effectiveness predictors

For citations: Shabalina I. Yu., Chesalina Ya. O., Larionova E. E., Berezovskiy Yu. S., Lovacheva O. V., Ergeshov A. E. Evaluation of predictors of the effectiveness of bronchoscopic biopsies with navigation by endobronchial ultrasound mini probes in peripheral lung masses of various etiologies. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 2, P. 24-32. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-24-32>

Для корреспонденции:

Шабалина Ирина Юрьевна
E-mail: bronholog@yandex.ru

Correspondence:

Irina Yu. Shabalina
Email: bronholog@yandex.ru

В эпоху прецизионной медицины получение адекватных тканевых и респираторных образцов из очага поражения у пациентов с периферическими образованиями легкого (ПОЛ) имеет важное значение при диагностике их генеза [16]. Поскольку эффективность биопсий при традиционной бронхоскопии с флюороскопическим контролем не превышала 65% при диагностике ПОЛ размером 3 см и больше [2], в клиническую практику были внедрены вспомогательные навигационные методики, в их числе эндобронхиальная ультрасонография с мини-зондами радиального сканирования (рЭБУС), электромагнитная навигационная бронхоскопия (ЭМН) и виртуальная бронхоскопия [5, 9, 11].

Эффективность бронхоскопических биопсий с навигацией рЭБУС при периферическом раке легкого в разных медицинских центрах колеблется от 46 до 91% [6, 12], а по данным метаанализа, оцененного навигационные бронхоскопии у 7 872 пациентов, составила 71% [2]. Причина различий диагностических результатов заключается и в том, что процедура рЭБУС может содержать разные приемы: контроль взаимоположения биопсийного инструмента и образования с помощью тубус-проводника (guide sheath – GS) [4, 5, 14, 18], или флюороскопии [3], или комбинации обеих методик [10, 12]. Есть сообщения, что эти дополнительные опции повышают точность диагностики [10], имеются также сведения, что возможно выполнение рЭБУС без потери эффективности, не используя тубус-проводник и флюороскопический контроль, что снижает экономические затраты [7, 8, 15, 20]. Также отказ от флюороскопического контроля снижает лучевую нагрузку как для врачей и медицинских сестер, проводящих исследование, так и для пациентов [7, 8, 15]. Более того, рандомизированное

исследование S. J. Zhang et al. (2016) [20] показало, что диагностический результат биопсии с рЭБУС, полученный при измерении расстояния до объекта биопсии по мини-зонду (дистанционная «разметка»), не уступает таковому при использовании тубус-проводника (72,4% против 75,6% соответственно). В других исследованиях с применением дистанционной «разметки» при рЭБУС диагностическая точность процедуры была еще выше (77-87%) [7, 8, 15]. Добавление к ТББЛ еще браш-биопсии либо трансbronхиальной игловой аспирации, то есть выполнение комплекса биопсий, как правило, повышает диагностический выход [13]. После внедрения методики навигационной бронхоскопии с рЭБУС во многих медицинских центрах Японии, Европы и странах Азиатско-Тихоокеанского региона (Китай, Южная Корея, Гонконг, Сингапур), в том числе в странах с высоким бременем туберкулеза, появились публикации, посвященные различным предикторам эффективности таких биопсий, к которым относят: среднедолевую локализацию ПОЛ [6, 19]; симптом дренирующего бронха на КТ ОГК [14, 15, 19], размер образования, превышающий 2 см [3, 10, 18]; солидная (плотная) структура образования при КТ ОГК по сравнению с симптомом матового стекла [19]; злокачественная этиология ПОЛ по сравнению с доброкачественной [2, 18]. Некоторые авторы отмечали, что центральное расположение зонда в очаге поражения по сравнению с прилежащим положением при рЭБУС повышало точность диагностики [9, 15, 19]. Публикации, посвященные эффективности навигационных методик при бронхоскопической биопсии ПОЛ туберкулезной этиологии, немногочисленны [9, 15], и анализ предикторов приводят только A. Chan et al. [4].

Цель исследования: оценить и сравнить предикторы эффективности бронхобиопсий с навигаци-

онной методикой – рЭБУС у пациентов с ПОЛ туберкулезного и онкологического генеза.

Методы исследования

В открытом ретроспективном когортном сравнительном исследовании проанализированы данные 152 пациентов с ПОЛ, которым проведена диагностическая бронхоскопия с комплексом биопсий при рЭБУС – навигации с дистанционной «разметкой» по ультразвуковому мини-зонду. Флюороскопический контроль и тубус-проводник в данном исследовании не использовались. Пациенты обследованы в Центре диагностики и реабилитации органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ» с 2015 по 2019 г. включительно в объеме: анамнез, физикальное обследование, клинико-лабораторные исследования крови, микробиологическое (микроскопия, посев) и молекулярно-генетическое исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии, ДНК микобактерий туберкулеза, КТ ОГК. В исследование включено 152 пациента в возрасте от 17 до 84 лет (81 женщина и 71 мужчина) с впервые выявленными ПОЛ с отсутствием возбудителя туберкулеза в мокроте. Исследования проведены в соответствии с требованиями биоэтической этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) на основании решения локального этического комитета ФГБНУ «ЦНИИТ». Все пациенты согласно верифицированным диагнозам разделены на 2 группы: группа ТБ – включено 83 пациента с туберкулезом легких без бактериовыделения на момент бронхологического обследования; группа НЕО – 69 пациентов с неопластическими процессами в легких.

Сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик пациентов обеих групп представлен в табл. 1.

Как видно из табл. 1, статистически значимые различия между группами были: по среднему воз-

расту (в группе НЕО возраст как мужчин, так и женщин был больше), по курению (в группе НЕО число курящих было выше), по наличию НЕО процесса другой локализации в анамнезе или у близких родственников (у 30,4% пациентов из группы НЕО такие данные были, а в группе ТБ – отсутствовали), по частоте коморбидной патологии (в группе НЕО частота достигала 56,2% при 26,5% – в группе ТБ, возможно, из-за статистически значимой разницы в возрасте). Также выяснилось, что примерно с одинаковой частотой (54,2% – в группе ТБ и 56,5% – в группе НЕО) ПОЛ протекало бессимптомно и выявлено при периодической флюорографии как методе скрининга туберкулеза в России.

Описание данных КТ ОГК по группам приведено в табл. 2.

Данные табл. 2 демонстрируют, что сравниваемые группы имели статистически значимые различия у пациентов по следующим рентгенологическим характеристикам по КТ ОГК: конфигурация ПОЛ (в группе ТБ чаще инфильтраты, чем в группе НЕО; округлые тени чаще при НЕО, чем в группе ТБ, при этом в группе ТБ среди округлых теней встречались очаги, а в группе НЕО таких случаев не было; в группе НЕО чаще были одиночные образования, чем в группе ТБ; в группе ТБ чаще фиксировалось наличие распада в образовании, чем в группе НЕО). Установлено, что средний размер образований был статистически значимо крупнее в группе НЕО, чем в группе ТБ.

Результаты

Всем пациентам для верификации этиологии выявленных ПОЛ выполнена гибкая видеобронхоскопия с комплексом биопсий, при этом в условиях местной анестезии – у 89,5% (136/152), из них у 94,0% (78/83) пациентов в группе ТБ и у 84,1% (58/69) пациентов в группе НЕО. У остальных 10,5% (16/152) пациентов исследование про-

Таблица 1. Сравнительный анализ различных параметров у пациентов обеих групп до выполнения навигационной биопсии при бронхоскопии

Table 1. Comparative analysis of various parameters in patients of both groups before the navigation biopsy during bronchoscopy

Параметр	Группа ТБ, n = 83		Группа НЕО, n = 69		p
	абс. или M ± m	%	абс. или M ± m	%	
Мужчины	42	50,6	29	42,0	> 0,05
Женщины	41	49,4	40	58,0	> 0,05
Мужчины/ср. возраст, лет	38,95 ± 0,10	-	59,73 ± 0,07	-	< 0,01
Женщины/ср. возраст, лет	32,73 ± 0,07	-	55,7 ± 0,00	-	< 0,01
Выявлен при периодическом осмотре	45	54,2	39	56,5	> 0,05
Выявлен при обращении в ЛПУ	38	45,8	30	43,5	> 0,05
Курение	19	22,9	38	55,1	< 0,001, $\chi^2 = 16,63$
Контакт с ТБ или ранее болел ТБ	12	14,5	9	13,0	> 0,05
Ранее было лечение по поводу НЕО или было у близких родственников	-	-	21	30,4	-
Наличие коморбидной патологии	22	26,5	39	56,2	< 0,05, $\chi^2 = 5,28$

Таблица 2. Описание данных КТ ОГК по группам

Table 2. Description of chest CT by groups

Параметр	Группа ТБ, n = 83		Группа НЕО, n = 69		p_{χ^2}
	абс. или M ± m	%	абс. или M ± m	%	
Конфигурация ПОЛ в виде					
инфильтрат	42	50,6	22	31,9	< 0,05
округлые тени	41	49,4	47	68,1	< 0,05
Количество ПОЛ у пациента					
одно	48	57,8	57	82,6	< 0,01
два и более	35	42,2	12	17,4	< 0,01
Средний максимальный размер наибольшего образования, мм					
инфильтраты	30,86 ± 0,12		45,27 ± 0,07		$p_t < 0,01$
округлые тени	23,94 ± 0,08		29,26 ± 0,04		$p_t < 0,01$
очаги	8,95 ± 0,01		0		
Локализация					
верхняя доля	65	69,3	45	65,2	> 0,05
средняя (язычковая доля)	0		1 (1,5)		
нижняя доля	18	21,7	23	33,3	> 0,05
Сторона поражения					
правое легкое	42	50,6	45	65,2	> 0,05
левое легкое	29	34,9	19	27,5	> 0,05
оба легких	12	14,5	5	7,3	> 0,05
Наличие распада	21	25,3	6	8,7	< 0,05

водилось под внутривенным наркозом с высокочастотной вентиляцией (у 5/83 (6,0%) в группе ТБ и у 11/69 (15,9%) пациентов в группе НЕО). Навигационная методика (рЭБУС) выполнялась по ранее описанной методике [1].

Эффективность навигационной бронхоскопии в группе ТБ составила 81,9% (68/83) наблюдений, в группе НЕО – 81,2% (56/69), $p_{\chi^2} > 0,05$. В общей группе (группа ТБ + группа НЕО) диагностическая эффективность бронхобиопсий с навигацией рЭБУС составила 81,6% (124/152). В остальных случаях диагноз верифицирован по материалу хирургической резекции образования. Одним из основных предикторов эффективности бронхобиопсий с рЭБУС является визуализация образования при рЭБУС.

Визуализация и позиция зонда. Общая визуализация ПОЛ при рЭБУС достигнута у 90,8% (138/152) пациентов (в группе ТБ – у 88,0% (73/83) пациентов, в группе НЕО – у 94,2% (65/69) пациентов) ($\chi^2 = 1,76, p > 0,05$). Центральная позиция радиального мини-зонда в очаге поражения зафиксирована у 84,8% (117/138) пациентов (в группе ТБ – у 90,4% (66/73) и в группе НЕО – у 78,5% (51/65) пациентов) ($\chi^2 = 3,80, p > 0,05$). Прилежащая позиция – в 15,2% (21/138) наблюдений (в группе ТБ – в 9,6% (7/73), в группе НЕО в 21,5% (14/65) случаев) ($\chi^2 = 3,80, p > 0,05$). Отсутствие визуализации ПОЛ при рЭБУС-навигации отмечено в целом у 9,2% (14/152) пациентов (в группе ТБ – у 12,0% (10/83), в группе НЕО – у 5,8% (4/69) пациентов) ($\chi^2 = 1,76, p > 0,05$). Таким образом, сравниваемые группы статистически значимо не различались по результатам визуализации

ПОЛ при рЭБУС-навигации, что позволяет высказать об отсутствии влияния этиологического фактора (туберкулез, онкология) на частоту визуализации ПОЛ при рЭБУС-навигации.

Эффективность получения диагностически значимого материала из ПОЛ, визуализированных при рЭБУС, в группе ТБ составила 86,3% (63/73) пациентов, в группе НЕО – 84,6% (55/65) ($\chi^2 = 0,07, p > 0,05$), суммарно (обе группы) составила 85,5% (118/138) наблюдений. Данный суммарный результат – 85,5% (118/138) – статистически значимо превышал таковой в случаях отсутствия визуализации ПОЛ при рЭБУС – 35,7% (5/14) наблюдений ($\chi^2 = 20,41, p < 0,001$).

Эффективность бронхобиопсии при разных позициях зонда. На рис. 1 показана эффективность диагностики при центральной позиции зонда в ПОЛ в группе ТБ – 90,9% (60/66) случаев, при прилежащей позиции зонда – 42,9% (3/7) ($p_{\text{ТТФ}} < 0,01$). Отсутствие визуализации в момент рЭБУС не было фактором, приводящим всегда к нулевой эффективности биопсий, и позволило получить диагностически значимый материал в 40,0% (4/10) наблюдений, что было статистически значимо ниже по сравнению с центральной позицией ($\chi^2 = 16,92, p < 0,001$) и не отличалось от результатов прилежащей позиции мини-зонда 42,9% (3/7) ($p_{\text{ТТФ}} > 0,05$).

На рис. 1 также показаны результаты в группе НЕО: эффективность бронхобиопсий при центральной позиции ультразвукового зонда составила 94,1% (48/51), что статистически значимо выше результата при прилежащей позиции – 50,0% (7/14)

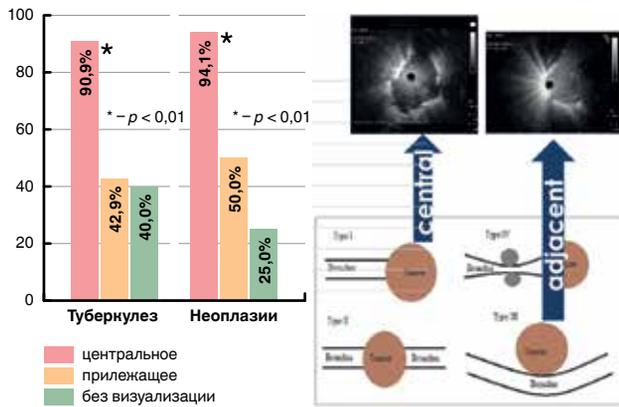


Рис. 1. Диагностическая эффективность бронхобиопсий при разном положении мини-зонда во время рЭБУС у пациентов исследуемых групп
Fig. 1. Diagnostic effectiveness of bronchobiopsies with different positions of the mini probe during rEBUS in patients of the studied groups

($\chi^2 = 16,42, p < 0,001$), а также при отсутствии визуализации – 25,0% (1/4) ($p_{\text{ТТФ}} < 0,01$). В то же время в группе НЕО, как и в группе ТБ, не было значимых различий между прилежащей позицией зонда и отсутствием визуализации ($p_{\text{ТТФ}} > 0,05$).

Суммарная (группы ТБ + НЕО) эффективность при центральной позиции зонда при рЭБУС составила 92,3% (108/117), что статистически значимо выше суммарных данных при прилежащей позиции – 38,1% (8/21) ($\chi^2 = 39,04, p < 0,001$). В целом при центральной и прилежащей позициях зонда результаты диагностики между группами ТБ и НЕО статистически значимо не различались – 90,9 и 94,1% ($\chi^2 = 0,41, p > 0,05$) и 42,9 и 50,0% ($p_{\text{ТТФ}} > 0,05$) наблюдений соответственно. Высокий результат при центральной позиции демонстрирует точное позиционирование очага поражения через дренирующее образование бронх при рЭБУС и хорошее качество дистанционной «разметки» по зонду глубины продвижения биопсийных инструментов вне зависимости от этиологии процесса.

Варианты расположения бронха и ПОЛ на КТ ОГК – из источника Minezawa T. et al. [14], нижний правый угол рис. 1.

Симптом дренирующего бронха на КТ ОГК

Понятие «дренирующий бронх» по отношению к ПОЛ было предложено еще в эру бронхоскопических биопсий при ПОЛ под рентгеноскопическим контролем и бронхографией группой японских авторов во главе с Tsuboi E. (1967) [17] и уже в течение 50 лет применяется в практической бронхологии. Появление КТ ОГК позволило более четко визуализировать дренирующий бронх на аксиальных и сагиттальных срезах и определить его тип (подходит к образованию – тип I, отдавливается образованием – тип III по E. Tsuboi) (рис. 1 правый нижний угол) [14]. Как видно на рис. 2, при наличии симптома дренирующего бронха (по КТ ОГК)

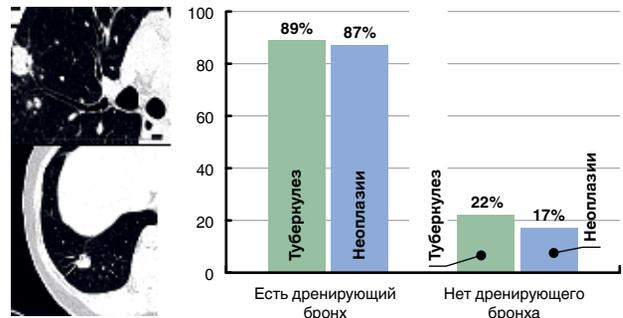


Рис. 2. Диагностическая эффективность бронхобиопсий при наличии симптома дренирующего бронха по данным КТ ОГК
Fig. 2. Diagnostic effectiveness of bronchobiopsies with the signs of draining bronchus according to chest CT data

достижение патологического очага при рЭБУС-навигации и выполнение биопсий из него позволило в 89,2% (66/74) наблюдений получить верификацию диагноза туберкулеза, в группе НЕО данный показатель составил 87,3% (55/64) ($\chi^2 = 1,76, p > 0,05$). В то время как при отсутствии симптома дренирующего бронха (тип III по E. Tsuboi) выполнение рЭБУС-биопсий ассоциировано со значительно меньшей эффективностью – 22,2% ($\varphi^*_{\text{ЭМП}} = 4,22; p_{\text{ТТФ}} < 0,01$) и 16,7% ($\varphi^*_{\text{ЭМП}} = 3,68; p_{\text{ТТФ}} < 0,01$) как для группы ТБ, так и для группы НЕО соответственно (рис. 2).

Размер образования. В группе ТБ размер образования менее 20 мм был ассоциирован с диагностической эффективностью биопсий, равной 71,0% (22/31), в то время как увеличение размера 20 мм и более сопровождалось ростом эффективности биопсий до 88,4% (46/52) ($\chi^2 = 4,01, p < 0,05$) (рис. 3). В группе НЕО эффективность диагностики ПОЛ при размере образований 20 мм более и менее 20 мм практически не различалась – 81,3% (52/64) и 80,0% (4/5) ($p > 0,05$), что отличается от известных данных [15, 18], в которых результаты при этих размерах имели статистически значимые различия. Полученный нами результат в группе НЕО, скорее

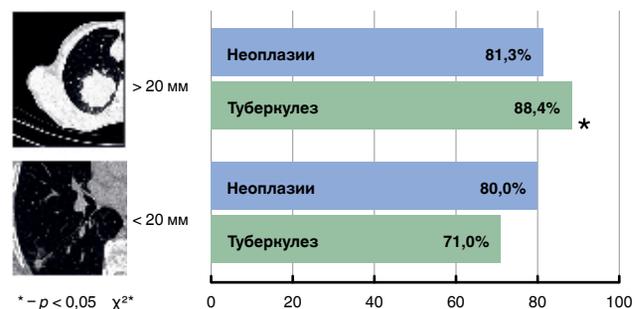


Рис. 3. Диагностическая эффективность бронхобиопсий при рЭБУС-навигации при разном размере образования
Fig. 3. Diagnostic effectiveness of bronchobiopsy during rEBUS navigation with different mass sizes

всего, связан с комбинацией двух предикторов: размер и наличие дренирующего бронха.

Эффективность бронхобиопсий при рЭБУС-навигации при разных рентген-синдромах. При ПОЛ в виде инфильтрата (КТ ОГК) результативность бронхобиопсий с рЭБУС обеспечила диагностику как в группе ТБ, так и в группе НЕО до 92,9% (39/42) и 95,5% (21/22) соответственно ($p_{\chi^2} > 0,05$), что значимо превышает эффективность при синдроме округлой тени как в группе ТБ – 70,7% (29/41) ($p < 0,05$, $\chi^2 = 6,85$), так и в группе НЕО – 74,5% (35/42) ($p < 0,05$, $\chi^2 = 4,31$). Суммарная диагностическая эффективность (группы ТБ + НЕО) бронхобиопсий с рЭБУС при ПОЛ в виде инфильтрата статистически значимо превышала таковую в виде округлой тени – 93,8% (60/64) и 72,7% (64/88) соответственно ($p < 0,01$; $\chi^2 = 10,89$).

По данным КТ ОГК, среднемаксимальный размер образований (измеренный функцией «линейка» в программе просмотра файлов DICOM) в группе НЕО статистически значимо превышал таковой в группе ТБ как при рентген-синдроме «инфильтрат» ($45,27 \pm 0,07$ мм против $30,86 \pm 0,12$ мм соответственно), так и при синдроме «округлая тень» ($29,26 \pm 0,04$ мм против $23,94 \pm 0,08$ мм), что могло прогнозировать большую эффективность диагностики в группе НЕО. Однако статистически значимых различий между группами НЕО и ТБ по результатам диагностики ПОЛ не выявлено (рис. 4), это еще раз подчеркивает, что уменьшение размера образования не оказывает влияния на эффективность диагностики при наличии синдрома дренирующего бронха.

Сегментарно/долевая локализация образования. В группе НЕО локализация ПОЛ в S_{1-3} обеспечила несколько лучшую эффективность бронхобиопсий – 88,3% (38/43) наблюдений по сравнению с нижнедолевой локализацией (71,4% (15/21) ($p > 0,05$)). В группе ТБ также была несколько выше эффективность при локализации образований в S_{1-3} (82,8% (53/64), чем при локализации в нижней

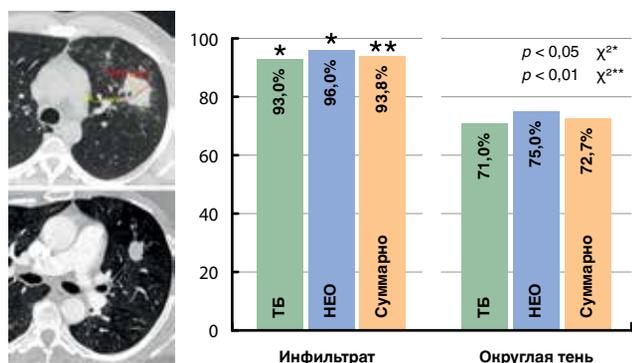


Рис. 4. Диагностическая эффективность бронхобиопсий с рЭБУС при разных рентген-синдромах

Fig. 4. Diagnostic effectiveness of bronchobiospy with rEBUS in various X-ray syndromes

доле S_{6-10} (77,8% (14/18), $p > 0,05$). Суммарный результат (группа ТБ + НЕО) показал, что верхнедолевая (S_{1-3}) локализация ПОЛ демонстрирует несколько более высокую эффективность бронхобиопсий с рЭБУС по сравнению с нижнедолевой (S_{6-10}) локализацией (85,0% (91/107) против 74,4% (29/39) наблюдений соответственно), но разница не достигала статистической значимости ($\chi^2 = 2,23$, $p > 0,05$). Эффективность биопсий при локализации в S_{4-5} правого и левого легких составила 50,0% (4/8) наблюдений.

Сторона поражения

При сравнительном анализе диагностической эффективности бронхобиопсий с рЭБУС при расположении ПОЛ в правом и левом легких значимой разницы между группами не выявлено (табл. 3).

Таблица 3. Эффективность диагностики в группах сравнения при расположении ПОЛ в разных легких

Table 3. Diagnostic effectiveness in comparison groups with peripheral lung masses location in different lungs

Группа	Правое легкое, абс/н (%)	Левое легкое, абс/н (%)	p^*
Группа ТБ	40/46 (87,0)	28/37 (75,7)	$> 0,05$
p^{**}	$> 0,05$	$> 0,05$	
Группа НЕО	38/46 (82,6)	18/23 (75,0)	$> 0,05$
Общая группа ТБ + НЕО	78/92 (84,8)	46/60 (76,7)	$> 0,05$

Примечание: p^* – разница в группе между правым и левым легким, p^{**} – разница между группами ТБ и НЕО

Плотность образования. В группах ТБ и НЕО при солидной плотности образования (определенной при рЭБУС) эффективность бронхобиопсий составила 86,2% (50/58) и 84,9% (45/53) наблюдений соответственно и не имела статистически значимых отличий ($p_{\chi^2} > 0,05$). В группе ТБ у пациентов отсутствовали частично солидные образования, но они имелись в группе НЕО, при этом в группе ТБ распад в ПОЛ встречался в 25,3%, а в группе НЕО лишь в 8,7% (табл. 2) случаев, наличие кальцинатов в ПОЛ было только у 4 пациентов, все в группе ТБ.

Биопсийные методики. Наиболее эффективными бронхобиопсиями с рЭБУС при диагностике этиологии ПОЛ в группе ТБ были браш-биопсия – у 57,6% (38/66) и БАЛ / бронхиальный смыв – у 71,1% (54/76) пациентов. При этом верификация возбудителя в БАЛ / бронхиальный смыв (по данным комплексного микробиологического исследования) в группе ТБ статистически значимо превышала выявление комплексов злокачественных клеток в цитограмме БАЛ в группе НЕО – 42,0% (21/50) против 71,1% (54/76) ($\chi^2 = 21,56$, $p < 0,001$). В группе НЕО эффективность браш-биопсии составила 72,0% (36/50) наблюдений без значимой разницы по сравнению с группой ТБ – 57,6% (38/66) ($p > 0,05$). В группе НЕО эффективность ТББЛ с рЭБУС по обнаружению злокачественных тканей составила 72,4% (42/58) наблюдений, что статистически

значимо превышало результаты гистологической диагностики гранулематозного процесса в группе ТБ – 45,0% (9/20 наблюдений) ($\chi^2 = 4,93$, $p < 0,05$).

Лабораторный метод верификации. При цитологическом исследовании получена статистически значимо большая эффективность тканевых бронхобиопсий (браш, ТББЛ), выполненных с рЭБУС-навигацией, в диагностике злокачественных образований (группа НЕО) по сравнению с выявлением гранулематозного воспаления (группа ТБ) – 80,6% (50/62) наблюдений против 58,2% (39/67) ($\chi^2 = 7,57$, $p < 0,01$). Гистологическая верификация при ТББЛ с рЭБУС в группе НЕО обеспечивала верификацию диагноза в 77,6% (45/58) наблюдений, что значимо превышало эффективность диагностики по сравнению с группой ТБ – 45,0% (9/20) ($\chi^2 = 6,53$, $p < 0,05$). Следует отметить, что в группе ТБ именно комплексное микробиологическое исследование биопсий при рЭБУС позволило выявить микобактерии туберкулеза у 80,7% (67/83) пациентов, что обеспечило в целом сопоставимый с группой НЕО результат эффективной диагностики. Данные в группе ТБ – 81,9% эффективности при бронхоскопии с рЭБУС соответствовали результатам, полученным в исследованиях Chan A. et al. (2015) [4], верифицировавших туберкулез в 77,3% (17/22) наблюдений, и Gu Y. et al. (2019) [15] с эффективностью навигационных методик рЭБУС + ЭМН до

76,0% (19/25), в случае применения только рЭБУС с тубус-проводником – 67,9% (36/53) в диагностике ПОЛ туберкулезного генеза с отсутствием возбудителя туберкулеза в мокроте.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют, что предикторы диагностической эффективности бронхобиопсий, выполненных с рЭБУС, при ПОЛ туберкулезного генеза не отличаются от таковых при ПОЛ злокачественного генеза. Наиболее значимые из них для диагностической эффективности: наличие визуализации образования при рЭБУС-навигации, положение зонда внутри визуализированного образования, наличие симптома дренирующего бронха на КТ ОГК, локализация ПОЛ в верхней доле правого легкого. Данные в группе ТБ – 81,9% (68/83) по эффективности выполнения комплекса бронхобиопсий с рЭБУС соответствовали результатам, полученным в исследованиях Chan A. et al. (2015) [4], верифицировавших туберкулез в 77,3% (17/22) наблюдений, и Gu Y. et al. (2019) [15] с эффективностью навигационных методик рЭБУС + ЭМН до 76,0% (19/25), в случае применения только рЭБУС с тубус-проводником – 67,9% (36/53) в диагностике ПОЛ туберкулезного генеза с отсутствием возбудителя туберкулеза в мокроте.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шабалина И. Ю., Зайцева А. С., Попова А. И., Ларионова Е. Е., Ловачева О. В., Эргешов А. Э. Бронхоскопические биопсии с навигацией радиальной эндобронхиальной ультрасонографией в диагностике туберкулеза и микобактериоза у пациентов с периферическими образованиями легких // Туб. и болезни легких. - 2021. - Т. 99, № 5. - С. 25-34. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-5-25-34. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-25-34>.
2. Ali M. S., Trick W., Mba B. I., Mohanane D., Sethi J., Musani A. I. Radial endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: a systematic review and metaanalysis // *Respirology*. - 2017. - № 22. - P. 443-453.
3. Casutt A., Prella M., Beigelman-Aubry C., Fitting J. W., Nicod L., Koutsokera. A. et al. Fluoroscopic-guided radial endobronchial ultrasound without guide sheath for peripheral pulmonary lesions: a safe and efficient combination // *Arch. Bronconeumol.* - 2015. - № 51. - P. 338-343.
4. Chan A., Devanand A., Low S. Y., Koh M. S. Radial endobronchial ultrasound in diagnosing peripheral lung lesions in a high tuberculosis setting // *BMC Pulm. Med.* - 2015. - № 15. - P. 90.
5. Chen A., Chenna P., Loisselle A., Massoni J., Mayse M., Misselhorn D. Radial probe endobronchial ultrasound for peripheral pulmonary lesions: a 5-year institutional experience // *Ann. Am. Thorac Soc.* - 2014. - № 11. - P. 578-582.
6. Eberhardt R., Ernst A., Herth F. J. Ultrasound-guided transbronchial biopsy of solitary pulmonary nodules less than 20 mm // *Eur. Respir. J.* - 2009. - № 34. - P. 1284-1287.
7. Evison M., Crosbie P. A., Morris J., Martin J., Barber P. V., Booton R. Can computed tomography characteristics predict outcomes in patients undergoing radial endobronchial ultrasound-guided biopsy of peripheral lung lesions // *J. Thorac. Oncol.* - 2014. - № 9. - P. 1393-1397.

REFERENCES

1. Shabalina I.Yu., Zaytseva A.S., Popova A.I., Larionova E.E., Lovacheva O.V., Ergeshov A.E. Bronchoscopic biopsies with radial endobronchial ultrasonographic navigation in the diagnosis of tuberculosis and mycobacteriosis in patients with peripheral lung masses. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 5, pp. 25-34. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-5-25-34. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-25-34>.
2. Ali M.S., Trick W., Mba B.I., Mohanane D., Sethi J., Musani A.I. Radial endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: a systematic review and metaanalysis. *Respirology*, 2017, no. 22, pp. 443-453.
3. Casutt A., Prella M., Beigelman-Aubry C., Fitting J.W., Nicod L., Koutsokera. A. et al. Fluoroscopic-guided radial endobronchial ultrasound without guide sheath for peripheral pulmonary lesions: a safe and efficient combination. *Arch. Bronconeumol.*, 2015, no. 51, pp. 338-343.
4. Chan A., Devanand A., Low S.Y., Koh M.S. Radial endobronchial ultrasound in diagnosing peripheral lung lesions in a high tuberculosis setting. *BMC Pulm. Med.*, 2015, no. 15, pp. 90.
5. Chen A., Chenna P., Loisselle A., Massoni J., Mayse M., Misselhorn D. Radial probe endobronchial ultrasound for peripheral pulmonary lesions: a 5-year institutional experience. *Ann. Am. Thorac Soc.*, 2014, no. 11, pp. 578-582.
6. Eberhardt R., Ernst A., Herth F.J. Ultrasound-guided transbronchial biopsy of solitary pulmonary nodules less than 20 mm. *Eur. Respir. J.*, 2009, no. 34, pp. 1284-1287.
7. Evison M., Crosbie P.A., Morris J., Martin J., Barber P.V., Booton R. Can computed tomography characteristics predict outcomes in patients undergoing radial endobronchial ultrasound-guided biopsy of peripheral lung lesions. *J. Thorac. Oncol.*, 2014, no. 9, pp. 1393-1397.

8. Fuso L., Varone F., Magnini D., Baldi F., Rindi G., Pagliari G. et al. Role of ultrasound-guided transbronchial biopsy in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions // *Lung Cancer*. - 2013. - № 81. - P. 60-64.
9. Gu Y., Wu C., Yu F. et al. Application of endobronchial ultrasonography using a guide sheath and electromagnetic navigation bronchoscopy in the diagnosis of atypical bacteriologically-negative pulmonary tuberculosis // *Ann. Transl. Med.* - 2019. - Vol. 7, № 20. - P. 567. doi: 10.21037/atm.2019.09.37. doi: 10.1186/s12880-015-0060-5.
10. Haidong H., Yunye N., Wei Z., Zarogoulidis P., Hohenforst-Schmidt W., Man Y. G. et al. Multiple guided technologies based on radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of solitary peripheral pulmonary lesions: a single-center study // *J. Cancer*. - 2017. - № 8. - P. 3514-3521.
11. Ishida T., Asano F., Yamazaki K., Shinagawa N., Oizumi S., Moriya H. et al. Virtual bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound to diagnose small peripheral pulmonary lesions: a randomised trial // *Thorax*. - 2011. - № 66. - P. 1072-1077.
12. Izumo T., Sasada S., Chavez C., Matsumoto Y., Hayama M., Tsuchida T. The diagnostic value of histology and cytology samples during endobronchial ultrasound with a guide sheath // *Jpn. J. Clin. Oncol.* - 2015. - № 45. - P. 362-366.
13. Kuo C. H., Lin S. M., Lee K. Y., Chung F. T., Lo Y. L., Hsiung T. C. et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy and brushing: a comparative evaluation for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2014. - № 45. - P. 894-898.
14. Minezawa T., Okamura T., Yatsuya H., Yamamoto N., Morikawa S., Yamaguchi T. et al. Bronchus sign on thin-section computed tomography is a powerful predictive factor for successful transbronchial biopsy using endobronchial ultrasound with a guide sheath for small peripheral lung lesions: a retrospective observational study // *BMC Med. Imaging*. - 2015. - № 15. - P. 21.
15. Moon S. M. et al. Diagnostic performance of radial probe endobronchial ultrasound without a guide-sheath and the feasibility of molecular analysis // *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. - 2019. - Vol. 82, № 4. - P. 319-327. doi: 10.4046/trd.2018.0082.
16. Politi K., Herbst R. S. Lung cancer in the era of precision medicine // *Clin. Cancer. Res.* - 2015. - № 21. - P. 2213-2220.
17. Tsuboi E., Ikeda S., Tajima M., Shimosato Y., Ishikawa S. Transbronchial biopsy smear for diagnostic of peripheral pulmonary carcinomas // *Cancer*. - 1967. - № 20. - P. 687-698.
18. Xu C. H., Yuan Q., Yu L. K., Wang W., Lin Y. Endobronchial ultrasound transbronchial biopsy with guide-sheath for the diagnosis of solitary pulmonary nodules // *Oncotarget*. - 2017. - № 8. - P. 58272-58277.
19. Yoshikawa M., Sukoh N., Yamazaki K., Kanazawa K., Fukumoto S., Harada M. et al. Diagnostic value of endobronchial ultrasonography with a guide sheath for peripheral pulmonary lesions without X-ray fluoroscopy // *Chest*. - 2007. - № 131. - P. 1788-1793.
20. Zhang S. J., Zhang M., Zhou J., Zhang Q. D., Xu Q. Q., Xu X. Comparison of radial endobronchial ultrasound with a guide sheath and with distance by thin bronchoscopy for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: a prospective randomized crossover trial // *J. Thorac. Dis.* - 2016. - № 8. - P. 3112-3118.
8. Fuso L., Varone F., Magnini D., Baldi F., Rindi G., Pagliari G. et al. Role of ultrasound-guided transbronchial biopsy in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. *Lung Cancer*, 2013, 81, pp. 60-64.
9. Gu Y., Wu C., Yu F. et al. Application of endobronchial ultrasonography using a guide sheath and electromagnetic navigation bronchoscopy in the diagnosis of atypical bacteriologically-negative pulmonary tuberculosis. *Ann. Transl. Med.*, 2019, vol. 7, no. 20, pp. 567. doi: 10.21037/atm.2019.09.37. doi: 10.1186/s12880-015-0060-5.
10. Haidong H., Yunye N., Wei Z., Zarogoulidis P., Hohenforst-Schmidt W., Man Y.G. et al. Multiple guided technologies based on radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of solitary peripheral pulmonary lesions: a single-center study. *J. Cancer*, 2017, no. 8, pp. 3514-3521.
11. Ishida T., Asano F., Yamazaki K., Shinagawa N., Oizumi S., Moriya H. et al. Virtual bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound to diagnose small peripheral pulmonary lesions: a randomised trial. *Thorax*, 2011, no. 66, pp. 1072-1077.
12. Izumo T., Sasada S., Chavez C., Matsumoto Y., Hayama M., Tsuchida T. The diagnostic value of histology and cytology samples during endobronchial ultrasound with a guide sheath. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 2015, no. 45, pp. 362-366.
13. Kuo C.H., Lin S.M., Lee K.Y., Chung F.T., Lo Y.L., Hsiung T.C. et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy and brushing: a comparative evaluation for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2014, no. 45, pp. 894-898.
14. Minezawa T., Okamura T., Yatsuya H., Yamamoto N., Morikawa S., Yamaguchi T. et al. Bronchus sign on thin-section computed tomography is a powerful predictive factor for successful transbronchial biopsy using endobronchial ultrasound with a guide sheath for small peripheral lung lesions: a retrospective observational study. *BMC Med. Imaging*, 2015, no. 15, pp. 21.
15. Moon S.M. et al. Diagnostic performance of radial probe endobronchial ultrasound without a guide-sheath and the feasibility of molecular analysis. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*, 2019, vol. 82, no. 4, pp. 319-327. doi: 10.4046/trd.2018.0082.
16. Politi K., Herbst R.S. Lung cancer in the era of precision medicine. *Clin. Cancer. Res.*, 2015, no. 21, pp. 2213-2220.
17. Tsuboi E., Ikeda S., Tajima M., Shimosato Y., Ishikawa S. Transbronchial biopsy smear for diagnostic of peripheral pulmonary carcinomas. *Cancer*, 1967, no. 20, pp. 687-698.
18. Xu C.H., Yuan Q., Yu L.K., Wang W., Lin Y. Endobronchial ultrasound transbronchial biopsy with guide-sheath for the diagnosis of solitary pulmonary nodules. *Oncotarget*, 2017, no. 8, pp. 58272-58277.
19. Yoshikawa M., Sukoh N., Yamazaki K., Kanazawa K., Fukumoto S., Harada M. et al. Diagnostic value of endobronchial ultrasonography with a guide sheath for peripheral pulmonary lesions without X-ray fluoroscopy. *Chest*, 2007, no. 131, pp. 1788-1793.
20. Zhang S.J., Zhang M., Zhou J., Zhang Q.D., Xu Q.Q., Xu X. Comparison of radial endobronchial ultrasound with a guide sheath and with distance by thin bronchoscopy for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: a prospective randomized crossover trial. *J. Thorac. Dis.*, 2016, no. 8, pp. 3112-3118.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

Шабалина Ирина Юрьевна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов
дыхания, врач-эндоскопист.
Тел.: 8 (499) 785-91-76.
E-mail: bronholog@yandex.ru
ORCID Shabalina I.Yu.:
<https://orcid.org/0000-0002-5385-1808>

Чесалина Яна Олеговна

врач-эндоскопист отделения эндоскопии, младший

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya,
Moscow, 107564.

Irina Yu. Shabalina

Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of Center for Respiratory Diseases Diagnosis
and Rehabilitation, Endoscopist.
Phone: +7 (499) 785-91-76.
Email: bronholog@yandex.ru
ORCID Shabalina I.Yu.:
<https://orcid.org/0000-0002-5385-1808>

Yana O. Chesalina

Endoscopist of Endoscopy Department, Junior Researcher of

научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации
заболеваний органов дыхания.
Тел.: 8 (499) 785-91-76.
E-mail: chesalinaya@yandex.ru
ORCID Chesalina Ya.O.:
<https://orcid.org/0000-0003-1049-5994>

Ларионова Елена Евгеньевна
кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник отдела микробиологии.
Тел.: 8 (499) 785-90-91.
E-mail: larionova_lena@mail.ru
ORCID Larionova E.E.:
<https://orcid.org/0000-0002-6032-175X>

Березовский Юрий Сергеевич
врач-патологоанатом патологоанатомического отделения
отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии.
Тел.: 8 (499) 785-91-79.
E-mail: report-q@yandex.ru
ORCID Berezovsky Yu. S.:
<https://orcid.org/0000-0001-5904-0021>

Эргешов Атаджан Эргешович
доктор медицинских наук, профессор, директор.
Тел.: 8 (499) 785-90-19.
E-mail: cniit@ctri.ru
ORCID Ergeshov A.:
<https://orcid.org/0000-0002-2494-9275>

Ловачева Ольга Викторовна
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр фтизиопульмонологии и инфекционных
заболеваний» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, главный научный
сотрудник отдела дифференциальной диагностики и
лечения туберкулеза и сочетанных инфекций.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, кор. 2.
E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru
ORCID Lovacheva O.V.:
<https://orcid.org/0000-0002-3091-4677>

Center for Respiratory Diseases Diagnosis
and Rehabilitation.
Phone: +7 (499) 785-91-76.
Email: chesalinaya@yandex.ru
ORCID Chesalina Ya.O.:
<https://orcid.org/0000-0003-1049-5994>

Elena E. Larionova
Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher of Microbiological Department.
Phone: +7 (499) 785-90-91.
Email: larionova_lena@mail.ru
ORCID Larionova E.E.:
<https://orcid.org/0000-0002-6032-175X>

Yury S. Berezovskiy
Pathologist in Pathology Unit of Department of
Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry.
Phone: +7 (499) 785-91-79.
Email: report-q@yandex.ru
ORCID Berezovsky Yu. S.:
<https://orcid.org/0000-0001-5904-0021>

Atadzhan E. Ergeshov
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Phone: +7 (499) 785-90-19.
Email: cniit@ctri.ru
ORCID Ergeshov A.:
<https://orcid.org/0000-0002-2494-9275>

Olga V. Lovacheva
National Medical Research Center of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Chief Researcher of Department for Differential Diagnostics
and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections.
Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,
Moscow, 127473
Email: olga.lovacheva@yandex.ru
ORCID Lovacheva O.V.:
<https://orcid.org/0000-0002-3091-4677>

Поступила 18.11.2021

Submitted ass of 18.11.2021