

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ БИОПСИИ ЛЕГКОГО И ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ ПРИ САРКОИДОЗЕ

К.И. Ершова, С.А. Терпигорев, В.А. Кузмичев, В.С. Мазурин, В.Л. Шабаров

ГУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Проведен ретроспективный анализ 199 случаев внутригрудного саркоидоза с целью оценки эффективности различных методов диагностики – фибробронхоскопической трансбронхиальной биопсии и видеоассистированной торакоскопической биопсии. При рентгенологических признаках легочного фиброза использование компьютерной томографии высокого разрешения для прицельной фибробронхоскопической трансбронхиальной биопсии улучшает результативность метода. Чувствительность метода значительно возрастает при исследовании четырех и более биоптатов. При отрицательном результате морфологического исследования трансбронхиального биоптата целесообразно выполнение видеоассистированной торакоскопической биопсии с одновременной биопсией увеличенного внутригрудного лимфоузла и легочной ткани.

Ключевые слова: саркоидоз, диагностика, фибробронхоскопия, видеоассистированная торакоскопическая биопсия.

ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF DIFFERENT BIOPSY METHODS USED IN SARCOIDOSIS PATIENTS FOR PULMONARY AND INTRACHEST LYMPHATIC NODE DIAGNOSTICS

K.I. Ershova, S.A. Terpigorev, V.A. Kuzmichov, V.S. Mazurin, V.L. Shabarov

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

Retrospective analysis of 199 cases of intrachest sarcoidosis was carried out to assess efficiency of different diagnostic methods: fibrobronchoscopic transbronchial biopsy and video-assisted thoracoscopic biopsy. In cases of radiologic signs of pulmonary fibrosis, utilizing computer tomography of high resolution for aimed fibrobronchoscopic transbronchial biopsy improves the outcome of the method. Studying 4 biopsy samples (or more) increases sensitivity of the method. In cases of negative results obtained during morphologic investigation of transbronchial bioptic samples, it's advisable to perform video-assisted thoracoscopic biopsy with simultaneous biopsy of increased intrachest lymphatic node and pulmonary tissue.

Key words: sarcoidosis, diagnostics, fibrobronchoscopy, video-assisted thoracoscopic biopsy.

Саркоидоз – воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием в различных органах и тканях эпителиоидно-клеточных гранул с последующим их рассасыванием или образованием фиброза. В большинстве случаев в процесс вовлекаются внутригрудные лимфоузлы и легкие. Клинические и рентгенологические проявления саркоидоза могут напоминать другие заболевания, поэтому диагноз считается верифицированным в том случае, когда предположение, основанное на клинико-рентгенологических данных, подтверждается обнаружением в пораженных тканях саркоидных гранул. При этом другие причины гранулематозов,

а также местные саркоидоподобные реакции должны быть исключены. В некоторых случаях саркоидоза, например, при синдроме Лефгрена (лихорадка, артриты, узловая эритема, двустороннее увеличение прикорневых лимфоузлов на рентгенограмме), который не удается связать с каким-либо другим заболеванием, состоянием или приемом лекарственных средств, морфологическое подтверждение диагноза не считается обязательным.

Среди малоинвазивных способов морфологической диагностики внутригрудного саркоидоза наибольшее распространение получила фибробронхоскопическая трансбронхиальная биопсия легочной ткани

(рис. 1). Это объясняется относительной простотой и безопасностью метода, его высокой информативностью вследствие малых размеров эпителиоидноклеточных гранул, а также их локализацией не только в легочных перегородках, но и в стенках дыхательных путей [3, 4]. Имеющиеся в литературе сведения позволяют считать, что информативность трансбронхиальной биопсии (ТББ) повышается с увеличением количества биоптатов, а также при выборе области для биопсии по результатам компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) [4, 6].

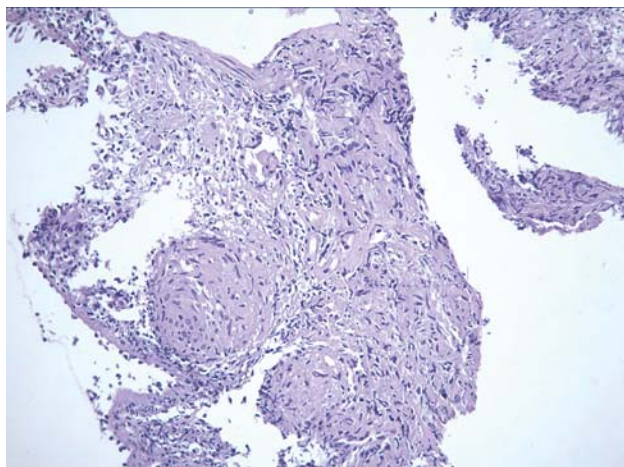


Рис. 1. Трансбронхиальная биопсия легочной ткани. В малом по объему биоптате легкого визуализируются саркоидные гранулемы. Окраска гематоксилин-эозин. $\times 10$

К другим известным методам инвазивной диагностики относят медиастиноскопию и видеоассистированную хирургическую торакоскопию (ВАТС), которая в настоящее время рассматривается как альтернатива открытой биопсии легких и внутригрудных лимфоузлов [1]. При этом может использоваться метод двухпортовой ВАТС, который позволяет проводить операцию без стандартной интубации трахеи (используется ларингеальная маска) в положении пациента лежа на спине (рис. 2). По окончании операции установка плеврального дренажа не требуется. Снижение травматичности операции позволяет достоверно уменьшить степень послеоперационного болевого синдрома и сократить пребывание больного в стационаре. Применение новых герметизирующих материалов значительно снижает риск несостоятельности послеоперационного легочного шва.

Увеличенные периферические лимфоузлы (надключичные, эпитрохлеарные, подмышечные, паховые) также содержат при саркоидозе типичные эпителиоидно-клеточные гранулемы. В случае кожных проявлений саркоидоза (за исключением узловой эритемы) морфологическое подтверждение диагноза можно получить и при биопсии кожи.



Рис. 2. Видеоассистированная торакоскопическая биопсия внутригрудного лимфоузла. Двухпортовый метод

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мы провели ретроспективный анализ 199 случаев внутригрудного саркоидоза – 42 мужчины и 157 женщин в возрасте от 18 до 77 лет, госпитализированных в МОНИКИ (отделение кардиопульмонологии и отделение торакальной хирургии) и наблюдавшихся амбулаторно за период с 1998 по 2008 гг. Целью исследования была оценка эффективности различных методов диагностики внутригрудного саркоидоза.

У 8 пациентов с внутригрудной лимфаденопатией отмечались кожные проявления заболевания в виде «lupus pernio» либо кожных узелков. В биоптатах кожи были обнаружены саркоидные гранулемы. У 4 пациентов была выявлена периферическая лимфаденопатия. Биопсия надключичного лимфоузла (у одного больного), пахового (у двоих) и подмышечного (у одного) позволила верифицировать диагноз саркоидоза.

187 пациентам проводилась ТББ. На основании рентгенологических данных предварительный диагноз саркоидоза I стадии (внутригрудная лимфаденопатия) был выставлен в 55 наблюдениях. У 106 больных выявлялись рентгенологические симптомы саркоидоза II стадии (увеличение внутригрудных узлов и «легочная диссеминация»), у 18 – III стадии (только «легочная диссеминация»). У 8 пациентов выявлялись рентгенологические признаки легочного фиброза, что расценивалось как IV рентгенологическая стадия саркоидоза (рис. 3, 4, 5, 6).

В 135 случаях ТББ проводили после КТВР грудной клетки. При признаках поражения легочной паренхимы биоптат получали из областей максимальной концентрации мелкоузловых теней, узлов большого диаметра, участков «матового стекла» при отсутствии или минимальной выраженности в них симптомов легочного фиброза, к которым относили нарушения легочной архитектоники, кистозные изменения, грубые линейные затемнения, тракционные бронхоэктазы (рис. 7). 52 пациентам трансбронхиальную биопсию выполняли из средней доли после обычного рентгенологического исследования.

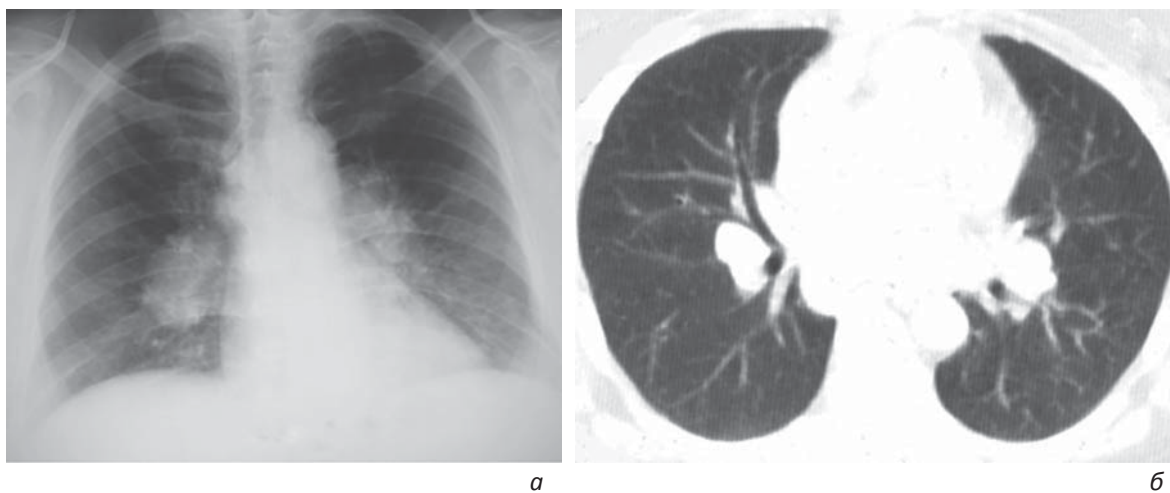


Рис. 3. Рентгенограмма (а) и КТ (б) внутригрудного саркоидоза I стадии

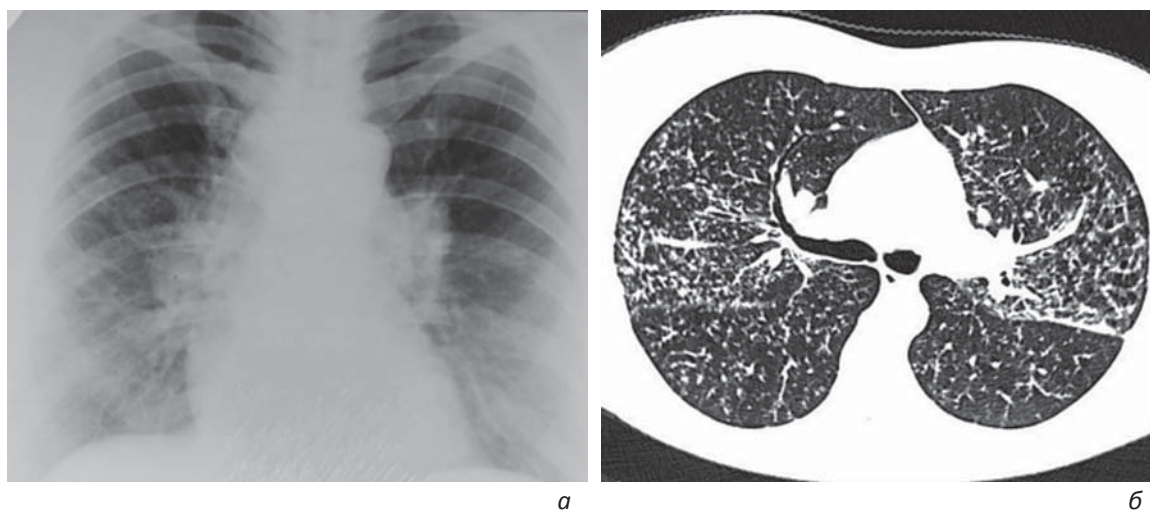


Рис. 4. Рентгенограмма (а) и КТ (б) больного с внутригрудным саркоидозом II стадии. Увеличение внутригрудных лимфоузлов и синдром «легочной диссеминации»

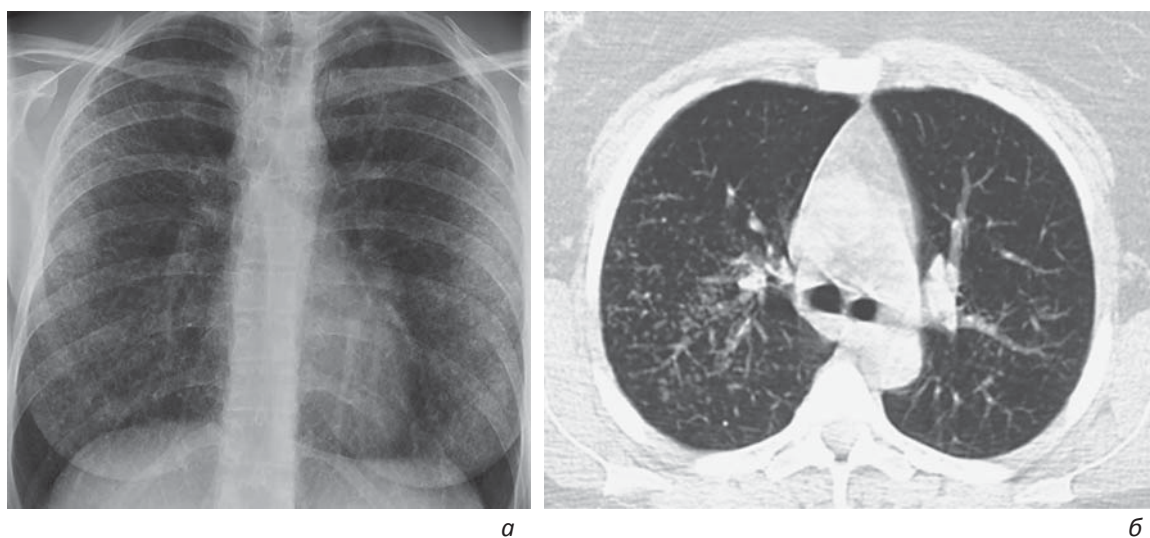


Рис. 5. Рентгенограмма (а) и КТ (б) больного с внутригрудным саркоидозом III стадии. Синдром «легочной диссеминации». Размеры внутригрудных лимфоузлов в норме

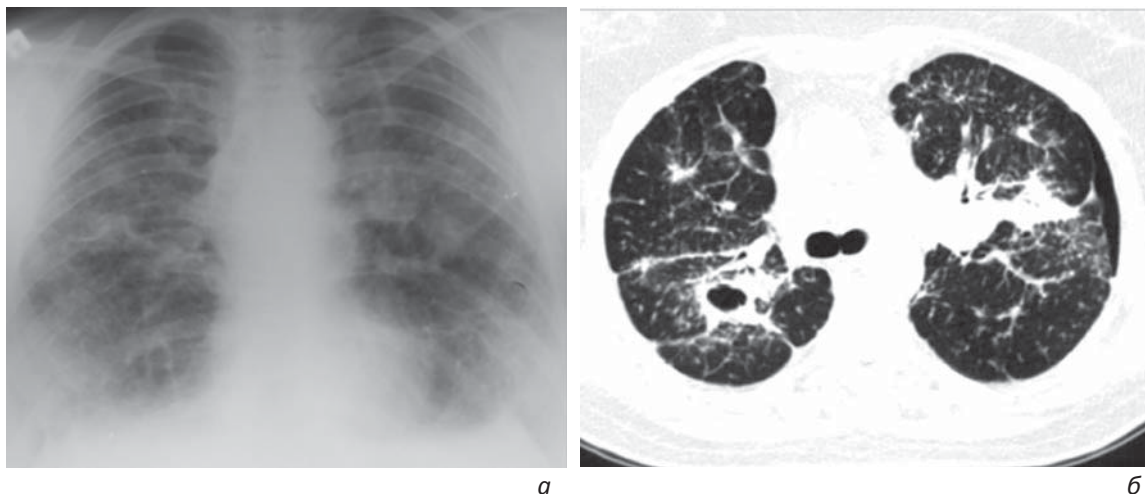


Рис. 6. Рентгенограмма (а) и КТ (б) больного с внутригрудным саркоидозом IV стадии. Картина легочного фиброза. Визуализируется полость в верхней доле правого легкого. Видны участки легочной консолидации, изменение легочной архитектоники

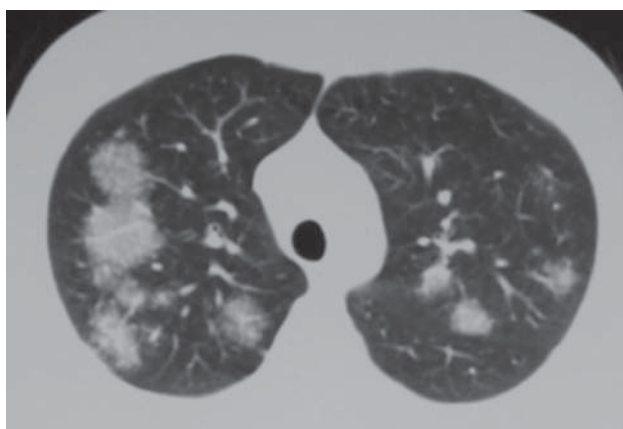


Рис. 7. КТ больного саркоидозом легких. Узлы большого диаметра в легочной паренхиме. Для биопсии был выбран задний сегмент верхней доли правого легкого

Использовалась общепринятая методика ТББ в сочетании с БАЛ. Применялись фиброскопы с диаметром биопсийного канала 6 мм. У каждого пациента брали от одного до шести биоптатов. Биопсийный материал в 69 случаях (35%) соответствовал морфологическим критериям саркоидоза (по крайней мере, одна эпителиоидно-клеточная гранулема с четкими границами без признаков некроза), а в 118 случаях (65%) биоптаты оказались неинформативными (рис. 8).

Хотя крайние значения информативности (при исследовании одного и шести биоптатов) не подлежат статистической обработке вследствие малого числа пациентов, тем не менее, очевидно, что увеличение количества биоптатов приводит к возрастанию информативности исследования.

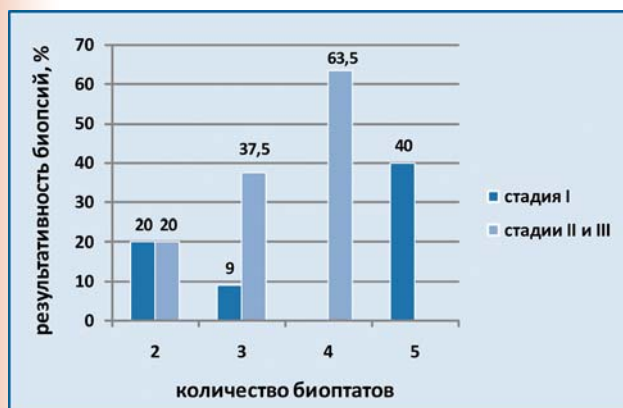
Далее было проанализировано, насколько данные КТ высокого разрешения (КТВР) могут повлиять на результативность ТББ при различных рентгенологи-



Рис. 8. Информативность ТББ при различном количестве биоптатов у больных саркоидозом легких и внутригрудных лимфоузлов

ческих стадиях саркоидоза. Результативность биопсии оценивалась при количестве наблюдений более 6 в группе (рис. 9).

Сравнение результативности ТББ, проводимой после рентгенографии грудной клетки и КТВР, показало, что выбор области легочной ткани для биопсии по данным КТВР не повышает вероятность положительного результата биопсии при I, II и III стадиях саркоидоза. У пациентов с внутригрудной лимфаденопатией при отсутствии признаков поражения легочного интерстиция на КТВР в биоптате легочной ткани были обнаружены саркоидные гранулемы. При этом с увеличением количества биоптатов результативность биопсии возрастала у пациентов всех трех групп. Данное обстоятельство свидетельствует об относительной чувствительности КТ в оценке изменений структуры легочной ткани, а во-вторых, позволяет обосновать необходимость исследования не менее 5 биоптатов у больных с I стадией саркоидоза.



а



б

Рис. 9. Результаты ТББ при саркоидозе после обычного рентгенологического исследования (а) и КТВР грудной клетки (б). Результативность исследования при малом (менее 6) количестве наблюдений не рассчитывалась

У больных с легочным фиброзом прицельная (после КТВР) биопсия позволяет получить более информативный материал: только в одном из семи случаев биопсия оказалась неинформативной, что могло быть следствием малого количества материала (три биоптата).

Учитывая общий низкий процент информативных биопсий (35%) за период 1998-2007 гг., мы проанализировали изменение результативности ТББ в МОНИКИ, оценив новые данные подобных исследований за период 2007-2009 гг. (33 пациента, страдающих внутригрудным саркоидозом I-III стадий). Существенный рост положительных результатов ТББ можно связать с приобретением опыта специалистами по эндоскопической диагностике (рис. 10). Тем не менее, согласно новым данным, уменьшение количества биоптатов до 3 неизменно снижает информативность биопсии и дискредитирует метод.

Среди 118 пациентов с отрицательным результатом ТББ у 30 больных дебют заболевания проявился типичным синдромом Лефгрена, который относят к патогномоничным признакам саркоидоза, не требующим обязательного проведения биопсии. У остальных 42 больных диагноз был поставлен на основании рентге-

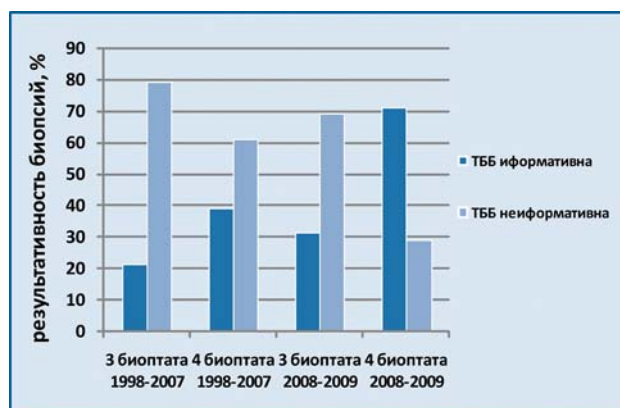


Рис. 10. Изменение результативности ТББ за период 1998-2009 гг.

нологических данных (двусторонняя прикорневая лимфаденопатия, увеличение парааортальных, паратрахеальных, бифуркационных лимфоузлов, мелкоочаговая «легочная диссеминация» с перилимфатическим распределением очагов) при отсутствии каких-либо жалоб и патологической физикальной симптоматики. У этих пациентов не было выявлено профессиональных вредностей, анамнеза опухолевого заболевания и признаков другой значимой патологии, изменений клинического анализа крови и функциональных параметров дыхания. Пациенты наблюдались амбулаторно в течение длительного времени (до 3 лет), что позволило утвердиться в доброкачественном течении выявленной патологии и косвенно подтвердило первоначальный диагноз.

Остальным 57 больным с целью морфологической верификации диагноза проводилась биопсия внутригрудного лимфоузла, легкого или плевры методами открытой биопсии либо ВАТС (рис. 11). Основанием для биопсии внутригрудного лимфоузла были признаки его увеличения на томограмме грудной клетки (длина короткой оси лимфоузла более 10 мм), а биопсия легкого и плевры выполнялась при наличии симптомов «легочной диссеминации», подтвержденной при КТВР.

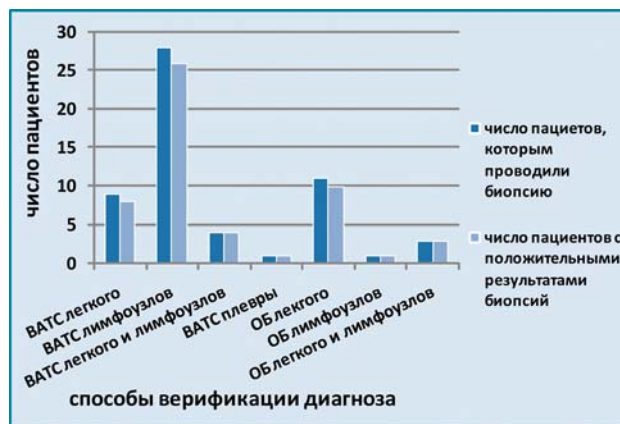


Рис. 11. Способ получения биопсийного материала у больных внутригрудным саркоидозом после неинформативной ТББ

Согласно приведенным данным, биопсия оказалась неинформативной в одном случае VATC биопсии легкого, в двух случаях VATC биопсии внутригрудного лимфоузла и в одном – при открытой биопсии легкого.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фиброскопическая трансбронхиальная биопсия широко используется с середины 70-х гг. прошлого века для морфологической диагностики диффузных заболеваний легких. При саркоидозе ее информативность оказывается наиболее высокой. Это объясняется малыми размерами эпителиоидноклеточных гранул, их локализацией в стенках дыхательных путей, по ходу бронхососудистых пучков, а также в междольковых и межалвеолярных перегородках, т.е. в тех структурах легочного интерстиция, которые захватываются при ТББ легкого [4, 6]. Информативность ТББ при саркоидозе колеблется в значительных пределах, составляя обычно 40-70% [3]. В исследованиях многих авторов показано, что с увеличением числа биоптатов вероятность морфологической верификации саркоидоза возрастает [4]. По сообщению R. Roetteetal (1980), при исследовании 10 биоптатов (по 5 из верхней и нижней долей легкого) положительный результат отмечался, в среднем, в 97% [3]. Хотя такое большое количество одномоментных биопсий и не приводило к осложнениям (ни одного пневмоторакса или значимого кровотечения не наблюдалось), тем не менее, для рутинной практики эти рекомендации оказываются несостоятельными в силу существенной разницы опыта таких вмешательств у врачей. Стремление уменьшить число биопсий без снижения надежности диагностики заставляет исследователей искать пути оптимизации метода. При наличии «легочной диссеминации» выбор области для биопсии может быть обоснован преимущественной локализацией очагов в определенной доле или даже сегменте легкого. В одном из исследований было показано, что уменьшение числа биоптатов с 10 до 5 существенно отражалось на результативности метода, однако если биопсию брали из максимально измененной (по данным КТВР) доли легкого, диагноз верифицировали почти у 90% пациентов, причем в каждом втором биоптате находили саркоидные гранулемы [2]. В нашей работе выбор области легкого для биопсии обосновывался наличием максимально выраженных признаков воспалительной легочной патологии и минимальных симптомов легочного фиброза на КТВР. В результате мы не получили свидетельств явного преимущества прицельной (после проведения КТВР) биопсии по сравнению с обычным способом ТББ из средней доли. По данным настоящего исследования, информативность ТББ существенно повышается при исследовании четырех и

более биоптатов. Однако в случае выраженных фиброзных изменений (IV рентгенологическая стадия саркоидоза) КТВР позволяла увеличить информативность ТББ, по-видимому, вследствие возможности избежать биопсии из зон легочного фиброза.

При отсутствии в биоптате эпителиоидно-клеточных гранул вопрос о диагностике может быть решен при помощи повторной биопсии, а при невозможности ее проведения диагноз устанавливается методом исключения схожих с саркоидозом по клинико-рентгенологической картине заболеваний, в первую очередь – туберкулеза, лимфом и пневмокониозов. Морфологическое сходство саркоидоза и бериллиоза при отсутствии анамнестических сведений о контактах с бериллием требует проведения теста пролиферации лимфоцитов с бериллием, но выполняется довольно редко [5]. Для исключения альтернативного саркоидозу диагноза мы считали достаточным в течение длительного времени проследивать катамнез заболевания у пациентов с типичными КТ-признаками внутригрудного саркоидоза (увеличением паратрахеальных лимфоузлов нижней группы справа, парааортальных, бифуркационных лимфоузлов и двусторонним увеличением трахеобронхиальных лимфоузлов, мелкоочаговой «легочной диссеминацией»), нормальными показателями общего клинического анализа крови, уровня альбумина, печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, С-реактивного белка, отсутствием субъективных симптомов болезни, профессионального анамнеза и данных, указывающих на другую патологию. У всех пациентов этой группы отсутствовали признаки прогрессирования рентгенологической симптоматики: самочувствие и лабораторные данные оставались нормальными.

Отрицательный результат ТББ и атипичная клинико-рентгенологическая симптоматика саркоидоза потребовали повторного диагностического исследования. Таким больным проводили VATC-биопсию или открытую биопсию внутригрудного лимфоузла и (или) легочной ткани. Из 57 пациентов в 4 наблюдениях биопсия оказалась неинформативной.

Несмотря на то, что информативность морфологического исследования увеличенного внутригрудного лимфоузла при саркоидозе считается очень высокой, в двух случаях мы не обнаружили эпителиоидно-клеточных гранул в препаратах, полученных при биопсии нижнего паратрахеального лимфоузла справа. В биоптатах была найдена жировая клетчатка средостения и небольшое количество интактной ткани лимфоузла с кальцинатом. У этих пациентов при КТВР, кроме признаков внутригрудной лимфаденопатии с частичным кальцинированием лимфоузлов, выявлялись изменения легочного интерстиция, свидетельствующие в пользу легочного фиброза (узелки различного размера, перибронховаскулярные утолщения, очаги

консолидации, грубые линейные затемнения). Еще у одного пациента с мелкоочаговой «легочной диссеминацией» лимфогенного типа в биоптате легкого, полученного при помощи VATC, выявлены утолщенные вследствие лимфоцитарной инфильтрации межалвеолярные перегородки без саркоидных гранул, но с единичными эпителиоидными клетками в них. Примерно через 4 месяца после неинформативной операционной биопсии этим пациентам была проведена повторная ТББ, которая позволила выявить в легочной ткани типичные саркоидные гранулемы. У четвертого пациента с немногочисленными мелкоочаговыми затемнениями в легочной паренхиме и с внутригрудной лимфаденопатией при КТВР в биоптате легкого (проводилась открытая биопсия) были обнаружены эпителиоидно-клеточные гранулемы, однако в некоторых из них выявлялись признаки некроза, которые не могли считаться типичными для саркоидоза. Учитывая отсутствие клинических проявлений болезни, лечение не назначалось, и пациент наблюдался амбулаторно. На контрольной КТВР, выполненной через 4 месяца, были обнаружены признаки полного регресса заболевания.

Полученные данные позволяют считать, что количество биоптатов при проведении ТББ у больных саркоидозом с поражением легких должно быть не менее 4, а при выявлении только внутригрудной лимфаденопатии – не менее 5. При рентгенологических признаках легочного фиброза использование КТВР для прицельной ТББ улучшает результативность метода.

При отрицательном результате морфологического исследования трансbronхиального биоптата легочной ткани, отсутствии типичных клинико-рентгенологических симптомов саркоидоза целесообразно проведение VATC с одновременной биопсией увеличенного внутригрудного лимфоузла и легочной ткани. Вопрос о целесообразности повторной ТББ в случае неинформативного первого исследования требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allen M., Champ De C., Jones D. et al. Video-Assisted Thoracic Surgical Procedures: the Mayo Experience // Mayo Clin. Proc. 1996. V.71. P.351-359.
2. Descombes E., Gardiol D., Leuenberger P.H. Transbronchial lung biopsy: an analysis of 530 cases with reference to the number of samples // Monaldi Arch. Chest Dis. 1997. V.52. P.324-329.
3. Judson M. The diagnosis of sarcoidosis // Clin. Chest. Med. 2008. V.29. P.415-427.
4. Koontz C.H., Joyner L.R., Nelson R.A. Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope in sarcoidosis // Ann. Intern. Med. 1976. V.85. P.64-66.
5. Newman L., Mroz M., Balkissoon R., Maier M. Berillium sensitization progresses to chronic beryllium disease // Resp. Crit. Care Med. 2005. V.171. P.54-60.
6. Roette R., Byrd B., Hafermann D. Transbronchoscopic lung biopsy in sarcoidosis. Optimal number and sites for diagnosis // Chest. 1980. V.77. P.400-402.