

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА “НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАМН УКРАЇНИ”
(НІФП НАМН)

УДК: 611.94:616.428–079.4

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ВНУТРІШНЬОГРУДНОЇ ЛІМФАДЕНОПАТІЇ
(методичний посібник для лікарів)

Київ – 2015

Заклад-розробник:

Державна установа “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України”

Укладачі:

Фещенко Юрій Іванович – директор Державної установи “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України”, академік НАМН України, д-р мед. наук, професор, (044) 275–04–02;

Опанасенко Микола Степанович – завідувач відділення торакальної хірургії та інвазивних методів діагностики НІФП НАМН, д-р мед. наук, (044) 275–57–00;

Клименко Валерій Іванович – завідувач відділення хірургічного лікування туберкульозу та НЗЛ ускладнених гнійно-септичними інфекціями НІФП НАМН, канд. мед. наук, (044) 275–57–00;

Терешкович Олександр Володимирович – старший науковий співробітник відділення торакальної хірургії та інвазивних методів діагностики НІФП НАМН, (044) 275–57–00;

Калениченко Максим Іванович – науковий співробітник відділення торакальної хірургії та інвазивних методів діагностики НІФП НАМН, канд. мед. наук, (044) 275–57–00;

Конік Богдан Миколайович – лікар-хірург відділення хірургічного лікування туберкульозу та НЗЛ ускладнених гнійно-септичними інфекціями НІФП НАМН, (044) 275–57–00;

Кшановський Олексій Едуардович – молодший науковий співробітник відділення торакальної хірургії та інвазивних методів діагностики НІФП НАМН, (044) 275–57–00;

Купчак Ірина Миронівна – молодший науковий співробітник відділення торакальної хірургії та інвазивних методів діагностики НІФП НАМН, (044) 275–57–00;

Бичковський Віктор Борисович – лікар-ендоскопіст відділення ендоскопії НІФП НАМН, (044) 275–57–00;

Демус Роман Степанович – лікар-ординатор відділення хірургічного лікування туберкульозу та НЗЛ ускладнених гнійно-септичними інфекціями НІФП НАМН, (044) 275–57–00;

Леванда Лариса Іванівна – лікар-анестезіолог операційного блоку НІФП НАМН, (044) 275–57–00.

Рецензенти:

Гаврисюк В. К. – завідувач клініко-функціонального відділення Державної установи “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України”, д-р мед. наук, професор;

Зайков С. В. – професор кафедри фтизіатрії та пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, д-р мед. наук, професор.

Голова профільної проблемної комісії МОЗ та НАМН України – академік НАМН України, д-р мед. наук, професор Ю. І. Фещенко

Голова експертної комісії – д-р мед. наук, професор В. М. Мельник

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АТ – артеріальний тиск,
В/в – внутрішньовенний,
ВАТС – відеоасистована торакоскопія,
ВГЛ – внутрішньогрудні лімфатичні вузли,
ВГЛАП – внутрішньогрудна лімфаденопатія,
ВТС – відеоторакоскопія,
ЕКГ – електрокардіографія,
ім. – імені,
ІХС – ішемічна хвороба серця,
мл – мілілітрів,
ЛВ – лімфатичний вузол,
МБТ – мікобактерії туберкульозу,
МОЗ – міністерство охорони здоров'я,
НІФП НАМН – Державна установа “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України”,
г/л – грам на літр,
ОГП – органи грудної порожнини,
р. – рік,
рр. – роки,
рис. – рисунок,
СВГЛ – синдром внутрішньогрудної лімфаденопатії,
СКТ – спіральна комп'ютерна томографія,
табл. – таблиця,
ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії,
УЗД – ультразвукове дослідження,
ФБС – фібробронхоскопія,
хв. – хвилини,
ХСН – хронічна серцева недостатність,
ЧСС – частота серцевих скорочень,
ШВЛ – штучна вентиляція легень,
EBUS TBNA – ендобронхіальна ультразвукова трансbronхіальна голкова біопсія,
EUS FNA – ендосонографічна ультразвукова тонкоголкова біопсія.

ЗМІСТ

	С.
ВСТУП.....	6
1 Етіологічна структура синдрому внутрішньогрудної лімфаденопатії та інформативність клініко-рентгенологічного методу діагностики етіології внутрішньогрудної лімфаденопатії.....	7
1.1 Матеріали.....	7
1.2 Етіологічна структура синдрому внутрішньогрудної лімфаденопатії серед хворих фізико-пульмонологічного профілю, що перебували на обстеженні і лікуванні в НІФП НАМН	8
1.3 Інформативність клініко-рентгенологічного методу діагностики синдрому внутрішньогрудної лімфаденопатії.....	10
1.4 Визначення відсотку помилкових діагнозів при застосуванні консервативної терапії без гістологічної верифікації діагнозу.....	15
1.5 Обговорення.....	16
2 Інформативність різних видів забору біопсійного матеріалу для гістологічного дослідження при внутрішньогрудній лімфаденопатії.....	17
2.1 Матеріали і методи.....	17
2.2 Інформативність відеоторакоскопічної і відеоасистованої біопсії внутрішньогрудних лімфовузлів.....	18
2.3 Інформативність біопсії внутрішньогрудних лімфовузлів при медіастіноскопії.....	19
2.4 Інформативність трансbronхіальної біопсії внутрішньогрудних лімфовузлів під ультразвуковим контролем (EBUS TBNA).....	21
2.5 Інформативність відкритої біопсії внутрішньогрудних лімфовузлів з використанням торакотомії.....	22
2.6 Обговорення.....	22
3 Алгоритм диференційної діагностики синдрому внутрішньогрудної лімфаденопатії.....	23
РЕЗЮМЕ.....	32
РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА.....	33

ВСТУП

Останніми роками зростає кількість пацієнтів на вперше виявлену ВГЛАП неясного генезу, що обумовлено більшою поширеністю, доступністю та інформативністю нових рентгенологічних методів візуалізації. Однак жодна сучасна рентгенологічна методика не дозволяє точно встановити етіологію СВГЛ. Найбільш ефективним елементом діагностики захворювання, яке призвело до внутрішньогрудної лімфаденопатії, є проведення біопсії ураженого лімфовузла. Це дає змогу безпосередньо візуалізувати патологічний процес, а при онкологічних захворюваннях встановити гістологічний тип пухлини, ступінь диференціювання клітин, провести студіювання процесу. На сьогоднішній день біопсія ВГЛ з гістологічним дослідженням є «золотим стандартом» у діагностиці даної патології.

Але, незважаючи на значну кількість існуючих діагностичних методик, проблема далека від остаточного вирішення. Відсутній чіткий алгоритм діагностичних дій при виявленні внутрішньогрудної лімфаденопатії. Немає єдиної думки щодо послідовності застосування інвазивних методик, не проведена порівняльна оцінка інформативності різних способів забору біопсійного матеріалу.

Посібник базується на результатах аналізу етіологічної структури та тенденції динаміки, удосконаленні диференційної діагностики ВГЛАП та створенні алгоритму диференційної діагностики внутрішньогрудної лімфаденопатії на базі відділення торакальної хірургії і інвазивних методів діагностики НІФП НАМН. У посібнику вперше представлено сучасний алгоритм послідовності застосування клініко-рентгенологічних та інвазивних методів діагностики при СВГЛ, що дозволяє встановити остаточний діагноз і призначити адекватне лікування в найкоротший термін у більшості пацієнтів. Пропонується використовувати терапевтам, пульмонологам, онкологам, фтизіатрам, торакальним хірургам та організаторам охорони здоров'я.

1 Етіологічна структура синдрому внутрішньогрудної лімфаденопатії та інформативність клініко-рентгенологічного методу діагностики етіології внутрішньогрудної лімфаденопатії

1.1 Матеріали

Було проаналізовано статистичні талони (форма № 066/о) всіх пацієнтів, що перебували на обстеженні і лікуванні в Державній установі “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України” у період з 01.01.2003 по 31.12.2012 рр. та відібрано 665 статистичних талонів хворих із СВГЛ.

З 665 відібраних випадків проаналізовано 603 архівні історії хвороби (форма № 003/0 затверджена наказом МОЗ України № 184 від 26.07.2009 р.). 63 історії хвороби не отримані з архіву з технічних причин. В цих випадках аналіз проводився на основі даних, що містилися в статистичних талонах.

Для аналізу етіологічної структури СВГЛ серед хворих фтизіопульмонологічного профілю нам була потрібна інформація щодо загальної кількості пролікованих хворих в НІФП НАМН за останні 10 років. Дану інформацію по рокам ми отримали, використавши річні звіти НІФП НАМН за розділом «клініка».

Хворі з наявністю ВГЛ були розділені на групи, залежно від етіологічного чинника, що призвів до розвитку СВГЛ. I група – 45 (42,9 ± 4,8) % пацієнтів у який етіологічним фактором СВГЛ був саркоїдоз; II група – туберкульоз ВГЛ 16 (15,2 ± 3,5) % осіб; III група – злоякісне враження ВГЛ – 17 (16,2 ± 3,6) % хворих; IV група – 19 (18,1 ± 3,8) % осіб – метастатичне враження ВГЛ. Хворі з іншою патологією, яка не увійшла до перших чотирьох груп, включені до V групи – 8 осіб (7,6 ± 2,6) %. До цієї групи ми включали хворих з патологією ВГЛ, спричиненою різними інфекційними і неінфекційними чинниками. Також до цієї групи нами були включені пацієнти, яким в результаті обстеження в НІФП НАМН достовірно не вдалося встановити етіологію СВГЛ.

1.2 Етіологічна структура синдрому внутрішньогрудної лімфаденопатії серед хворих фтизю-пульмонологічного профілю, що перебували на обстеженні і лікуванні в НІФП НАМН.

За останні 10 років в інституті було проліковано всього 43257 пацієнтів. З них у 665 хворих при госпіталізації було встановлено діагноз «синдром внутрішньогрудної лімфаденопатії неясного генезу», що склало 1,5 % від загальної кількості.

Всі хворі з синдромом внутрішньогрудної лімфаденопатії були розділені на 5 груп залежно від етіологічного чинника, що призвів до появи гіперплазії ВГЛ.

I група – хворі з саркоїдозом внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. Слід нагадати, що саркоїдоз – системний, відносно доброякісний гранулематоз невідомої етіології, що характеризується скупченням активованих Т-лімфоцитів (CD4+) і мононуклеарних фагоцитів, появою несекретуючих епітеліоїдно-клітинних неспецифічних гранульом. Переважають внутрішньогрудні прояви цього захворювання, проте описані ураження всіх органів і систем, крім наднирників.

II група – хворі з ізольованим туберкульозом ВГЛ. Туберкульоз ВГЛ або туберкульозний бронхоаденіт – специфічне ураження лімфовузлів кореня легень і середостіння. Це найбільш розповсюджена форма туберкульозу у дітей і підлітків (50–80 % у структурі усіх форм). За В. А. Сукенніковим, розрізняють: праві та ліві паратрахеальні лімфовузли; праві, ліві та нижні трахеобронхіальні (остання група називається біфуркаційними); праві та ліві бронхопульмональні. На підставі рентгенологічної і патологоанатомічної картини звичайно виділяють інфільтративну, пухлиноподібну (туморозну) і «малу» форми бронхоаденіту. Інфільтративний бронхоаденіт характеризується невеликим збільшенням ВГЛ і вираженим перифокальним запаленням навколо уражених лімфовузлів. Перифокальне запалення рідко виходить за межі прикореневої зони. У клінічній картині захворювання переважають симптоми інтоксикації. Туморозний бронхоаденіт – більш тяжка форма туберкульозу, як у морфологічному, так і в клінічному розумінні. Величина уражених ВГЛ варіює від розмірів вишні до голубиноного яйця і навіть більше. Переважає казеозне ураження ВГЛ. Ця форма характеризується вираженою клінічною симптоматикою і схильністю до ускладненого перебігу. Контури ВГЛ на рентгенограмі і томограмах чіткі. При «малій» формі нерідко має місце гіперплазія 1–2 груп лімфовузлів, розміром 0,5–1,5 см, процес реєструється переважно за непрямими ознаками або ретроспективно. Рентгенодіагностика «малих» варіантів туберкульозу ВГЛ у фазі інфільтрації можлива тільки за непрямими ознаками (зниження структури тіні кореня, подвійний контур серединної тіні і збагачення легеневого малюнка в прикореневій зоні на

обмеженій ділянці).

III група – хворі з онкогематологічним ураженням ВГЛ. До числа онкогематологічних захворювань, що найчастіше викликають гіперплазію ВГЛ, входять гострі і хронічні лейкози, лімфома Ходжкіна та неходжкінські лімфоми, а також мієлодисплазії (аномалії розвитку кісткового мозку). Ураження ВГЛ є, найчастіше, проявом лімфоми Ходжкіна та неходжкінських лімфом. Лімфома Ходжкіна (лімфогранулематоз) є злоякісним захворюванням, що походить з лімфоїдної тканини, характерною ознакою якого вважається виявлення гігантських клітин Рід-Березовського-Штернберга. Неходжкінські лімфоми - це ціла група захворювань з первинним локальним, як правило, позакістковомозковим ростом пухлини з лімфатичної тканини, що мають різну ступінь злоякісності.

IV група – хворі з метастатичним ураженням ВГЛ (метастази епітеліальних пухлин легень (дрібноклітинний рак та недрібноклітинний рак легень (крупноклітинний, плоскоклітинний, аденокарцинома та інші), злоякісні пухлини інших органів,) та мезенхімальних пухлин (окрім кровотворного зародку).

V група – хворі з іншою патологією ВГЛ, яка не увійшла до перших чотирьох груп. До цієї групи ми включали хворих з патологією внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, спричиненою різними інфекційними і неінфекційними чинниками. Так, описане збільшення ВГЛ при бактеріальних інфекціях (всі піогенні бактерії, хвороба котячих подряпин, сифіліс, туляремія), мікобактеріальних інфекціях (лепра), грибкових інфекціях (гістоплазмоз, кокцидіомікоз), враженні хламідіями (венерична лімфогранульоза), паразитами (токсоплазмоз, трипаносомоз, філяріоз), вірусами (вірус Епштейна-Барр, цитомегаловірус, кір, гепатит, ВІЛ - інфекція) тощо. Також до цієї групи нами були включені пацієнти, яким в результаті обстеження в НІФП НАМН не вдалось встановити етіологію СВГЛ.

В структурі СВГЛ найчастіше зустрічався саркоїдоз – 313 (47,1 %) випадків. Діагноз «туберкульоз внутрішньогрудних лімфовузлів» було встановлено у 119 (17,9 %) хворих. Метастази злоякісної пухлини (крім пухлин лімфатичної системи і гемобластозів) було діагностовано у 102 (15,3 %) пацієнтів. Ураження ВГЛ внаслідок онкогематологічної патології спостерігалось у 66 (9,9 %) хворих. Інша патологія внутрішньогрудних лімфовузлів (включаючи недіагностовану етіологію СВГЛ) була зареєстрована у 65 (9,8 %) випадках.

Частіше за все СВГЛ був діагностований у чоловіків – 404 (60,8 %) випадки, у жінок – 261 (39,2 %) випадків. Така ж закономірність спостерігалась по більшості нозологічних форм.

1.3 Інформативність клініко-рентгенологічного методу діагностики синдрому внутрішньогрудної лімфаденопатії.

Оцінена діагностична цінність трьох рентгенологічних методик – оглядової рентгенографії, спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) без внутрішньовенного контрастування і спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) з внутрішньовеним контрастуванням. Діагностична цінність кожного з рентгенологічних методів оцінювалась за трьома критеріями: чутливість (інформативність), специфічність і точність.

Узагальнені дані спостереження 105 пацієнтів із СВГЛ різної етіології, у яких остаточний діагноз підтверджений морфологічно, бактеріологічно та гістологічно шляхом обстеження видозмінених ВГЛ. Був проведений ретроспективний аналіз традиційних клініко-рентгенологічних методів діагностики при захворюваннях з СВГЛ, що найбільш часто зустрічаються (туберкульоз, неспецифічні лімфаденопатії, саркоїдоз, лімфогранулематоз, неходжкінські лімфоми, метастази тощо).

В результаті обстеження 105 хворих встановлена наступна етіологія СВГЛ: саркоїдоз ВГЛ – у 45 (42,9 %) хворих (I група); туберкульоз ВГЛ – у 16 (15,2 %) пацієнтів (II група); онкогематологічне ураження ВГЛ – у 17 (16,2 %) (III група); у 19 (18,1 %) – метастатичне ураження ВГЛ (IV група). Хворі з іншою патологією увійшли до V групи – 8 осіб (7,6 %) (вторинне інфекційне ураження ВГЛ – 1 (1,0 %), агресивний фіброматоз – 1 (1,0 %), вторинне ураження ВГЛ при системній патології сполучної тканини – 3 (2,9 %), вторинне ураження ВГЛ при СНІД – 3 (2,9 %)).

В усіх групах хворих переважало двобічне ураження ВГЛ. При саркоїдозі спостерігалось двобічне симетричне ураження внутрігрудних лімфовузлів у 44 (41,9 %) хворих. У хворих II групи двобічне симетричне ураження ВГЛ спостерігалось у 14 (13,3 %) пацієнтів; у хворих III групи – у 15 осіб (14,3 %) і у хворих IV групи – у 17 (16,2 %) осіб. Лише серед пацієнтів V групи перевага двобічного ураження ВГЛ була незначною: двобічне ураження ВГЛ було виявлено у 5 (14,8 %) хворих, однобічне дещо менше, у 3 хворих (11,9 %).

Легеневі лімфовузли: субсегментарні, сегментарні, інтерлобарні, дольові та кореневі переважно були уражені при саркоїдозі та туберкульозі. Ураження кореневих лімфовузлів також спостерігалось у пацієнтів з онкопатологією, що супроводжувалось паралельним ураженням лімфовузлів середостіння, переважно верхніх та нижніх трахеобронхіальних. Ізольоване ураження лімфовузлів середостіння мало місце у більшості пацієнтів з онкогематологічною патологією. При цьому в першу чергу уражені були нижні трахеобронхіальні та парааортальні лімфовузли; бронхопульмональні лімфовузли частіше

залишалися інтактними, або були втягнуті в процес вторинно.

Таким чином при аналізі топографії уражених груп ВГЛ було виявлено, що онкогематологічна патологія супроводжується збільшенням ВГЛ переднього середостіння в переважній більшості випадків, тоді як онкопатоогія супроводжується ураженням ВЛВ центрального середостіння, переважне збільшення ВЛВ заднього середостіння не було виявлено в жодному випадку.

На оглядових рентгенограмах ОГК, таким чином, це проявлялось наступними ознаками при саркоїдозі та туберкульозі: двобічне, симетричне чи асиметричне розширення коренів, та в деяких випадках розширення тіні середостіння; при онко- та онкогематологічних патологіях – двобічне симетричне чи асиметричне розширення тіні середостіння та затемнення центрального середостіння. При неспецифічних запальних процесах уражені з однаковою частотою як бронхопульмональні, так і середостінні лімфовузли.

Додаткові ознаки, що виявлені на оглядових рентгенограмах хворих: наявність кальцинатів у ВГЛ, наявність перифокальної інфільтрації, що викликала нечіткість тіні коренів, наявність змін в легенях та наявність випоту в плевральній порожнині. Окрім збільшення ВГЛ рентгенологічні зміни в легенях виявлені у 70 (66,7 ± 4,6) % хворих з СВЛП.

Найменше змін у легенях мали хворі при онкогематологічній патології – у 11,6 % пацієнтів, визначалися зміни у видимих відділах легень; 88,4 % пацієнтів III групи патологічних змін легеневої паренхіми не мали. Серед хворих III і IV групи при здавленні збільшеними ВГЛ дольових і/або сегментарних бронхів відмічалось зниження щільності легеневої паренхіми при гіповентиляції до – 560 Н – 600 Н, при ателектазі до – 25 Н – +10 Н. Серед хворих всіх груп у 35 (33,3 %) випадках ніяких додаткових рентгенологічних ознак патології дихальної системи, окрім внутрігрудної лімфаденопатії виявлено не було.

Додаткові критерії диференційної діагностики СВГЛ були виділені завдяки використанню СКТ з внутрішньовеним контрастуванням, яка дозволила більш детально оцінити зміни в легенях, виявити незначно збільшені ВГЛВ, виявити невеликих розмірів дисемінацію в легенях, нерівномірність структури ВГЛ.

На основі проведеного аналізу клініко-рентгенологічних критеріїв диференційної діагностики етіології СВГЛ можна зробити наступні висновки:

Для СВГЛ при саркоїдозі найбільш характерно:

- двобічність та симетричність ураження;
- переважне ураження бронхопульмональних лімфовузлів;
- часте поєднання з ураженням паратрахеальних, трахеобронхіальних лімфовузлів;
- зміни на рентгенограмі: значне збільшення та подовження тіні кореня з бугристими

та поліциклічними контурами, розширення тіні середостіння;

- зміни в легенях: дрібно-та середньовузликів дисемінація з переважною локалізацією в верхньо-середніх відділах, двобічна симетрична інфільтрація з переважною локалізацією в верхніх долях, дрібно-сітчаста деформація легеневого малюнку з потовщенням міждолькового інтерстицію, ділянки "матового скла" та фіброзні зміни;

- зміни на СКТ: переважно гомогенна структура збільшених ЛВ;

- після контрастування: незначне рівномірне підсилення вузла.

Для СВГЛ туберкульозної етіології найбільш властива наступна рентгенологічна картина:

- двобічне, симетричне або асиметричне ураження;

- переважне ураження бронхопульмональних та трахеобронхіальних лімфовузлів;

- зміни на рентгенограмі: розширення та зниження структури тіні кореня, подвоєний контур серединної тіні, підсилення легеневого малюнку в прикореневій області;

- зміни в легенях, переважно у вигляді вогнищ та дисемінації, з переважною локалізацією у верхніх частках;

- наявність кальцинатів у легенях;

- зміни на СКТ: нерівномірна структура збільшених ВГЛ з ділянками казеозного некрозу або звапнень;

- при виконанні СКТ з внутрішньовеним контрастуванням відмічається підсилення капсули лімфовузлів.

Для СВГЛ при онкогематологічній патології найбільш характерні наступні рентгенологічні ознаки:

- двобічність, асиметричність ураження;

- ураження лімфовузлів переднього та центрального середостіння (преваскулярні та праві паратрахеальні, біфуркаційні);

- іноді, поєднання з ураженням бронхопульмональних лімфовузлів;

- часте злиття збільшених лімфовузлів в конгломерати;

- зміни на рентгенограмі: значне двобічне розширення тіні середостіння з чіткими, бугристими контурами; на бічній рентгенограмі-затемнення ретростерального простору;

- іноді, зміни в легенях: двосторонні інфільтрати, деформація легеневого малюнку за рахунок лімфостазу;

- збільшення лімфовузлів черевної порожнини та заочеревинного простору;

- зміни на СКТ: однорідність структури збільшених лімфовузлів, щільність від +30 до +50 HU, іноді неоднорідність структури з ділянками зниженої щільності за рахунок некрозу;

- при виконанні СКТ з внутрішньовеним контрастуванням відмічається неоднорідне

підсилення уражених лімфовузлів.

Для СВГЛ при онкологічній патології найбільш характерні наступні рентгенологічні ознаки:

- двобічність, рідше – однобічність, асиметричність ураження;
- переважне ураження лімфовузлів переднього та середнього середостіння: паратрахеальні, трахеобронхіальні, біфуркаційні, преваскулярні, лімфовузли аортопульмонального вікна;
- часте поєднання з ураженням бронхопульмональних лімфовузлів;
- зміни на рентгенограмі: двобічне розширення тіні середостіння по типу "фабричної труби" з чіткими, хвилястими контурами, згладження дуг серцево-судинної тіні, судинний пучок розширяється з поліциклічним контуром ("симптом куліс");
- іноді, незначний однобічний плевральний випіт;
- зміни в легенях: переважно двосторонні поліморфні вузли, інфільтрати, деформація легеневого малюнку за рахунок лімфостазу;
- ураження печінки, селезінки, вилочкової залози;
- збільшення лімфовузлів черевної порожнини та заочеревинного простору;
- зміни на СКТ: однорідність структури збільшених лімфовузлів, щільність від +30 до +50 HU, іноді неоднорідність структури з ділянками зниженої щільності за рахунок некрозу;
- при виконанні СКТ з внутрішньовеним контрастуванням відмічається неоднорідне підсилення уражених лімфовузлів за рахунок ділянок некрозу.

Для СВГЛ при неспецифічному запальному процесі характерно:

- переважно двобічне ураження, симетричне або асиметричне;
- переважне ураження бронхопульмональних лімфовузлів;
- зміни на рентгенограмі: помірне двобічне розширення коренів з наявністю чітких, випуклих контурів;
- зміни в легенях: дифузне підсилення легеневого малюнку, переважно в нижніх відділах легень, рідше - пневмонічна інфільтрація;
- зміни на МСКТ: гомогенна структура збільшених лімфовузлів;
- при виконанні СКТ з внутрішньовеним контрастуванням відмічається помірне рівномірне підвищення щільності ЛВ.

З метою визначення діагностичної цінності клініко-рентгенологічних методів діагностики етіології СВГЛ нами був проведений ретроспективний аналіз застосування різних рентгенологічних методів діагностики в групах обстежених хворих. Нами була оцінена діагностична цінність трьох рентгенологічних методик – оглядової рентгенографії, спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) без внутрішньовенного контрастування і

спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) з внутрішньовеним контрастуванням. Діагностична цінність кожного з рентгенологічних методів оцінювалась за трьома критеріями: чутливість (інформативність), специфічність і точність.

Для розрахунку цих показників при кожній рентгенологічній методиці проводилось порівняння попереднього рентгенологічного діагнозу, щодо етіології СВГЛ, сформульованого лікарем-рентгенологом за результатами рентгенологічного обстеження пацієнта, з морфологічним діагнозом щодо етіології СВГЛ, встановленим за результатами дослідження біоптатів ВГЛ, отриманих під час біопсії.

Результати аналізу діагностичної цінності кожного з рентгенологічних методів за критеріями чутливості (інформативності), специфічності і точності представлені в таблиці.

Таблиця – Аналіз чутливості, специфічності і точності рентгенологічних досліджень в порівнянні із заключним клінічним діагнозом

Показники	Оглядова рентгенографія (n=99)	СКТ (n=105)	СКТ з в/в контрастуванням (n=44)	Середьозважене значення показника
Чутливість (%)	44,6	68,2**	74,1**	59,8
Специфічність (%)	52,1	82,6**	91,2**	72,0
Точність (%)	59,8	74,9*	78,4*	69,5

Примітки:

1. * – різниця порівняно з методом «Оглядова рентгенографія» статистично значима ($p < 0,05$)
2. ** – різниця порівняно з методом «Оглядова рентгенографія» статистично значима ($p < 0,01$)

Таким чином, діагностична цінність клініко-рентгенологічного методу діагностики етіології СВГЛ за критерієм чутливість (інформативність) складає 59,8 %: оглядова рентгенографія – 44,6 %; СКТ – 68,2 % та СКТ з в/в контрастуванням – 74,1 %. Діагностична цінність клініко-рентгенологічного методу діагностики етіології СВГЛ за критерієм специфічність складає 72,0 %: оглядова рентгенографія – 52,1 %; СКТ – 82,6 % та СКТ з в/в контрастуванням – 91,2 %. Діагностична цінність клініко-рентгенологічного методу діагностики етіології СВГЛ за критерієм точність складає 69,5 %: оглядова рентгенографія – 59,8 %; СКТ – 74,9 % та СКТ з в/в контрастуванням – 78,4 %.

Рентгенологічне обстеження в діагностиці захворювань, що проявляються ВГЛАП

дозволяє встановити діагноз у 59,8 % випадків; в більшості ж випадків діагноз не є остаточним, але дозволяє вибудувати диференційно-діагностичний ряд для подальшого пошуку за допомогою інших методик обстеження.

1.4 Визначення відсотку помилкових діагнозів при застосуванні консервативної терапії без гістологічної верифікації діагнозу

Зі 105 хворих, яким була виконана біопсія ВГЛ, відібрано 98 (93,3 %) випадків для подальшого аналізу. Критерієм включення пацієнтів у дослідження було виконання їм патогістологічного дослідження біоптатів ВГЛ з метою верифікації етіології СВГЛ. Інші 7 пацієнтів (6,7 %) були виключені з дослідження у зв'язку з тим, що їм виконувалось лише цитологічне дослідження біоптатів ВГЛ.

"Стандартом" отримання матеріалу для гістологічного дослідження при діагностиці етіології СВГЛ є трансбронхіальна біопсія лімфатичного вузла. Остання в I-й і II-й клінічних групах дослідження була проведена в 18 (51,4 %) і 25 (39,7 %) випадках відповідно. Значне місце в діагностиці етіології СВГЛ посідає відеоторакоскопія – як "чиста", так і відеоасистована. В першому випадку мова йде про виконання біопсії ВГЛ через декілька торакопортів; серед досліджуваних пацієнтів забір біопсійного матеріалу таким способом був виконаний у 5 (14,3 %) пацієнтів I-ї групи і в 17 (27,0 %) II-ї клінічної групи дослідження. Відеоасистована біопсія ВГЛ проводилась через мініторакотомний доступ (довжина розрізу 5 – 7 см.) з відеопідтримкою; в I-й і II-й клінічних групах дослідження вона проводилась нечасто – 3 (8,6 %) і 7 (11,1 %) спостережень відповідно. Відеоасистовану біопсію використовували, як правило, у пацієнтів з ожирінням або у випадку помірного злукового процесу в плевральній порожнині. Відкрита біопсія ВГЛ виконувалась лише при значному або тотальному злуковому процесі в плевральній порожнині. В дослідженні під "іншими видами біопсії" мова йде про біопсію периферичного лімфатичного вузла, коли у невеликої кількості пацієнтів (6 (17,1 %) і 11 (17,5 %) випадків в I-й і II-й групах відповідно) спостерігалась периферична лімфаденопатія, етіопатогенетично пов'язана з основним захворюванням. Всім пацієнтам біопсія периферичних лімфатичних вузлів здійснювалась шляхом лімфонодулектомії.

Пацієнти, включені у дослідження, були розділені на 2 клінічні групи в залежності того, чи співпадав діагноз при поступленні з остаточним діагнозом, встановленим після морфологічного дослідження біоптатів ВГЛ чи ні.

I група – 35 (35,7 %) хворих із синдромом внутрішньогрудної лімфаденопатії, у яких діагноз при поступленні (встановлений на основі даних лабораторних і клініко-

рентгенологічних методів обстеження) співпадав із заключним клінічним діагнозом (встановленим на основі даних морфологічного дослідження).

II група – 63 (64,3 %) хворих із синдромом внутрішньогрудної лімфаденопатії, у яких діагноз при поступленні не співпадав із заключним клінічним діагнозом.

Найчастіше розходження в доопераційному і післяопераційному діагнозах зустрічалися при саркоїдозі (зменшення частоти даного діагнозу після гістологічного дослідження біоптатів лімфатичних вузлів серед пацієнтів II-ї клінічної групи дослідження з 41 (65,1 %) до 21 (33,3 %) випадків і лімфопроліферативних захворюваннях (збільшення частоти даного діагнозу після гістологічного дослідження біоптатів лімфатичних вузлів серед пацієнтів II-ї клінічної групи дослідження з 5 (7,9 %) до 19 (30,2 %) випадків). Дані показники свідчать про малу обізнаність лікарів загальнолікарняної мережі з етіологією СВГЛ та тривалий безсимптомний перебіг такого захворювання, як саркоїдоз. Високий рівень встановлення діагнозу «саркоїдоз» є ознакою випадковості діагностики етіології синдрому внутрішньогрудної лімфаденопатії.

Лише у 25,5 % випадків була призначена адекватна терапія тільки на основі клінічного діагнозу без гістологічної його верифікації, тоді як 75,5 % хворих тривалий час отримували невідповідне їхньому діагнозу лікування

1.5 Обговорення

В структурі етіологічних чинників, що викликали синдром внутрішньогрудної лімфаденопатії, найчастіше зустрічається саркоїдоз – 313 (47,1 %) випадків та туберкульоз внутрішньогрудних лімфовузлів – 119 (17,9 %). Найчастіше «синдром внутрішньогрудної лімфаденопатії» спостерігається серед чоловіків – 404 випадки (60,8 %).

Найвища діагностична цінність за критеріями чутливість (інформативність), специфічність і точність спостерігається при виконанні СКТ із в\в контрастуванням, найнижча – при виконанні оглядової рентгенографії. В порівнянні з СКТ без в\в контрастування, при виконанні СКТ з в\в контрастуванням спостерігається збільшення показника специфічності методу (з 82,6 % до 91,2 %), в той час, як показники чутливості і точності мають менший приріст (чутливість – з 68,2 % до 74,1 %; точність – з 74,9 % до 78,4 %).

Рівень неспівпадіння клінічного і патогістологічного діагнозів при синдромі внутрішньогрудної лімфаденопатії складає (64,3 %).

При встановленні діагнозу на основі лабораторних і клініко-рентгенологічних даних без патогістологічної верифікації етіології патологічного процесу адекватну терапію отримували лише (25,0 %) хворих, тоді як у (75,0 %) випадків таке лікування було

невідповідним основному діагнозу. Рентгенологічне обстеження в діагностиці захворювань, що проявляються СВГЛ, дозволяє встановити діагноз у 59,8 % пацієнтів; в більшості ж випадків діагноз не є остаточним, але дозволяє вибудувати диференційно-діагностичний ряд для подальшого пошуку за допомогою інших методів обстеження.

2 ІНФОРМАТИВНІСТЬ РІЗНИХ ВИДІВ ЗАБОРУ БІОПСІЙНОГО МАТЕРІАЛУ ДЛЯ ГІСТОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ ВНУТРІШНЬОГРУДНІЙ ЛІМФАДЕНОПАТІЇ

2.1 Матеріали і методи

Нами було відідрано 164 випадки проведення біопсії внутрішньогрудних лімфовузлів із застосуванням різних способів забору біопсійного матеріалу. 132 обстежуваних пацієнти знаходились на лікуванні в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» за період 2008–2014 роки. 32 пацієнти, яким виконувалась біопсія ВГЛ із застосуванням медіастіноскопії, перебували на лікуванні в Комунальному закладі «Обласний протитуберкульозний диспансер» Херсонської обласної ради (м. Херсон).

За методом отримання біопсійного матеріалу хворі були розподілені на 5 груп: 74 пацієнти (45,1 %), у яких біологічний матеріал отриманий при проведенні ВТС; 17 пацієнтів (10,4 %), у яких біологічний матеріал отриманий при проведенні ВАТС; 32 пацієнти (19,5 %), у яких біологічний матеріал отриманий при проведенні МС; 35 пацієнтів (21,3 %), у яких біологічний матеріал отриманий за допомогою ендоскопічної трансbronхіальної біопсії ВГЛ під ультразвуковим контролем (EBUS TBNA); 6 пацієнтів (3,7 %), у яких біологічний матеріал отриманий при проведенні відкритої біопсії легень та ВГЛ. Також пацієнти, включені у дослідження, розподілились на 5 клінічних груп в залежності від етіології СВГЛ, яка була встановлена шляхом морфологічного дослідження біоптатів ВГЛ.

Діагностична цінність кожного з методів забору біопсійного матеріалу оцінювалася за трьома критеріями: чутливість (інформативність), специфічність і точність.

Чутливість відображає здатність певного методу виявляти захворювання і розраховується як співвідношення правильних діагнозів (достовірно позитивних – ДП) до загальної кількості діагнозів у досліджуваній групі (ДП і хибно негативних (ХН)). При перерахунку цього показника у відсотках ми отримуємо інформативність методики.

Специфічність відображає здатність певного методу виключати захворювання, констатувати його відсутність там, де його дійсно немає. Розраховується як співвідношення ДН діагнозів до суми ДН і ХП діагнозів.

Точність – є об'єктивним відображенням процесу хибнонегативної (невиявленої патології) і хибнопозитивної (гіпердіагностики патології) діагностики. Розраховується як співвідношення кількості ДП і ДН заключень до загальної кількості заключень.

2.2 Інформативність ВТС і ВАТС біопсії ВГЛ

Незважаючи на значну кількість існуючих інвазивних діагностичних методик біопсії ВГЛ при СВГЛ, в літературі немає єдиної думки щодо послідовності їх застосування, не проведена порівняльна оцінка чутливості (інформативності), специфічності і точності різних методик забору біопсійного матеріалу для діагностики етіології СВГЛ. Серед найбільш часто застосованих методик біопсії ВГЛ трансплевральним доступом у наш час широкого розповсюдження набули методики відеоторакоскопічного і відеоасистованого втручання для діагностики СВГЛ. Такий вид діагностики є досить інформативним, адже є можливим не лише отримати необхідну кількість біопсійного матеріалу, але і візуалізувати сам патологічний процес, оцінити зміни ВГЛ та прилеглих тканин. Втручання виконується під загальним знеболенням і починається з мобілізації м'яких тканин середостіння в зоні біопсії. При цьому судинні та нервові структури чітко візуалізуються, що знижує ризик їх пошкодження. Отримуються декілька цілих ВГЛ, чого цілком достатньо для морфологічної верифікації діагнозу. Можливе виконання «чистої» відеоторакоскопічної (ВТС) біопсії ВГЛ, коли операція виконується лише через торакопорти без виконання мініторакотомії, і відеоасистованої біопсії (ВАТС), що передбачає проведення мініторакотомії з відеопідтримкою. Загалом, відеоторакоскопічні методики набувають широкого розповсюдження серед торакальних хірургів різної спеціалізації, що пояснюється невеликим травматизмом, малою кількістю ускладнень і мінімальним косметичним дефектом при використанні даних методик.

Інформативність (чутливість) ВТС-біопсії ВГЛ при встановленні етіології синдрому внутрішньогрудної лімфаденопатії склала 90,2 % при застосуванні гістологічного дослідження і 67,7 % при застосуванні цитологічного дослідження. Інформативність (чутливість) ВАТС-біопсії ВГЛ при встановленні етіології СВГЛ є вищою, ніж при застосуванні ВТС і складає 93,7 % при застосуванні гістологічного дослідження і 87,5 % при застосуванні цитологічного дослідження.

Специфічність ВТС-біопсії СВГЛ і ВАТС-біопсії СВГЛ є приблизно однаковими і складають – ВТС-біопсія – 80,8 % при застосуванні цитологічного дослідження і 96,2 % при застосуванні гістологічного дослідження; ВАТС-біопсія – 77,8 % при застосуванні цитологічного дослідження і 97,1 % при застосуванні гістологічного дослідження.

Показники точності при ВТС- і ВАТС-біопсіях є вищими при гістологічному дослідженні (92,3 % і 94,2 % відповідно) ніж при цитологічному дослідженні (38,2 % і 53,8 %).

2.3 Інформативність біопсії ВГЛ при медіастіноскопії

Медіастіноскопія (МС) представляє собою метод прямого візуального дослідження органів середостіння, який дає можливість оцінити стан трахеї, початкових відділів головних бронхів, магістральних судин, а також внутрішньогрудних лімфатичних вузлів та провести їх біопсію. Найбільш поширену нині методику медіастіноскопії шийним доступом вперше описав Е. Carlens в 1959 році. З тих пір спосіб її виконання принципово не змінився, тому методика найчастіше іменується за прізвищем вченого.

Спосіб виконання шийної медіастіноскопії по Carlens полягає в наступному. Під загальним знеболенням з інтубацією трахеї, в положенні хворого на спині виконують поперечний розріз шкіри довжиною 4–5 см над яремною вирізкою грудини, відступаючи від неї на 2–3 см краніально. Підшкірний м'яз шиї перетинають, грудинно-під'язиковий та грудинно-щитовидний м'язи відсепаровують один від одного. Судини що зустрічаються на цьому шляху (вени – яремна венозна дуга, непарне венозне сплетення щитовидної залози) відтискаються в сторони, і лише в поодиноких випадках перев'язуються. Перешийок щитовидної залози відводять вгору. Далі розділяють претрахеальну фасцію і виходять на передню поверхню трахеї, відчуваючи характерний рельєф її хрящових кілець. В претрахеальну клітковину вводять вказівний палець лівої руки, який заводять в середостіння шляхом тупого розділення рихлих тканин. При цьому над пальцем відчувається пульсація плечеголовного стовбура, а далі ліворуч – пульсація дуги й висхідного відділу аорти. Пальпаторний етап дуже важливий: тут не тільки формується канал для безпечного введення клинка, але й попередньо оцінюється стан клітковини й лімфатичних вузлів центрального середостіння. Пальцем вдається сформувати канал практично на всю довжину грудного відділу трахеї. У створений в такий спосіб канал вводять клинок медіастіноскопа, який у цей момент повинен бути спрямований відповідно до поздовжньої осі трахеї. При цьому одразу візуалізується хрящовий рельєф переднього півкола трахеї, а праворуч і ліворуч від неї, серед клітковини, визначаються лімфатичні вузли паратрахеальних та трахеобронхіальних груп, причому праворуч, як правило, більш виражені. На рівні трахеобронхіальних кутів простір, утворений пальцевим доступом, закінчується, і, щоб пройти далі, потрібно постійно розділяти прилеглу клітковину рухами дисектора, створюючи в такий спосіб поле огляду і формуючи простір для подальшого просування клинка вздовж

трахеї. Так препарують не тільки клітковину, але й відтискають великі судини, перикард, виділяють лімфатичні вузли. Слід зазначити, що трахея є головним анатомічним орієнтиром на всіх етапах медіастіноскопії. Якщо в процесі операції клинком відведено убік і при цьому з виду втрачена трахея, слід відійти назад і знову знайти цей анатомічний орієнтир. Розділивши клітковину праворуч від трахеї, досягається медіастінальна плевра, крізь яку видно малюнок вісцеральної плеври верхньої долі правої легені. Просунувши клинок далі, візуалізується непарна вена, яка огинає правий головний бронх одразу після відходження його від трахеї. Вздовж правого головного бронху можна пройти відхиливши медіастіноскоп вправо відповідно його напрямку. При цьому в полі зору, над бронхом, візуалізується права легенева артерія, яку можна відокремити від бронха рухом дисектора. Праворуч, уздовж бронха розташовуються праві трахеобронхіальні лімфатичні вузли. Аналогічно оглядається й лівий головний бронх. Ліві трахеобронхіальні лімфатичні вузли доступні огляду уздовж бронха, між бронхом і медіальною стінкою низхідної аорти. Біфуркаційний простір досягається шляхом просування клинка дистальніше кута біфуркації трахеї. Зверху в полі зору з'являється задня стінка перикарда, праворуч і ліворуч – головні бронхи, до яких прилягають біфуркаційні лімфатичні вузли, що дозволяє зробити їхній огляд і біопсію.

За допомогою біопсійних щипців патологічно змінені лімфатичні вузли беруть для гістологічного дослідження. При потребі, з гемостатичною метою, використовують діатермокоагуляцію синтетичні гемостатичні засоби на основі колагену («Тахокомб», «Сурджисел-фібриляр» тощо). В кінці втручання в переднє середостіння встановлюють тонку дренажну трубку, яку видаляють протягом доби.

Інформативність (чутливість) медіастіноскопії при встановленні етіології синдрому внутрішньогрудної лімфаденопатії складає 88,2 % при застосуванні гістологічного дослідження і 77,5 % при застосуванні цитологічного дослідження.

Специфічність медіастіноскопії при встановленні етіології синдрому внутрішньогрудної лімфаденопатії складає 91,2 % при застосуванні гістологічного дослідження і 72,8 % при застосуванні цитологічного дослідження.

Точність медіастіноскопії при встановленні етіології синдрому внутрішньогрудної лімфаденопатії складає 82,3 % при застосуванні гістологічного дослідження і 65,2 % при застосуванні цитологічного дослідження.

2.4 Інформативність трансbronхіальної біопсії внутрішньогрудних лімфовузлів під ультразвуковим контролем (EBUS TBNA)

Серед сучасних малоінвазивних методів ендоскопічної трансbronхіальної біопсії ВГЛ виділяють трансbronхіальну біопсію (TBNA – transbronchial needle aspiration) та трансbronхіальну біопсію під ультразвуковим контролем (EBUS TBNA – endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration). Під час TBNA матеріал отримується «наосліп», без ультразвукового контролю нижчележачих тканин в місці пункції. Через це для даного методу досяжна невелика кількість лімфатичних вузлів із-за можливості травматизації судинних структур.

На відміну від TBNA, отримання матеріалу під час EBUS TBNA можливе під ультразвуковим контролем, який значно полегшує та убезпечує процедуру проведення. При проведенні EBUS TBNA доступна більша кількість зон для пункції (2R, 2L, 4R, 4L, 7, 10R, 10L, 11R, та 11L по T. Naruke). Описані різні погляди на даний вид діагностики. Деякі автори вважають цей молодий напрямок досить перспективним і можливим у використанні в рутинній медичній практиці, інші вказують на його малу інформативність і, навіть, пропонують доповнювати його біопсією через медіастіноскопію для зменшення кількості хибно негативних результатів.

В нашому дослідженні нами були оцінені результати застосування саме EBUS TBNA, як більш сучасної методики. EBUS TBNA досить новий та малотравматичний спосіб біопсії ВГЛ, що виконується за допомогою ультрасонографічного фібробронхоскопа через канал якого вводиться біопсійна аспіраційна голка. Дана методика, виконується в умовах стаціонару та під внутрішньовенним наркозом, для виконання точної маніпуляції при якій потрібно кероване дихання пацієнта для попередження травмування магістральних судин.

Інформативність (чутливість) EBUS TBNA для встановлення етіології синдрому внутрішньогрудної лімфаденопатії склала 72,5 % при застосуванні гістологічного дослідження і 63,5 % при застосуванні цитологічного дослідження.

Специфічність EBUS TBNA для встановлення етіології синдрому внутрішньогрудної лімфаденопатії складає 91,2 % при застосуванні гістологічного дослідження і 80,2 % при застосуванні цитологічного дослідження.

Точність EBUS TBNA при встановленні етіології синдрому внутрішньогрудної лімфаденопатії складає 33,3 % при застосуванні гістологічного дослідження і 43,5 % при застосуванні цитологічного дослідження.

2.5 Інформативність відкритої біопсії внутрішньогрудних лімфовузлів з використанням торакотомії

Відкрита біопсія – це метод отримання біоптату легені, плеври або лімфатичних вузлів шляхом операції – розтину грудної порожнини. В основному відкриту біопсію застосовують при дифузних і дисемінованих захворюваннях легень, внутрішньогрудній лімфаденопатії, а також у разі відсутності результатів при інших видах біопсії. Біопсію проводять під наркозом з невеликого межреберного розрізу. Основна перевага відкритої біопсії - можливість отримання великих біоптатів з одного або декількох місць, можливість пальпаторної ревізії і одночасного отримання біоптатів ВГЛ, легені плеври, перикарду тощо. Основний недолік – висока травматичність методу.

Інформативність (чутливість), специфічність та точність відкритої біопсії при встановленні етіології синдрому внутрішньогрудної лімфаденопатії складає 100 % за всіма трьома критеріями при застосуванні гістологічного дослідження.

При застосуванні відкритої біопсії відмічено однаковий рівень інтраопераційних і післяопераційних ускладнень (по 1 випадку, тобто 16,7 % і 16,7 % відповідно). Середня інтраопераційна крововтрата у хворих, яким була виконана відкрита біопсія ВГЛ, склала $(95,0 \pm 15,4)$ мл крові. Такий показник перевищує крововтрату при інших способах біопсії ВГЛ. Середня тривалість оперативного втручання склала $(93,3 \pm 9,7)$ хв., що є найбільшим показником серед всіх способів забору біопсійного матеріалу для встановлення етіології СВГЛ.

2.6 Обговорення

При застосуванні ВТС і ВАТС-біопсії відмічено низький рівень інтраопераційних і післяопераційних ускладнень $(4,4 \pm 2,1)$ % і $(7,7 \pm 2,8)$ % відповідно, невелику середню інтраопераційну крововтрату $(30,1 \pm 1,2)$ мл, невелику середню тривалість оперативного втручання $(46,4 \pm 1,4)$ хв., а також швидку реабілітацію хворих в післяопераційному періоді (середній термін перебування в стаціонарі $(10,6 \pm 0,2)$ діб), що свідчать про безпечність і малотравматичність ВТС і ВАТС біопсій при СВГЛ.

При застосуванні медіастіноскопії для біопсії ВГЛ відмічено низький рівень інтраопераційних і післяопераційних ускладнень – $(12,5 \pm 5,8)$ % і $(15,6 \pm 6,4)$ % відповідно, невелику середню інтраопераційну крововтрату $(35,9 \pm 5,1)$ мл, невелику середню тривалість оперативного втручання $(41,9 \pm 0,8)$ хв., а також швидку реабілітацію хворих в післяопераційному періоді (середній термін перебування в стаціонарі $(10,8 \pm 0,4)$ діб,

свідчать про малоінвазивність та безпечність медіастіноскопії з біопсією внутрішньогрудних лімфатичних вузлів при синдромі внутрішньогрудної лімфаденопатії невідомої етіології.

При застосуванні EBUS TBNA для біопсії ВГЛ відмічено низький рівень інтраопераційних і післяопераційних ускладнень – $(2,9 \pm 2,8) \%$ і $(5,7 \pm 3,9) \%$ відповідно, невелику середню тривалість оперативного втручання $(21,9 \pm 0,8)$ хв., що свідчать про малоінвазивність та безпечність EBUS TBNA, як метода біопсії для встановлення етіології захворювання при синдромі внутрішньогрудної лімфаденопатії невідомої етіології.

Проведення відкритої біопсії внутрішньогрудних лімфатичних вузлів дало змогу забезпечити 100,0 % верифікацію діагнозу при внутрішньогрудній лімфаденопатії за всіма критеріями, проте цей метод є травматичним, потребує довшого періоду реабілітації і має бути застосованим в останню чергу при обстеженні пацієнта.

3 АЛГОРИМ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ СИНДРОМУ ВНУТРІШНЬОГРУДНОЇ ЛІМФАДЕНОПАТІЇ

В результаті узагальнення даних отриманих при виконанні НДР щодо ефективності різних інвазивних і консервативних методів діагностики етіології СВГЛ, а також на підставі даних закордонних та вітчизняних літературних джерел, нами розроблено основні принципи диференціально-діагностичного пошуку при СВГЛ неясного генезу.

Основними принципами диференціальної діагностики внутрішньогрудної лімфаденопатії невідомої етіології є:

- а) послідовність (починаючи від застосування більш простого, малоінвазивного методу, закінчуючи більш складними та травматичними методиками);
- б) комплексність (різностороннє дослідження з використанням багатьох методів, як консервативних так і хірургічних, для встановлення діагнозу);
- в) пересмність;
- г) етапність (I етап – поліклініка, II етап – терапевтичний стаціонар (фтизіатричне, пульмонологічне, онкологічне, інфекційне, ревматологічне відділення), III етап – відділення торакальної хірургії).

На рисунку 3.1 систематизовані і представлені в вигляді послідовних кроків етапи діагностичного пошуку при діагностиці етіології СВГЛ невідомої етіології.

На I етапі в умовах поліклініки для встановлення генезу СВГЛ показане проведення наступних діагностичних заходів:

- збір анамнестичних даних (скарги, історія життя та хвороби, вивчення медичної документації, представленої з інших лікувальних закладів), фізикальне дослідження

(пальпація, перкусія, аускультация), проведення антропометричних вимірів, термометрія, вимірювання частоти пульсу та артеріального тиску;

– лабораторні (загальні аналізи крові та сечі) і рентгенологічні (флюорографія, оглядова рентгенографія) дослідження.

У разі неможливості встановлення етіології СВГЛ, хворий направляється на II етап діагностики в умовах терапевтичного (фтизіатричного, пульмонологічного, онкологічного, інфекційного, ревматологічного) стаціонару, на якому показане проведення наступних діагностичних досліджень:

– збір анамнестичних даних (скарги, історія життя та хвороби, вивчення медичної документації, представленої з інших лікувальних закладів), фізикальне дослідження (пальпація, перкусія, аускультация), проведення антропометричних вимірів, термометрія, вимірювання частоти пульсу та артеріального тиску;

– лабораторні дослідження (загальний і біохімічний аналіз крові, маркери інфекційних захворювань, мікроскопія мокротиння, бактеріологічне дослідження мокротиння, серологічні дослідження крові на системні захворювання);

– інструментальні дослідження (УЗД черевної порожнини та периферичних лімфатичних вузлів, оглядова фібробронхоскопія, рентгенологічні: мультиспіральна комп'ютерна томографія з внутрішньовенним контрастуванням).

При відсутності етіологічного діагнозу після II етапу діагностики хворого доцільно направити на III етап діагностики у відділення торакальної хірургії. На III етапі показане застосування наступних діагностичних досліджень:

- трансbronхіальної біопсії внутрішньогрудних лімфатичних вузлів під ультразвуковим контролем;
- медіастіноскопії з біопсією внутрішньогрудних лімфатичних вузлів;
- відеоторакоскопічної біопсії внутрішньогрудних лімфатичних вузлів;
- відеоасистованої біопсії внутрішньогрудних лімфатичних вузлів;
- відкритої біопсії внутрішньогрудних лімфатичних вузлів;
- цитологічного дослідження біоптатів внутрішньогрудних лімфовузлів;
- патогістологічного дослідження біоптатів внутрішньогрудних лімфовузлів;
- бактеріологічного дослідження біоптатів внутрішньогрудних лімфовузлів;
- імуногістохімічного дослідження біоптатів внутрішньогрудних лімфатичних вузлів.

Отримані дані були систематизовані й представлені у вигляді алгоритму діагностичного пошуку з метою оптимізації диференційної діагностики СВГЛ невідомої

етіології з урахуванням оцінки інформативності інвазивних та неінвазивних методів дослідження (рис. 3.2).

Першим етапом послідовних дій у діагностиці етіології СВГЛ є ретельне вивчення даних анамнезу, скарг, клінічного обстеження і даних рентгенографії органів грудної порожнини. Детальне розпитування пацієнта дозволяє виявити непринципові, на думку хворого, факти, які можуть наштовхнути клініциста на дослідження певної нозології. Скарги пацієнта можуть дати інформацію про поширеність процесу ще до використання більш інформативних інструментальних методів. Наприклад головний біль, набряк м'яких тканин голови, шиї, верхньої частини грудної клітини, верхніх кінцівок, набухання яремних вен можуть свідчити про компресію збільшеними внутрішньогрудними лімфовузлами верхньої порожнистої вени. Стиснення головних бронхів зазвичай викликає сухий кашель, задишку; середостінних нервових стовбурів – порушення ковтання, зміну голосу, гикавку. Підвищена нічна пітливість, схуднення, субфібрильна температура – є непрямими ознаками туберкульозного процесу. Важливе значення мають відомості про оточення хворого (сім'я, робота, навчання) – їх захворювання, або просто скарги (кашель, гіпертермія, нездужання та ін.). Внутрішньогрудна лімфаденопатія, гарячка та збільшення розмірів селезінки у молодих людей, які більшість часу проводять серед своїх однолітків (школа, гуртожиток, спортивні секції), можуть свідчити про наявність у хворого інфекційного мононуклеозу. Наявність збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів у полювальників, пастухів, доярів, ветеринарних лікарів та фермерів збільшує можливість розвитку таких інфекційних хвороб як бруцельоз та туляремія. Внутрішньогрудна лімфаденопатія іноді виявляється у пацієнтів з епілепсією, які тривало приймають препарати групи карбозапонів або фенітоїну, а також у пацієнтів з ревматоїдним артритом, які лікуються фенілбутазоном. Вік хворого також має значення в диференційній діагностиці етіології СВГЛ. Запальна етіологія СВГЛ найчастіше зустрічається у молодих хворих, тоді як онкологічне ураження у осіб старших 40 років. Сполучення увеїту, вузлової еритеми та збільшення ВГЛ може свідчити про саркоїдоз, а хореоретиніту – макроглобулінемією Вальдерстрема або про ураження токсоплазмою. СВГЛ у поєднанні із захворюваннями суглобів можуть наштовхнути клініциста запідозрити системні захворювання (червоний вовчак, ревматоїдний поліартрит, системні васкуліти). Протеїнурія та ниркова недостатність в поєднанні із збільшенням ВГЛ можуть наштовхувати на думку про амілоїдоз або мієломну хворобу. Сполучення нецукрового діабету та СВГЛ спостерігається при хворобі Ханса-Шулера-Кристіана.

Методи клінічного обстеження (пальпація, перкусія, аускультация) дозволяють отримати додаткову інформацію про патологічний процес, а також виявити зміни інших систем організму. Пальпаторно і перкуторно на ранніх стадіях оцінити зміни ВГЛ дуже

складно, тоді як при пізньому зверненні може відмічатись розширення меж серцевої тупості, пальпуватись найвища медіастінальна група лімфовузлів, а в деяких випадках – випинання грудини. При цьому лімфатичні вузли можуть бути рухливі, еластичні, безболісні (при затуханні неспецифічного запалення); щільні та болючі (при гострих інфекційних процесах); еластичні, малорухоми, зібрані в конгломерати (при лімфопроліферативних захворюваннях); щільні, нерухомі, з нерівною поверхнею, безболісні (при метастатичному ураженні). Крім того, пальпаторно можна виявити і оцінити периферичну лімфаденопатію, стан органів черевної порожнини, зокрема печінки та селезінки. Тактильні відчуття під час пальпації селезінки можуть бути різні – надто м'яка селезінка спостерігається при інфекційних процесах, значно збільшена – при хронічному лейкозі, різних видах лімфом, хворобах накопичення.

Дані лабораторних методів дослідження різняться своєю діагностичною цінністю для виявлення етіології захворювання. Дані загальних аналізів крові та сечі, як правило, не відображають характерні ознаки певної нозології, а представляють загальні параметри гомеостазу. Лейкоцитоз, пришвидшення ШОЕ та С-реактивний протеїн в загальному та біохімічному аналізі крові характеризує наявність запального процесу, що є неспецифічною ознакою. В аналізі також можуть бути виявлені мононуклеари, що характерно для інфекційного мононуклеозу. Рівень загального білка > 90 г/л за даними біохімічного аналізу крові та наявність білка в сечі в поєднанні із СВГЛ може свідчити про мієломну хворобу. Позитивні специфічні серологічні тести крові (антинуклеарні антитіла, антитіла до дволанцюгової ДНК (анти-ds-DNS), Smith-антиген, Robert-антиген та інші) можуть бути маркером системних захворювань, таких як ревматоїдний поліартрит, системний червоний вовчак, системна склеродермія, при яких спостерігається і збільшення розмірів ВГЛ. Дані в поєднанні із такими клінічними проявами як симптом «метелика» на обличчі, болючістю суглобів або огрубіння шкіри можуть бути проявом ревматологічних хвороб. Мікроскопія мокротиння методом флотації дозволяє візуалізувати мікобактерії туберкульозу і, таким чином, підтвердити сполучення туберкульозного ураження легень і ВГЛ. Виявлення антитіл до ВІЛ у крові, може свідчити про наявність СНІДу у пацієнта, при якому спостерігається ураження ВГЛ. Специфічні серологічні тести на такі інфекційні захворювання як бруцельоз та туляремія, можуть бути застосовані у пацієнтів з відповідним анамнезом (пастухи, доярі, фермери тощо).

Ультразвукове дослідження ВГЛ малоінформативне, через важкість їх візуалізації, проте, при генералізованій лімфаденопатії є можливість оцінити периферичні лімфатичні вузли, так як вони можуть бути елементом одного і того самого патологічного процесу.

Найбільш інформативне дослідження консервативного етапу діагностики – мультиспіральна комп'ютерна томографія з внутрішньовенним контрастуванням. За допомогою даного дослідження можна виявити розмір та групи уражених лімфатичних вузлів, характер ураження, провести певну диференційну діагностику. За даними літератури лімфатичний вузол при діаметрі більше 1,5 см вважається патологічним, а при 1,0–1,5 см – сумнівним. В залежності від ступеня накопичення лімфатичним вузлом контрастної речовини існують наступні рентгенологічні прояви:

- кальциновані лімфатичні вузли характерні для тривалого гранулематозного процесу (саркоїдозу), хворобах накопичення (силікозу, антракозу), амілоїдозу, інфекційному ураженні викликаному *Pneumocystis carinii*, також при метастазуванні пухлин яєчників, кишечника, остеосаркоми, папілярного раку щитовидної залози; симптом «яєчної шкарлупи» – кальцифікація по периферії лімфатичного вузла – характерний для силікозу; надмірне накопичення контрасту може маскувати кальцифікацію;

- підвищене накопичення контрастної речовини можуть викликати васкуляризовані метастази меланоми, раку нирки, карциноїду, папілярного раку щитовидної залози та саркоми Капоші; крім того, даний прояв досить часто спостерігається при хворобі Кастельмана (масивна локалізована гіперплазія лімфоїдної тканини внутрішньогрудних лімфовузлів);

- помірне накопичення контрастної речовини спостерігається при туберкульозному або грибковому ураженні, лімфомі, метастазуванні раку легень та саркоїдозі;

- понижене накопичення контрастної речовини спостерігається в результаті некрозу або кістозного переродження і виявляється при метастазуванні раку легень, яєчка, яєчників, інфекційного ураження – туберкульозного, грибкового, а також хворобі Уїпла (формування олеогранулем у внутрішньогрудних лімфатичних вузлах).

При саркоїдозі ВГЛ найчастіше вражаються нижня паратрахеальна група, лімфовузли аортопульмонального вікна, біфуркації, кореня та міждольові. За даними літератури дещо частіше спостерігається правобічне ураження. Ізольована лімфаденопатія I–IV груп по T. Nagake, однобічний патологічний процес а також ураження лімфатичних вузлів заднього середостіння не характерне для саркоїдозу. Кальцифікація лімфатичних вузлів може спостерігатися у 25 % випадків, як правило при довготривалому захворюванні.

При туберкульозному ураженні ВГЛ, як правило, збільшені незначно – до 1,5 см в діаметрі, і зазвичай спостерігається слабке накопичення контрастної речовини. В процес задіюється найчастіше бронхопульмональна група ВГЛ. Свідченням активного прогресування захворювання може бути гіперінтенсивний контур лімфатичного вузла (зона перифокального запалення). В більшості випадків ураження однобічне, але навіть при двобічній локалізації

завжди має місце більш виражений процес з однієї сторони. При прогресуванні захворювання може переходити на стінку прилягаючого до лімфатичного вузла бронха, що призводить до його звуження і порушення вентиляції відповідного сегменту або долі.

Для метастатичного ураження характерна однобічна локалізація і інтенсивне накопичення контрастної речовини. В більшості випадків лімфатичні вузли значно збільшені (> 2 см в діаметрі) і утворюють конгломерати без чітких контурів.

При відсутності достовірних ознак захворювання, або при відсутності ефекту від призначеного лікування, хворого слід направити на III етап діагностики – у відділення торакальної хірургії. На даному етапі з метою верифікації захворювання застосовуються інструментальні методи верифікації захворювання, які полягають у проведенні біопсії уражених груп лімфатичних вузлів з подальшим мікробіологічним, цитологічним, гістологічним та імуногістохімічним дослідженням.

Найменш травматичним і досить інформативним способом є трансbronхіальна біопсія ВГЛ під ультразвуковим контролем. Даний вид біопсії слід використовувати в першу чергу. Через малу інвазивність хворий не потребує проведення загального знеболення, після втручання у пацієнта мінімальна кількість скарг і немає необхідності медикаментозних призначень. При проведенні трансbronхіальної біопсії під ультразвуковим контролем доступна більшість зон для пункції (2R, 2L, 4R, 4L, 7, 10R, 10L по Т. Naruke). Під час виконання даного способу слід брати велику кількість біоптатів (10 і більше), оскільки мала кількість зразків може зменшити інформативність. Серед недоліків методики слід відзначити можливість виникнення інтраопераційних ускладнень, таких як пошкодження кровоносної судини з подальшою інтраbronхіальною кровотечею і/або внутрішньолегеновою гематомою. Також при виконанні трансbronхіальної біопсії під ультразвуковим контролем можливо спричинити ятрогенний пневмоторакс.

У випадку неможливості взяття недосяжних для трансbronхіальної біопсії груп лімфатичних вузлів, або при неінформативності методу, слід застосувати інші інструментальні методи біопсії. Медіастіноскопія з біопсією ВГЛ та відеоторакоскопічна біопсія ВГЛ являються наступними методиками які необхідно використовувати у хворих з СВГЛ. Показання до конкретного методу біопсії слід обирати індивідуально: залежно від локалізації груп уражених ВГЛ, наявності супутнього ураження легень і плеври, супутніх захворювань.

Медіастіноскопію з біопсією ВГЛ необхідно проводити під загальним знеболенням з інтубацією трахеї. При цьому втручанні доступні 2R, 2L, 3, 4R, 4L, 7, 10R, 10L групи лімфатичних вузлів по Т. Naruke. Як правило, в кінці втручання немає необхідності встановлення дренажної трубки в середостіння. Одразу після операції хворі активні, і не потребують перебування у відділенні інтенсивної терапії. Проте даний метод має й свої

недоліки, серед них: пошкодження крупних судин клинком медіастіноскопа, пошкодження п. laryngeus recurrens, що призводить до осиплості голосу в післяопераційному періоді; ятрогенний пневмоторакс, та інші.

ВТС та ВАТС біопсія ВГЛ виконується при неінформативності двох вищезазначених методик, технічній неможливості їх виконання або при наявності інших цілей під час оперативного втручання. Досить часто внутрішньогрудна лімфаденопатія поєднується із плевральним випотом, дисемінованим процесом в легенях або випітним перикардитом. Тому для повноти діагностики інших малоінвазивних методик може бути замало. Відеоторакоскопічну та відеоасистовану біопсію ВГЛ слід виконувати лише під загальним знеболенням з інтубацією контрлатеральної легені. При відеоторакоскопічній біопсії достатньо встановлення щонайменше двох торакопортів: для відеокамери та біопсійних щипців. Під час виконання відеоасистованої біопсії виконується невелика торакотомія довжиною до 5 см. Через мініторакотомний доступ можливе використання більшої кількості інструментарію та краще маніпулювання. Використання даних способів біопсії дає доступ до таких груп лімфатичних вузлів, які недосяжні при трансбронхіальній біопсії під ультразвуковим контролем та медіастіноскопії з біопсією, а саме – 5, 6, 8, 9, 11R, 11L груп по T. Naruke. До недоліків методик слід віднести можливість пошкодження міжреберних судин, а також ймовірність надриву кортикального шару легені (при злуковому процесі).

При неможливості виконання ВТС чи ВАТС біопсії (наприклад при тотальній облітерації плевральної порожнини) слід розглянути питання про відкриту біопсію ВГЛ шляхом торакотомії. При цьому є можливість пальпаторної ревізії і отримання великих біоптатів. Метод є досить травматичний, вимагає тривалого знаходження пацієнта в реанімаційному відділенні після виконання втручання, а тому його слід використовувати в останню чергу і лише за суворими показами.

Отримані при біопсії зразки ВГЛ мають бути направлені на морфологічне та мікробіологічне дослідження. Цитологічне та гістологічне дослідженням являється "золотим стандартом" у діагностиці етіології СВГЛ. На сьогоднішній день вивчення біоптатів ВГЛ залишається найбільш чутливим способом в верифікації діагнозу, в той час як клініко-лабораторні та рентгенологічні ознаки не дають такої можливості.

Мікробіологічне дослідження дає змогу у разі інфекційного ураження провести культивування збудника на поживному середовищі з подальшою антибіотико- та антимікотикограмою.

У сумнівних випадках диференціальної діагностики (наприклад між саркоїдозом та туберкульозом) або для більш точної верифікації онкологічного ураження може бути використаний імуногістохімічний метод.

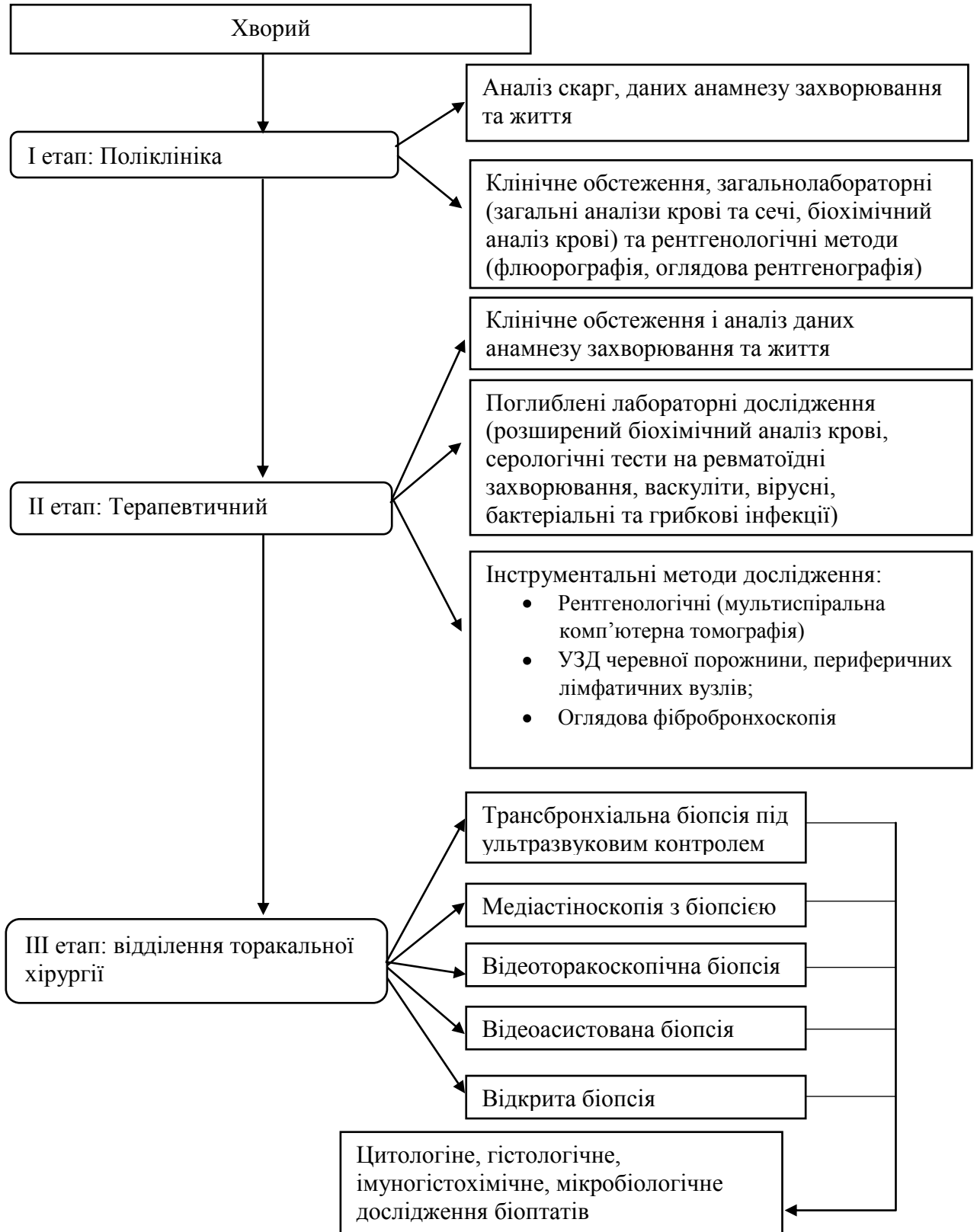


Рисунок 3.1 Етапи обстеження хворого та можливості діагностичного пошуку при встановленні етіології СВГЛ невідомої етіології



Рисунок 3.2 Алгоритм діагностичного пошуку при диференційній діагностиці етіології СВГЛ невідомої етіології

РЕЗЮМЕ

Запропоновані методичні рекомендації присвячені актуальній проблемі фтизіопульмонології – удосконаленню диференційної діагностики внутрішньогрудної лімфаденопатії шляхом створення алгоритму диференційної діагностики внутрішньогрудної лімфаденопатії.

Рентгенологічне обстеження в діагностиці захворювань, що проявляються ВГЛАП дозволяє встановити діагноз у 59,8 % випадків; в більшості ж випадків діагноз не є остаточним, але дозволяє вибудувати диференційно-діагностичний ряд для подальшого пошуку за допомогою інших методик обстеження.

Найменш травматичним і досить інформативним способом є трансbronхіальна біопсія ВГЛ під ультразвуковим контролем. Даний вид біопсії слід використовувати в першу чергу. Через малу інвазивність хворий не потребує проведення загального знеболення, після втручання у пацієнта мінімальна кількість скарг і немає необхідності медикаментозних призначень.

Серед недоліків методики слід відзначити можливість виникнення інтраопераційних ускладнень, таких як пошкодження кровоносної судини з подальшою інтраbronхіальною кровотечею і/або внутрішньолегеневою гематомою. Також при виконанні трансbronхіальної біопсії під ультразвуковим контролем можливо спричинити ятрогенний пневмоторакс.

У випадку неможливості взяття недосяжних для трансbronхіальної біопсії груп лімфатичних вузлів, або при неінформативності методу, слід застосувати інші інструментальні методи біопсії. Медіастіноскопія з біопсією ВГЛ та відеоторакоскопічна біопсія ВГЛ являються наступними методиками які необхідно використовувати у хворих з СВГЛ. Показання до конкретного методу біопсії слід обирати індивідуально: залежно від локалізації груп уражених ВГЛ, наявності супутнього ураження легень і плеври, супутніх захворювань.

При неможливості виконання вищевказаних методик біопсії (наприклад при тотальній облітерації плевральної порожнини) слід розглянути питання про відкриту біопсію ВГЛ шляхом торакотомії. При цьому є можливість пальпаторної ревізії і отримання великих біоптатів. Метод є досить травматичний, вимагає тривалого знаходження пацієнта в реанімаційному відділенні після виконання втручання, а тому його слід використовувати в останню чергу і лише за суворими показаннями.

В результаті узагальнення даних, отриманих щодо ефективності різних інвазивних і неінвазивних методів діагностики етіології СВГЛ, а також на підставі даних закордонних та вітчизняних літературних джерел, нами розроблено основні принципи диференціально-діагностичного пошуку та створено алгоритм диференційної діагностики при СВГЛ неясного генезу. Розроблений алгоритми дозволяє встановити остаточний діагноз і призначити адекватне лікування в найкоротший термін у більшості пацієнтів.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Зайков, С. В. Дифференциальная диагностика синдрома внутригрудной лимфаденопатии / С. В. Зайков // Клиническая иммунология алергология, инфектология. – 2009. – № 4 (53). – С. 16–24.
2. Соколова, И. А. Современная лучевая диагностика саркоидоза органов дыхания / И. А. Соколова // Медицинский вестник. – 2009. – № 29 (498). – С. 9–10.
3. Инвазивная диагностика при синдромах внутригрудной лимфаденопатии и диссеминации [Текст] / А. В. Потанин, И. Ю. Визель, В. П. Потанин, А. А. Визель // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – № 4 (3). – С. 56–60.
4. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of mediastinal lymphadenopathy: initial experience in Brazil / M. L. Tedde [et al.] // J. Bras. Pneumol. – 2012. – № 38 (1). – P. 33–40.
5. Assaad, M. W. Diagnostic accuracy of image-guided percutaneous fine needle aspiration biopsy of the mediastinum / M. W. Assaad, L. Pantanowitz, C. N. Otis // Diagn. Cytopathol. – 2007. – № 35. – P. 705–709.
6. Ultrasound-assisted transthoracic biopsy: fine-needle aspiration or cutting-needle biopsy? / A. H. Diacon [et al.] // Eur. Respir. J. – 2007. – № 29 (2). – P. 357–362.
7. Endobronchial ultrasound guided fine needle aspiration versus transcervical mediastinoscopy in nodal staging of non small cell lung cancer: a prospective comparison study / R. J. Zhang [et al.] // Cardiothorac Surg. – 2012. – № 6. – P. 51.
8. Mediastinal lymph node dissection / K. Suemasu [et al.] // Rinsho Kyobu Geka. – 1983. – № 3. – P. 1–6.
9. Endoscopic ultrasound-guided biopsies for mediastinal lesions and lymph node diagnosis and staging / J. C. Ardengh [et al.] // Clinics (Sao Paulo). – 2011. – № 66 (9). – P. 1579–1583.
10. Videothoroscopic approach to primary mediastinal pathology / G. Roviario [et al.] // Chest. – 2000. – № 117 (4). – P. 1179–1183.
11. De Groot, M. Thoracoscopy in undiagnosed pleural effusions [Text] / M. De Groot, G. Walther // S. Afr. Med. J. – 1998. – Vol. 88. – P. 706–711.