

Ю. И. Фещенко, Н. С. Опанасенко, В. И. Борисова**НОВЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ДИСSEМИНИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЁГКИХ***ГУ "Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновського НАМН Украины"*

Несмотря на редкость, диссеминированные заболевания легких (ДЗЛ) занимают 40-е место среди всех болезней, приводящих к глобальному сокращению продолжительности жизни. А заболеваемость ДЗЛ к 2013 г. увеличилась на 86 % по сравнению с 1990 г. [12].

Большинство данных об эпидемиологии ДЗЛ было получено из реестров, представленных пульмонологами. Тем не менее, все они имеют ограничения, связанные с трудностями точной диагностики этих заболеваний и поэтому не могут в полной мере представить истинную популяцию пациентов с ДЗЛ [19]. Однако результаты некоторых наиболее крупных реестров мы представим для понимания распространённости данной патологии.

Одним из первых опубликованных реестров ДЗЛ был проведён в Нью-Мехико в 1988 — 1990 гг. В соответствии с этим реестром, распространённость ДЗЛ составила 80,9 на 100000 человек среди мужчин, и 67,2 на 100000 среди женщин. А показатели заболеваемости ДЗЛ были 31,5 и 26,1 случай на 100000 населения в год соответственно [35]. Реестры, проведенные в Европе, включая реестр 2004 г. в Греции, в котором участвовали в общей сложности 967 случаев с ДЗЛ, указывают на уровень распространённости 17,3 на 100 000 жителей и показатель заболеваемости 4,63 / 100000 населения в год [10]. Два испанских реестра также сообщили о более низкой заболеваемости ДЗЛ. В одном из них, в котором было представлено 511 случаев с ДЗЛ, заболеваемость составила 7,6 на 100000 населения в год с одинаковым соотношением у мужчин и женщин [29]. Согласно данным второго реестра из южных провинций с участием 744 пациентов с ДЗЛ, из которых 40,1 % диагнозов были подтверждены гистологически, ежегодная заболеваемость составила 3,62 / 100000 (мужчины 4,18 случаев / 100000 / год; женщины 3,07 случаев / 100000 / год) [17]. Тем не менее, в более позднем исследовании, проведенном в Турции в период между 2007 и 2009 годами с использованием критериев консенсуса ATS / ERS 2002 г. заболеваемость ДЗЛ была более сходна с данными реестра из Нью-Мексико — 24,7 случаев / 100000 в год для мужчин и 27 случаев / 100000 для женщин [9]. Скорее всего, это более точная оценка заболеваемости ДЗЛ, потому что соответствует результатам исследований в Великобритании, проведённых в отношении идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и саркоидоза [16]. В этом исследовании, заболеваемость ИЛФ составила 4,6 случаев / 100000 в год и 5,0 случаев / 100000 в год для саркоидоза. Это исследование также показало, что наиболее распространённые — ИЛФ и саркоидоз — составляют от одной трети до половины всех случаев ДЗЛ. И это позволяет предположить, что заболеваемость ДЗЛ составляет 20–30 случаев на 100000 населения в год [19].

Эти оценочные данные подкрепляются крупным реестром, проведенным в Дании в период с 1995 по 2005 год и с участием 21765 пациентов с ДЗЛ. Показатель заболеваемости колебался в течение периода наблюдения: с 1998 г. до 2002 г. заболеваемость увеличивалась с 27,14 случаев / 100000 населения в год до 34,34 / 100000 / год и к 2005 г. показатель снизился до 19,36 на 100000 населения в год [24].

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 [15]. Например, наиболее распространённое ДЗЛ — ИЛФ имеет среднюю продолжительность жизни 2–3 года с момента постановки диагноза [19].

Проблема диагностики диссеминированных заболеваний лёгких остаётся значимой для специалистов занимающихся данной патологией. При первичном обращении к лечащим врачам пациентам с ДЗЛ ошибочно диагностируют хроническое обструктивное заболевание легких, бронхит, эмфизему, астму, болезни сердца или другие распространённые заболевания с аналогичными симптомами. В опросе, проведённом в США, из 1583 пациентов 54,6 % сообщили о задержке минимум в 1 год между началом проблем с дыханием и получением диагноза легочного фиброза [6].

За последние десятилетия была проделана огромная работа: каждый год публиковались новые данные и обзоры относительно ведения и лечения больных с ДЗЛ. Стало ясно, что назрела необходимость проведения пересмотра существующей классификации ДЗЛ [1].

В сентябре 2012 г. на ежегодном конгрессе ERS был предложен новый пересмотр классификации идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП). Целью создания данного документа было обновление классификации ИИП, разработанной ATS / ERS в 2002 г. Внимание в новой версии было акцентировано на изменениях в понимании ранее описанных клинических вариантов и характеристиках новых клинических и гистологических вариантов. Эта обновленная версия представляет собой не самостоятельный документ, а дополнение к первоначальной классификации ИИП 2002 г. В 2002 г. ATS / ERS было выделено 7 вариантов ИИП и разработаны стандартизованные терминология и диагностические критерии. Также гистологический "золотой стандарт" диагностики был заменен термином "динамический интегральный подход", подразумевающим участие специалистов разных профилей (многопрофильное обсуждение). В период с 2004 по 2011 г. классификация ИИП 2002 г. использовалась в 157 (75 %) из 208 всех клинических публикаций на эту тему. В данном обновлении были учтены результаты этих исследований [5].

Обновлённая классификация ДЗЛ



Выше приведена обновлённая классификация ДЗЛ.

Также была предложена классификация клинического течения интерстициальных пневмоний, которая основана на сочетании нескольких факторов (таблица 1):

1) точный диагноз, основанный на многопрофильном обсуждении, что нередко позволяет прогнозировать течение (например, ИЛФ). Однако для некоторых ИИП (например, для НСИП) возможно несколько вариантов течения;

2) тяжесть заболевания на основании легочной функции и / или компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) (при тяжелой НСИП течение нередко прогрессирующее и необратимое);

3) оценка потенциальной обратимости и необратимости на основании данных КТВР и биопсии (если имеется);

4) течение болезни на протяжении короткого периода (время от времени течение болезни должно переоцениваться с учетом происходящих изменений тяжести заболевания) [5].

Пациенты с предполагаемым диагнозом поражения легочного интерстиция должны направляться в специализированные учреждения для верификации диагноза, что требует совместных усилий клинициста, специалиста функциональной диагностики, рентгенолога (имидж-диагноста) и морфолога [5].

Таблица 1

Классификация клинического течения ИП

Клиническое течение	Цель лечения	Стратегия мониторингирования
Обратимое и со спонтанным разрешением (например, большинство случаев РБ ДЗЛ)	Устранение вероятной причины	Кратковременное (3–6 мес.) наблюдение для подтверждения регрессии заболевания.
Обратимое течение с риском прогрессирования (например, некоторые НСИП, десквамативная ИП, криптогенная организующая пневмония)	Первоначально — достижение улучшения, затем — рациональная длительная терапия.	Кратковременное наблюдение для подтверждения эффекта лечения. Долговременное наблюдение для уверенности в сохранении эффекта.
Стабильное с остаточными нарушениями (фиброзная НСИП)	Поддержание стабильного состояния	Длительное наблюдение для оценки течения заболевания.
Прогрессирующее, необратимое течение с возможностью стабилизации	Стабилизация	Длительное наблюдение для оценки течения заболевания.
Прогрессирующее, необратимое, несмотря на лечение (ИЛФ, фиброзная НСИП)	Замедление прогрессирования	Длительное наблюдение для оценки течения заболевания и принятия решения о необходимости трансплантации лёгких или эффективного паллиативного лечения

Таблиця 2

Данные о пациенте, позволяющие предположить форму ДЗЛ

История заболевания	Часто связанные с ДЗЛ или осложнившиеся ДЗЛ
Быстрое начало и прогрессирование	ОИП, инфекции, острая гиперсенситивная пневмония, острая эозинофильная пневмония, медикаментозно обусловленные, КОП, диффузная альвеолярная геморагия (Гудпастчер — синдром)
Курение	РБ — ДЗЛ, десквамативная ИП, Гистиоцитоз Х
Профессиональные вредности: шахтёр, литейщик, слесарь-водопроводчик	Пневмокозиозы
Приём пневмотоксичных медикаментов	Медикаментозно индуцированные ДЗЛ
Кровохарканье	Диффузная альвеолярная геморагия, легочные капилляриты, легочные вено-окклюзионные заболевания, ЛАМ, сопутствующие осложнения (т.к. ТЭЛА, неопластические процессы в лёгких)
Плеврит	ДЗЛ, связанные с коллагенозами
Хрипы	Гиперсенситивная пневмония
Глазные симптомы	Эозинофильная пневмония
Снижение остроты зрения в сочетании с альбинизмом	Коллагенозы, саркоидоз, гранулематоз Вегенера
Сыпь	Синдром Hermansky- Pudlak
Воздействие органических антигенов в домашних условиях или на работе (зерновая пыль, птицы, увлажнители, видимая плесень и т.д.)	Саркоидоз, коллагенозы
Дисфагия, гастроэзофагеальный рефлюкс	Гиперсенситивная пневмония
Симптомы Sicca	Коллагенозы (особенно склеродермия), ИЛФ
Феномен Рейно	Синдром Шегрена
Артралгии, артриты	Коллагенозы
Миалгии, мышечная слабость	Коллагенозы, саркоидоз
Утренняя скованность	Дерматополимиозиты
Возраст старше 70 лет	Ревматоидный артрит, коллагенозы
	ИЛФ наиболее частое ДЗЛ, если есть КТ-признаки ИЛФ

Основными компонентами дифференциальной диагностики ДЗЛ являются изучение анамнеза, оценка клинической симптоматики, рентгенологическое, функциональные и лабораторные исследования 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 [2, 3].

Подробный анамнез (таблица 2) необходим для определения факторов риска, как в прошлом, так и в настоящем [18, 25]. Выявление наследственного компонента, длительного приёма некоторых видов препаратов, вредных для легочной системы условий труда, курения, наличия сопутствующей патологии может помочь определить клиницисту с выбором дальнейших методов исследований.

В таблице 3 приведены данные физикальных методов обследования определяющие формы ДЗЛ [25].

Во всех случаях подозрения на ДЗЛ первичное обследование должно включать анализ мочи, полный клинический анализ крови, определение сыровоточных мочевины, электролитов и креатинина, показателей печеночной функции (см. талица 4). Другие исследования определяются выбором врача [18, 25].

Всем больным с ДЗЛ при первом обращении должны быть проведены спирометрия в покое и исследование диффузионной способности легких (DLCO) — это необходимо для оценки тяжести заболевания, мониторинга его прогрессирования и в идеале выявление показателей, лучше всего прогнозирующих летальность.

Например, у больных с ИЛФ снижение ЖЕЛ на $\geq 10\%$ или DLCO на $\geq 15\%$ от исходного уровня в первые 6–12 мес. означает риск более высокой летальности. Но нельзя забывать, что результаты легочных функциональных тестов подвержены значительному влиянию сопутствующих процессов. Наиболее изученным примером этого является нередкое сочетание эмфиземы и фиброза, которое, по данным некоторых исследователей, может встречаться у 40 % больных с ИЛФ и характеризуется обманчиво нормальными значениями легочных объемов при непропорциональном снижении диффузионной способности легких [18].

Рутинная рентгенография органов грудной клетки не является высокоспецифичным методом диагностики ДЗЛ, но позволяет определить, является ли заболевание острым или хроническим, оценивая предыдущие рентгенограммы. Несмотря на недостатки рентгенографии органов грудной клетки и малочисленные доказательства в поддержку ее применения, этот метод широко используется для мониторинга. Учитывая ее повсеместную доступность и улучшенную воспроизводимость цифровых рентгенограмм органов грудной клетки, рентгенография легких, по всей видимости, будет по-прежнему применяться наряду с исследованием легочной функции для выявления грубой динамики ДЗЛ. Рентгенография легких позволяет диагностировать осложнения ДЗЛ (например, пневмоторакс, обострение ДЗЛ, инфекции, рак легкого, сердечную недостаточность) [18].

Появление КТВР и ее внедрение в широкую клиническую практику позволяет в некоторых случаях вери-

Таблиця 3

Данные физикальных методов обследования определяющие формы ДЗЛ

Системы органов	Симптомы	Часто связанные с ДЗЛ или осложнившиеся ДЗЛ
Лёгкие	Слипчивые хрипы Скрипящие хрипы Шум трения плевры	ИЛФ, асбестоз Гиперсенситивная пневмония, бронхиолиты Ревматоидный артрит, СКВ
Кожа	Эритематозная сыпь Макулопапулёзная сыпь Светло-лиловая сыпь, папулы Готтрона Пятна цвета «кофе с молоком» Альбинизм Телеангиоэктазии Кальцинозы Подкожные узелки Кожные васкулиты	Саркоидоз, коллагенозы, болезнь Бехчета Медикаментозно индуцированные ДЗЛ, саркоидоз, амилоидоз Дерматополимиозиты Нейрофиброматоз Синдром Hermansky-Pudlak Склеродермия Склеродермия, дерматополимиозиты Ревматоидный артрит, нейрофиброматоз, васкулиты, Гранулематоз Вегенера, ревматоидный артрит, микроскопический полиангиит, СКВ, медикаментозно индуцированные ДЗЛ Дерматополимиозиты Склеродермия
Глаза	«Рука механика» Натянутая кожа / изъязвления на пальцах Увеиты Склериты Кератоконъюнктивиты sicca Увеличение слёзной железы Горизонтальный нистагм	Саркоидоз, болезнь Бехчета, анкилозирующий спондилит СКВ, склеродермия, саркоидоз, гранулематоз Вегенера Синдром Шегрена, коллагенозы Саркоидоз Синдром Hermansky-Pudlak
Слюнные железы	Увеличение	Синдром Шегрена, саркоидоз
Лимфатическая система	Лимфаденопатия	Саркоидоз, рак лимфатической системы, лимфома
Ретикулоэндотелиальная система	Гепатоспленомегалия	Саркоидоз, СКВ, коллагенозы, лимфома
Скелетно-мышечная система	Мышечная слабость, миозиты	Коллагенозы (особенно дерматополимиозиты), саркоидоз
Нервная система	Синовииты, артриты Неврологическая дисфункция	Коллагенозы, саркоидоз Саркоидоз, рак лимфатической системы, нейрофиброматоз, туберозный склероз, коллагенозы, гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит
Сердечно-сосудистая система	Системная гипертензия Выслушивание звука закрытия клапана легочной артерии Шум трения перикарда Деформация пальцев	Коллагенозы, синдром Гудпасчера, гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит, нейрофиброматоз Предполагается вторичная лёгочная гипертензия (идиопатический легочной фиброз, коллагенозы, терминальная стадия саркоидоза) Саркоидоз, СКВ Идиопатический легочной фиброз, асбестозы > из хронических гиперсенситивных пневмоний, десквамативная интерстициальная пневмония > др. фиброзирующих ДЗЛ
Конечности	Синдром Рейно	Коллагенозы

фицировать ДЗЛ до проведения морфологических исследований легочной ткани. С помощью КТВР можно неинвазивным путем выявить специфические изменения, которые помогут установить или подтвердить диагноз определенных видов ДЗЛ [25].

В последнее 10-летие этот подход позволяет клиницисту существенно сузить дифференциально-диагностический поиск. В результате, в большинстве случаев можно поставить вероятный диагноз. Например, точность диагностики ИЛФ с помощью КТВР достигает более 90 % [8, 13].

Действительно, КТВР стала стандартным тестом для оценки пациентов с возможным диагнозом ДЗЛ (см. таблица 5). Полное отсутствие легочных изменений паренхимы по данным КТВР практически исключает диагноз ДЗЛ, хотя иногда могут присутствовать микроскопически изменения в легких, которые не достигают порогового значения для обнаружения отклонения от нормы и не могут быть обнаружены с помощью КТВР [22].

Широкое использование КТВР для обследования больных с ДЗЛ уменьшило необходимость в инвазивных

диагностических процедурах, хотя подтверждение точного диагноза по-прежнему требует получения материала из легких. Получение материала для патоморфологического исследования также необходимо при клиническом подозрении на ДЗЛ у больного с нормальной КТВР (например, пациент с КТВР, интерпретированной как норма, может иметь признаки ДЗЛ при биопсии легких или исследовании БАЛ).

Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) представляет собой один из методов получения материала из легких (клеточных и неклеточных компонентов дистальных бронхиол и морфологических единиц, осуществляющих газообмен). Анализ БАЛ редко позволяет поставить диагноз без других методов исследования, но результаты клеточного анализа БАЛ могут подтвердить диагноз и / или сузить диагностический поиск с учетом анамнеза (например, профессиональное воздействие, неблагоприятные факторы окружающей среды, прием лекарств, предшествующая лучевая терапия), врачебного осмотра (например, внелегочная патология) и лучевых методов диагностики (КТВР). Информативность клеточного состава БАЛ является предметом продолжающихся

Таблиця 4

Специфические изменения в анализах крови и мочи

Лабораторный тест	Изменения показателей	Патология
Общий анализ крови	Гипохромная анемия Нормохромная анемия Лейкоцитоз	Острое легочное кровотечение Коллагенозы, хронические заболевания Инфекции, гематологические злокачественные новообразования
	Эозинофилия	Эозинофильная пневмония, токсическое действие медикаментов
Кальций	Тромбоцитопения	Коллагенозы, саркоидоз
Креатинин	Гиперкальциемия ↑	Саркоидоз Коллагенозы, легочно-ренальный синдром (синдром Гудпасчера), саркоидоз, амилоидозы
Печёночные тесты	↑ ГГТ, АЛТ, АСТ	Саркоидоз, амилоидозы, коллагенозы (полимиозиты)
Общий анализ мочи	Определение в осадке мочи эритроцитов и/или дисморфизма эритроцитов	Васкулиты (коллагенозы, гранулематоз Вегенера, синдром Гудпасчера, микроскопический полиангит)
Ферменты мышечной ткани	↑ КФК, альдолазы	Полимиозиты, дерматополимиозиты
АПФ	↑	Саркоидоз (неспецифично; может быть повышенным и при др. ДЗЛ)
Лимфоцитарная пролиферация	Стимулируется берилием	Хроническая бериллиевая болезнь
Сывороточные антитела	↓ количества иммуноглобулинов ↑ антинуклеарных антител, ревматоидного фактора, антитела к циклическому цитруллин-ированному пептиду ↑ цитоплазматических антинейтрофильных антител ↑ перинуклеарных антинейтрофильных антител Позитивный специфический преципитин ↑ антител к антигену Jo-1 и др. антисинтез-ных антител ↑ антинуклеарных антител к антигенам SS-A и SS-B	Иммунодефицитные состояния Коллагенозы, ревматоидный артрит Гранулематоз Вегенера Коллагенозы, васкулиты Гиперсенситивные пневмонии Полимиозиты, дерматополимиозиты Синдром Шегрена

дебатов из-за низких специфичности и чувствительности этого исследования. Кроме того, нормальный клеточный состав БАЛ не исключает патологии в легочной ткани на микроскопическом уровне [40].

Таблиця 5

КТВР паттерны при различных формах ДЗЛ

Узелки	Саркоидоз, гиперсенситивные пневмонии, хроническая бериллиевая болезнь, пневмоконтозы, ревматоидный артрит, рак
Утолщение стенок альвеол	Отёк лёгких, рак, инфекционное поражение, токсическое действие медикаментов, легочные веноокклюзионные заболевания
Кистозная трансформация	ЛАМ, гистиоцитоз Х, лимфоидная интерстициальная пневмония, десквамативная интерстициальная пневмония, синдром Шегрена
Ретикулярные линии	ИЛФ, асбестозы, хроническая эозинофильная пневмония, хроническая гиперсенситивная пневмония, коллагенозы, неспецифическая интерстициальная пневмония
Тяжистые бронхоэктазы	ИЛФ и др. заболевания в стадии фиброза
Сотовость	ИЛФ, асбестоз, хроническая эозинофильная пневмония, хроническая гиперсенситивная пневмония, саркоидоз
Матовое стекло	ОИП, острая эозинофильная пневмония, легочной альвеолярный протеиноз, хроническая эозинофильная пневмония, КОП, лимфома, саркоидоз, неспецифическая интерстициальная пневмония, инфекции, легочное кровотечение

БАЛ легко выполняется, хорошо переносится больными и безопасен даже в острой фазе заболевания,

например при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС). БАЛ редко провоцирует обострение или прогрессирование ДЗЛ. Безопасность БАЛ повышается при строгом соблюдении стандартного протокола процедуры. Относительными противопоказаниями к проведению БАЛ являются нестабильность сердечно-сосудистой и легочной систем или тяжелый геморрагический диатез [30].

Таблиця 5

Категории ДЗЛ в зависимости от разрешающих возможностей КТ

А — точность более 90%, но необходимо сопоставление с клиникой	Обычная интерстициальная пневмония, Лимфангиолейомиоматоз, Гистиоцитоз Х, Альвеолярный протеиноз, Асбестоз, Гиперсенситивный пневмонит, Респираторный бронхолит, ассоциированный с ДЗЛ
В — определяет круг болезней, рентгенологически не дифференцируемых друг от друга	Пневмокониозы. Саркоидоз — бериллиоз. Хроническая эозинофильная пневмония — Криптогенная организующая пневмония. Десквамативная интерстициальная пневмония — Неспецифическая интерстициальная пневмония — Острые гиперсенситивные пневмониты
С — специфический диагноз не может быть установлен	Лёгкое при ревматических болезнях. Легочные васкулиты. Поражение лёгких при хронической инфекции. Лекарственные поражения лёгких

Альтернативными методиками получения материала из легких являются трансбронхиальная биопсия

(ТББЛ) и хирургическая биопсия лёгких (ХБЛ).

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 [18].

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 [20]. ТББЛ имеет высокую диагностическую ценность для таких ДЗЛ, как саркоидоз, легочной протеиноз, гистиоцитоз Х, эозинофильная пневмония, липоидная пневмония, медикаментозно индуцированные пневмонии и некоторых другие [14]. Но не является полезной для гистологической диагностики ИЛФ или для выделения гистологических подтипов ИИП [33].

При ТББЛ рекомендуется забирать от 4 до 6 фрагментов легочной ткани. Участок для ТББЛ выбирается по результатам КТВР. При подозрении на саркоидоз дополнительно к ТББЛ рекомендуется выполнить бронхобиопсию, т. к. при саркоидозе изменения часто выявляют в стенке бронха. Бронхобиопсия редко вызывает осложнения и повышает диагностическую информативность исследования [18].

Несмотря на то, что ТББЛ является миниинвазивной процедурой, ряд осложнений существует после её проведения. Есть сообщения о таких возможных осложнениях как легочное кровотечение, депрессия дыхания, сердечная аритмия, пневмомедиастинум, пневмоторакс, остановка сердечной деятельности, возникающих ~ в 1 % случаев и с летальностью от 0 % до 0,04 % [28].

И всё-таки, наиболее частые осложнения, встречаемые при выполнении ТББЛ — пневмоторакс и легочное кровотечение. При этом риск кровотечений значительно выше у пациентов с иммунодефицитными состояниями и у больных с почечной недостаточностью [18, 28].

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) [20].

Получение конкретного диагноза является сложным процессом для многих пациентов с ДЗЛ. И хотя КТВР в данное время является высокочувствительным методом в диагностике ДЗЛ, но не достигает правильного диагноза в 100 % случаев [18]. 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 [26].

Дифференциальная диагностика НСИП, РБ ДЗЛ и десквамативной ИП на основании клинико-рентгеноло-

гических данных действительно сложна, а идентификация лимфоидной ИП без проведения биопсии легкого практически невозможна. Также хирургическая биопсия легкого необходима при дифференциальной диагностике ИИП с другими интерстициальными болезнями легких, прежде всего тех, при которых терапия глюкокортикоидными не показана, а в ряде случаев может нанести вред больному (амилоидоз легких, альвеолярный легочный протеиноз, лимфангиолейомиоматоз). Подозрение на саркоидоз органов дыхания (III стадии), гистиоцитоз Х легких и другие гранулематозные заболевания также требуют проведения хирургической биопсии легкого с последующей гистологической идентификацией нозологической формы [3].

Кроме диагноза ДЗЛ, ХБЛ может быть использована также в качестве источника биомаркеров для прогноза у пациентов с ИЛФ. Число фокусов фибробластов (FF), то есть центров активного фиброгенеза, состоящего из миофибробластов, фибробластов и внеклеточных матриксных белков как было показано в некоторых исследованиях, коррелирует с выживаемостью пациентов [21].

Хирургическая биопсия легкого (ХБЛ) позволяет получить фрагменты легочной ткани гораздо большего размера, чем при ТББЛ, и обычно без сдавления фрагмента ткани. На решение о ее проведении при ДЗЛ влияют 2 условия: 1) риск, связанный с хирургическим вмешательством; 2) сознание того, что гистологическое исследование при ДЗЛ имеет ограниченную информативность и для подтверждения диагноза часто достаточно объединения клинических данных, результатов КТВР и, возможно, БАЛ / ТББЛ [18].

Существуют такие способы ХБЛ как видеоторакоскопическая (ВТС), видеоассистированная (ВАТС) и открытая биопсия лёгких (ОБЛ).

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.

В случае необходимости хирургической биопсии она должна выполняться до начала лечения. Множественная мультилобарная биопсия легочной ткани технически легче выполняется при ВТС или ВАТС, чем при открытой биопсии легкого. 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. 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 ОИП — участки сравнительно нормальной легочной ткани, расположенные рядом с участками «сотовой» дегенерации [18].

Как и любая инвазивная процедура, преимущества от биопсии легких должны находиться в равновесии с риском операции и послеоперационных осложнений, связанных как с анестезией, так и с искусственной вентилиацией легких [23].

Ещё один факт, влияющий на решение о проведении ХБЛ — изменит ли биопсия клиническое ведение больных с ДЗЛ? Не всегда получение точного гистологического диагноза приводит к изменению терапии, а риск развития осложнений при ХБЛ присутствует [36].

Показатели смертности после ХБЛ представлены во многих исследованиях и в среднем составляют 4,5–6,7 % [7, 32, 34, 36]. В одних исследованиях ОБЛ связана с большим риском летального исхода по сравнению с VATS биопсией. По наблюдениям других авторов различия в частоте смертельных исходов в группах пациентов после VATS и ОБЛ не было [36].

Причинами смертельных исходов в послеоперационном периоде, как правило, становятся: усугубление дыхательной недостаточности вследствие прогрессирования основного заболевания или развития пневмоний, легочные кровотечения и сердечная недостаточность [32].

Рассматривая возможные причины резкого ухудшения состояния или обострения болезни у пациентов с ДЗЛ после проведения ХБЛ, необходимо помнить, что многие ДЗЛ являются следствием повторяющихся травм (например, асбестоз или аллергический пневмонит), с последующим развитием выраженного фиброза в легочной ткани [37].

Развитие фиброза при ИЛФ, происходит без видимых травм, хотя большинство нынешних исследований патогенетических механизмов развития данного заболевания сообщают, что периодические микротравмы альвеол могут играть важную роль в патогенезе и этой болезни [27].

Разумно предположить, что любая альвеолярная травма может вызвать обострение активности заболевания при всех ДЗЛ. Во время проведения ХБЛ, легкие страдают, по меньшей мере, от двух повреждающих факторов. Хирургическая процедура повреждает некоторые участки легочной ткани на стороне биопсии, в то время как механическая вентиляция лёгких наносит вред противоположному лёгкому во время односторонней ИВЛ. Интересно отметить, что во многих докладах сообщается, что наиболее часто после ХБЛ обострения происходят со стороны не оперированного легкого [4].

Это справедливо не только для ХБЛ при ДЗЛ, но и при оперативных вмешательствах по поводу злокачественных новообразований с признаками фиброза легких [23].

В течении периода односторонней вентиляции легких, которая может длиться от 1-го до 4-х часов, альвеолярный эпителий и интерстициальное пространство подвергаются воздействию высоких концентраций кислорода, и высоких пиковых давлений на вдохе. Анестезиологи для торакоскопических операций обычно используют защитные стратегии ИВЛ с низкими дыхательными объемами 6–8 мл / кг, чтобы избежать высокого давления на вдохе [11]. Однако, тот факт, что обострение ДЗЛ может произойти даже при низких параметрах дыхательного объема (4–6 мл / кг) вполне вероятно, что пиковое давление на вдохе является при ДЗЛ еще выше, чем обычно. Это условие и является решающим в повреждении эпителиальных клеток. Независимо от точных

патофизиологических механизмов повреждения альвеол, кажется очевидным, что более «мягкие» параметры механической вентиляции во время операции на легких должны помочь снизить количество осложнений, в частности, обострений ДЗЛ [23].

Среди менее тяжелых осложнений зафиксированы были: раневая инфекция, острая задержка мочи, гипотензия, пневмоторакс, длительная утечка воздуха, фибрилляция предсердий [36].

Чёткая корреляция между исходной тяжестью состояния больных и показателем смертности отмечены в работах сразу нескольких авторов [31, 38, 39]. Ими представлены критерии исключения пациентов для проведения ХБЛ: возраст >75 лет, болезнь терминальной стадии с необходимостью механической вентиляции, ИМТ >22 и <30, диффузионная способность легких 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 [38].

Последние изменения в классификации привели к пересмотру диагностического алгоритма в клинической практике, приведенного ниже.

Несмотря на многопрофильный подход в диагностике ДЗЛ ≈ 15 % пациентов имеют неклассифицируемые ДЗЛ. К ним относятся следующие случаи:

1) с недостаточными клиническими, рентгенологическими или гистологическими данными;

2) со значительным несоответствием между клиническими, рентгенологическими и гистологическими результатами, которые могут возникнуть при:

а) ранее начатой терапии, которая привела к значительным гистологическим или рентгенологическим изменениям (например, при десквамативной интерстициальной пневмонии биопсия, выполненная после лечения стероидами, выявит только остаточные неспецифические интерстициальные изменения);

б) неизвестных ранее вариантах ИИП или необычных проявлениях известных ИИП, недостаточной информации для идентификации конкретного варианта ИИП согласно классификации ATS / ERS (например, организуемая пневмония с непредвиденным фиброзом);

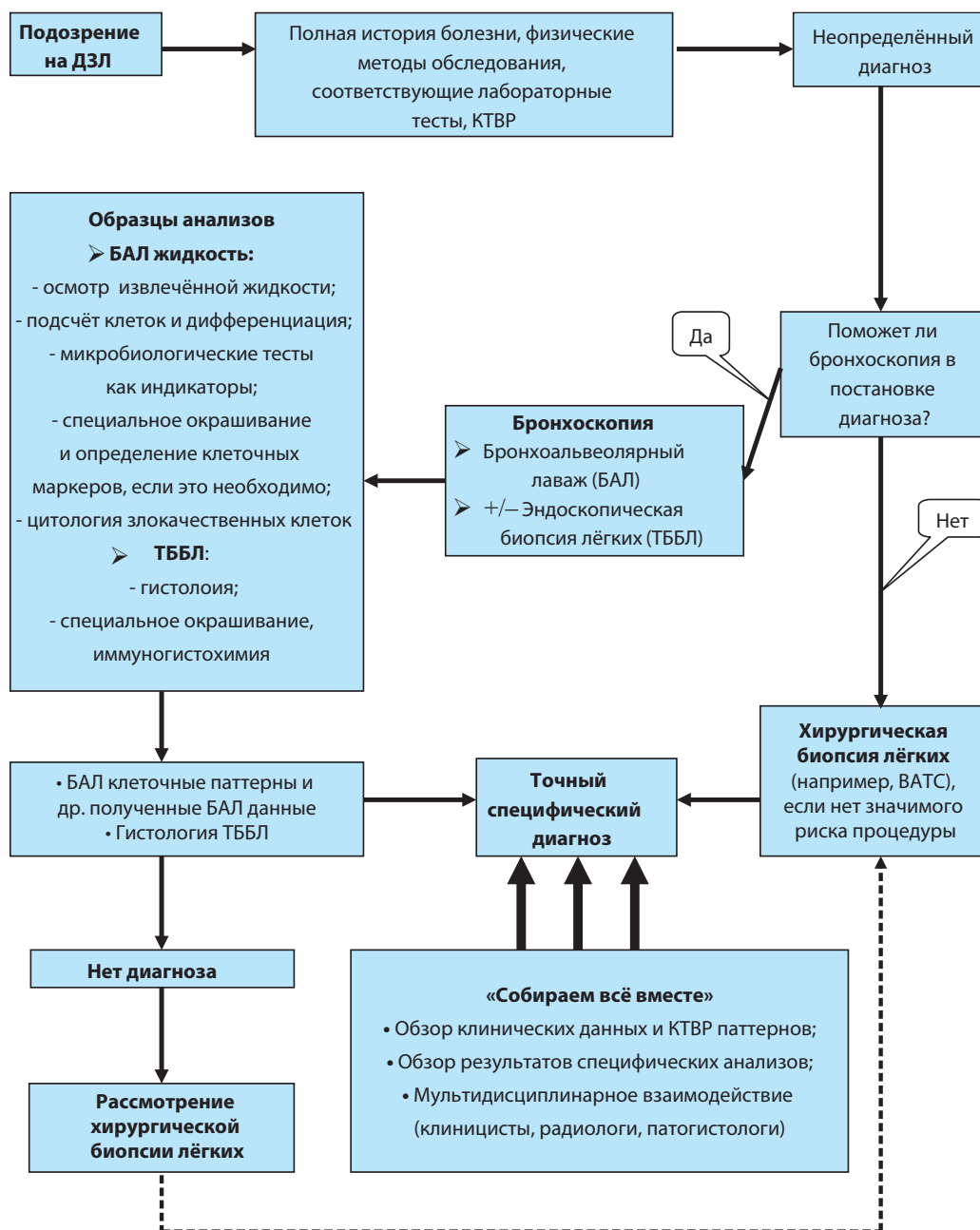
в) при наличии на КТВР и / или биоптате одновременно нескольких вариантов ИИП.

Если определение варианта ДЗЛ вызывает затруднения или невозможно, лечение должно быть ориентировано на наиболее вероятный диагноз с учетом ожидаемого течения заболевания по результатам многопрофильного обсуждения [5].

Заключение

Процесс диагностики ДЗЛ с участием многопрофильной группы специалистов динамичен и требует тесного сотрудничества клиницистов, рентгенологов и нередко — патогистологов. Для мультидисциплинарного диагноза необходимы клинические данные (проявления, воздействия, курение, сопутствующие заболевания, легочная функция, лабораторные данные) и рентгенологические характеристики. Многопрофильный подход

Алгоритм диагностики ДЗЛ



при ДЗЛ не уменьшает значения биопсии легочной ткани, напротив, он очерчивает ситуации, в которых биопсия более информативна, чем КТБР, а также случаи, при которых биопсия не нужна. Кроме того, если патолог определил гистологический вариант (например, НсИП или ОП), клиницист должен выявить потенциальные причины (например, гиперчувствительный пневмонит, коллагенозы, лекарственное воздействие). В свою очередь, тщательный отбор пациентов для проведения ХБЛ и оценка возможных периоперационных рисков

позволяет снизить частоту осложнений и смертность в послеоперационном периоде.

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

- Капустина, В. А. Эволюция классификации интерстициальных заболеваний легких. Что нового дает пересмотр классификации 2012г. (по результатам XXII конгресса Европейского респираторного общества) [Текст] / В. А. Капустина, С. И. Овчаренко // Consilium Medicum. — 2013. — № 3. — С. 33–35.
- Фещенко, Ю. И. Идиопатические интерстициальные пневмонии: классификация, дифференциальная диагностика [Текст] / Фещенко Ю. И., Гаврисюк В. К., Моногарова Н. Е. // Укр. пульмонол. журнал. — 2007. — № 2. — С. 5–11.
- Хирургическая биопсия легкого — золотой стандарт диагностики идиопатических интерстициальных пневмоний? [Текст] / В. К. Гаврисюк, Н. Е. Моногарова, Е. А. Меренкова, С. И. Лещенко // Укр. пульмонол. журнал. — 2010. — № 3. — С. 14–18.
- Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia following lung surgery in 3 of 68 consecutive patients: a retrospective study / S. Sakamoto, S. Homma, M. Mun et al. // Intern Med. — 2011. — Vol. 50, № 2. — P. 77–85.
- 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.
6. Collard, H. R. Patient experiences with pulmonary fibrosis [Text] / H. R. Collard, G. Tino, P. W. Noble et al. // *Respir. Med.* — 2007. — Vol. 101. — P. 1350–1354.
 7. 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.
 8. 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.
 9. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey [Text] / B. Musellim, G. Okumus, E. Uzaslan et al. // *Clin. Respir. J.* — 2014. — Vol. 8, № 1. — P. 55–62.
 10. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece [Text] / A. Karakatsani, D. Papakosta, A. Rapti et al. // *Respir. Med.* — 2009. — Vol. 103, № 8. — P. 1122–1129.
 11. Fischer, G. W. An update on anesthesia for thoracoscopic surgery / G. W. Fischer, E. Cohen // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* — 2010. — Vol. 23, № 1. — P. 7–11.
 12. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [Text] / M. Naghavi, H. Wang, R. Lozano et al. // *Lancet.* — 2015. — Vol. 385, — № 9963. — P. 117–171.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK [Text] / J. Gribbin, R. B. Hubbard, I. Le et al. // *Thorax* — 2006. — Vol. 61, № 11. — P. 980–985.
 17. Incidence of interstitial lung diseases in the south of Spain 1998–2000: the RENIA Study [Text] / J. L. López-Campos and E. Rodríguez-Becerra // *Euro. J. Epidemiol.* — 2004. — Vol. 19, № 2. — P. 155–161.
 18. 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. — 58 p.
 19. Interstitial lung diseases in Respiratory Epidemiology [Text] / D. Valeyre, B. Duchemann, H. Nunes et al. // *ERS.* — 2014. — Vol. 65, — P. 79–88.
 20. Jain, P. *Interventional Bronchoscopy : A Clinical Guide Respiratory* / P. Jain, S. Hadique, A. C. Mehta. — New York : Springer Science Business Media, 2013. — 267 p.
 21. Kaarteenaho, R. The current position of surgical lung biopsy in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis [Text] / Riitta Kaarteenaho // *Respir. Research.* — 2013. — Vol. 14, № 45. — 10 p.
 22. Kanne, J. P. Interstitial lung disease (ILD): imaging finding, and the role of imaging in evaluating the patient with known or suspected ILD [Text] / J. P. Kanne // *Semin. Roentgenol.* — 2010. — Vol. 45, № 1. — P. 2–4.
 23. Kolb, M. Lung surgery in interstitial lung disease—a safe and useful procedure? [Text] / Martin Kolb, Yaron Shargall // *J Thorac Dis* — 2013. — Vol. 5, №4. — P. 375–377.
 24. Kornum, J. B. The incidence of interstitial lung disease 1995–2005 : a Danish nationwide population based study [Text] / J. B. Kornum, S. Christensen, M. Grijsa et al. // *BMC Pulm. Med.* — 2008. — Vol. 8. — № 24. — P. 1–7.
 25. Meyer, K. C. Diagnosis and management of interstitial lung disease [Text] / Keith C. Meyer // *Transl. Respir. Med.* — 2014. — Vol. 4, № 2. — P. 1–13.
 26. 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. Cardiothoracic Surg.* — 2014. — Vol. 9, — 45 p.
 27. Noble, P. W. Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators / P. W. Noble, C. E. Barkauskas, D. Jiang // *J. Clin. Invest.* — 2012. — Vol. 122, № 8. — P. 2756–2762.
 28. 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.
 29. Pneumothorax after transbronchial needle biopsy [Text] / T. Boskovic, M. Stojanovic, J. Stanic et al. // *J. Thorac. Dis.* — 2014. — Vol. 6, № 4. — P. 427–434.
 30. 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.
 31. Standardized guidelines for surveillance bronchoscopy reduce complications in lung transplant recipients [Text] / M. T. Dransfield, R. I. Garver, D. Weill // *J. Heart Lung Transplant.* — 2004. — Vol. 23, № 1. — P. 110–114.
 32. Surgical biopsy of suspected interstitial lung disease is superior to radiographic diagnosis [Text] / M. O. Kayata, S. Ahmed, J. A. Hammel et al. // *Ann. Thorac. Surg.* — 2013. — Vol. 96, № 2. — P. 399–401.
 33. 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.
 34. Teaching conventional transbronchial needle aspiration [Text] / A. C. Mehta, K. P. Wang // *Ann. Am. Thorac. Soc.* — 2013. — Vol. 10, № 6. — P. 685–689.
 35. 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.
 36. The epidemiology of interstitial lung diseases [Text] / D. B. Coultas, R. E. Zumwalt, W. C. Black, and R. E. Sobonya // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1994. — Vol. 150, № 4. — P. 967–972.
 37. 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. Rieri et al. // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* — 2013. — Vol. 17, № 2. — P. 253–257.
 38. Ueha, S. Cellular and molecular mechanisms of chronic inflammation-associated organ fibrosis / S. Ueha, F. H. Shand, K. Matsushima // *Front. Immunol.* — 2012. — Vol. 3, № 71. — 23 p.
 39. 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.
 40. 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.
 41. Wells, A. U. The clinical utility of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease [Text] / A. U. Wells // *Eur. Respir. Rev.* — 2010. — Vol. 19, № 117. — P. 237–241.