

Срочная интраоперационная цитологическая диагностика объемных (шаровидных) образований легкого

И.А.Круглова¹ ✉, Т.В.Паранина², С.В.Зиновьев³, О.В.Уткин⁴, А.Н.Денисенко¹

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская больница № 35 Советского района г. Нижнего Новгорода»: 603089, Россия, Нижний Новгород, ул. Республиканская, 47

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер»: 603093, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, 198

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»: 603163, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая 11 / 1

⁴ Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н.Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: 603950, Россия, Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, 71

Резюме

Дифференциальная диагностика объемных образований легкого является одной из самых трудных задач не только пульмонологии, но и фтизиатрии, т. к. на ранних стадиях поражения клинические проявления, данные визуальных и лабораторных исследований схожи. Решающая роль в случае неясного диагноза отводится морфологической верификации процесса. Срочное интраоперационное цитологическое исследование (ИЦИ) — наиболее сложный вариант морфологической верификации поражений легкого, при котором требуется быстрый, подробный и точный ответ. **Целью** исследования явилась оценка клинической значимости и эффективности срочного ИЦИ при дифференциальной диагностике между гранулематозными (туберкулез, саркоидоз), опухолевыми и опухолеподобными поражениями легкого. **Материалы и методы.** Ретроспективно проанализированы результаты срочных ИЦИ образцов ткани ($n = 173$) объемных образований легкого. Цитологические препараты окрашивались по Май–Грюнвальд–Гимзе и Цилю–Нильсену с последующей визуализацией на микроскопе *Zeiss lab A1 (Carl Zeiss, Германия)*. Полученные данные сопоставлены с результатами гистологического исследования. Для оценки эффективности ИЦИ рассчитаны показатели точности, чувствительности и специфичности. **Результаты.** По результатам анализа срочных ИЦИ ($n = 173$) гранулематоз установлен в 64,7 % наблюдений (туберкулез / саркоидоз), злокачественное образование — в 31 случае (рак — 9,2 %, карциноидная опухоль — 2,9 %, злокачественное новообразование неясной этиологии — 4 %, подозрение на злокачественное поражение — 1,7 %); доброкачественный процесс — в 9,2 % случаев (гамартома + хондрома — 5,2 %, хроническое воспаление — 4 %). Диагностический материал отсутствовал в 1,2 % случаев. При сопоставлении полученных результатов показано расхождение цитологической картины с данными гистологического исследования (2,9 % случаев) и первичным клиническим диагнозом (5,7 % случаев). Чувствительность, специфичность, точность ИЦИ материала составили 95,9; 71 и 98 % соответственно. **Заключение.** Продемонстрированы высокие чувствительность и точность (> 90 %) срочной цитологической диагностики патологических процессов в легком в интраоперационных условиях, связанные с корректной оценкой морфологических признаков того или иного поражения, а также их сопоставлением с данными клинической картины и результатами дополнительных методов обследования. По данным анализа цитологических препаратов показано, что срочное ИЦИ существенно дополняет картину поражения легких морфологической составляющей и может рассматриваться в качестве 1-го этапа фенотипической диагностики.

Ключевые слова: цитологическая диагностика новообразований легкого, интраоперационная цитология, срочное цитологическое исследование, новообразования легкого.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

© Круглова И.А. и соавт., 2023

Для цитирования: Круглова И.А., Паранина Т.В., Зиновьев С.В., Уткин О.В., Денисенко А.Н. Срочная интраоперационная цитологическая диагностика объемных (шаровидных) образований легкого. *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 357–365. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-357-365

Urgent intraoperative cytological diagnosis of spherical mass lesions in the lungs

Irina A. Kruglova¹ ✉, Tatiana V. Paranina², Svyatoslav V. Zinoviev², Oleg V. Utkin⁴, Arkady N. Denisenko¹

¹ State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod Region “City Hospital No.35, Sovetskiy district of Nizhny Novgorod”: ul. Respublikanskaya 47, Nizhny Novgorod, 603089, Russia

² State Budgetary Health Institution of the Nizhny Novgorod Region “Nizhny Novgorod Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”: ul. Rodionova 198, Nizhny Novgorod, 603093, Russia

³ State Budgetary Healthcare Institution “Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary”: ul. Delovaya 11/1, Nizhny Novgorod, 603163, Russia

⁴ Federal Budgetary Science Institution “Academician I.N.Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology”, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing: ul. Malaya Yamskaya 71, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

Abstract

Differential diagnosis of pulmonary mass lesions is one of the most difficult tasks not only in pulmonology but also in phthisiology, because clinical manifestations, data from visual and laboratory examinations are undifferentiated in the early stages. In the case of an unclear diagnosis, morphological verification of the process played a crucial role. Urgent intraoperative examination is the most difficult option for morphologic verification of lung lesions, which requires a quick, detailed, and accurate answer. **The aim** of this study was to evaluate the clinical significance and efficacy of urgent intraoperative cytologic examination in the differential diagnosis between granulomatous (tuberculosis, sarcoidosis), tumor and tumor-like lesions of the lung. **Methods.** The results of urgent intraoperative cytologic examination of 173 tissue specimens from lung masses were retrospectively analyzed. Cytologic specimens were stained by the May – Grunwald – Giemse and Ziehl – Neelsen methods and then visualized on a Zeiss Lab A1 microscope (Carl Zeiss, Germany). The obtained data are compared with the results of histological examination. To evaluate the effectiveness of intraoperative cytologic examination, the accuracy, sensitivity, and specificity were calculated. **Results.** Analysis of the results of urgent cytological examinations ($n = 173$) shows that granulomatosis (tuberculosis/sarcoidosis) was established in 64.7% of cases, malignancy – in 31 cases (cancer – 9.2%, carcinoid tumor – 2.9%, malignant neoplasm of unclear etiology – 4%, suspected malignant lesion – 1.7%); benign process – in 9.2% of cases (hamartoma + chondroma – 5.2%, chronic inflammation – 4%). 1.2% of the cases had no diagnostic material. When comparing the obtained results, there was a discrepancy between the histological picture (2.9% of cases) and the primary clinical diagnosis (5.7% of cases). Sensitivity, specificity, and accuracy of cytologic examination of intraoperative material amounted to 95.9, 71, and 98%, respectively. **Conclusion.** The high sensitivity and accuracy ($> 90\%$) of urgent cytologic diagnosis of pathologic processes in the lung under intraoperative conditions were demonstrated by the correct assessment of morphologic signs of a given lesion and by their comparison with the clinical picture and the results of additional examinations. Analysis of cytological specimens showed that urgent cytological examination significantly complements the morphological picture of lung lesions and can be considered as the first stage of phenotypic diagnosis.

Key words: cytological diagnosis of lung neoplasms, intraoperative cytology, urgent cytologic examination, lung neoplasms.

Conflict of interests. The authors report that there is no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

© Kruglova I.A. et al., 2023

For citation: Kruglova I.A., Paranina T.V., Zinoviev S.V., Utkin O.V., Denisenko A.N. Urgent intraoperative cytological diagnosis of spherical lung mass lesions. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (3): 357–365 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-357-365

Дифференциальная диагностика объемных образований легкого является важной проблемой не только пульмонологии, но и фтизиатрии, т. к. на ранних стадиях поражения клинические проявления, данные визуальных и лабораторных исследований схожи. Решающая роль в случае неясного диагноза отводится морфологической верификации процесса, при этом дифференциальная диагностика проводится между гранулематозными (туберкулез, саркоидоз), опухолевыми и опухолеподобными поражениями легкого [1, 2]. Материалом для такого исследования служат пунктаты легкого, лимфатических узлов (ЛУ), средостения или интраоперационный соскоб с очага поражения [2]. Препараты с интраоперационным соскобом – вариант цитологической верификации поражений легкого, при котором требуется подробный и точный ответ за минимальный промежуток времени, лимитированный временем пребывания пациента на операционном столе [3]. Необходимость срочного интраоперационного цитологического исследования (ИЦИ) материала обусловлена высокой точностью и минимальными затратами времени на проведение данного исследования [1, 3].

Основными показаниями для срочного ИЦИ являются:

- проведение операции на основании клинико-инструментальных данных (когда возможность морфологической верификации до операции отсутствовала);
- предположительный морфологический диагноз до операции;
- необходимость уточнения природы дополнительных очагов, выявленных интраоперационно [3, 4–8].

Отличительной особенностью цитологических препаратов при ИЦИ является высокая клеточность материала, простота его получения и обработки,

а также возможность неоднократного повторения процедуры исследования по ходу операции (с целью уточнения распространенности поражения). Однако стоит учитывать тот факт, что высокая клеточность интраоперационных цитологических препаратов теряет свою значимость и информативность как важный диагностический фактор, а повышенное количество клеток обусловлено способом приготовления препаратов [4, 5, 8, 9].

По данным литературы установлено, что точность интраоперационной цитологической диагностики в зависимости от объекта исследования в отношении ЛУ составляет $\geq 89\%$, других объектов – $\leq 98–99\%$ [3, 4].

Достоверная морфологическая (цитологическая) интраоперационная диагностика поражений легких основывается не только на правильной интерпретации цитологических признаков, но и на комплексной оценке макроскопической картины и данных клинико-лабораторных исследований, т. к. на уровне светоптической микроскопии клеточные изменения могут иметь сходные признаки при различных поражениях легкого [2, 4, 10, 11].

При интраоперационной цитологической диагностике возможны как ложноположительный, так и ложноотрицательный диагнозы. Причиной ложноотрицательного морфологического заключения могут быть регрессия опухоли, вызванная неоадьювантной химиотерапией, некроз, замещение опухолевой ткани новообразованными сосудами, гистиоцитами, лимфоцитами и фиброзом, что может быть неправильно интерпретировано как хроническое воспаление. Причиной ложноположительных заключений являются резко выраженная пролиферация и реактивные изменения клеточных элементов. Эти ошибки могут быть вызваны неправильным толкованием морфологической картины, низким качеством замороженных срезов, неадекватным забором материала для исследова-

дования, незнанием макроскопических признаков, сложными случаями для интерпретации, гетерогенностью опухоли [2, 4, 12].

Целью исследования явилась оценка клинической значимости и эффективности срочного ИЦИ в дифференциальной диагностике между гранулематозными (туберкулез, саркоидоз), опухолевыми и опухолеподобными поражениями легкого.

Материалы и методы

В Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Нижегородской области «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер» проведен ретроспективный анализ результатов ИЦИ препаратов объемных образований легких, полученных у пациентов при проведении оперативных вмешательств с диагностической целью (2015–2016). Показанием для срочной интраоперационной цитологической диагностики явилась низкая информативность планового цитологического материала, полученного при эндобронхиальной и трансbronхиальной биопсии, а в ряде случаев — невозможность проведения дооперационной морфологической верификации процесса. За указанный период выполнены 173 срочных ИЦИ (170 мазков-отпечатков с новообразования легкого и 3 мазка-отпечатка с измененных внутригрудных ЛУ) с забором материала в транспортную среду ТПС-1 (ООО НПП «Биочип», Россия, РУ РЗН 2019 / 9512). Следует отметить, что ИЦИ внутригрудных ЛУ проводилось при наличии визуальных изменений и составило 10 % от количества злокачественных новообразований. Окраска препаратов проводилась по Май–Грюнвальд–Гимзе (экспресс-метод) и Цилю–Нильсену. Визуализация полученных результатов выполнялась при помощи микроскопа Zeiss lab A1 (Carl Zeiss, Германия). Выполнено сопоставление данных цитологического исследования с результатами планового гистологического исследования операционного материала (возможность проведения срочного гистологического исследования в учреждении отсутствует).

Для характеристики эффективности ИЦИ отдельно для каждой группы патологических процессов рассчитывались и оценивались следующие характеристики:

- чувствительность (*sensitivity*);
- специфичность (*specificity*);
- точность (*accuracy*).

Расчет показателей производился при помощи следующих формул:

- чувствительность = (истинно положительные / (истинно положительные + ложноотрицательные)) × 100 %;
- специфичность = истинно отрицательные / (истинно отрицательные + ложноположительные) × 100 %;
- точность = (истинно положительные + истинно отрицательные) / (общее количество исследований) × 100 %.

Результаты

По данным срочного цитологического исследования в 112 (64,7 %) из 173 случаев установлено гранулематозное поражение, обусловленное развитием туберкулеза (рис. 1). На светооптическом уровне в данных препаратах выявлены преимущественно казеозные массы, на фоне которых в разном количестве наблюдались скопления бронхиального эпителия с признаками гиперплазии и дистрофии в части клеток, эпителиоидные клетки, участки клеток лимфо- и гистиоцитарного ряда, а также единичные или множественные многоядерные клетки Пирогова–Лангханса и многоядерные клетки «инородных тел» (т. е. клетки гистиоцитарного ряда, преимущественно большого размера, содержащие в цитоплазме от 3–5 до ≥ 100 хаотично расположенных ядер). При дополнительной окраске методом Циля–Нильсена в 60 (56,3 %) наблюдениях показаны позитивные случаи наличия кислотоустойчивых микроорганизмов (КУМ).

Злокачественный характер поражения установлен в 31 случае (рак — 16 (9,2 %), карциноидная опухоль — 5 (2,9 %), злокачественное новообразование неясной этиологии — 7 (4,0 %), подозрение на злокачественное поражение — 3 (1,7 %) случая). В случае уверенного морфологического заключения о наличии карциномы цитологическая картина препаратов представляла собой обильный состав многочисленных клеток с выраженными признаками атипии (изменение ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону ядра, увеличение размеров клетки, нарушение структуры хроматина, неровная ядерная мембрана, полиморфизм и гипертрофия ядрышек, отсутствие ресничек). При этом фон мазка был представлен опухолевым диатезом и некротическими массами, а клетки располагались в виде рыхлых скоплений с четким контуром, внутри которых отмечалось нагромождение элементов (рис. 2).

В некоторых случаях (рис. 3) цитологическая картина была представлена преимущественно разрозненно лежащими клетками в виде «голых ядер» с резко выраженными признаками полиморфизма, что вызвало затруднение при установлении морфологического диагноза. В результате нарушения целостности и малой сохранности морфологии клеток цитологическая картина данных препаратов расценена как злокачественное новообразование без дополнительного уточнения.

При диагностике карциноидной опухоли (рис. 4) цитологическая картина была представлена полями мелких клеток с ровным контуром ядерной мембраны, повышенным ядерно-цитоплазматическим соотношением в сторону ядра, базофильной цитоплазмой, практически полным отсутствием ядрышек и формированием розеткоподобных структур (изредка).

Доля ИЦИ внутригрудных ЛУ составила 10 % случаев выявленной злокачественной патологии. В цитологических препаратах мазков-отпечатков с ЛУ при срочном ИЦИ злокачественной патологии не выявлено.

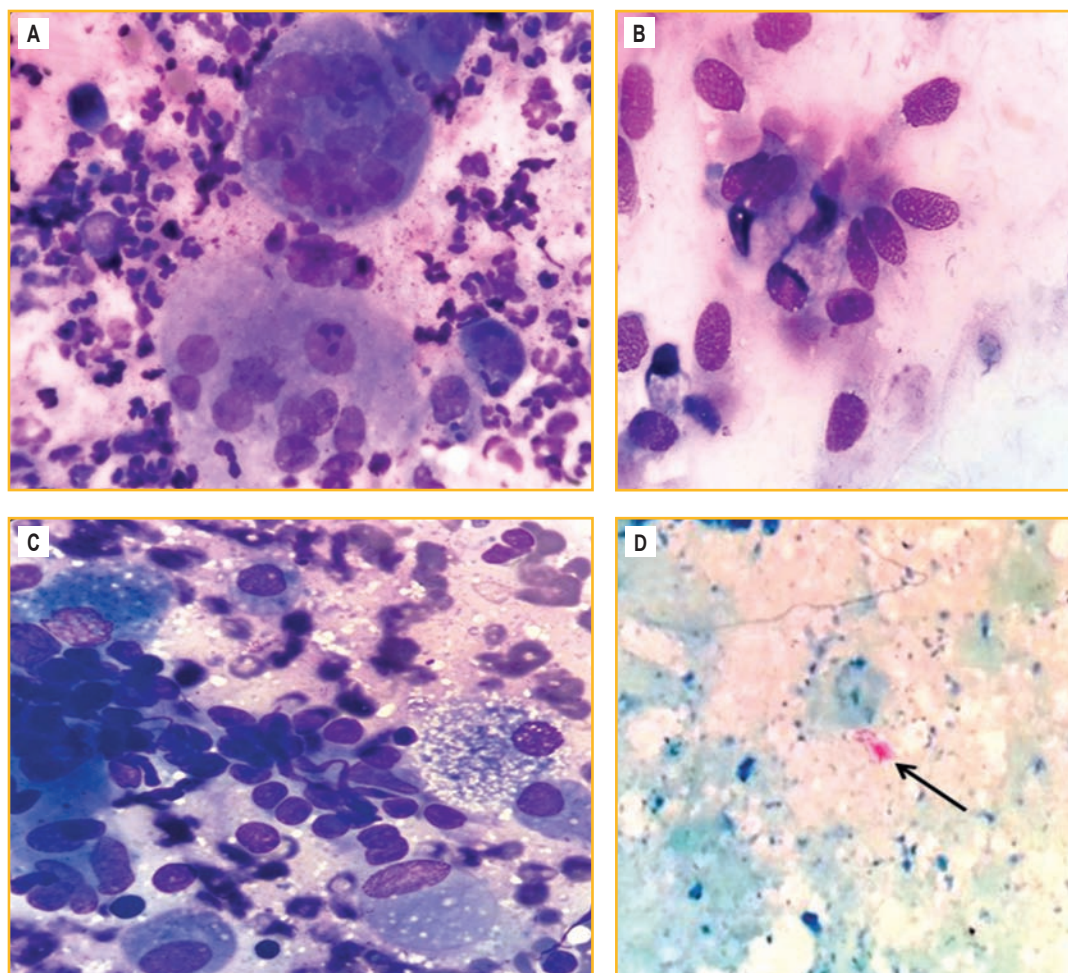


Рис. 1. Гранулематозный (туберкулезный) процесс, положительный на кислотоустойчивые микобактерии. Цитологический препарат: мазок-отпечаток с новообразования легкого. А – многоядерные клетки Пирогова–Лангханса; В – скопления бронхиального эпителия без атипии; С – эпителиоидные клетки. Окраска по Майн–Грюнвальд–Гимзе; $\times 1\,000$; D – скопление кислотоустойчивых микобактерий (показаны стрелкой). Окраска по Майн–Грюнвальд–Гимзе, Цилю–Нильсену; $\times 1\,000$

Figure 1. Cytological preparation: an imprint smear from a lung neoplasm. Granulomatous (tuberculous) process, positive for acid-resistant mycobacteria: A, Pirogov – Langhans multinucleated cells; B, accumulations of bronchial epithelium without atypia; C, epithelioid cells. Main – Grunwald – Giemsa staining; $\times 1,000$; D, accumulation of acid-resistant mycobacteria (shown by the arrow). Main – Grunwald – Giemsa & Ziehl – Nielsen staining; $\times 1,000$

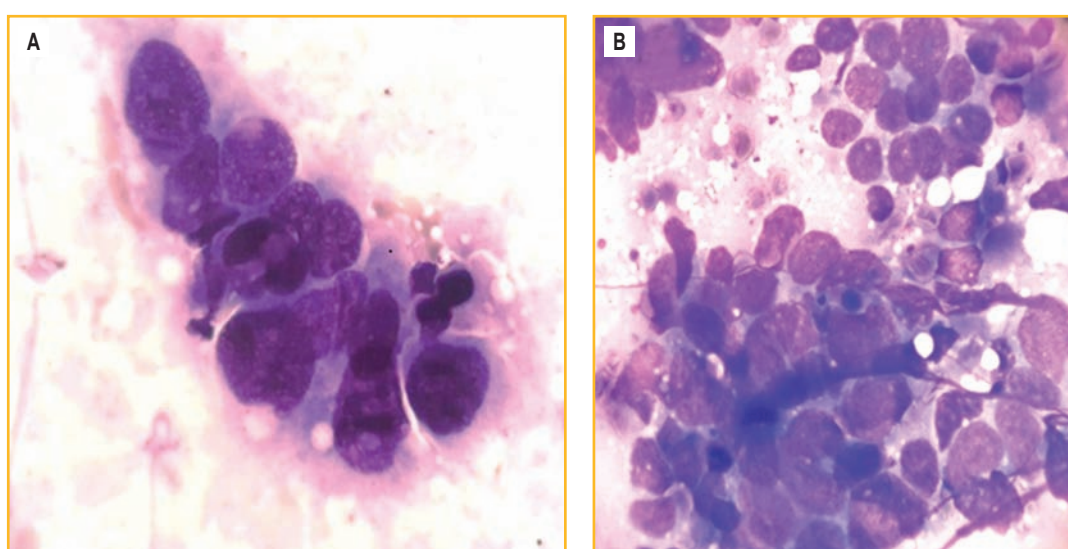


Рис. 2. Умеренно дифференцированная аденокарцинома. Цитологический препарат: мазок-отпечаток с новообразования легкого. Окраска по Майн–Грюнвальд–Гимзе; $\times 1\,000$

Figure 2. Cytological preparation: an imprint smear from a lung neoplasm. Moderately differentiated adenocarcinoma. Main – Grunwald – Giemsa staining; $\times 1,000$

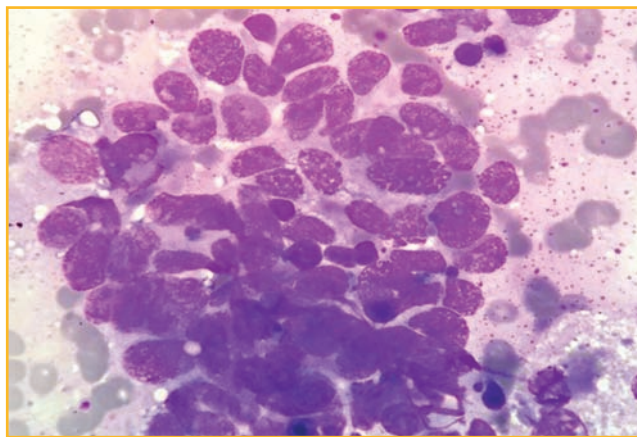


Рис. 3. Недифференцированное злокачественное новообразование (рыхлое скопление полиморфных клеток, большая часть из которых — в виде «голых ядер»). Цитологический препарат: мазок-отпечаток с новообразования легкого. Окраска по Майн–Грюнвальд–Гимзе; $\times 1\,000$

Figure 3. Cytological preparation: an imprint smear from a lung neoplasm. Undifferentiated malignant neoplasm (a loose accumulation of polymorphic cells, most of which are in the form of “naked nuclei”). Main — Grunwald — Giemsa staining; $\times 1,000$

Доброкачественный характер объемного образования установлен в 16 (9,2 %) случаях (гамартома + хондрома — 9 (5,2 %), хронический воспалительный процесс — 7 (4,0 %)). Цитологическая картина на светооптическом уровне в случае опухолей хрящевой ткани была представлена различным сочетанием клеток эпителия, жировой и хрящевой ткани, а также фрагментами оксифильного тяжистого вещества. При этом фон препаратов оставался чистым (казеозные массы отсутствовали). Эпителиальные клетки располагались преимущественно в виде однослойных обширных скоплений или изолированных отдельных клеток, среди которых выявлялись одиночные клетки хондробластического и фибробластического ряда (рис. 5).

Микроскопическая картина цитологических препаратов при хроническом воспалении представлена клетками гистиоцитарного ряда и единичными эпителиоидными клетками. Эпителиальный компонент представлен в виде бронхиального эпителия с дистрофическими изменениями, фон препаратов включал нити фибрина.

Из всех проанализированных цитологических препаратов 5 (2,9 %) случаев составили препараты с неизменным бронхиальным эпителием. При оценке адекватности цитологического материала отмечено, что полное отсутствие клеточного материала выявлено в 2 (1,2 %) случаях. Данный материал, доставленный на цитологическое исследование, расценен как неинформативный (рис. 6).

Обсуждение

Интраоперационная морфологическая верификация диагноза применяется в основном при новообразованиях легких, недоступных для дооперационного морфологического исследования. При сравнении результатов всех цитологических препаратов с данными гистологического исследования выявлено

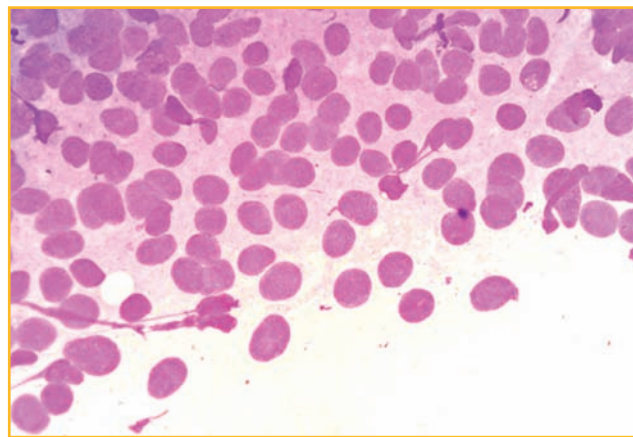


Рис. 4. Типичный карциноид. Цитологический препарат: мазок-отпечаток с новообразования легкого. Окраска по Майн–Грюнвальд–Гимзе; $\times 1\,000$

Figure 4. Cytological preparation: an imprint smear from a lung neoplasm. A typical carcinoid. Main — Grunwald — Giemsa staining; $\times 1,000$

расхождение в 5 (2,9 %) образцах, обусловленное неинформативностью материала: гистологического (3 (1,7 %) случая) и цитологического (2 (1,2 %) случая) препаратов.

При сопоставлении цитологических заключений и первичных клинических диагнозов расхождение отмечалось в 10 (5,7 %) случаях. Большинство таких расхождений (7 (4,0 %) случаев) наблюдалось в образцах с клиническим диагнозом туберкулез. Однако после получения морфологического заключения клинический диагноз был изменен на карциному (3 (1,7 %) случая) и хронический воспалительный процесс (4 (2,3 %) случая). При первичном клиническом диагнозе карцинома легкого несовпадения с результатами морфологического исследования обнаружены в 3 (1,7 %) наблюдениях, а в 2 (1,2 %) случаях диагноз изменен на туберкулез. В 1 наблюдении отмечено сочетание процессов (туберкулез + карцинома легкого).

Причинами расхождения в основном явилась стертость клинической картины в сочетании с отрицательными результатами исследования на КУМ, а также данных лучевого обследования (рентгенография и компьютерная томография), по данным которых выявлены патологические изменения, сходные как с опухолевыми, так и туберкулезными проявлениями.

Для определения показателей эффективности срочного ИЦИ патологический процесс целесообразно разделить на следующие группы:

- гранулематозные поражения легкого (туберкулез, хронический воспалительный процесс);
- новообразования легкого (злокачественные и доброкачественные).

Полученные результаты распределены следующим образом:

- в группе гранулематозных процессов:
 - истинно положительные — 119;
 - истинно отрицательные — 5;

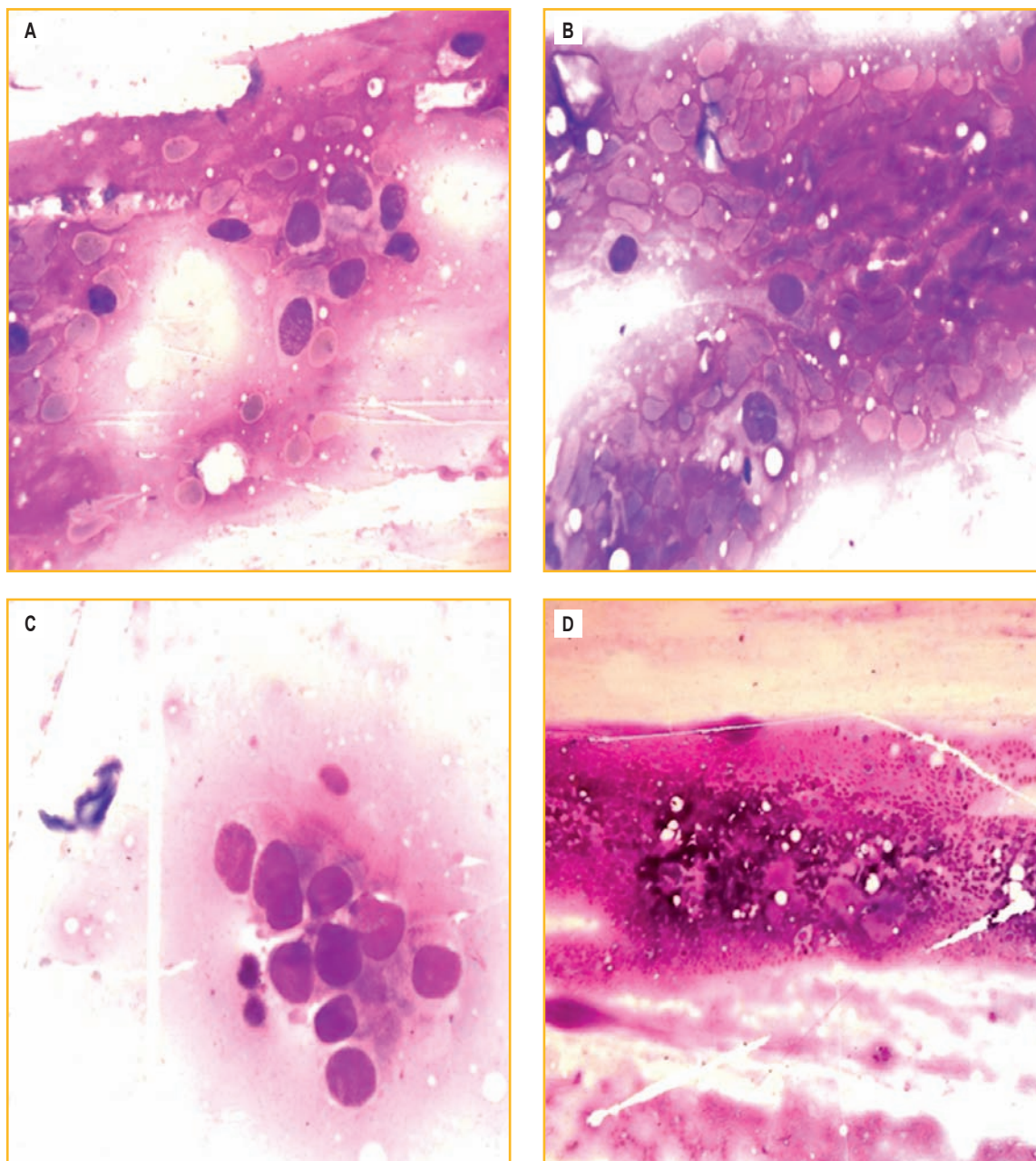


Рис. 5. Гамартома. Цитологический препарат: мазок-отпечаток с новообразования легкого. А, В – разрозненно лежащие хондроциты без атипии; С – скопления бронхиального эпителия без атипии; Окраска по Майн–Грюнвальд–Гимзе, увеличение $\times 1000$; D – общий вид препарата (скопления оксифильного вещества, единичные хондроциты). Окраска по Майн–Грюнвальд–Гимзе; $\times 1000$

Figure 5. Cytological preparation: an imprint smear from a lung neoplasm. Hamartoma. A, B, scattered chondrocytes without atypia; C, accumulations of bronchial epithelium without atypia; Main–Grunwald–Giemsa staining, magnification $\times 1000$; D, general view of the preparation (accumulations of an oxyphilic substance, single chondrocytes). Main – Grunwald – Giemsa staining; $\times 1,000$

- ложноположительные – 0;
- ложноотрицательные – 2;
- в группе новообразований легкого:
 - истинно положительные – 40;
 - истинно отрицательные – 3;
 - ложноположительные – 4;
 - ложноотрицательные – 2.

На основании представленных данных расчетные показатели эффективности составили:

- для гранулематозных процессов:
 - чувствительность – 98,3 %;
 - специфичность – 71,4 %;
 - точность – 97,6 %;
- для новообразований:
 - чувствительность – 97,5 %;
 - специфичность – 60,0 %;
 - точность – 91,5 %.

Согласно данным литературы, показатели эффективности интраоперационной морфологической диагностики при опухолевых новообразованиях характеризуются 95%-ной чувствительностью цитологического метода, а также 96%-ной специфичностью. Выводы в предположительной форме при срочном гистологическом исследовании составляют 2 %, при цитологическом – 11 %. Неинформативный материал при срочном исследовании *Н.Н.Волченко и соавт.*

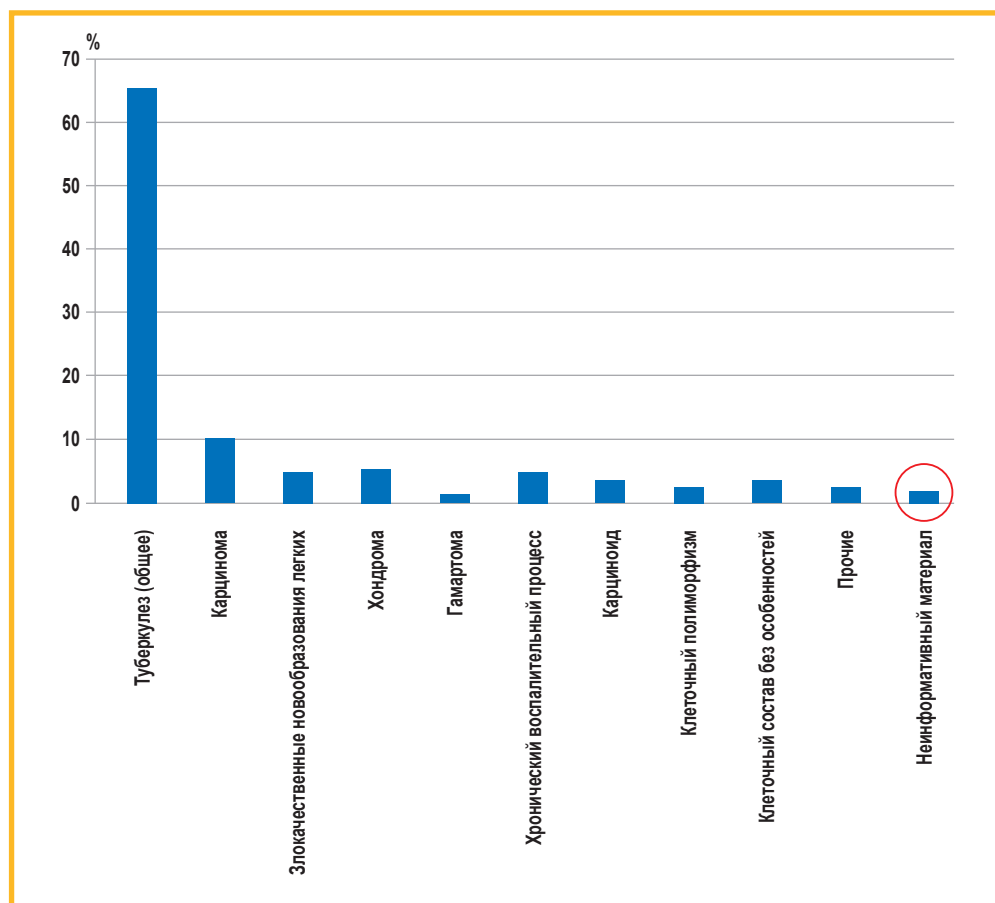


Рис. 6. Процентное соотношение цитологических заключений и недиагностического материала

Figure 6. Percentage of cytological reports and unsuitable material

(2015) достигал 2–5 % [4]. В свою очередь, по результатам исследования *G.K.Nguyen* (2000), *M.B.Савостикова* (2015), *H.Kakinuma* (2003), *L.G.Koss* (2006) показатели эффективности цитологического исследования при диагностике образований легкого составляли 82,7–97,3 % (чувствительность) и 79,0–99,2 % (специфичность) [5, 7, 13, 14]. По данным исследования ученых Пизанского университета *A.Proietti*, *L.Boldrini*, *G.Ali*, *A.Servadio et al.* (2014) проведены цитогистологические параллели при оценке цитологических заключений и гистологических диагнозов рак легкого. По данным исследования клинического материала ($n = 941$) сделан вывод о том, что диагноз рак легкого и указание типа опухоли в цитологическом материале сопоставимы с гистологическим диагнозом, при этом инвазивных процедур для диагностики больше не требуется. Точность цитологического диагноза в сравнении с гистологическим заключением при исследовании операционного материала составила 96 % [12, 15, 16].

По данным *О.Г.Григорук* (2017) установлено, что использование цитологического метода высокоинформативно и позволяет при различных способах забора материала со 100%-ной вероятностью верифицировать рак. Достоверность определения гистологического типа цитологическим методом исследования составляет 89 %. Расхождения в определении гистологического типа опухоли в цитологическом и гистологическом заключениях отмечаются менее чем в 1 % случаев [17].

Относительно показателей эффективности морфологической верификации гранулематозных пора-

жений легкого в работе *D.Edvardas*, *Z.Edvardas* (2008) проведена оценка диагностической значимости биопсий. По результатам анализа наблюдений ($n = 105$), при которых в эндоскопических биопсиях выявлены эпителиоидноклеточные гранулемы (66 % – без некрозов и 34 % – некротических), в 79 % случаев подтвержден диагноз саркоидоз или туберкулез, причем диагноз туберкулез во всех наблюдениях подтвержден по результатам культурального исследования. Показано, что обнаружение в бронхоскопических биопсиях ненекротических гранул позволяет диагностировать саркоидоз с чувствительностью 94 % и специфичностью 60 % [6, 18].

Таким образом, полученные показатели эффективности ИЦИ при диагностике патологических процессов в легком достаточно высоки и сопоставимы с таковыми, полученными по данным других исследований. Более низкие значения специфичности при цитологической диагностике опухолевых процессов связаны на данном этапе с не самой многочисленной выборкой пациентов, в связи с этим требуется проведение повторных исследований при участии большего числа пациентов.

Заключение

Продемонстрированы высокая чувствительность и точность (> 90 %) срочной цитологической диагностики патологических процессов в легком в интраоперационных условиях. Во многом успех цитологической диагностики заболеваний легких связан

с правильной оценкой морфологических признаков того или иного поражения, а также их сопоставлением с данными клинической картины и результатами дополнительных методов обследования.

По результатам анализа интраоперационных цитологических препаратов показано, что срочное цитологическое исследование существенно дополняет картину поражения легких морфологической составляющей и может рассматриваться как 1-й этап фенотипической диагностики. Однако существующие ограничения цитологического метода (скудность клеточного состава, отсутствие полных критериев оценки клеточных изменений) лишь подтверждают необходимость параллельного интраоперационного гистологического исследования. Вместе с тем следует учитывать простоту получения и обработки цитологических образцов, минимальное время исследования, а также возможность дополнительного анализа по ходу оперативного вмешательства, при этом снижается вероятность возникновения необходимости в повторной операции после получения результатов планового гистологического исследования и представляется возможность оценить (изменить) объем выполняемого вмешательства непосредственно на операционном столе.

Литература

1. Бакенова Р.А., Тусупбекова М.М., Стабаева Л.М. и др. Морфологическая верификация саркоидоза с другими гранулематозными поражениями легких, Казахстан. *Медицинские новости*. 2016; (9): 60–62. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskaya-verifikatsiya-sarkoidoza-s-drugimi-granulematoznymi-porazheniyami-legkih/viewer>
2. Двораковская И.В., Майская М.Ю., Насыров Р.А. и др. Морфологическое исследование в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза. *Архив патологии*. 2014; 76 (1): 26–31. Доступно на: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2020/1/1000419552014011027>
3. Волченко Н.Н., Гладунова З.Д., Славнова Е.Н. Срочная интраоперационная цитологическая диагностика при опухолях различных локализаций: пособие для врачей. М.; 2004.
4. Волченко Н.Н., Борисова О.В., Ермолаева А.Г. и др. Срочная интраоперационная морфологическая диагностика в онкологии. *Онкология. Журнал имени П.А.Герцена*. 2015; 4 (4): 5–11. DOI: 10.17116/onkolog2015445-11.
5. Савостикова М.В., Фурминская Е.Ю. Цитологическая и иммуноцитохимическая диагностика опухолей легких. *Вестник ФГБУН «РОНЦ имени Н.Н.Блохина»*. 2015; 26 (3): 29–38. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitologicheskaya-i-immunotsitohimicheskaya-diagnostika-opuholey-legkih>
6. Danila E., Zurauskas E. Diagnostic value of epithelioid cell granulomas in bronchoscopic biopsies. *Intern. Med.* 2008; 47 (24): 2121–2126. DOI: 10.2169/internalmedicine.47.1452.
7. Koss L.G., Melamed M.R. Koss' Diagnostic cytology and its histopathologic bases. 5th Edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkin; 2006. Available at: <https://sciarium.com/file/373993/>
8. Shield P.W., Cosier J., Ellerby G. et al. Rapid on-site evaluation of fine needle aspiration specimens by cytology scientists: a review of 3032 specimens. *Cytopathology*. 2014; 25 (5): 322–329. DOI: 10.1111/cyt.12157.
9. Sugiyama T., Tajiri T., Fujita H. et al. Diagnostic utility and pitfalls of intraoperative pulmonary imprint cytology based on final pathological diagnoses. *Cytopathology*. 2019; 30 (1): 74–81. DOI: 10.1111/cyt.12649.
10. Двораковская И.В., Ариэль Б.М., Акопов Л.А. и др. Биопсия в пульмонологии. СПб; 2011.
11. Suen K.C., Wood W.S., Syed A.A. et al. Role of imprint cytology in intraoperative diagnosis: value and limitations. *J. Clin. Pathol.* 1978; 31 (4): 328–337. DOI: 10.1136/jcp.31.4.328.
12. Mikubo M., Naito M., Matsui Y. et al. Relevance of intraoperative pleural lavage cytology and histologic subtype in lung adenocarcinoma. *Ann. Thorac. Surg.* 2018; 106 (6): 1654–1660. DOI: 10.1016/j.athorac-sur.2018.07.035.
13. Nguyen G.K. Essentials of lung tumor cytology. Vancouver; 2008. Available at: https://pathology.ubc.ca/files/2012/06/LUNG_TUMOR_BOOK2008R.pdf
14. Nguyen G.K., Smith B. Atlas and text of lung cytology. Vancouver; 2014. Available at: <https://file.pathology.ubc.ca/LUNGATLAS-2014CPR.pdf>
15. Takahashi Y., Kuroda H., Oya Y. et al. Challenges for real-time intraoperative diagnosis of high risk histology in lung adenocarcinoma: a necessity for sublobar resection. *Thorac. Cancer*. 2019; 10 (8): 1663–1668. DOI: 10.1111/1759-7714.13133.
16. Proietti A., Boldrini L., Ali G. et al. Histo-cytological diagnostic accuracy in lung cancer. *Cytopathology*. 2014; 25 (6): 404–411. DOI: 10.1111/cyt.12117.
17. Григорук О.Г., Пупкова Е.Э., Бабулина Л.М., Лазарев А.Ф. Использование цитологического материала при диагностике рака легкого. *Злокачественные опухоли*. 2017; 7 (4): 13–20. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-4-13-20.
18. Danila E., Zurauskas E. Diagnostic value of epithelioid cell granulomas in bronchoscopic biopsies. *Intern. Med.* 2008; 47 (24): 2121–2126. DOI: 10.2169/internalmedicine.47.1452.

Поступила: 09.11.21
Принята к печати: 20.04.23

References

1. Bakenova R.A., Tusupbekova M.M., Stabaeva L.M. et al. [Morphological criteria of sarcoidosis with other granulomatous lung lesions]. *Medicinskie novosti*. 2016; (9): 60–62. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskaya-verifikatsiya-sarkoidoza-s-drugimi-granulematoznymi-porazheniyami-legkih/viewer> (in Russian).
2. Dvorakovskaya I.V., Mayskaya M.Ju., Nasyrov R.A. et al. [The morphological examination in the differential diagnosis of tuberculosis and sarcoidosis]. *Arkhiv patologii*. 2014; 76 (1): 26–31. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2020/1/1000419552014011027> (in Russian).
3. Volchenko N.N., Gladunova Z.D., Slavnova E.N. [Urgent intraoperative cytological diagnostics for tumors of various localizations: a manual for physicians]. Moscow; 2004 (in Russian).
4. Volchenko N.N., Borisova O.V., Ermolaeva A.G. et al. [Rapid intraoperative morphological diagnosis in oncology]. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A.Gertsena*. 2015; 4 (4): 5–11. DOI: 10.17116/onkolog2015445-11 (in Russian).
5. Savostikova M.V., Furminskaya E.Ju. [Cytological and immunocytochemical diagnostics of lung cancer]. *Vestnik FGBUN «RONC imeni N.N.Blokhina»*. 2015; 26 (3): 29–38. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitologicheskaya-i-immunotsitohimicheskaya-diagnostika-opuholey-legkih> (in Russian).
6. Danila E., Zurauskas E. Diagnostic value of epithelioid cell granulomas in bronchoscopic biopsies. *Intern. Med.* 2008; 47 (24): 2121–2126. DOI: 10.2169/internalmedicine.47.1452.
7. Koss L.G., Melamed M.R. Koss' Diagnostic cytology and its histopathologic bases. 5th Edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkin; 2006. Available at: <https://sciarium.com/file/373993/>
8. Shield P.W., Cosier J., Ellerby G. et al. Rapid on-site evaluation of fine needle aspiration specimens by cytology scientists: a review of 3032 specimens. *Cytopathology*. 2014; 25 (5): 322–329. DOI: 10.1111/cyt.12157.
9. Sugiyama T., Tajiri T., Fujita H. et al. Diagnostic utility and pitfalls of intraoperative pulmonary imprint cytology based on final pathological diagnoses. *Cytopathology*. 2019; 30 (1): 74–81. DOI: 10.1111/cyt.12649.
10. Dvorakovskaya I.V., Ariel' B.M., Akopov L.A. et al. [Biopsy in pulmonology]. St. Petersburg; 2011 (in Russian).
11. Suen K.C., Wood W.S., Syed A.A. et al. Role of imprint cytology in intraoperative diagnosis: value and limitations. *J. Clin. Pathol.* 1978; 31 (4): 328–337. DOI: 10.1136/jcp.31.4.328.

12. Mikubo M., Naito M., Matsui Y. et al. Relevance of intraoperative pleural lavage cytology and histologic subtype in lung adenocarcinoma. *Ann. Thorac. Surg.* 2018; 106 (6): 1654–1660. DOI: 10.1016/j.athorac-sur.2018.07.035.
13. Nguyen G.K. Essentials of lung tumor cytology. Vancouver; 2008. Available at: https://pathology.ubc.ca/files/2012/06/LUNG_TUMOR-BOOK2008R.pdf
14. Nguyen G.K., Smith B. Atlas and text of lung cytology. Vancouver; 2014. Available at: <https://file.pathology.ubc.ca/LUNGATLAS-2014CPR.pdf>
15. Takahashi Y., Kuroda H., Oya Y. et al. Challenges for real-time intraoperative diagnosis of high risk histology in lung adenocarcinoma: a necessity for sublobar resection. *Thorac. Cancer.* 2019; 10 (8): 1663–1668. DOI: 10.1111/1759-7714.13133.
16. Proietti A., Boldrini L., Ali G. et al. Histo-cytological diagnostic accuracy in lung cancer. *Cytopathology.* 2014; 25 (6): 404–411. DOI: 10.1111/cyt.12117.
17. Grigoruk O.G. Pupkova E.Ye., Bazulina L.M., Lazarev A.F. [The usage of cytological material for diagnostics of lung cancer]. *Zlokoachestvennye opuholi.* 2017; 7 (4): 13–20. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-4-13-20 (in Russian).
18. Danila E., Zurauskas E. Diagnostic value of epithelioid cell granulomas in bronchoscopic biopsies. *Intern. Med.* 2008; 47 (24): 2121–2126. DOI: 10.2169/internalmedicine.47.1452

Received: November 09, 2021

Accepted for publication: April 20, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Круглова Ирина Александровна — врач клинической лабораторной диагностики высшей категории (цитолог) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская больница № 35 Советского района г. Нижнего Новгорода»; тел.: (831) 428 81-21; e-mail: irisha-kruglova@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7955-349X>)

Irina A. Kruglova, Clinical Laboratory Diagnostics Doctor the highest category (Cytologist), State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod Region “City Hospital No.35, Sovetskiy district of Nizhny Novgorod”; tel.: (831) 428 81-21; e-mail: irisha-kruglova@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7955-349X>)

Паранина Татьяна Викторовна — врач клинической лабораторной (цитолог) диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер»; тел.: (831) 234-05-04; e-mail: taska-160989@rambler.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2204-6301>)

Tatiana V. Paranina, Doctor of Clinical Laboratory (Cytologist) Diagnostics, State Budgetary Health Institution of the Nizhny Novgorod Region “Nizhny Novgorod Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”; tel.: (831) 234-05-04; e-mail: taska-160989@rambler.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2204-6301>)

Зиновьев Святослав Владимирович — врач-онколог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; тел.: (831) 282-00-01; e-mail: swet.ssk@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1037-2601>)

Svyatoslav V. Zinoviev, Oncologist, State Budgetary Healthcare Institution “Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary”; tel.: (831) 282-00-01; e-mail: swet.ssk@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1037-2601>)

Уткин Олег Владимирович — к. б. н., руководитель лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н.Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (831) 469-79-45; e-mail: utkino2004@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0941-9890>)

Oleg V. Utkin, Candidate of Biology, Head of the Laboratory of Molecular Biology and Biotechnology, Federal Budgetary Science Institution “Academician I.N.Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology”, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; tel.: (831) 469-79-45; e-mail: utkino2004@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0941-9890>)

Денисенко Аркадий Николаевич — к. м. н., главный врач, врач-онколог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская больница № 35 Советского района г. Нижнего Новгорода»; тел.: (831) 428-82-72; e-mail: host35@inbox.ru (Author ID: 160694)

Arkady N. Denisenko, Candidate of Medicine, Chief Physician, Oncologist, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod Region “City Hospital No.35, Sovetskiy district of Nizhny Novgorod”; tel.: (831) 428-82-72; e-mail: host35@inbox.ru (Author ID: 160694)

Участие авторов

Круглова И.А., Денисенко А.Н. — концепция и дизайн исследования

Паранина Т.В. — сбор и обработка материала

Круглова И.А., Паранина Т.В., Уткин О.В. — статистическая обработка

Круглова И.А., Паранина Т.В. — написание текста

Уткин О.В., Зиновьев С.В. — редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы при подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Kruglova I.A., Denisenko A.N. — concept and design of the study

Paranina T.V. — collection and processing of material

Kruglova I.A., Paranina T.V., Utkin O.V. — statistical processing

Kruglova I.A., Paranina T.V. — writing the text

Utkin O.V., Zinoviev S.V. — text editing

All authors have made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.