

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ТРАНСБРОНХИАЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ ЛИМФОУЗЛОВ СРЕДОСТЕНИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ ЭНДОСОНОГРАФИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ГРАНУЛЕМАТОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФАДЕНОПАТИЕЙ СРЕДОСТЕНИЯ

Зайцев И.А., Кудряшов Г.Г., Новицкая Т.А., Козак А.Р.

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт
фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. *Введение.* На данный момент стандартными методами получения морфологического материала для диагностики лимфаденопатии средостения являются диагностическая видеоторакоскопия и медиастиноскопия. *Цель исследования.* Изучить информативность гистологического и цитологического исследований аспириатов, полученных при трансбронхиальной аспирационной биопсии лимфоузлов средостения под контролем эндосонографии в дифференциальной диагностике гранулематозов у пациентов с лимфаденопатией средостения. *Материал и методы.* В ретроспективное исследование включено 67 больных, которые поступили в клинику для верификации лимфаденопатии средостения за период 2010-2014 гг. Всем пациентам с диагностической целью были выполнены трансбронхиальная аспирационная биопсия лимфоузлов средостения под контролем эндосонографии и диагностическая видеоторакоскопия. В 10 случаях был диагностирован туберкулез внутригрудных лимфоузлов, в 57 – саркоидоз органов дыхания. Трансбронхиальные аспириаты подвергались гистологическому и цитологическому исследованию. Биоптаты ВГЛУ, полученные при видеоторакоскопической биопсии подвергались стандартному морфологическому исследованию. *Результаты.* Адекватность материала составила 84%. Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного ответа эпителиально-клеточной гранулемы составила 79%, 50%, 90% и 29% соответственно. *Заключение.* Метод трансбронхиальной аспирационной биопсии лимфоузлов средостения под контролем эндосонографии обладает высокой чувствительностью, что позволяет его рекомендовать в качестве альтернативы видеоторакоскопии для верификации гранулематозов. Однако изолированное применение цитологического и гистологического методов исследования не позволяет добиться максимальной специфичности. Необходимо проведение дополнительных исследований, направленных на поиск надежного дифференциально-диагностического признака определения варианта гранулематозного воспаления.

Ключевые слова: трансбронхиальная аспирационная биопсия лимфоузлов средостения под контролем эндосонографии, лимфаденопатия средостения, саркоидоз, туберкулез, гранулематозное воспаление лимфоузлов средостения.

DIAGNOSTIC VALUE OF TRANSBRONCHIAL ASPIRATION BIOPSY OF
MEDIASTINAL LYMPH NODES UNDER THE CONTROL OF
ENDOSONOGRAPHY IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF
GRANULOMATOSIS IN PATIENTS WITH MEDIASTINAL
LYMPHADENOPATHY

Zaitcev I.A., Kudryashov G.G., Novitskaya T.A., Kozak A.R.

«St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology», St. Petersburg, Russia

Key words: endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA), mediastinal lymphadenopathy, sarcoidosis, tuberculosis, granulomatous inflammation of the mediastinal lymph nodes.

Introduction: at the moment, diagnostic videothoracoscopy and mediastinoscopy are considered standard methods of obtaining morphological material in cases of mediastinal lymphadenopathy. *The aim* of the article was to study the informative value of the morphological methods of research of aspirates obtained under transbronchial aspiration biopsy of mediastinal lymph nodes under the control of ultrasound in differential diagnosis of granulomatosis in patients with mediastinal lymphadenopathy. *Material and methods:* a group of patients with mediastinal lymphadenopathy syndrome who underwent transbronchial aspiration biopsy under the control of endosonography and diagnostic videothoracoscopy as a reference method in the period from 2010 to 2014 in which sarcoidosis (57) or tuberculosis (10) was diagnosed. Aspiration material was an object of histological and cytological examination. The material of videothoroscopic biopsy was subjected to standard methods of investigation. Results: the adequacy of the material was 84%. The sensitivity, specificity, prognostic value of the positive and negative response of epithelial cell granuloma was 79%, 50%, 90% and 29% accordingly. *Conclusion:* the method of transbronchial aspiration biopsy of mediastinal lymph nodes under the control of endosonography has a high sensitivity, which allows it to be recommended as a diagnostic study of patients with suspected granulomatous inflammation. However, it is not possible to rely only on morphological criteria due to their low specificity. It is necessary to carry out additional studies aimed to find a reliable differential diagnostic feature for determining the variant of granulomatous inflammation.

Введение

Одной из частых причин обращения пациентов в клинику торакальной хирургии является синдром лимфаденопатии средостения (ЛАПС). По данным Glazer GM, 1985 эта патология характеризуется увеличением внутригрудных лимфоузлов более 10 мм по короткой оси измерения по данным компьютерной томографии органов грудной полости [1]. Однако, лимфаденопатия является лишь синдромом, который в клинической практике встречается при различных нозологиях и требует обширного диагностического поиска для постановки окончательного диагноза, в том числе с применением иммунологических методов диагностики [2-6]. Лимфопролиферативные заболевания, туберкулез

внутригрудных лимфатических узлов, саркоидоз, метастазы опухолей различной локализации- это далеко не весь список возможных причин патологического увеличения лимфоузлов средостения. Часто в дифференциально-диагностическом ряду присутствуют два сходных по морфологическим проявлениям поражения лимфоузлов средостения, заболевания, а именно: саркоидоз и туберкулез [7].

В 2013 году опубликован мета-анализ, посвященный исследованию информативности трансбронхиальной аспирационной биопсии под контролем эндосонографии (EBUS-TBNA) в шести европейских странах у пациентов с лимфаденопатией средостения с целью определения диагностической значимости EBUS-TBNA для оценки гранулематозного воспаления (саркоидоз). Чувствительность метода в среднем составила 80% [8]. Однако, по данным мета-анализа использования EBUS-TBNA в диагностике туберкулеза (2015г), проведенного авторами из Китая, рекомендации по использованию данной методики не столь однозначны [9].

Цель исследования. Изучить информативность гистологического и цитологического методов исследования аспириатов, полученных при трансбронхиальной аспирационной биопсии лимфоузлов средостения под контролем эндосонографии в дифференциальной диагностике гранулематозов у пациентов с лимфаденопатией средостения.

Материалы и методы. В ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации выполнено проспективное исследование.

Критерии включения:

1. Возраст пациента ≥ 18 лет
2. Наличие рентгенологического синдрома ЛАПС
3. Выполнение трансбронхиальной аспирационной биопсии под контролем ультразвука с биопсией лимфатического узла правой паратрахеальной группы и видеоторакоскопии с биопсией лимфоузлов той же группы (референтный метод)
4. Верифицированные по данным референтного метода, случаи гранулематозного поражения лимфатических узлов.

Каждому пациенту проведено клиническое и лабораторное обследования, включающие фибробронхоскопию, исследование смывов из трахеобронхиального дерева (цитологическое, микроскопическое и молекулярно-генетическое исследования), рентгенологическое обследование, включающее выполнение компьютерной томографии. Пациенты осмотрены анестезиологом, и после определения переносимости анестезиологического пособия, выполнена трансбронхиальная аспирационная биопсия под контролем ультразвука под общим обезболиванием в условиях операционной. Методика выполнения аспирационной биопсии и исследования аспириата описаны ранее [10].

Следующим этапом пациентам, сразу после EBUS-TBNA в течении одного анестезиологического пособия, выполнялась видеоторакоскопическая биопсия лимфатического узла паратрахеальной группы справа и легочной ткани по принятой методике [11]. На основании вышеперечисленных критериев за период с 2010 по 2014гг. в исследование включено 67 пациентов. Средний возраст составил 39 ± 14 лет. Распределение по полу: мужчин- 36, женщин- 31. Оценка показателей диагностической значимости исследования оценивалась при помощи известных формул [12].

Результаты исследования. По результатам планового гистологического и бактериологического исследования материала, взятого при видеоторакоскопии, представлены в таблице 1 распределение вариантов гранулематозного воспаления.

В 11 (16%) случаях материал аспириатов не содержал элементов лимфатического узла (лимфоцитов). В связи с этим, данный материал признан техническим браком и исключен из дальнейшего исследования. Таким образом, адекватность материала составила 84%.

На основании проведенного отбора выполнен анализ полученных результатов цитологического и гистологического исследования аспириатов. В результате выделены основные варианты патоморфологического описания (Таблица 2). Таким образом, наличие эпителиоидноклеточной гранулемы без участков некроза имеет чувствительность 79%, специфичность 50% при диагностике саркоидоза. Прогностическая ценность положительного и отрицательного ответа – 90% и 29%, соответственно. Наличие элементов казеозного некроза в данном исследовании показало чувствительность для диагностики туберкулеза- 0%.

Обсуждение. При всем многообразии вариантов нозологических форм, сопровождающихся лимфаденопатией средостения, около половины всех случаев составляет гранулематозное поражение лимфоузлов средостения. Исходя из результатов проведенного исследования, самой частой причиной гранулематозного воспаления оказался саркоидоз (85%), что соответствует результатам исследований применения EBUS-TBNA других авторов [13,14,15]. В рамках верификации гранулематозного воспаления, по результатам некоторых авторов, общая чувствительность составляет 81%, что соответствует нашим данным [15]. Это подтверждает возможность использования данного метода в дифференциальной диагностике лимфаденопатии средостения [16]. Однако, применение в качестве критерия для дифференциальной диагностики только морфологических признаков, таких как эпителиоидно-клеточная гранулема и элементы казеозного некроза, которые приводятся в качестве основного признака, в ряде работ не подтверждается результатами нашего исследования [8,14,15]. Получены данные чувствительности при туберкулезном поражении 0%. Это может быть объяснено малым количеством наблюдений, кроме того, что в данной работе не проводился анализ информативности исследования аспириата

молекулярно-генетическими методами, что могло бы компенсировать низкую чувствительность гистологического и цитологического исследований в диагностике туберкулезного поражения лимфатических узлов средостения.

Заключение. Метод трансбронхиальной аспирационной биопсии лимфоузлов средостения под контролем эндосонографии обладает высокой чувствительностью, что позволяет его рекомендовать в качестве диагностического исследования у пациентов с подозрением на гранулематозное воспаление. Однако, ориентироваться исключительно на морфологические критерии не представляется возможным, в связи с их низкой специфичностью. Необходимо проведение дополнительных исследований, направленных на поиск надежного дифференциально-диагностического признака определения варианта гранулематозного воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Glazer GM, Gross BH, Quint LE, et al: Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society Mapping. AJR Am J Roentgenol 1985; 144: p. 261
2. Бова А.А., Борисов В.М. Синдром лимфаденопатии в терапевтической практике //Военная медицина. – 2013. – №. 4. – С. 14-18.
3. Белокуров М.А., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю., Яблонский П.К., Павлова М.В., Кирюхина Л.Д., Сапожникова Н.В., Зайцев И.А., Володич О.С., Козак А.Р./ Иммунологические методы в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза органов дыхания//Медицинская иммунология. – 2015. – Т.17. – С. 129.
4. Белокуров М.А., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю., Кирюхина Л.Д., Павлова М.В., Чернохаева И.В., Арчакова Л.И., Цинзерлинг В.А., Яблонский П.К. Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза органов дыхания// Журнал Инфектологии.-2015.-Т.7-№2.-С.98-104.
5. Цинзерлинг В.А., Старшинова А.А., Карев В.Е., Новицкая Т.А., Мазитова Ф.М., Белокуров М.А., Васильев И.В., Павлова М.В., Козак А.Р. /Гранулематозное воспаление при микоплазменной и хламидийной инфекциях// Журнал инфектологии. 2015. – Т.7.№4. – С. 5-9.
6. Старшинова А. А., Белокуров М. А., Журавлев В. Ю., Яблонский П. К., Павлова М. В., Кирюхин Л. Д., Сапожникова Н. В., Беляева Е. Н., Володич О. С., Козак А. Р./ Сравнение показателей диагностической значимости иммунологических тестов в диагностике туберкулеза органов дыхания/ Туберкулез и болезни легких.– 2015. – №7. – С. 132.
7. Беляева И.В., Михайлова Л.Р., Николаев А.В., Чурилов Л.П., Яблонский П.К./ Раннее выявление патологических изменений при прогрессирующем туберкулезе и саркоидозе: новые подходы // Медицинский альянс. – 2015. - №1. – С.91-92.

8. Von Bartheld M. B. et al. Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial //Jama. – 2013. – Т. 309. – №. 23. – С. 2457-2464.
9. Ye W. et al. Diagnostic Efficacy and Safety of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Intrathoracic Tuberculosis //Journal of Ultrasound in Medicine. – 2015. – Т. 34. – №. 9. – С. 1645-1650.
10. Васильев И.В., Якушенко Н.С., Ильяшук Е.А., Дайновец А.В., Судомоин Д.С., Елькин А.В., Яблонский П.К. Биопсия лимфатических узлов средостения под контролем EBUS TBNA в дифференциальной диагностике лимфаденопатий средостения //Туберкулез и болезни легких. 2011. Т. 88. № 4. С. 79.
11. Яблонский П.К., Пищик В.Г. Видеоторакоскопия в современной торакальной клинике Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2003. Т. 162. № 1. С. 110-114.
12. Clarke J: A scientific approach to surgical reasoning: I. Diagnostic accuracy. Theoret Surg 1990; 5: p. 206
13. Tomlinson G. S. et al. Transcriptional Profiling of Endobronchial Ultrasound-Guided Lymph Node Samples Aids Diagnosis of Mediastinal Lymphadenopathy //CHEST Journal. – 2016. – Т. 149. – №. 2. – С. 535-544.
14. Agarwal R. et al. Efficacy and safety of convex probe EBUS-TBNA in sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis //Respiratory medicine. – 2012. – Т. 106. – №. 6. – С. 883-892.
15. Low S. Y. et al. Use of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS TBNA) in the diagnosis of granulomatous mediastinal lymphadenopathy //Ann Acad Med Singapore. – 2014. – Т. 43. – №. 5. – С. 250-254.
16. Vasilyev I., Kudryashov G., Blum N., Yakushenko N., Vitugov D., Kozak A., Avetisyan A., Yablonsky P. EBUS TBNA as first step procedure for differential diagnosis of mediastinal lymphadenopathy in country with high prevalence of tuberculosis //European Respiratory Journal. – 2014. – Т. 44. – №. Suppl 58. – С. P.3723.

Таблица 1

Распределение нозологических форм в исследованной группы

Нозологическая форма (заключительный диагноз)	Количество пациентов (n=67)
Саркоидоз	57 (85%)
Туберкулез	10 (15%)

Таблица 2

Распределение патоморфологических форм гранулем в аспиратах

Морфологический признак в аспирате	Окончательный диагноз у пациентов с адекватным материалом	
	Саркоидоз (48)	Туберкулез (8)
Эпителиоидно-клеточная гранулема без участков некроза	38 (79%)	4 (50%)
Элементы казеозного некроза (гранулема с некрозом)	1 (2%)	0 (0%)

Ответственный за переписку:

Зайцев Иван Александрович, младший научный сотрудник ФГБУ «СПб НИИ Фтизиопульмонологии» Минздрава России.

Тел. +7(905)257-24-89

e-mail:zaitceviadr@gmail.com