



Трансбронхиальная криобиопсия легкого

М.В. Самсонова, А.Л. Черняев

В статье рассматривается относительно новый метод трансбронхиальной криобиопсии легкого, его преимущества и недостатки по сравнению с методами трансбронхиальной щипковой биопсии и хирургической биопсии легкого (ХБЛ). Описаны технические вопросы метода, показания и противопоказания к его применению. Диагностическая ценность трансбронхиальной криобиопсии превышает таковую трансбронхиальной щипковой биопсии и сравнима с ценностью ХБЛ при диагностике диффузных паренхиматозных заболеваний легких. По сравнению с традиционной трансбронхиальной биопсией криобиопсия легкого позволяет получить больший объем материала при уменьшении искусственных повреждений ткани, что повышает диагностическую ценность эндоскопической биопсии. По сравнению с ХБЛ использование метода криобиопсии приводит к сокращению продолжительности госпитализации, снижению риска побочных эффектов и уменьшению последующей смертности, кроме того, это менее дорогостоящая процедура.

Ключевые слова: трансбронхиальная криобиопсия легких, диффузные паренхиматозные заболевания легких, диагностика.

Впервые метод эндобронхиальной криотерапии был описан P.N. Mathur et al. в 1996 г. [1]. В течение нескольких лет метод криотерапии использовали для лечения внутрибронхиальной обструкции (доброкачественной и злокачественной этиологии), ранних поверхностных опухолей, удаления инородных тел, контроля за кровотечением, удаления грануляционной ткани внутри эндобронхиальных стентов или в местах анастомозов [1–3].

С 2009 г. криометодику стали использовать для проведения трансбронхиальной биопсии как диагностического метода при диффузных паренхиматозных заболеваниях легких и, в частности, при идиопатических интерстициальных пневмониях.

В настоящее время, традиционную щипковую трансбронхиальную биопсию легких (ТББЛ) чаще всего проводят при помощи гибкого бронхоскопа, в том числе с использованием дополнительных методов (флюороскопии, ультразвуковой или электромагнитной навигации). Эти дополнительные методики приводят к улучшению диагностической ценности ТББЛ, однако до конца не определено, оказывают ли они влияние на безопасность процедуры.

Смертность при проведении ТББЛ низкая (<0,05%), основными осложнениями являются кровотечение (1–4%) и пневмоторакс (1–6%) [4, 5]. Не рекомендуется проведение двусторонней ТББЛ из-за риска развития двустороннего атрогенного пневмоторакса [6].

Обычно при ТББЛ у пациентов с диффузными заболеваниями легких рекомендуется забор 4–6 кусочков. Размер кусочков при ТББЛ не превышает 5 мм² (медиана), при этом высока вероятность артефактов, связанных с деформацией материала [7]. Диагностическая ценность ТББЛ колеблется от 25 до 75%, причем в значительной степени зависит от заболевания: при идиопатических интерстициальных пневмониях она составляет 20–30%, а при заболеваниях легких, не связанных с фиброзом, – 80–90% [8, 9]. Диагностическая ценность ТББЛ является наиболее высокой при саркоидозе, гиперсенситивном пневмоните, эозинофильной пневмонии, лангергансоклеточном гистиоцитозе, организующейся пневмонии, лимфогенном канцероматозе, диффузном альвеолярном повреждении, амилоидозе, легочном альвеолярном протеинозе, альвеолярном микролитиазе и ряде инфекционных поражений легких [10, 11]. Однако, учитывая наш собственный опыт, можно отметить, что выполнение ТББЛ требует опыта и квалификации бронхолога и патологоанатома, в противном случае размер биоптатов зачастую не превышает 2 мм², а диагностическая ценность биопсии может снижаться в несколько раз.

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва.
Мария Викторовна Самсонова – докт. мед. наук, зав. лабораторией патологической анатомии и иммунологии.
Андрей Львович Черняев – докт. мед. наук, зав. отделом фундаментальной пульмонологии.
Контактная информация: Самсонова Мария Викторовна, samary@mail.com



Хирургическая биопсия легкого (ХБЛ) – наиболее адекватный метод морфологической диагностики диффузных паренхиматозных заболеваний легких, особенно заболеваний, характеризующихся развитием фиброзных изменений в легких. К недостаткам этого метода можно отнести его стоимость и относительно высокий риск (включая смертность, которая составляет 2–6% в течение 90 дней после проведения процедуры) [12]. Это диктует необходимость поиска новых методов для дифференциальной гистологической диагностики диффузных паренхиматозных заболеваний легких, связанных с развитием фиброза.

В 2009 г. А. Babiak et al. впервые доложили о криопробе как методе получения биоптата легкого при бронхоскопии. По результатам трансбронхиальной криобиопсии (ТБКБ), выполненной у 41 пациента с диффузными паренхиматозными заболеваниями легких, было отмечено, что новый метод позволяет получить кусочки ткани легкого, средний размер которых практически в 3 раза больше, чем при ТББЛ (15,11 против 5,82 мм²; $p < 0,01$), при этом осложнения в виде пневмоторакса развились лишь у 2 пациентов; кровотечений, связанных с проведением процедуры, зарегистрировано не было [7].

К настоящему времени накоплен опыт проведения криобиопсий легких при различных заболеваниях.

Методология проведения криобиопсии легкого

Что касается технической стороны вопроса, процедура забора криопроб может проводиться при помощи гибкого, полугибкого или жесткого бронхоскопа с применением криогена (охлаждающего агента). В качестве последнего может быть использован оксид азота (минимальная температура -89°C), жидкий азот (минимальная температура -196°C) или диоксид углерода (минимальная температура $-79,3^{\circ}\text{C}$). Благодаря доступности и отсутствию эффекта образования инея чаще используют оксид азота. Гибкие криозаборники существуют в трех вариантах диаметра (2,4; 1,9 и 1,1 мм), с длиной, варьирующей от 780 до 1050 мм. Наиболее часто используют гибкий криозаборник системы Erbe диаметром 1,9 мм (Erbe Elektromedizin GmbH, Германия) [13].

Техника криобиопсии основана на использовании эффекта Джоуля–Томсона: поток сжатого газа, высвобождаемый криозаборником, быстро распространяется при атмосферном давлении, приводит к замораживанию ткани дистальнее на расстоянии до 2 см, что позволяет

легко извлекать кусочек материала. Технология является относительно недорогой [14].

В настоящее время не существует консенсуса относительно противопоказаний к отбору пациентов для проведения данной процедуры. Ряд авторов указывают на необходимость нормального состояния антикоагулянтной и антиагрегантной систем организма [15], предварительного проведения лабораторной оценки для выявления возможной почечной дисфункции, коагулопатии и тромбоцитопении. Что касается функционального состояния легких, в ряде исследований критериями исключения были снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1) $< 0,8$ л или $< 50\%$ от должного, форсированной жизненной емкости легких $< 50\%$ от должной, диффузионной способности легких по монооксиду углерода ($D_{L_{\text{CO}}}$) < 35 или $< 50\%$ от должной [12, 16, 17]. В некоторых исследованиях критерием исключения для проведения криобиопсии являлось также повышение систолического давления в легочной артерии более 40 мм рт. ст. по данным эхокардиографии [12, 16, 18]. Выраженная гипоксемия (снижение парциального давления кислорода в артериальной крови < 55 –60 мм рт. ст.) также рассматривалась как противопоказание к проведению ТБКБ в ряде исследований [12, 16, 17].

Интересен тот факт, что при метаанализе 994 проведенных криобиопсий не было отмечено взаимосвязи между снижением функции внешнего дыхания и частотой осложнений, хотя такая зависимость была ранее установлена для ХБЛ [17]. Эти данные являются предварительными и требуют уточнения с проведением проспективных исследований.

В настоящее время оправданно в качестве абсолютного противопоказания рассматривать геморрагический диатез, обусловленный заболеванием или невозможностью подобрать адекватную дозу антикоагулянтов или антиагрегантов, тогда как снижение $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ от должного, $D_{L_{\text{CO}}} < 35\%$ от должной, наличие выраженной легочной артериальной гипертензии являются относительными противопоказаниями к проведению криобиопсии легкого [18].

Диагностическая ценность ТБКБ

В систематическом обзоре, включающем 11 исследований (общее число пациентов 731), диагностическая ценность ТБКБ колебалась между 51 и 98% (суммарный индекс 83%; 95% доверительный интервал (ДИ) 73–94) в тех случаях, когда результаты биопсии рассматривали в рамках мультидисциплинарной оценки заболевания [19]. По данным систематического обзора, частота умеренного/выраженного кровотечения



при проведении ТБКБ колебалась в пределах от 0 до 78% (суммарный индекс 39%; 95% ДИ 3–76), пневмоторакса – от 0 до 24,9% (суммарный индекс 12%; 95% ДИ 3–21) [14, 16].

Был выполнен ретроспективный анализ 447 наблюдений идиопатических интерстициальных пневмоний, при которых невозможно было поставить диагноз без морфологической верификации (при предполагаемом диагнозе обычной интерстициальной пневмонии или признаках, не соответствующих обычной интерстициальной пневмонии) и была проведена ХБЛ (у 150 пациентов) или ТБКБ (у 297 пациентов). При этом осложнения в виде пневмоторакса чаще встречались при ТБКБ (20,2%). Медиана сроков госпитализации была достоверно более низкой при ТБКБ (2,6 против 6,1 дня; $p < 0,0001$), также ниже была смертность, связанная с побочными эффектами от процедуры (0,3 против 2,7%; $p = 0,045$). Выраженных кровотечений не наблюдалось ни у одного из пациентов. Диагностическая ценность ТБКБ составила 82,8%, ХБЛ – 98,7% ($p = 0,013$) [16].

При метаанализе 15 исследований (781 пациент) диагностическая ценность ТБКБ оказалась равной 0,81 (0,75–0,87), объединенная вероятность развития пневмоторакса составила 0,06 (95% ДИ 0,02–0,87), кровотечения – 0,12 (95% ДИ 0,02–0,25) [16].

В промежуточном анализе текущего проспективного исследования было продемонстрировано отсутствие необходимости проведения ХБЛ после ТБКБ. При этом частота кровотечений как осложнений процедуры составила 78%, пневмоторакса – 22%, смертность в течение 30 сут при ТБКБ равнялась 0,7% по сравнению с 3,3% при ХБЛ [20]. Профилактическое применение баллона Фогарти (бронхиального блокатора) после забора криобиоптатов может предотвращать развитие кровотечения. В большинстве исследований по криобиопсии размер образцов варьировал в диаметре от 9,2 мм (2–20 мм, стандартное отклонение 3,9) до 14,7 (± 11) мм [17, 21]. Число кусочков, получаемых при криобиопсии (обычно от 2 до 6), было в целом меньше такового при ТББЛ, тогда как размер кусочков и площадь срезов были больше.

Что касается особенностей гистологического исследования криобиоптатов, в одной из работ было указано, что при гистологическом анализе криобиоптатов следует учитывать возможное развитие артефактного острого повреждения легких, связанного с возможным повреждением ткани в результате холодового воздействия. Авторы отметили, что внутриальвеолярный отек, скопление фибрина и эритроцитов наблюдались

в 58% случаев (от минимальных – в 36% до более выраженных – в 22%) [12].

Гистологическая оценка криобиоптатов требует определенной квалификации патолога, обладающего опытом морфологической диагностики ТББЛ и ХБЛ. В одном из исследований при оценке криобиоптатов двумя независимыми патологами, экспертами в области патологии легких, согласованность заключений была высокой при диагностике обычной интерстициальной пневмонии ($\kappa = 0,83$; 95% ДИ 0,69–0,97) [12].

В работах исследователей, проводивших криобиопсии легких, рассматривается вопрос о необходимости и целесообразности забора биоптатов из одного или нескольких сегментов легкого. В одной из публикаций описано прямое сравнительное исследование, в которое было включено 46 пациентов, отобранных случайным образом для проведения повторных криобиопсий из одного или двух сегментов нижней доли легкого. При этом диагностическая ценность первой биопсии составила 69%, диагностическая ценность второй биопсии из того же сегмента повышалась до 78% (при отсутствии статистически значимой разницы), тогда как диагностическая ценность второй биопсии из другого сегмента достигала 96%. Однако эти показатели существенно выше, чем данные, приводимые в других работах по оценке диагностической ценности криобиопсий из нескольких сегментов (долей) легкого, и требуют дальнейшего подтверждения [16].

Таким образом, в ряде исследований было установлено, что материал, полученный при помощи криобиопсийного метода, является адекватным для диагностики основных диффузных заболеваний легких. Диагностическая ценность ТБКБ превышает таковую ТББЛ и сравнима с ценностью ХБЛ при диагностике диффузных паренхиматозных заболеваний легких. По сравнению с традиционной ТББЛ криобиопсия легкого позволяет получить больший объем материала при уменьшении артериальных повреждений ткани, что повышает диагностическую ценность эндоскопической биопсии. По сравнению с ХБЛ при проведении метода криобиопсии требуется меньшая продолжительность госпитализации, отмечается более низкий риск побочных эффектов и смерти, а кроме того, это менее дорогостоящая процедура. Вместе с тем необходимо заметить, что пока не будет проведена стандартизация процедуры, определены противопоказания к ее проведению, разработаны методы, позволяющие снизить частоту осложнений, криобиопсию легких следует проводить в крупных центрах с квалифицированными спе-



циалистами в области бронхоскопии, при наличии условий для принятия мер по ликвидации возможных осложнений.

Список литературы

1. Mathur PN, Wolf KM, Busk MF, Briete WM, Datzman M. Fiberoptic bronchoscopic cryotherapy in the management of tracheobronchial obstruction. *Chest* 1996 Sep;110(3):718-23.
2. Deygas N, Froudarakis M, Ozenne G, Vergnon JM. Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. *Chest* 2001 Jul;120(1):26-31.
3. Maiwand MO, Zehr KJ, Dyke CM, Peralta M, Tadjkarimi S, Khagani A, Yacoub MH. The role of cryotherapy for airway complications after lung and heart-lung transplantation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 1997 Oct;12(4):549-54.
4. Sehgal IS, Bal A, Dhooria S, Agrawal P, Gupta N, Ram B, Aggarwal AN, Behera D, Agarwal R. A prospective randomized controlled trial comparing the efficacy and safety of cup vs alligator forceps for performing transbronchial lung biopsy in patients with sarcoidosis. *Chest* 2016 Jun;149(6):1584-6.
5. Pue CA, Pacht ER. Complications of fiberoptic bronchoscopy at a university hospital. *Chest* 1995 Feb;107(90):430-2.
6. Descombes E, Gardiol D, Leuenberger P. Transbronchial lung biopsy: an analysis of 530 cases with reference to the number of samples. *Monaldi Archives for Chest Disease* 1997 Aug;52(4):324-9.
7. Babiak A, Hetzel J, Krishna G, Fritz P, Moeller P, Balli T, Hetzel M. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration* 2009;78(2):203-8.
8. Sheth JS, Belperio JA, Fishbein MC, Kazerooni EA, Lagstein A, Murray S, Myers JL, Simon RH, Sisson TH, Sundaram B, White ES, Xia M, Zisman D, Flaherty KR. Utility of transbronchial vs surgical lung biopsy in the diagnosis of suspected fibrotic interstitial lung disease. *Chest* 2017 Feb;151(2):389-99.
9. Berbescu EA, Katzenstein AL, Snow JL, Zisman DA. Transbronchial biopsy in usual interstitial pneumonia. *Chest* 2006 May;129(5):1126-31.
10. Ensminger SA, Prakash UB. Is bronchoscopic lung biopsy helpful in the management of patients with diffuse lung disease? *The European Respiratory Journal* 2006 Dec;28(6):1081-4.
11. Leslie KO, Gruden JF, Parish JM, Scholand MB. Transbronchial biopsy interpretation in the patient with diffuse parenchymal lung disease. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2007;131:407-23.
12. Casoni GL, Tomassetti S, Cavazza A, Colby TV, Dubini A, Ryu JH, Carretta E, Tantalocco P, Piciucchi S, Ravaglia C, Gurioli C, Romagnoli M, Gurioli C, Chilosi M, Poletti V. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One* 2014 Feb;9(2):e86716.
13. Kebbe J, Abdo T. Interstitial lung disease: the diagnostic role of bronchoscopy. *Journal of Thoracic Disease* 2017 Sep;9(Suppl 10):S996-S1010.
14. Vergnon JM, Huber RM, Moghissi K. Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers. *The European Respiratory Journal* 2006 Jul;28(1):200-18.
15. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *The New England Journal of Medicine* 2013;368(22):2113-24.
16. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, Tomassetti S, Gurioli C, Piciucchi S, Dubini A, Tantalocco P, Sanna S, Negri E, Tramacere I, Ventura VA, Cavazza A, Rossi A, Chilosi M, La Vecchia C, Gasparini S, Poletti V. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature. *Respiration* 2016;91(3):215-27.
17. Pajares V, Puzo C, Castillo D, Lerma E, Montero MA, Ramos-Barbón D, Amor-Carro O, Gil de Bernabé A, Franquet T, Plaza V, Hetzel J, Sanchis J, Torrego A. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial. *Respirology* 2014 Aug;19(6):900-6.
18. Lentz RJ, Argento AC, Colby TV, Rickman OB, Maldonado F. Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease: a state-of-the-art review of procedural techniques, current evidence, and future challenges. *Journal of Thoracic Disease* 2017 Jul;9(7):2186-203.
19. Johannson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, Ryerson CJ. Diagnostic yield and complications of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease. A systematic review and metaanalysis. *Annals of the American Thoracic Society* 2016 Oct;13(10):1828-38.
20. Hagemeyer L, Theegarten D, Treml M, Priegnitz C, Randerath W. Validation of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease – interim analysis of a prospective trial and critical review of the literature. *Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 2016 Mar;33(1):2-9.
21. Ussavarungsi K, Kern RM, Roden AC, Ryu JH, Edell ES. Transbronchial cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease: retrospective analysis of 74 cases. *Chest* 2017 Feb;151(2):400-8.

Transbronchial Lung Cryobiopsy

M.V. Samsonova and A.L. Chernyaev

The article deals with advantages and disadvantages of transbronchial lung cryobiopsy in comparison with transbronchial excisional biopsy and surgical lung biopsy, technical aspects, indications and contraindications. Diagnostic value of transbronchial cryobiopsy for diagnosis of diffuse parenchymal lung disease exceeds transbronchial excisional biopsy and is comparable to surgical biopsy. Compared with conventional transbronchial biopsy cryobiopsy allows increase in sample size with lesser tissue damage and higher diagnostic value. Compared with surgical lung biopsy cryobiopsy leads to reduction in length of stay, risk of side effects, subsequent mortality and is less expensive procedure.

Key words: transbronchial lung cryobiopsy, diffuse parenchymal lung disease, diagnosis.