

Дедушкин Д.В., Зайцев А.А., Сивокозов И.В.

Классическая тонкоигольная пункция в диагностике аденопатий средостения неясного генеза

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования РФ, г. Москва, Российская Федерация; ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства обороны РФ, г. Москва

Dedushkin D. V., Zaycev A. A., Sivokozov I. V.

Conventional transbronchial needle aspiration in diagnostics of mediastinal adenopathy of unknown origin

Резюме

Введение. Данные по эффективности классических методик малоинвазивной диагностики аденопатий средостения противоречивы. Материалы и методы. В исследование включены 34 пациента (30 мужчин) с аденопатией средостения неясного генеза по данным компьютерной томографии. Всем пациентам выполнена бронхоскопия с классической тонкоигольной пункцией бифуркационных (27/34) и паратрахеальных лимфатических узлов (4R, 7/34). Оценивались качество цитологического материала, диагностическая эффективность биопсии, а также безопасность вмешательства. Результаты. Качественный цитологический материал был получен у 25/34 (73,5%) пациентов, диагностическая эффективность составила 23/34 (67,6%), за исключением одного случая лимфомы Ходжкина во всех случаях был верифицирован саркоидоз. Диагностическая эффективность биопсии при выполнении 1, 2 и 3 серий составила 66,6%, 75% и 81,8% соответственно. Общая частота осложнений составила 8,8%. Заключение. Классическая тонкоигольная пункция является информативной и безопасной методикой верификации диагноза при аденопатии средостения неясного генеза.

Ключевые слова: бронхоскопия, саркоидоз, биопсия, игла

Summary

Background. Data on effectiveness of classical techniques for minimally invasive diagnosis of mediastinal adenopathy are controversial. Methods. Study enrolled 34 patients (30 men) with mediastinal adenopathy of unknown origin according to computed tomography. All patients underwent bronchoscopy with cTBNA in subcarinal (27/34) and paratracheal lymph nodes (4R, 7/34). Quality of the cytological material, diagnostic efficacy, and safety of intervention were evaluated. Results. Appropriate cytology was obtained in 25/34 (73.5%) pts, diagnostic yield reached 23/34 (67.6%) pts, except for one case of Hodgkin's disease all the rest represented sarcoidosis. Diagnostic yield of TBNA performing 1, 2 and 3 passes increased and reached 66.6%, 75% and 81.8%, respectively. Overall incidence of complications was 8.8%. Conclusion. Bronchoscopy with cTBNA is effective and safe in diagnostics of mediastinal adenopathy of unclear origin.

Keywords: bronchoscopy, sarcoidosis, biopsy, needle

Введение

В настоящее время диагностика аденопатий средостения и подтверждение диагноза основаны в значительной степени на морфологической верификации. Одной из ведущих по частоте причин аденопатий средостения является саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ). Главная роль в морфологической верификации саркоидоза отведена бронхологическим методам диагностики, которые являются малоинвазивными, безопасными, а также экономически выгодными.

Для получения морфологического подтверждения диагноза саркоидоза с поражением ВГЛУ и/или парен-

химы легкого используются различные виды биопсии, в частности – классическая тонкоигольная пункция (ТИП), впервые описанная еще Schieppati в 1949 году [1], трансбронхиальная биопсия легкого (ТББЛ), эндобронхиальная биопсия слизистой бронхов (ЭББ) и бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ). Данные виды биопсий зарекомендовали себя как информативные методы установления диагноза.

Вместе с тем, по данным разных авторов, эффективность различных видов эндоскопических бронхобиопсий в диагностике саркоидоза колеблется в широких пределах, и составляет для ТББЛ от 43% [2] до 60-65%

[3, 4], для ЭББ от 30% [4] до 70% [5], классической ТИП от 15% до 65% [6-9]. Различия в эффективности методик зависят не только от техники выполнения исследования и опыта оператора, но и от степени вовлеченности в патологический процесс ВГЛУ, слизистой бронхиального дерева и паренхимы легких на различных стадиях заболевания.

Определению эффективности классической ТИП в диагностике аденопатий средостения при предполагаемом диагнозе саркоидоза внутригрудных лимфатических узлов и посвящена данная статья.

Материалы и методы

В исследовании проанализированы данные 34 пациентов с впервые выявленной аденопатией средостения неясного генеза, госпитализированных в ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства обороны РФ за период с 2016 по 2017 год. Всем пациентам в рамках диагностического поиска выполнялась бронхоскопия с ТИП в комбинации с БАЛ, дополняемой при необходимости ТББЛ. Все пациенты были комплексно обследованы в следующем объеме: сбор анамнеза с учетом реальных сроков начала заболевания, физикальное обследование, рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), спирометрия, электрокардиография, а также необходимые общеклинические методы обследования, в том числе клинический и биохимический анализы крови.

После изучения данных обследования пациентов определялась возможность безопасного проведения бронхоскопии каждому из них. В случае, если показатели ЖЕЛ и/или ОФВ1 составляли менее 60% должных величин, исследование не проводилось, при уровне тромбоцитов менее 105/мкл любые модальности биопсии в ходе бронхоскопии не выполнялись.

Перед выполнением бронхологического исследования проводился тщательный анализ данных лучевых методов исследования – на основании аксиальных срезов КТ определялась зона интереса, выявлялась группа увеличенных лимфоузлов и их точное местоположение относительно эндоскопических ориентиров. Увеличением размера ВГЛУ в данном исследовании считались его размеры свыше 10 мм по короткой оси по данным КТ. Проводилась разметка точек пункции, при которой учитывалась и эндоскопическая картина – выбухание в просвете бронха за счет компрессии прилежащим увеличенным ВГЛУ, расширение карины (переднего треугольника) бифуркации трахеи. Глубина введения иглы, как правило, была ограничена конструктивными особенностями и составляла 15мм, или же определялась по данным компьютерной томографии заранее.

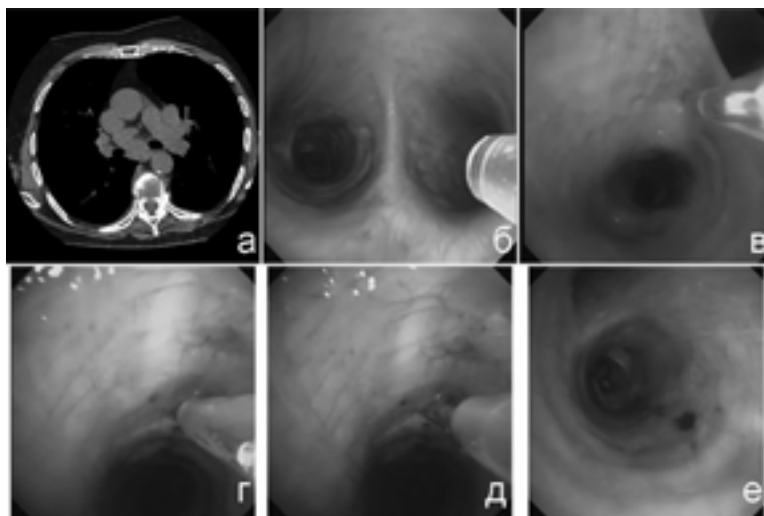


Рисунок 1. Этапы выполнения классической ТИП при аденопатии средостения. а) аксиальный срез КТ ОГК в средостенном режиме, визуализируется аденопатия бифуркационной группы ВГЛУ; б) эндодото – умеренное расширение бифуркации трахеи, видна оплетка биопсийной иглы; в) эндодото - пенетрация бронхиальной стенки в проекции бифуркационной группы лимфоузлов средостения; г-д) эндодото – тракция иглы при выполнении биопсии; е) эндодото – зона пункции после завершения биопсии.

Бронхоскопия всем пациентам выполнялась в положении сидя, под местной анестезией (орошение носоглотки 10% раствором лидокаина, а также инстилляцией 2% раствора лидокаина на слизистую гортани, трахеи и бронхов) видеобронхоскопом BF-1T150 (Olympus Corp, Tokyo, Japan).

После осмотра трахеобронхиального дерева (ТБД) производился забор материала БАЛ, в подавляющем большинстве случаев через верхнедолевой (ВДБ) бронх справа или среднедолевой бронх (СДБ), после чего содержимое ТБД в зоне запланированной ТИП аспирировалось с целью подготовки к биопсии, в ряде случаев проводилась дополнительная анестезия скатов карины, шпоры ВДБ справа, а также междолевой шпоры 2% раствором лидокаина.

Классическая ТИП ВГЛУ выполнялась согласно стандартной методике [6] иглами Excelon 19G, 20G либо 21G (Boston Scientific, USA). В подавляющем большинстве случаев пункция выполнялась в зоне бифуркационных лимфоузлов (7 группа – см. рисунок 1), реже ТИП проводилась в области лимфоузлов группы 4R.

Всего за время бронхоскопии выполнялось от одной до пяти серий ТИП. Количество движений иглы в каждой из серий варьировалось в широких пределах, и зависело от таких факторов как переносимость пациентом исследования, повышенной кровоточивости и других. В среднем производилось около 20 тракций иглы за одну серию.

Полученный при ТИП и БАЛ материал направлялся на цитологическое исследование с окраской по Романовскому-Гимзе, а также молекулярно-генетическое исследование с детекцией ДНК *M. tuberculosis* методом ПЦР.

Таблица 1. Возрастные и рентгено-функциональные параметры пациентов в зависимости от диагностической эффективности ТИП

	Эффективность ТИП		p
	Эффективна	Неэффективна	
	М±σ	М±σ	
Возраст, лет	38,4±10,0	28,3±8,3	0,006
Размер узла по малой оси, мм	18,4±8,6	17,6±6,1	0,8
Размер узла по большой оси, мм	32,1±17,2	29,7±13,5	0,7
ЖЕЛ, % д.в.	104,3±16,0	92,3±12,9	0,1
ОФВ ₁ , % д.в.	93,0±9,6	91,7±9,9	0,8
Количество серий ТИП	2,8±1,0	2,7±0,9	0,9

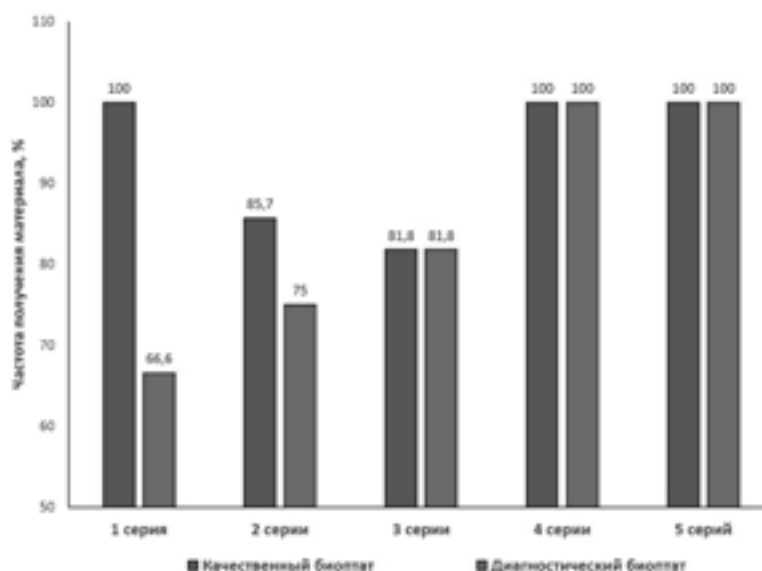


Диаграмма 1. Качество и диагностическая эффективность классической ТИП в диагностике аденопатии средостения в зависимости от количества серий пункций.

Статистический анализ данных проводился в среде MS Excel, а также программного пакета Statistica, с использованием инструментов описательной статистики, непараметрических методов сравнения при малом объеме анализируемой выборки (методы Крускалла-Уоллиса, Манна-Уитни).

Результаты и обсуждение

Всего в исследование включены данные 34 пациентов с аденопатией средостения неясного генеза, преимущественно мужчин (30 пациентов). Средний возраст пациентов мужского пола составил 29,9±8,4 года, и был достоверно ниже возраста женщин (45±9,6 лет, p<0,05). Размер увеличенных лимфоузлов средостения в среднем составлял 17,8±6,8 мм по малой оси, и 30,2±14,6 мм по большой оси лимфоузла согласно аксиальным срезам КТ, достоверных различий между полами в размерах ВГЛУ не выявлено. Клинически значимых изменений спирометрических показателей у анализируемых пациентов отмечено не было, значения ЖЕЛ и ОФВ₁ составили в среднем 94,5±13,9% должных величин (д. в.) и 91,9±9,6% д. в. соответственно. Среднее количество серий пункций при ТИП составило 2,8±0,8, с медианой значений в

3 серии. В большинстве случаев биопсия выполнялась в бифуркационной зоне (27/34 пациентов, или 79,4%), с относительно небольшим числом биопсий в зоне 4R (7/34 пациентов, или 20,6%).

Цитограмма лимфатического узла после выполнения ТИП была получена у 25/34 пациентов (73,5%). Диагностически значимый материал (эпителиоидно-клеточная гранулема или ее компоненты, атипичные клетки) были обнаружены по данным цитологического исследования у 23/34 пациентов, что соответствует 67,6%, при этом в подавляющем большинстве случаев (22/23, или 96%) был установлен диагноз саркоидоза, лишь у одного пациента была верифицирована лимфома Ходжкина. У 9 пациентов, которым не удалось верифицировать диагноз малоинвазивным способом, диагноз был верифицирован с помощью медиастиноскопии, во всех случаях установлен саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов.

Данные о возрастных и рентгено-функциональных параметрах пациентов в зависимости от диагностической эффективности ТИП представлены в таблице 1.

Таким образом, эффективность классической ТИП была выше у пациентов более молодого возраста (28,3 года в сравнении с 38,4 годами, соответственно, p<0,05).

Таблица 2. Возрастные, рентгено-функциональные параметры пациентов, данные по эффективности ТИП в зависимости от зоны биопсии

В то же время, достоверных различий в отношении качества биоптата ни по одному из приведенных в таблице параметров, а также между полами отмечено не было.

Результаты анализа зависимости качества материала и диагностической эффективности классической ТИП в диагностике аденопатии средостения от числа серий пункций представлены в диаграмме 1.

Как видно из представленной диаграммы, диагностическая эффективность ТИП непрерывно возрастает при увеличении числа серий пункционных биопсий от 67% при выполнении 1 серии до 82% и выше при выполнении 3 и более серий.

Как следует из таблицы 2, несмотря на достоверно большие средние размеры целевого лимфатического узла в зоне 4R в сравнении с зоной 7, значимых различий в качестве и диагностической значимости биоптата, полученного при ТИП отмечено не было. Также не было отмечено достоверных различий в эффективности биопсии между различными диаметрами применяемых игл (66,7%, 75%, 71,4% для игл 19G, 20G, 21G, соответственно, $p > 0,05$).

Профиль безопасности ТИП в данном исследовании оказался весьма высок. Клинически значимых серьезных осложнений в ходе выполнения ТИП отмечено не было, лишь в одном случае развилось умеренное кровотечение после выполнения игольной биопсии, которое было разрешено эндоскопически обтурацией зоны введения иглы торцом видеобронхоскопа с последующей санацией ТБД и аспирацией содержимого, а также медикаментозной терапией (в/м введением раствора этамзилата 250-500 мг). Таким образом, частота перипроцедурных кровотечений, потребовавших эндоскопических интервенций, составила 2,9%.

Также были отмечены осложнения, связанные с неисправностью и/или особенностями работы с иглами непосредственно в ходе выполнения биопсии. В двух случаях после пункции ВГЛУ и подсоединения вакуумного шприца разрежение в канале иглы достигнуто не было, что привело к получению крайне скудного и неинформативного цитологического материала. С учетом данных осложнений технического плана, общая частота осложнений при выполнении ТИП составила 3/34, или 8,8%.

Приступая к обсуждению результатов данного исследования, следует отметить ряд его особенностей. Так, прежде всего, анализ данных носит ретроспективный характер, а выборка пациентов невелика. Явный диспарат между полами отражает особенности стационара, в котором выполнялся набор данных – подавляющее большинство пациентов – военнослужащие мужского пола молодого возраста. Вместе с тем, исследование отображает реальную клиническую практику, когда в условиях отсутствия дорогостоящей ТИП под контролем эндосонографии зачастую единственным малоинвазивным вариантом верификации диагноза при аденопатии средостения остается классическая ТИП, не требующая

дорогостоящего оборудования и расходных материалов.

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности метода – так, приемлемый для цитологического исследования материал был получен более чем у 73% пациентов, а эффективность верификации аденопатии по данным ТИП составила 67,6%. Эти результаты отражают актуальные данные ряда зарубежных авторов [5-6, 10], и превышают целевые показатели эффективности биопсии согласно международным рекомендациям WASOG [11].

Продемонстрированная в рамках анализа данных эффективность ТИП в диагностике аденопатий средостения у более молодых пациентов (см Таблицу 1) может быть объяснена большей активностью заболевания, отсутствием явлений фиброзирования в лимфатическом узле, что позволяет повысить эффективность ТИП. Вполне логичным выглядит нарастание диагностической эффективности ТИП по мере увеличения числа серий пункций у одного пациента (см диаграмму 1), что также вполне соответствует текущим международным данным. На основании полученных результатов, мы можем рекомендовать выполнение пациентам с аденопатией средостения не менее трех серий классической ТИП для достижения максимального результата.

Неоднозначно следует трактовать результаты оценки эффективности ТИП в зависимости от зоны биопсии – бифуркационной (7 группа) или паратрахеальной (4R). С одной стороны, выявленное достоверное повышение размера лимфатических узлов в зоне 4R более чем полтора раза по малой оси в сравнении с группой 7 (15 и 25 мм, соответственно, $p < 0,05$) никак не отразилось на эффективности и качестве биоптата при ТИП, что отражается статистическими данными. С другой стороны, нельзя отрицать наличие явной тенденции к снижению как качества биоптата (с 87,5% до 57,1%), так и диагностической значимости ТИП в целом (с 80% до 42,8%) при переходе от зоны бифуркации к зоне 4R. Хотя выявленные различия и недостоверны, значения p находятся близко к пограничному значению, и отсутствие достоверных различий может быть в первую очередь объяснено слишком малой выборкой в группе биопсий в зоне 4R (всего лишь 7 пациентов). Выявленная тенденция к меньшей информативности биопсии в зоне паратрахеальных лимфоузлов 4R может быть объяснена большей технической сложностью выполнения классической ТИП в указанной зоне, где в отличие от зоны бифуркации, нет естественного анатомического ориентира для навигации в виде бифуркации трахеи. Полученные данные вполне коррелируют с представленными ранее данными [12].

Несмотря на высокий профиль безопасности, продемонстрированный при ТИП в ходе нашего исследования, следует отметить, что общая частота кровотечений и технических дефектов иглы при выполнении биопсии в проанализированной выборке превышает 8%, что значительно превышает репортируемые рядом авторов данные

[9-11]. Вместе с тем, результаты исследования еще раз подчеркивают, что выполнение даже столь безопасной в отношении осложнений методики, как пункция, требует соблюдения ряда предосторожностей, прежде всего – строго следования методологии биопсии.

Заключение

На основании проведенного исследования убедительно показано, что бронхоскопия с выполнением ТИП является эффективным и безопасным методом диагностики аденопатий средостения неясного генеза, позволяющим достичь верификации диагноза более чем у двух третей пациентов. Вместе с тем, влияние ряда факторов на эффективность биопсии (группа целевых лимфатиче-

ских узлов средостения, размер иглы, возраст пациента) нуждается в дальнейшей оценке на основании дополнительных проспективных рандомизированных исследований. ■

Дедушкин Дмитрий Владимирович, Врач-эндоскопист, Отделение эндоскопии ФГБНУ «ЦНИИТ»; Зайцев Андрей Алексеевич, Д. м. н., профессор, Отделение пульмонологии ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н. Н. Бурденко» МО РФ, Главный пульмонолог МО РФ; Сивокозов Илья Владимирович, К. м. н., Заведующий отделением эндоскопии ФГБНУ «ЦНИИТ»; Автор, ответственный за переписку — Дедушкин Дмитрий Владимирович, 107564 г. Москва, Яузская аллея, 2, dr.dmitriy@hotmail.com

Литература:

1. Schieppati E. La punción mediastinal a través del espolón traqueal. *Rev.As Med Argent* 1949, 663: 497–499
2. Stjernberg N, Björnstad-Pettersen H, Truedsson H. Flexible fiberoptic bronchoscopy in sarcoidosis. *Acta Med Scand.* 1980;208(5):397-9.
3. Szlubowski A, Soja J, Kuzdzał J, Zieliński M, Papla B, Adamek L, Duplaga M, Sladek K. [Transbronchial lung biopsy as a diagnostic method of diffuse pulmonary diseases]. *Pneumonol Alergol Pol.* 2004;72(5-6):165-9.
4. Sehgal IS, Bal A, Dhooria S, Gupta N, Ram B, Aggarwal AN, Behera D, Agarwal R. Predictors of Successful Yield of Transbronchial Lung Biopsy in Patients With Sarcoidosis. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2018 Jan;25(1):31-36.
5. Tong B, Xu Y, Zhong W, Zhao J, Chen M, Shao C, Sun X, Zhong X, Wang M. [The value of bronchoscopy in the diagnosis of sarcoidosis]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2015 Nov;38(11):839-43.
6. Küpeli E, Seyfettin P, Tepeoğlu MD. Conventional transbronchial needle aspiration: From acquisition to precision. *Ann Thorac Med.* 2015 Jan-Mar;10(1):50-4.
7. Филиппов В. П., Борисов В. В., Тимашева Е. Д. О технике и диагностической ценности трансbronхиальной биопсии лимфатических узлов средостения. *Проблемы туберкулеза.* 1972;50(1):80-1.
8. Сивокозов И. В., Шемелев Е. И., Ловачева О. В. Трудности дифференциальной диагностики диссеминированных процессов в легких. *Медицинский совет.* 2013, №11, с. 58-61.
9. Sivokozov I, Artemkin E, Zaytsev A, Evgushenko G, Dedushkin D. Efficacy of conventional TBNA in patients with mediastinal adenopathies – a role of cytopathologist. *European Respiratory Journal.* 2015. T. 46. № S59. C. PA314
10. Saini V, Garg K, Handa U, Bhatt R. Conventional TBNA experience over a 10-year period: Diagnostic yield and associated limitations in a tertiary care government set-up. *Indian J Tuberc.* 2017 Apr;64(2):99-103.
11. Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur Respir J.* 1999 Oct;14(4):735-7.
12. Madan K, Dhungana A, Mohan A, Hadda V, Jain D, Arava S, Pandey RM, Khilnani GC, Guleria R. Conventional Transbronchial Needle Aspiration Versus Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration, With or Without Rapid On-Site Evaluation, for the Diagnosis of Sarcoidosis: A Randomized Controlled Trial. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2017 Jan;24(1):48-58.