

В. И. Борисова, Н. С. Опанасенко
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЁГКИХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ГУ "Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновського НАМН Украины"

Диссеминированные заболевания лёгких (ДЗЛ) — это гетерогенная группа болезней, объединяемых на основании характерного рентгенологического синдрома легочной диссеминации, проявляющегося распространенными изменениями в обоих легких узелкового, сетчатого или смешанного характера. В данную группу официально входят более 200 заболеваний, зачастую клинически схожих, но различающихся не только патоморфологически, но и прогностически. Стертость, неспецифичность клинических проявлений, отсутствие четких патогномоничных симптомов, совершенно недостаточная информативность классического рентгенологического исследования — вот лишь малая часть проблем, встающих перед врачом-клиницистом при проведении дифференциальной диагностики среди этой группы болезней. Последние достижения в области респираторной медицины, прежде всего — доступность компьютерной томографии (КТ) и прижизненного морфологического исследования легочной ткани, полученной при различных способах биопсии лёгких, в том числе видеоторакоскопической биопсии, — во многом изменили наши представления о заболеваниях, связанных с поражением легочного интерстиция. В этой работе представлен аналитический обзор литературы последних лет,

отражающий суть данной проблемы, а также современные методы диагностики диссеминированных заболеваний лёгких.

Наряду с термином «диссеминированные заболевания лёгких» существуют и ряд других названий этой патологии: «гранулематозные заболевания легких», «интерстициальные заболевания легких», «диффузные паренхиматозные болезни легких» и др.

Анализируя эпидемиологию ДЗЛ, исследователи данной патологии отмечают продолжающееся увеличение общего количества больных с ДЗЛ в последние 10–15 лет [6]. Fernandez-Perez et al. предоставили данные об увеличении заболеваемости ДЗЛ в США с 8,8 до 17,4 на 100 тыс. популяции за период 1997 — 2005 гг. [33]. По данным J. B. Kornum et al., в Дании заболеваемость ДЗЛ выросла с 5,28 на 100 тысяч населения за период с 1995 по 2000 гг. до 7,27 на 100 тысяч — в 2001–2005 годах [38]. В Англии два общенациональных исследования, основанных на данных компьютерной регистрации ДЗЛ, сообщают об увеличении заболеваемости с 4,6 на 100 тысяч в 1990–2003 гг. до 7,4 — в 2000–2008 гг. [60]. В Польше уровень годовой госпитализации пациентов с диагнозом ДЗЛ увеличился на 20 % за период 2000–2009 гг. [56]. По данным Navaratnam et al., в Европе приблизи-

тельно 40 000 новых случаев ДЗЛ диагностируются каждый год, и более чем 5000 только в Великобритании [60]. Болезни органов дыхания остаются наиболее распространенной патологией в структуре заболеваемости населения и Украины [10].

Несмотря на многочисленные этиологические факторы и гетерогенность клинических проявлений, прогноз для больных с ДЗЛ в целом неблагоприятный, с пятилетней выживаемостью хуже, чем при некоторых формах рака [31]. Как следствие, непосредственные затраты на лечение ДЗЛ оцениваются около 25 000 долларов на человека в год, больше, чем затраты на лечение рака молочной железы [27]. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения, количество потерянных лет жизни вследствие ДЗЛ в XXI веке будет сопоставимо с таковым при раке легких [1].

Этиологическими факторами ДЗЛ могут быть внешние воздействия, особенно вызванные органическими и неорганическими материалами, реакцией на лекарственные препараты и инфекционные факторы, однако в большинстве случаев причины остаются неизвестными, поэтому ДЗЛ условно разделяют на заболевания с известной и неизвестной этиологией.

К ДЗЛ известной этиологии относятся поражения органов дыхания при системных заболеваниях соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, полимиозит и дерматомиозит, болезнь Шегрена), а также лекарственно обусловленные поражения легких (вызванные применением некоторых антибактериальных, антиаритмических препаратов, антидепрессантов, цитостатиков, химиотерапевтических, наркотических препаратов). На сегодняшний день пневмотоксичность доказана для более чем 300 лекарственных препаратов.

В группу болезней с неустановленной этиологией входит большинство ДЗЛ: разные идиопатические интерстициальные пневмонии, идиопатический легочный фиброз, гранулематозные заболевания (экзогенный аллергический альвеолит, саркоидоз, гранулематоз Вегенера, лимфоматоидный гранулематоз, системный некротизирующий васкулит и др.) и другие идиопатические заболевания (лимфангиолейомиоматоз, амилоидоз, альвеолярный протеиноз, легочный гемосидероз, гистиоцитоз X и др.). Особое внимание специалистов, работающих в области пульмонологии, привлекают ДЗЛ, этиология которых остается неустановленной. В первую очередь к ним относятся идиопатические интерстициальные пневмонии, отличающиеся тяжестью течения и неблагоприятным прогнозом, связанным с необратимо прогрессирующими процессами фиброзной перестройки легочной ткани [9].

Долгие годы клиницисты-пульмонологи из разных стран работали над созданием классификации ДЗЛ. И в 2002 г. Американским торакальным обществом (ATS) и Европейским респираторным обществом (ERS) была предложена классификация, основанная на учете особенностей клинической картины, рентгенологических и патоморфологических признаков заболеваний. Согласно данной классификации среди всех ДЗЛ выделялись следующие заболевания: болезни известной этиологии,

гранулематозные и другие ДЗЛ; отдельным разделом были представлены идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП). Принципиально важным было соответствие каждой клинической формы определенному гистологическому варианту ИИП, в связи с чем было выделено 7 вариантов ИИП и разработаны стандартизованные терминология и диагностические критерии:

- обычная ИП (usual interstitial pneumonia);
- десквамативная ИП (desquamative interstitial pneumonia);
- лимфоидная ИП (lymphoid interstitial pneumonia);
- неспецифическая ИП/фиброз (nonspecific interstitial pneumonia/ fibrosis);
- острая ИП (acute interstitial pneumonia);
- респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием лёгких (respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease);
- криптогенная организующая пневмония (cryptogenic organizing pneumonia) [16].

Несмотря на то, что классификация ATS/ERS 2000 г. имела много преимуществ, существовал один недостаток. В то время как диагностика заболеваний была основана на гистопатологическом исследовании биоптатов легочной ткани, очень немногим пациентам с ДЗЛ на самом деле проводилась биопсия легких. Таким образом, в отсутствие гистологического подтверждения у преобладающего числа больных диагностика ДЗЛ основывалась на клинических и рентгенологических данных. Более того, многие десятилетия гистологическое исследование рассматривалось как «золотой стандарт» диагностики диффузных заболеваний легких, а последние данные по проблеме ДЗЛ показывают, что вопреки тому, что предполагалось ранее, морфологический диагноз не только не коррелирует, но и не предсказывает исход заболевания у пациента [9].

В сентябре 2012 г. на ежегодном конгрессе ERS, проходившем в г. Вена (Австрия), на симпозиуме, организованном Клинической ассамблеей и Научной группой по изучению диффузных паренхиматозных заболеваний и проведенном профессором С. Urich и доктором R. Jay, был предложен новый пересмотр классификации ИИП.

В новой версии положения ATS и ERS 2002 г. об идиопатических интерстициальных пневмониях особого внимания заслуживают следующие положения:

1. ИИП представляют собой особые клинико-гистологические состояния. Очевидно, что клиническое течение этих заболеваний крайне гетерогенно, при этом в ряде исследований продемонстрировано, что в отдельной подгруппе больных ИИП могут прогрессировать до терминального фиброза; следовательно, желательно уже при постановке диагноза иметь критерии такого течения болезни.

2. Накоплена новая информация об интерстициальных заболеваниях легких (ИЗЛ), связанных с курением, включая больных с сочетанием эмфиземы и интерстициального фиброза. В клинической практике у курильщиков все чаще диагностируется респираторный бронхиолит с ИЗЛ (РБ ИЗЛ) без хирургической биопсии, на основании клинических проявлений и компьютерно-томографических данных (затенение по типу «матового сте-

кла» и центрилобулярные очажки) и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) («макрофаги курильщиков» и отсутствие лимфоцитоза).

3. Отмечено, что естественное течение идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) может быть разным: у некоторых больных наблюдается стабилизация состояния на длительное время, у других болезнь прогрессирует быстро и неуклонно, у третьих в течение болезни выделяются эпизоды обострений.

4. Обострения ИИП лучше изучены для хронических фиброзирующих вариантов (ИЛФ и неспецифической интерстициальной пневмонии — НсИП).

5. У некоторых больных трудно определяется вариант ИИП из-за смешанного характера поражения легких.

6. Достигнуто понимание необходимости разработки клинического алгоритма диагностики и ведения ИИП. Это особенно актуально при отсутствии данных биопсии и характерных изменений в легких на компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР).

7. Плевропаренхиматозный фиброэластоз (ППФЭ) выделен как отдельное редкое заболевание, часто идиопатическое. Также описаны другие менее изученные гистологические варианты, такие как бронхиолоцентрические воспаление и фиброз.

8. Быстро развивающееся направление молекулярной диагностики позволяет надеяться на улучшение диагностики ИИП. Молекулярные маркеры также могут использоваться для прогнозирования течения болезни и реакции на различные виды лечения. Генетические и молекулярные исследования могут полностью изменить диагностику и классификацию ИИП [17].

Основные понятия в ДЗЛ и нозологические единицы остались прежними, однако термин «идиопатический фиброзирующий альвеолит» (ИФА) полностью замещен понятием «идиопатический легочный фиброз» (ИЛФ). В основу нового пересмотра классификации положены клинические особенности ДЗЛ. Все ИИП были подразделены на:

- основные ИИП (ИЛФ, НсИП, десквамативная ИП, острая ИП, РБ ИЗЛ, криптогенная организующаяся пневмония (КОП));

- редкие ИИП (идиопатическая лимфоидная ИП, идиопатический плевролегочный фиброэластоз, острая фибринозная организующаяся пневмония);

- неклассифицируемые ИИП.

В свою очередь, основные ИИП разделены на 3 группы:

- хронические фиброзирующие ИИП;
- острые/подострые фиброзирующие ИИП;
- связанные с курением ИИП.

Диагностика ДЗЛ остаётся сложной задачей для врачей на всех этапах данного процесса. Значительный процент (до 80 %) диагностических ошибок при ДЗЛ приводит к несвоевременной диагностике (через 1,5–2 года после появления первых симптомов), позднему обращению к специалисту и назначению лечения [6, 11, 12, 13].

W. D. Travis et al. акцентируют внимание на том, что пациенты с предполагаемым диагнозом поражения легочного интерстиция должны направляться в специа-

лизированные учреждения для верификации диагноза, что требует совместных усилий клинициста, специалиста функциональной диагностики, рентгенолога (имидж-диагноста) и морфолога [17].

Основными компонентами дифференциальной диагностики ДЗЛ являются изучение анамнеза, оценка клинической симптоматики, рентгенологическое, функциональное и лабораторное исследование и, наконец, биопсийное исследование. Каждый из этих основных компонентов вносит свой вклад в диагностический процесс, при этом не следует игнорировать или гипертрафировать значимость каждого из них.

Подробный анамнез необходим для определения факторов риска, как в прошлом, так и в настоящем [36]. Выявление наследственного компонента, длительного приёма некоторых видов препаратов, вредных для легочной системы условий труда, курения, наличия сопутствующей патологии может помочь определиться клиницисту с выбором дальнейших методов исследований.

Всем больным с ДЗЛ при первом обращении должны быть проведены спирометрия в покое и исследование диффузионной способности легких — это необходимо для оценки тяжести заболевания [36].

Интересные данные представили М. Ю. Каменева и соавторы в своём исследовании информативности спирометрии и бодиплетизмографии, дополненной исследованием эластических свойств легких в диагностике нарушений механики дыханий у больных с ДЗЛ. Было проведено сопоставление результатов рутинной спирометрии и бодиплетизмографии, дополненной исследованием эластических свойств легких с пищеводным зондом у 590 больных с ДЗЛ. Результаты исследования показали высокую информативность спирометрии в диагностике обструктивного синдрома у больных с ДЗЛ — снижение индекса Тиффно при нормальной величине ЖЕЛ в 80 % случаев соответствовало обструктивному варианту нарушений, подтвержденному при проведении комплексного исследования. Недостатком спирометрии была низкая информативность при выявлении рестриктивного синдрома нарушений, поскольку показатели спирометрии были изменены только у 52 % больных с этим вариантом вентиляционных расстройств. В диагностике смешанного типа нарушений предсказательная способность спирометрии была еще ниже: одновременное снижение ЖЕЛ и индекса Тиффно соответствовало этому респираторному паттерну только у 37 % случаев [8].

Во всех случаях подозрения ДЗЛ первичное обследование должно включать анализ мочи, полный клинический анализ крови, определение сыровоточных мочевины, электролитов и креатинина, показателей печеночной функции. Другие исследования определяются выбором врача [36].

W. D. Travis и соавторы сообщают, что идентификация биомаркеров полностью сконцентрирована на ИЛФ и проводится в основном в небольших группах больных без независимой валидации [17]. Тем не менее, выявлены некоторые интересные факты, которые могут найти применение в диагностике, ведении или прогно-

зирования течения и других ИИП. Например, быстрое снижение легочной функции и / или сокращение выживаемости сопровождается высоким уровнем некоторых эпителиальных или макрофагальных белков в сыворотке крови, таких как SP-A, SP-D, KL-6 (протеин Krebs vonden Lunden-6), CCL18 (лиганд хемокина 18) и MMP-7 (матриксная металлопротеиназа-7) [48, 49, 53]. Эти взаимосвязи требуют подтверждения, но весьма вероятно, что эти биомаркеры могут использоваться в клинической практике для выявления больных с высоким риском прогрессирующего течения. С точки зрения дифференциальной диагностики концентрации SP-A и SP-D в крови при ИЛФ значительно выше, чем при НСИП / КОП и ДЗЛ на фоне коллагенозов, соответственно. Аналогичным образом более высокая концентрация сывороточной ДНК, возможно, позволит дифференцировать ИЛФ и другие ДЗЛ [34]. В исследованиях показано, что НСИП характеризуется T1-клеточным паттерном в легочной ткани и БАЛ, тогда как при ИЛФ наблюдается ответ с участием T2-клеток с повышенной экспрессией рецептора хемокина 7 (CCR7) и CCL7 [24, 47]. Наконец, профили экспрессии генов дают противоречивые результаты. В одних исследованиях показано, что в большинстве случаев НСИП генетический профиль в легочной ткани не похож на ИЛФ, а в других выявлена только небольшая разница в экспрессии генов между острой ИП и НСИП [25]. В большинстве случаев не представлялось возможным идентифицировать генетический полиморфизм, связанный с повышенным риском развития ИЛФ [26], а взаимосвязь между этими явлениями, показанная в нескольких работах, не подтвердилась на других когортах больных [15, 39, 52, 58].

Появление КТВР и ее внедрение в широкую клиническую практику позволяет в некоторых случаях верифицировать ДЗЛ до проведения морфологических исследований легочной ткани. Так, по данным W. D. Travis et al., при наличии убедительных критериев ИЛФ по данным клинической и рентгенологической картины проведение хирургической биопсии легких становится необязательным [18].

По результатам наблюдений M. B. Gotway et al. точность диагностики ИЛФ с помощью КТВР достигает 90 % [28].

G. Raghu с соавторами опубликовали данные двойного слепого рандомизированного исследования, анализируя группу пациентов с ИЛФ, которым диагноз был поставлен методом КТВР и подтвержден хирургической биопсией лёгкого. Совпадение в диагнозе составило 94 %, в результате чего данные исследователи считают достаточным для постановки диагноза ИЛФ проведение только КТВР [23].

Присутствие морфологического паттерна обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) является обязательным для диагностики ИЛФ. ОИП характеризуется на КТВР ретикулярными тенями, часто сопровождающимися тракционными бронхоэктазами. Обычно имеется «сотовое легкое», что является решающим для установления диагноза. «Сотовость» на КТВР имеет вид групповых кистозных воздушных пространств чаще диаметром 3–10 мм, но иногда до 2,5 см. Они обычно располагаются

субплеврально и характеризуются хорошо определяемыми стенками. Обычно имеется «матовое стекло», но не столь выражено, как ретикулярность. Характерно базальное и периферическое распределение ОИП на КТВР, хотя возможно и пятнистое. Наличие сопутствующей плевральной патологии (например, плевральные бляшки, обызвествления, значительный плевральный выпот) свидетельствует об альтернативной этиологии ОИП. Микроузелки, воздушные ловушки, несотовые кисты, распространенное «матовое стекло», консолидации или перибронхиоваскулярное расположение должны указывать на другие диагнозы. Может быть, небольшое увеличение медиастинальных лимфатических узлов (обычно до 1,5 см по короткой оси). Если «сотовость» отсутствует, но есть наличие других критериев ОИП, говорят о возможной ОИП, и тогда необходима хирургическая биопсия легких для уточнения диагноза [5].

A. Wells et al. указывают на то, что КТВР играет важную роль в подтверждении или исключении диагноза ДЗЛ независимо от того, выявлены ли у пациента с клиническим подозрением на ДЗЛ изменения на рентгенограмме легких или нет, особенно учитывая низкую частоту ложно-положительных результатов при КТВР. Хотя чувствительность КТВР при диагностике ДЗЛ высока, она не достигает 100 %. КТВР не всегда выявляет ранние стадии заболевания. Напротив, все более частое использование КТВР привело к ситуации, когда ограниченные признаки ДЗЛ можно найти у больных с сомнительными клиническими проявлениями. Иногда такие изменения могут быть вариантом нормы. Имеются сообщения, что примерно у 1/3 курильщиков в паренхиме легких присутствуют локальные изменения по типу «матового стекла» и центрилобулярных узелков без явных клинических и функциональных проявлений. «Субклинические формы заболевания» наблюдались и у пациентов с заболеваниями соединительной ткани. В некоторых случаях эти изменения могут быть несущественными, с точки зрения симптомов и легочной функции, и исчезать со временем, но их истинное значение пока не установлено из-за недостаточного объема информации. У большинства пациентов с клинически значимыми диффузными легочными заболеваниями имеются изменения на КТВР, но нормальная КТВР-картина в любых случаях не исключает ДЗЛ [36].

Как указывалось ранее, гистологическое подтверждение диагноза являлось «золотым стандартом» диагностики ДЗЛ, а клинические признаки и результаты лучевых методов исследования, по мнению многих, далеко не заменяли гистологический диагноз. Однако было признано, что постановка диагноза исключительно на основании гистологического исследования значительно затрудняет работу. У многих пациентов тяжесть самого заболевания или сопутствующих состояний препятствовала проведению хирургической биопсии. Более того, результат гистологического исследования, как и других диагностических тестов, существенно различается у разных исполнителей [35].

По данным экспертной группы гистопатологов Великобритании, степень совпадения наиболее вероятного диагноза оказывается минимально приемлемой, с

клинической точки зрения [35]. Во многих случаях гистологические изменения носили «промежуточный» характер, т. е. были сходными с другими заболеваниями. Другой проблемой, затрудняющей гистологическую оценку биоптатов легочной ткани, является «погрешность образца» — вероятность того, что биоптат получен из участка легкого, не отражающего всей полноты патологического процесса [36].

Для обоснования необходимости верификации диагноза ИИП по данным патоморфологического исследования биоптата легкого или аутопсийного материала, В. К. Гаврисюк и соавторы провели исследование, в котором предложили трем высококвалифицированным специалистам-патоморфологам, имеющим значительный опыт работы в пульмонологии, провести независимый анализ одних и тех же гистологических препаратов тканей легкого больных с различными формами ИИП. Для анализа были представлены препараты 73 больных ИИП. Анализ результатов гистологического исследования показал, что все специалисты-патоморфологи примерно одинаково описывают выявленные патологические изменения в тканях легких, но интерпретируют их в большинстве случаев по-разному — заключения о нозологической принадлежности выявленных патоморфологических изменений характеризовались неожиданно высокой частотой разночтений. Совпадение клинического диагноза с заключениями трех специалистов-патоморфологов отмечалось только в 15 случаях (20,5 %), двух специалистов — в 35 (47,9 %) и одного — в 15 (20,5 %). При гистологическом изучении 8 препаратов (11 %) наблюдалось расхождение клинического диагноза с заключениями всех участников исследования. У 4 больных (5,5 %) клинический диагноз был изменен на основании результатов гистологического исследования: у 1 пациента диагностирован бронхиоло-альвеолярный рак; у 2 больных с клиническим диагнозом лимфоидная ИП морфологических признаков лимфоидной пневмонии не наблюдалось, гистологический паттерн соответствовал НСИП; у 1 пациента с клиническим диагнозом НСИП отмечалась выраженная интерстициальная лимфоидная инфильтрация, характерная для лимфоидной ИП. В 4 случаях заключения патоморфологов однозначно не соответствовали клиническим, рентгенологическим и лабораторным данным, в связи с чем, клинический диагноз был оставлен без изменений (правильность этого решения была подтверждена в процессе последующего наблюдения и оценки назначенной терапии). В 26,0 % случаев все участники исследования одинаково трактовали гистологические изменения, в 49,3 % случаев совпадение заключений отмечалось только у двух специалистов и, наконец, у 24,7 % больных (каждый четвертый случай) все патоморфологи дали различные заключения о нозологической принадлежности выявленных изменений [14].

Дифференциальная диагностика НСИП, РБ ИЗЛ и десквамативной ИП на основании клинко-рентгенологических данных действительно сложна, а идентификация лимфоидной ИП без проведения биопсии легкого практически невозможна. Однако, по мнению ряда авторов, это не имеет существенного практического значения,

поскольку все эти формы требуют единого подхода к лечению. Если врач уверен, что обратившийся к нему пациент относится к группе больных ИИП, при этом нет оснований для диагноза ИФА, то диагноз одной из вышеперечисленных форм пневмоний может быть установлен в предположительной форме, например: Идиопатическая интерстициальная пневмония (неспецифическая), ЛН II степени. Больному необходимо назначить глюкокортикостероидную терапию и направить для уточнения диагноза в пульмонологический центр [4, 11, 12, 13].

Поэтому данная группа исследователей считают что, хирургическая биопсия легкого необходима при дифференциальной диагностике ИИП с другими интерстициальными болезнями легких, прежде всего тех, при которых терапия глюкокортикостероидами не показана, а в ряде случаев может нанести вред больному (амилоидоз легких, альвеолярный легочный протеиноз, лимфангиолейомиоматоз). Подозрение на саркоидоз органов дыхания (III стадии), Лангерганс-клеточный гистиоцитоз легких и другие гранулематозные заболевания также требуют проведения хирургической биопсии легкого с последующей гистологической идентификацией нозологической формы [11, 12, 13, 14].

Более того, существуют такие редкие интерстициальные заболевания лёгких, как идиопатический амилоидоз и остеопластическая пневмопатия, требующие для постановки диагноза гистологической верификации [2, 3, 12, 13].

И. В. Лискина и соавт. проанализировали случаи патогистологического исследования биоптатов легких 118 пациентов с диагнозом ДЗЛ. Совпадение с предварительным клинко-рентгенологическим диагнозом наблюдалось только в 28 (23,9 %) случаях, имеющееся предположение о возможном диагнозе, совпавшее с морфологическим заключением — в 21 (17,9 %) случае; неясный диагноз присутствовал в 44 (37,6 %) случаях и полное несовпадение с предварительным клиническим диагнозом отмечали в 24 (20,5 %) случаях. То есть, более чем в половине всех случаев (58,1 %) неизвестного происхождения ДЗЛ или ошибочного предварительного клинического диагноза именно гисто-морфологическое исследование привело к истинному заключительному диагнозу заболевания или значительно сузило круг рассматриваемых нозологий. Еще в 17,9 % случаев диагноз был также уточнен. Кроме того, при установлении диагнозов обычной или неспецифической интерстициальных пневмоний патолог достоверно мог определить наличие или отсутствие обострения патологического процесса на момент биопсии, предположить истинную длительность заболевания, что, безусловно, является существенным в определении дальнейшей тактики и характера лечебных мероприятий, достоверном прогнозировании его дальнейшего развития [7].

Существуют следующие способы биопсии лёгких:

- трансбронхиальная биопсия лёгких (ТББЛ);
- транскутанная биопсия лёгких;
- видеоассистированная (ВАТС) биопсии лёгких;
- открытая биопсия лёгких (ОБЛ).

Наиболее часто проводимые биопсии лёгких это ТББЛ и ВАТС.

ТББЛ является процедурой выбора при первоначальном обследовании больных с подозрением на ДЗЛ, у которых маленькие фрагменты легочной ткани могут дать диагностическую информацию, особенно если в патологический процесс вовлечены бронхи. ТББЛ относится к миниинвазивным способам биопсии лёгких и может быть выполнена в амбулаторных условиях.

P. Jain и его коллеги утверждают что информативность ТББЛ при ДЗЛ составляет 70–90 %. Широкий диапазон результатов диагностики связан с видом основного заболевания, размерами и расположением инфильтратов, количества биоптатов, а также профессиональных качеств бронхолога [37].

По данным H. S. Shim и др., ТББЛ имеет высокую диагностическую ценность для таких ДЗЛ, как саркоидоз, легочной протеиноз, Лангерганс-клеточный гистиоцитоз, эозинофильная пневмония, липоидная пневмония, медикаментозно индуцированные пневмонии и некоторых другие [29]. Но не является полезной для гистологической диагностики ИЛФ или для выделения гистологических подтипов ИИП [57].

Согласно последним стандартам морфологической диагностики, наиболее точное определение адекватного топографо-анатомического места для последующего забора материала обеспечивается предварительным проведением компьютерной томографии органов грудной полости у пациента, визуальным контролем введения пункционной иглы при выборе и выполнении метода ТББЛ [62].

По рекомендациям Британского торакального общества количество биоптатов при ДЗЛ должно быть не меньше 5–6, взятых из одного лёгкого [51].

Разные авторы представляют различные данные о частоте возникновения осложнений и смертельных исходов после ТББЛ. Так, T. Boskovic et al. сообщают о таких возможных осложнениях как легочное кровотечение, депрессия дыхания, сердечная аритмия, пневмомедиастинум, пневмоторакс, остановка сердечной деятельности, возникающих в 1 % случаев и летальностью от 0 % до 0,04 % [43]. В японском обзоре упоминается, что общая частота осложнений после ТББЛ колебалась от 0,51 % до 2,06 % в зависимости от поражения лёгких, при этом наиболее высокий уровень наблюдался у пациентов с ДЗЛ. Также было отмечено, что 0,73 % пациентов испытали значимые кровотечения после ТББЛ, но без смертельных исходов и у 0,63 % больных данная процедура осложнилась пневмотораксом [21]. В Италии, проведённое исследование N. Facciolo et al. и др. показывает, что серьёзные осложнения имели место в 1,1 % случаев, а показатель смертности был 0,02 %. Среди осложнений были зафиксированы: тахи- и брадиаритмия, кровотечение, ларинго- и бронхоспазм, пневмоторакс, отёк лёгких, апное, десатурация, инсульт [32].

И всё-таки наиболее частые осложнения, встречаемые при выполнении ТББЛ — пневмоторакс и легочное кровотечение.

По данным Yong Huang et al. частота возникновения пневмоторакса в Китае после ТББЛ составила 0,2–5,5 % [63]. В Японии этот вид осложнения наблюдался, по данным разных авторов, в 0,63–0,8 % проведённых ТББЛ [20,

21]. В США, по представленным результатам M. H. Tukey и R. S. Wiener, пневмоторакс развился в 0,97 % случаев ТББЛ, причём требующих дренирования плевральной полости — в 0,55 % [44]. Частота легочных кровотечений после ТББЛ по их же данным была в 0,6–1,3 % случаях.

P. Jain et al. сообщают, что серьёзные кровотечения происходят у 1–2 % пациентов, перенёвших ТББЛ. При этом риск кровотечений значительно выше у пациентов с иммунодефицитными состояниями и у больных с почечной недостаточностью. Сообщения о смерти в результате неконтролируемого кровотечения после ТББЛ чрезвычайно редки, но вполне вероятно, что они занижены [37].

Противопоказаниями для проведения ТББЛ являются: рефрактерная гипоксемия, некорригированная коагулопатия, неконтролируемая сердечная аритмия, активная миокардиальная ишемия, тяжёлая легочная гипертензия, неконтролируемый бронхоспазм, отказывающийся от сотрудничества пациент, неконтролируемый кашель, отсутствие необходимых средств для реанимации пациента, тромбоцитопения (менее 50000) [37].

Получение конкретного диагноза является сложным процессом для многих пациентов с ДЗЛ. И хотя КТВР в данное время является высокоточным методом в диагностике ДЗЛ, но не достигает правильного диагноза в 100 % случаев [36]. В то же время такие миниинвазивные процедуры, как БАЛ и ТББЛ, имеют ограниченную ценность в диагностике некоторых видов ДЗЛ, следовательно, часть пациентов с данной патологией в конечном итоге требуют хирургической биопсии лёгких (ХБЛ), чтобы получить точный диагноз. Процедурой выбора на современном этапе торакальной хирургии являются видеоассистированные торакоскопические биопсии лёгких (BATC) [40].

По данным M. Blanco et al., которые проанализировали хирургические методы биопсии лёгких при ДЗЛ за период с 1997 по 2011 гг., отмечено заметное снижение частоты их применения с 2004 г., что связано с опубликованными в 2002 г. ATS и ERS клико-рентгенологическими критериями диагностики ИЛФ без гистологического подтверждения [55]. Также данная группа авторов отмечает изменение структуры гистологических диагнозов, сравнивая с исследованиями более раннего периода. Например, Haubert et al. в своём наблюдении отметили, что гистологическое подтверждение диагноза саркоидоз было в 14,9 % случаев [46]. А в исследованиях M. Blanco et al. — только у 4,67 % пациентов. Подобные сведения предоставил Santillan-Doherty с соавторами — диагноз саркоидоз получили у 2 пациентов (3,71 %) из 60 проведённых хирургических биопсий [41].

Такая разница в результатах, по-видимому, связана с постановкой диагноза саркоидоз до ХБЛ, на основании клинических, рентгенологических, лабораторных данных, а также подтверждения с помощью ТББЛ, которая в этом случае является высокоинформативной.

L. Paul и др. сообщают о высоком проценте биопсий с заключением экзогенного аллергического альвеолита, обследуя больных с ДЗЛ [30].

Многие исследователи считают ИЛФ наиболее часто встречающимся видом ИИП. Но в своём исследовании

M. Blanco et al. отметили, что 83,04 % пациентов были госпитализированы для проведения биопсии лёгких хирургическим способом с диагнозом ДЗЛ (без его уточнения), а частота ИИП составляла только 28,65 % [55]. К тому же диагноз ИЛФ нельзя отождествлять с диагнозом ИИП, так как существуют и другие причины ИИП [50].

Интересные данные приводят Qun Luo и соавторы, проводя ретроспективный анализ диагностики ДЗЛ за 5-летний период в одном из специализированных на данной патологии госпиталей Китая. Они сообщают, что из 811 пациентов с диагнозом ДЗЛ, инвазивные методы диагностики, включая ТБЛ и ХБЛ, были применены в 51,3 % случаев. И только 32 (3,9 %) больным была выполнена ВАТС биопсия лёгких, 4 пациентам проведена открытая биопсия лёгких. Анализируя ВАТС биопсии, они отметили, что всем пациентам после её проведения был установлен окончательный диагноз. В 84,4 % случаев исходный диагноз был изменён. Причём среди этих 32 пациентов в 50 % случаев была диагностирована НСИП и в 12,5 % — ИЛФ [59].

Недавние исследования показали, что характерные особенности КТВР для хронического гиперсенситивного пневмонита, ИЛФ и НСИП позволяют сделать точную дифференциацию между этими заболеваниями примерно у 50 % пациентов [18].

О сложностях в дифференциальной диагностике НСИП сообщает и K. Flaherty et al. Они отмечают низкую специфичность КТВР в данном случае без гистологического подтверждения [45].

A. U. Wells, N. Hirani в обзоре клинических рекомендаций по диагностике ДЗЛ отмечают, что в случае необходимости ХБЛ она должна выполняться до начала лечения. Если хирургическая биопсия выполняется при подозрении на интерстициальную пневмонию, следует взять не менее 2 образцов легочной ткани как минимум из 2 участков, желательно из разных долей легкого. Множественная мультилобарная биопсия легочной ткани технически легче выполняется при ВАТС, чем при открытой биопсии легкого. Выбор точного участка для биопсии рекомендуется делать по результатам КТВР. У больных с подозрением на ИИП следует выбирать участки с умеренными изменениями, а при подозрении на обычную интерстициальную пневмонию — участки сравнительно нормальной легочной ткани, расположенные рядом с участками “сотовой” дегенерации [36].

Выбор способа ХБЛ для каждого пациента должен быть индивидуальным и зависит, в первую очередь, от возраста, тяжести исходного состояния пациента, показателей легочного резерва, наличия сопутствующей патологии, которая может усугубить течение интра- или послеоперационного периода. По мнению ряда авторов, если уровень диффузионной способности лёгких DLCO составляет < 30 %, диагностическую ХБЛ следует проводить только тогда, когда её значимость превышает риск возможных осложнений [22].

Показатели смертности после ХБЛ представлены во многих исследованиях. Мета-анализ 22 исследований, проведенных M. Kreider и соавт. сообщает про смертность в 4,5 % у лиц с ДЗЛ, перенёвших ХБЛ [19]. В иссле-

довании Qun Luo 30- и 90-дневная смертность после ВАТС биопсии лёгких составила 0 % и 5,2 % соответственно [59]. Lettieri описал 30- и 60-дневные показатели смертности в 4,8 и 6,0 % случаев, соответственно, в когорте из 88 пациентов, перенесших ВАТС или ОБЛ [42]. ОБЛ связана с большим риском летального исхода по сравнению с ВАТС биопсией.

M. Blanco et al. проводя анализ хирургических методов биопсии лёгких при ДЗЛ, отмечают, что в их исследовании средняя продолжительность послеоперационной госпитализации при ВАТС составила 5,02 дней, тогда как после ОБЛ — 12 дней. 30-ти дневная смертность после ХБЛ была в 5,84 % случаев: при ОБЛ — 26,66 % и при ВАТС — 4,25 %. Интраоперационной летальности не было. Причинами смертельных исходов в послеоперационном периоде стали прогрессирование дыхательной недостаточности вследствие основного заболевания у 7 из 10 пациентов (70 %), легочные кровотечения в 20 % и сердечная недостаточность в 10 % случаев [55].

Результаты показателей информативности, продолжительности госпитализации, осложнений, 30-дневной смертности после ХБЛ, выполненных пациентам с ДЗЛ предоставила V. Blackhall с группой соавторов (Department of Thoracic Surgery, Golden Jubilee National Hospital, Glasgow, UK). Средний возраст пациентов в этом исследовании составил 58 лет. Средняя продолжительность госпитализации была 4 дня. Функциональные легочные тесты на предоперационном этапе были проведены у 82,5 % пациентов, в результате которых в 74,8 % случаев зарегистрирован рестриктивный тип вентиляционных нарушений. 3,9 % пациентов имели высокую легочную гипертензию с дилатированным правым желудочком и сохранённой систолической функцией. В 78,6 % пациентам была выполнена ВАТС биопсия лёгкого и 21,4 % случаев ОБЛ. Среди тяжёлых осложнений (6,8 %) зафиксированы были: дыхательная недостаточность (3,9 %), ишемия кишечника (1 %), осложнившаяся желудочно-кишечным кровотечением, почечная недостаточность (1 %), послеоперационная экссудация, требующего повторного вмешательства (1 %). Смерть в течение 30 дней после операции наступила у 4,9 % пациентов. Причинами смерти стали дыхательная недостаточность и ишемия кишечника. Различия в частоте смертельных исходов в группах пациентов после ВАТС и ОБЛ не было. Среди менее тяжёлых осложнений (6,8 %) зафиксированы были: раневая инфекция (1 %), задержка мочи (1 %), гипотензия (1 %), пневмоторакс (1 %), длительная утечка воздуха (1,9 %), фибрилляция предсердий (1 %). Заключительный гистологический диагноз был получен в 69,9 % случаев. Среди этих пациентов несовпадение клинического и гистологического диагноза наблюдалось в 51,4 % случаев. Изменения в исходное лечение были внесены 45,6 % больных. Различия в информативности ВАТС биопсии и ОБЛ не выявили [61].

J. Fibla et al. предоставили результаты 224 ВАТС биопсий лёгких, выполненных в 13 специализированных центрах Испании. Интересно, что в это исследование были включены 70 (31,3 %) пациентов, участвующих в программе применимости амбулаторной хирургии

(ASP). Все пациенты не имели специфического диагноза, при чём на предоперационном этапе в 49,1 % случаев им была проведена ТБЛ и БАЛ у 84 %. Информативность VATC в этом исследовании составила 87 %. А наиболее часто встречающиеся диагнозы были ИЛФ (26,1 %), НсИП (25,1 %), КОП (11,8 %), РБ ИЗЛ (8,2 %), саркоидоз (7,2 %). Данных за смертельные исходы не было. Среди осложнений в группе ASP (4,3 %) были длительный болевой синдром (1 пациент) и пневмоторакс (2 случая). У госпитализированных больных частота послеоперационных осложнений составила 5,8 % и включала длительный болевой синдром (6 пациентов), пневмоторакс (2 случая) и гемоторакс (1 пациент) [64].

По-видимому, отсутствие смертей и низкий уровень послеоперационных осложнений связан с тщательным отбором пациентов для VATC биопсии лёгких исходя из тяжести общего состояния. В исследуемую группу не отбирались пациенты с острым респираторным дистресс синдромом, находящиеся на искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) и имеющих показатели $\text{PaO}_2 < 60$ mm Hg, а средний показатель диффузионной способности лёгких DLCO был 55,3%. Также оценивалась шкала анестезиологического риска (ASA): I класс в 20 % случаев, II — в 51 % и III — у 29 % пациентов.

Чёткая корреляция между исходной тяжестью состояния больных и показателем смертности отмечено в работе О. М. Kayatta et al., исследующих результаты VATC биопсий лёгких у 196 пациентов с ДЗЛ за период 2003–2012 гг. выполненных в отделении торакальной хирургии университета Эмори в Атланте. В этой группе 40 % пациентов нуждались в инсультации кислорода ещё на дооперационном этапе и 2 % находились на ИВЛ. Общая 30-ти дневная смертность в данном исследовании составила 6,7 %. Если исключить пациентов находящихся на ИВЛ, показатель смертности был 4,7 %. А в группе пациентов, не нуждающихся в кислороде, смертельные случаи отсутствовали. Точный диагноз после VATC биопсии лёгких был установлен у 88,6 % больных. В 98,5 % случаев в предоперационном периоде было выполнено КТВР. По данным КТВР только 15 % пациентов смогли установить правильный диагноз и у 1/3 пациентов предположить как возможный диагноз. Наиболее точным по данным КТВР был диагноз ИЛФ (21 %). В связи с чем, данная группа авторов отмечает, что VATC биопсия лёгких является высокоинформативным методом диагностики ДЗЛ и риск послеоперационной смертности можно привести к минимуму, соблюдая критерии отбора пациентов для операции (возраст, периоперационная зависимость в кислороде) [54].

О тщательном отборе пациентов с ДЗЛ для VATC биопсии лёгких сообщают и V. Ambroggi, T. Mineo (Thoracic Surgery Division and Department of Thoracic Surgery, Policlinico Tor Vergata University, Rome, Italy). Ими представлены критерии исключения: возраст > 75 лет, болезнь терминальной стадии с необходимостью механической вентиляции, ИМТ > 22 и < 30 , диффузионная способность лёгких для монооксида углерода (DLCO) < 30 %, параметры газового состава артериальной крови при дыхании комнатным воздухом $\text{PaO}_2 < 50$ мм рт. ст., $\text{PaCO}_2 > 50$ мм рт. ст., анестезиологический риск по шкале ASA III степени и выше, а также наличие иммунодефицита или активного рака. Альтернативными общему наркозу методами анестезии во время оперативного вмешательства они предложили использование эпидуральной анестезии и межреберного блока. Говоря о результатах, данные исследователи представляют 30-дневную летальность 0 % случаев. Также сообщают об одном случае острой дыхательной недостаточности у пациента после эпидуральной анестезии, разрешенной путем неинвазивной вентиляции лёгких и одной острой пневмонии после анестезии с помощью межреберного блока. Они также отметили такие осложнения, связанные с эпидуральной анестезией, как артериальная гипотензия и мочевого пузыря. Точный заключительный диагноз был поставлен в 97,5 % случаев, что потребовало изменения исходного лечения у 52,5 % пациентов [63].

Анализируя результаты вышеупомянутых исследований, проведённых различными авторами в разных странах мира, можно сделать вывод, что хирургические методы биопсии лёгких сохраняют свою значимость и на сегодняшний момент, несмотря на быстрое развитие и широкое распространение КТВР. Тщательный отбор пациентов для проведения ХБЛ и оценка возможных периоперационных рисков требует совместного участия целой группы специалистов, занимающихся диагностикой и лечением ДЗЛ. Мультидисциплинарный подход сегодня считается “золотым стандартом” в диагностике ДЗЛ и это имеет важное значение для повседневной клинической практики. Первоначально ведение пациентов с ДЗЛ почти всегда осуществлялось на местном уровне с редкими направлениями в центры третичной медицинской помощи в трудных случаях. Внедрение мультидисциплинарного подхода требует расширения деятельности специализированных центров по ДЗЛ и создания региональной экспертизы по оценке качества клинической, КТ и гистологической диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева, О. Е. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: современные подходы к диагностике и терапии [Текст] / О. Е. Авдеева, С. Н. Авдеев // Consilium medicum. — 2002. — № 4. — С. 195–201.
2. Гаврисюк, В. К. Очерки клинической пульмонологии [Текст] / В. К. Гаврисюк. — К.: Велес, 2016. — 336 с. ISBN 978–617–7248–35–3.
3. Гаврисюк, В. К. Редкие интерстициальные заболевания лёгких [Текст] / В. К. Гаврисюк. — К.: Велес, 2012. — 148 с. ISBN 978–966–7698–66–9.
4. Ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії: клініка, діагностика, лікування (проект національної угоди) [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. К. Гаврисюк, Н. Є. Моногарова, С. І. Лещенко, А. І. Ячник, І. В. Ліскіна // Укр. пульмонол. журнал. — 2008. — № 3 (Додаток). — С. 38–46.
5. Идиопатический легочный фиброз: клиника, диагностика, лечение [Текст] / В. К. Гаврисюк, А. И. Ячник, С. И. Лещенко, Е. А. Меренкова, И. В. Лискина // Укр. пульмонол. журнал. — 2012. — № 3. — С. 55–59.
6. Илькович, М. М. Диссеминированные заболевания легких [Текст] / М. М. Илькович. — К.: ГЭОТАР — Медиа, 2011. — 480 с. — ISBN 978–5–9704–1334–0.
7. Диффузные паренхиматозные заболевания легких: возможности биопсии легких в верификации диагноза, определении тактики лечения и прогноза [Текст] / И. В. Лискина, В. П. Сильченко, И. В. Иркин, Л. М. Загаба // Укр. пульмонол. журнал. — 2008. — № 4. — С. 43–46.
8. Каменева, М. Ю. Информативность спирометрии в диагностике нарушений механики дыхания у больных с интерстициальными заболеваниями лёгких [Текст] / М. Ю. Каменева, В. И. Трофимов, А. В. Тишков // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2015. — № 55. — С. 8–14.
9. Капустина, В. А. Эволюция классификации интерстициальных заболеваний лёгких. Что нового дает пересмотр классификации 2012г. (по результатам XXII конгресса Европейского респираторного общества) [Текст] / В. А. Капустина, С. И. Овчаренко // ConsiliumMedicum. — 2013. — № 3. — С. 33–35.

10. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2008–2009 рр. [Текст] / М. І. Линник, О. П. Недоспасова, Л. Ф. Антоненко, І. В. Бушура, Л. Г. Нікіфорова; під ред. проф. Ю. І. Фещенка. — Київ, 2010. — 48 с.
11. Фещенко, Ю. І. Пульмонологія та фізіотерапія [Текст] : національний підручник для лікарів-інтернів вищих навчальних закладів IV рівня акредитації в 2 т. / під ред. Ю. І. Фещенка, В. П. Мельника, І. Г. Ільницького. — Київ–Львів : ПРАТ Атлас, 2011. — 1363 с. — ISBN 978-966-7275-55-6.
12. Фещенко, Ю. І. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов дыхания [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина — К.: Здоровье Украины, 2013. — 572 с.
13. Фещенко, Ю. І. Хвороби респіраторної системи [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, І. Г. Ільницький. — Київ–Львів, 2008. — 495 с. ISBN 978-966-663-002-5.
14. Хирургическая биопсия легкого — золотой стандарт диагностики идиопатических интерстициальных пневмоний? [Текст] / В. К. Гаврисюк, Н. Е. Моногарова, Е. А. Меренкова, С. И. Лещенко // Укр. пульмонолог. журнал. — 2010. — № 3. — С. 14–18.
15. A genome-wide association study identifies an association of a common variant in TERT with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis [Text] / T. Mushioka, S. Wattanapokayakit, A. Takahashi et al. // J. Med. Genet. — 2008. — Vol. 45, № 10. — P. 654–656.
16. American Thoracic Society / European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias [Text] / American Thoracic Society, European Respiratory Society // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 166, № 3. — P. 277–304.
17. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias [Text] / W. D. Travis, U. Costabel, D. M. Hansell et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2013. — Vol. 188, № 6. — P. 733–748.
18. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT [Text] / C. I. Silva, N. L. Muller, D. A. Lynch et al. // Radiology. — 2008. — Vol. 246, № 1. — P. 288–297.
19. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease [Text] / M. E. Kreider, J. Hansen-Flaschen, N. N. Ahmad et al. // Ann. Thorac. Surg. — 2007. — Vol. 83, № 3. — P. 1140–1104.
20. Complications with Endobronchial Ultrasound with a Guide Sheath for the Diagnosis of Peripheral Pulmonary Lesions [Text] / M. Hayama, T. Izumo, Y. Matsumoto et al. // Respiration. — 2015. — Vol. 90, № 2. — P. 129–135.
21. Deaths and complications associated with respiratory endoscopy: a survey by the Japan Society for respiratory endoscopy in 2010 [Text] / F. Asano, M. Aoe, Y. Ohsaki et al. // Respirology. — 2012. — Vol. 17, № 3. — P. 478–485.
22. Diagnostic approach to interstitial lung disease [Text] / A. Gogali, A. U. Wells // Curr. Respir. Care Rep. — 2012. — Vol. 1, № 4. — P. 199–207.
23. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis with high-resolution CT in patients with little or no radiological evidence of honeycombing: secondary analysis of a randomised, controlled trial [Text] / G. Raghu, D. Lynch, J. D. Godwin et al. // Lancet Respir Med. — 2014. — Vol. 2, № 4. — P. 277–284.
24. Focal interstitial CC chemokine receptor 7 (CCR7) expression in idiopathic interstitial pneumonia [Text] / E. S. Choi, E. M. Pierce, C. Jakubick et al. // J. Clin. Pathol. — 2006. — Vol. 59, № 1. — P. 28–39.
25. Gene expression profiling of familial and sporadic interstitial pneumonia [Text] / I. V. Yang, L. H. Burch, M. P. Steele et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2007. — Vol. 175, № 1. — P. 45–54.
26. Genetic mutations in surfactant protein-C are a rare cause of sporadic cases of IPF [Text] / W. E. Lawson, S. W. Grant, V. Ambrosini et al. // Thorax. — 2004. — Vol. 59, № 11. — P. 977–980.
27. Health care utilization and costs in idiopathic pulmonary fibrosis in United States medicare beneficiaries aged 65 years and older [Text] / H. R. Collard, S. Y. Chen, W. S. Yeh et al. // Ann. Am. Thorac. Soc. — 2015. — Vol. 12, № 7. — P. 981–987.
28. High-resolution CT of the lung: patterns of disease and differential diagnoses [Text] / M. B. Gotway, G. P. Reddy, W. R. Webb et al. // Radiol. Clin. North Am. — 2005. — Vol. 43, № 3. — P. 513–542.
29. Histopathologic findings of transbronchial biopsy in usual interstitial pneumonia [Text] / H. S. Shim, M. S. Park, I. K. Park // Pathol. Int. — 2010. — Vol. 60, № 5. — P. 373–377.
30. Hypersensitivity pneumonitis: evaluation and management [Text] / L. Paul, S. G. Lehrman, W. S. Aronow // Compr. Ther. — 2009. — Vol. 35, № 3. — P. 177–187.
31. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology [Text] / C. Vancheri, M. Failla, N. Crimi, G. Raghu // Eur. Respir. J. — 2010. — Vol. 35, № 3. — P. 496–504.
32. Incidence of complications in bronchoscopy. Multicentre prospective study of 20,986 bronchoscopies [Text] / N. Facciolo, M. Patelli, S. Gasparini et al. // Monaldi Arch. Chest Dis. — 2009. — Vol. 71, № 1. — P. 8–14.
33. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population — based study [Text] / E. R. Fernández-Pérez, C. E. Daniels, D. R. Schroeder et al. // Chest. — 2010. — Vol. 137, № 1. — P. 129–137.
34. Increased levels of free circulating DNA in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [Text] / G. L. Casoni, P. Ulivi, L. Mercatali et al. // Int. J. Biol. Markers. — 2010. — Vol. 25, № 4. — P. 229–235.
35. Inter-observer variation between pathologists in diffuse parenchymal lung disease [Text] / A. G. Nicholson, B. J. Addis, H. Bharucha et al. // Thorax. — 2004. — Vol. 59, № 6. — P. 500–505.
36. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society [Text] / A. U. Wells, N. Hirani // Thorax. — 2008. — Vol. 63, № 5. — P. 1–58.
37. Jain, P. Interventional Bronchoscopy : A Clinical Guide Respiratory / P. Jain, S. Hadique, A. C. Mehta. — New York : Springer Science Business Media, 2013. — 267 p.
38. Kornum, J. B. The incidence of interstitial lung disease 1995–2005 : a Danish nationwide population based study [Text] / J. B. Kornum, S. Christensen, M. Grijota et al. // BMC Pulm. Med. — 2008. — Vol. 8. — № 24. — P. 1–7.
39. MMP-1 polymorphisms and the risk of idiopathic pulmonary fibrosis [Text] / M. Checa, V. Ruiz, M. Montañó et al. // Hum. Genet. — 2008. — Vol. 124, № 5. — P. 465–472.
40. Morris, D. The efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery lung biopsies in patients with interstitial lung disease: a retrospective study of 66 patients [Text] / D. Morris, V. Zamvar // J. Cardiothorac Surg. — 2014. — Vol. 9. — 45 p.
41. Nonanatomic thoracoscopic wedge resection for diffuse lung disease and indeterminate pulmonary nodule [Text] / P. Santillan-Doherty, J. Cuellar-Rodriguez, L. M. Argote-Greene, J. Hernandez-Calleros // World J. Surg. — 2002. — Vol. 26, № 1. — P. 43–48.
42. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease [Text] / C. Lettieri, G. Veerappam, D. Helman et al. // Chest. — 2005. — Vol. 127, № 5. — P. 1600–1605.
43. Pneumothorax after transbronchial needle biopsy [Text] / T. Boskovic, M. Stojanovic, J. Stanic et al. // J. Thorac. Dis. — 2014. — Vol. 6, № 4. — P. 427–434.
44. Population-based estimates of transbronchial lung biopsy utilization and complications [Text] / M. H. Tukey, R. S. Wiener // Respir. Med. — 2012. — Vol. 106, № 11. — P. 1559–1565.
45. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications [Text] / K. R. Flaherty, E. L. Thwaite, E. A. Kazerooni et al. // Thorax — 2003. — Vol. 58, № 2. — P. 143–148.
46. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain [Text] / A. Xaubet, J. Ancochea, F. Morell et al. // Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. — 2004. — Vol. 21, № 1. — P. 64–70.
47. Role of the chemokine receptors CXCR3 and CCR4 in human pulmonary fibrosis [Text] / P. Pignatti, G. Brunetti, D. Moretto et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 173, № 3. — P. 310–317.
48. Serum CC-chemokine ligand 18 concentration predicts outcome in idiopathic pulmonary fibrosis [Text] / Prasse A., Probst C., Bargagli E. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2009. — Vol. 179, № 8. — P. 717–723.
49. Serum surfactant protein-A is a strong predictor of early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis [Text] / B. W. Kinder, K. K. Brown, F. X. McCormack et al. // Chest. — 2009. — Vol. 135, № 6. — P. 1557–1563.
50. Spectrum of fibrosing diffuse parenchymal lung disease [Text] / A. S. Morgenthau, M. L. Padilla // Mt. Sinai J. Med. — 2009. — Vol. 76, № 1. — P. 2–23.
51. Summary of the British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults [Text] / I. A. Du Rand, J. Blaikley, R. Booton et al. // Thorax. — 2013. — Vol. 68, № 8. — P. 786–787.
52. Surfactant protein-C mutations in sporadic forms of idiopathic interstitial pneumonias [Text] / P. Markart, C. Ruppert, M. Wygrecka et al. // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol. 29, № 1. — P. 134–137.
53. Surfactant protein-D predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [Text] / N. P. Barlo, C. H. M. van Moorsel, H. J. T. Ruven et al. // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2009. — Vol. 26, № 2. — P. 155–161.
54. Surgical biopsy of suspected interstitial lung disease is superior to radiographic diagnosis [Text] / M. O. Kayatta, S. Ahmed, J. A. Hammel et al. // Ann. Thorac. Surg. — 2013. — Vol. 96, № 2. — P. 399–401.
55. Surgical lung biopsy for diffuse lung disease : our experience in the last 15 years [Text] / M. Blanco, G. A. Obeso, J. C. Duran // Rev. Port. Pneumol. — 2013. — Vol. 19, № 2. — P. 59–64.
56. Szafranski, W. Interstitial lung diseases among patients hospitalized in the Department of Respiratory Medicine in Radom District Hospital during the years 2000–2009 [Text] / Wojciech Szafranski // Pneumonol. Alergol. Pol. — 2012. — Vol. 80, № 6. — P. 523–532.
57. Teaching conventional transbronchial needle aspiration [Text] / A. C. Mehta, K. P. Wang // Ann. Am. Thorac. Soc. — 2013. — Vol. 10, № 6. — P. 685–689.
58. The CR1 C5507G polymorphism is not involved in susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in two European populations [Text] / Z. Kubistova, F. Mrazek, P. A. Lympny et al. // Tissue Antigens. — 2008. — Vol. 72, № 5. — P. 483–486.
59. The diagnosis efficacy and safety of video-assisted thoracoscopy surgery (VATS) in undefined interstitial lung diseases: a retrospective study [Text] / Q. Luo, Q. Han, X. Chen et al. // J. Thorac. Dis. — 2013. — Vol. 5, № 3. — P. 283–288.
60. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK [Text] / V. Navaratnam, K. M. Fleming, J. West et al. // Thorax. — 2011. — Vol. 66, № 6. — P. 462–467.
61. The role of surgical lung biopsy in the management of interstitial lung disease: experience from a single institution in the UK [Text] / V. Blackhall, M. Asif, A. Rerieri et al. // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. — 2013. — Vol. 17, № 2. — P. 253–257.
62. Transbronchial biopsy interpretation in the patient with diffuse parenchymal lung disease [Text] / K. O. Leslie, J. F. Gruden, J. M. Parish, M. B. Scholand // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2007. — Vol. 131, № 3. — P. 407–423.
63. VATS biopsy for undetermined interstitial lung disease under non-general anesthesia: comparison between uniportal approach under intercostal block vs. three-ports in epidural anesthesia [Text] / V. Ambrogio, T. C. Mineo // J. Thorac. Dis. — 2014. — Vol. 6, № 9. — P. 888–895.
64. Video-assisted thoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a prospective, multi-center study in 224 patients [Text] / J. J. Fibla, L. Molins, A. Blanco et al. // Arch. Bronconeumol. — 2012. — Vol. 48, № 3. — P. 81–85.