



Библиотека
врача-специалиста

Пульмонология

Интерстициальные и орфанные заболевания легких

Под редакцией
профессора М.М. Ильковича



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

Глава 2

Принципы диагностики

Л.Н. Новикова, А.Л. Акопов, И.В. Двораковская

Диагностика ДЗЛ до настоящего времени остается крайне неудовлетворительной, диагностические ошибки составляют до 80%. Больные с ДЗЛ направляются в специализированные пульмонологические учреждения поздно: в среднем через 18 мес после появления первых симптомов болезни, что, несомненно, роковым образом сказывается на прогнозе. Можно назвать несколько причин столь удручающего состояния диагностики ДЗЛ. Отсутствие патогномичных признаков (клинических, рентгенологических, функциональных, лабораторных и даже морфологических) при большинстве нозологических форм, относящихся к ДЗЛ, несомненно, затрудняет диагностику. Далеко не во всех случаях имеется возможность применения современных диагностических методов [компьютерная томография (КТ), чрезбронхиальная биопсия (ЧББ) или видеоторакоскопическая биопсия легких и др.]. Но основной причиной поздней диагностики является недостаточная осведомленность практических врачей об этом виде патологии и соответственно ошибочная интерпретация результатов обследования.

Появление первых признаков болезни заставляет пациента обращаться к участковому врачу или врачу общей практики. Поэтому именно от врачей первичного звена в большинстве случаев зависит, насколько долгим окажется диагностический процесс. Основная задача, стоящая перед врачом в этой ситуации, — своевременно заподозрить на-

личие ДЗЛ, подтвердить это предположение результатами обследования (обязательные диагностические методы) и направить больного для уточнения диагноза в специализированное пульмонологическое учреждение.

Предположение о ДЗЛ на любом этапе обследования должно обосновываться наличием следующих признаков:

- прогрессирующей одышки преимущественно инспираторного или смешанного характера;
- распространенных двусторонних очаговых и (или) интерстициальных изменений в легких на рентгенограммах и (или) компьютерных томограммах;
- рестриктивных нарушений функции внешнего дыхания (ФВД).

Предположение о ДЗЛ должно возникнуть при наличии даже одного из перечисленных признаков. Так, например, при хронических формах саркоидоза, пневмокониозах, диссеминированном туберкулезе легких, ГХЛ, очаговой форме лейомиоматоза, болезнях накопления на ранних стадиях патологического процесса, а также в некоторых случаях гематогенного метастатического поражения легких клиническая симптоматика может отсутствовать, и заболевание в этих ситуациях проявляется только рентгенологическим синдромом диссеминации.

Наибольшие диагностические трудности возникают при наличии только одного признака ДЗЛ — одышки. Такие больные нуждаются во внимательном врачебном осмотре и дополнительном обследовании. В этих ситуациях сначала необходимо исключить патологию со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА). Если изменения на рентгенограммах отсутствуют или они минимальны, прежде всего следует подумать о ранних стадиях или рентгенонегативных формах фиброзирующих альвеолитов и системных васкулитов, можно предположить наличие диффузной формы лейомиоматоза у женщин.

Методы диагностики ДЗЛ условно можно разделить на обязательные и дополнительные (специальные).

Обязательные

К обязательным методам относятся клинические, лабораторные, лучевые, инструментальные (спирография, электрокардиография, бронхофиброскопия). Они могут быть выполнены амбулаторно в условиях поликлиники или диагностического центра.

Клинические

- Жалобы больного, время появления, характеристика и динамика их.
- Факторы, предшествующие началу заболевания.
- Тщательный врачебный осмотр и адекватная оценка его данных.

При сборе анамнеза следует особое внимание обращать на факторы, предшествующие началу болезни, и ее первые проявления. Контакт с аллергическими или токсическими агентами на работе или в быту, в том числе и прием лекарственных препаратов, обладающих аллергическими и (или) токсическими свойствами, может стать причиной развития экзогенного альвеолита (аллергической, токсической, токсико-аллергической природы).

Спонтанный пневмоторакс в анамнезе может быть одним из первых проявлений некоторых нозологических форм ДЗЛ (ГХЛ, лейомиоматоз легких).

Для диагностики ДЗЛ иногда решающее значение имеют клинические проявления со стороны других органов и систем, вовлеченных в патологический процесс (табл. 2.1). Например, узловая эритема, артралгии, синдром интоксикации и лимфаденопатия средостения являются достаточно характерным симптомокомплексом острой формы саркоидоза (синдром Лефгрена). У большинства пациентов с ДБСТ на первый план выступают внелегочные симптомы. Специфические изменения кожи могут развиваться при саркоидозе, ГХЛ, ДБСТ и других ДЗЛ.

Таблица 2.1. Изменения кожи при диссеминированных заболеваниях легких (Meyer K.C., 2014)

Кожные изменения	Диагноз
Узловая эритема	Саркоидоз, ДБСТ, болезнь Бехчета
Макулопапулезная сыпь	ДБСТ, лекарственные поражения, саркоидоз, амилоидоз
Гелиотропная сыпь и папулы Готтрона (эритематозно-фиолетовые папулы на разгибательной поверхности межфаланговых суставов)	Дерматополимиозит
Пигментные пятна цвета кофе с молоком	Нейрофиброматоз
Альбинизм	Синдром Германски–Пудлака
Телеангиэктазии	Системная склеродермия (ССД)
Кальциноз кожи	ССД, дерматополимиозит
Подкожные узелки	Ревматоидный артрит (РА), нейрофиброматоз, системный васкулит

Окончание табл. 2.1

Кожные изменения	Диагноз
Васкулит кожи	МПА, РА, системная красная волчанка (СКВ), лекарственные поражения
Плотная кожа кистей рук с изъязвлениями	ССД
«Рука механика» — кератотические папулы на ладонях	Дерматополимиозит
Ангиофибромы (аденомы сальных желез Принта), околоногтевые фибромы, шагреневые бляшки; гипопигментные пятна	Туберозный склероз Бурнвиля–Прингла
Папулезная сыпь с изъязвлениями и корочками преимущественно на голове	ГХЛ

Более подробно эти вопросы будут рассматриваться в соответствующих главах.

Лабораторные

- Клинический анализ крови.
- Общий анализ мочи.
- Биохимическое исследование крови.
- Иммунологическое исследование крови.

Лабораторные методы исследования при ДЗЛ играют лишь вспомогательную роль и диагностического значения не имеют, но позволяют уточнить степень активности патологического процесса, а в ряде случаев исключить другие заболевания.

Лучевые

Большое значение в диагностике ДЗЛ принадлежит рентгенологическому исследованию. Так как рентгенография не всегда позволяет установить факт наличия ДЗЛ, его распространенность, выраженность и преимущественную локализацию, ВРКТ органов грудной клетки стала обязательным диагностическим методом. Рентгенологическая диагностика затрудняется тем, что сканиологические характеристики различных ДЗЛ на определенных этапах патологического процесса могут совпадать. Кроме того, при ДЗЛ зачастую необходимо проведение дифференциальной диагностики лимфаденопатий средостения, которые могут иметь место при таких заболеваниях, как диссеминированный туберкулез легких, саркоидоз легких, а также лимфомы, тимомы, злокачественные эпителиальные опухоли и др.

Инструментальные

- Исследование ФВД (спирография).
- Электрокардиография.
- Бронхофиброскопия.

Изменения слизистой оболочки бронхиального дерева при легочных диссеминациях, как правило, неспецифичны и выявляются при бронхофиброскопии не более чем у 10–15% больных в виде гиперваскуляризации слизистой оболочки бронхов, мелкобугорковых образований, лимфангоита, стенозов бронхов за счет увеличенных лимфатических узлов. При обнаружении перечисленных признаков поражения бронхов показано выполнение биопсии слизистой оболочки. В то же время при саркоидозе диагностическая ценность бронхоскопии с биопсией слизистой оболочки бронхов может достигать 40–60%, так как вовлечение бронхов в патологический процесс наблюдается чаще, чем это возможно установить визуально.

Наиболее частые врачебные ошибки на этом этапе диагностики:

- необоснованное установление диагноза: двусторонняя пневмония при выявлении любого синдрома легочной диссеминации с последующей длительной антибактериальной терапией;
- направление всех больных с рентгенологическим синдромом диссеминации в противотуберкулезный диспансер независимо от наличия или отсутствия других признаков диффузных теней в легких;
- ошибочная интерпретация результатов обследования в случаях отсутствия изменений на рентгенограммах.

Дополнительные

По результатам обязательных методов обследования можно лишь подтвердить наличие ДЗЛ, а для уточнения диагноза, определения активности патологического процесса и оценки течения заболевания необходимо использовать дополнительные методы обследования.

Комплексное исследование ФВД [спирография, механика дыхания, плетизмография, диффузионная способность легких (ДСЛ), газовый состав крови]. Определение вентиляционных нарушений играет важную роль как в диагностике, так и в адекватной оценке течения болезни и эффективности лечения. В то же время следует отметить, что нозологическая интерпретация функциональных нарушений при ДЗЛ практически невозможна, так как стереотипность реакции легочной

ткани в ответ на различные патогенные факторы определяет и стереотипность функциональных нарушений. Наконец, рестриктивный синдром, выраженный в различной степени, может иметь место не только у больных ДЗЛ, но и при ожирении, массивных плевральных сращениях различного происхождения, при тяжелых сколиотических деформациях грудной клетки.

КТ и ВРКТ органов грудной клетки и других органов (по показаниям). КТ позволяет уточнить локализацию и характер изменения как в легочной ткани, так и в других органах. Преимуществом этого метода исследования является возможность получить картину макроскопической структуры легких. КТ выявляет изменения в ткани легких и лимфаденопатию средостения на стадии, когда они еще не видны на обычных рентгенограммах. Для уточнения состояния сосудистого русла легких применяют КТ с контрастированием или ангиопульмонографию. В трудных диагностических случаях в последнее время все чаще применяют гибридные лучевые методы — совмещенную позитронно-эмиссионную и КТ (Акопов В.И., Сперанская А.А., 2015).

Перфузионная сцинтиграфия легких, костей. Метод применяют для уточнения состояния сосудистой микроциркуляции в легких. Выявление участков повышенного накопления радиофармпрепарата в костях у пациентов с ГХЛ может свидетельствовать о специфическом поражении костей.

Эходоплеркардиография позволяет определить состояние миокарда, клапанного аппарата и гемодинамики малого круга кровообращения, что крайне важно как для диагностики ДЗЛ, так и для оценки течения болезни и эффективности лечения.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, малого таза, щитовидной железы и других органов применяется при подозрении на лейомиоматоз легких и по другим показаниям.

Цитологическое, биохимическое и иммунологическое исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ). Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) позволяет получить материал для цитологического, иммуноцитохимического и биохимического исследований. Основная задача исследования ЖБАЛ — установить соотношение клеточных элементов в лаважной жидкости с целью уточнения особенностей воспаления, степени активности альвеолита, прогнозирования течения заболевания. Для определения прогноза заболевания и эффективности терапии однократного исследования, как правило, недостаточно. Цитологическое исследование является особой разновидностью морфологических исследований, которое включает цитологический анализ

браш-биопсий слизистой оболочки бронха, материала экссудатов серозных полостей, лаважной жидкости, бронхиальных смывов, обычной и индуцированной мокроты.

Консультации специалистов (фтизиатр, дерматолог, эндокринолог, гинеколог, кардиолог и др.) показаны для исключения или подтверждения внелегочных проявлений болезни, а также для уточнения состояния других органов и систем, сопутствующей патологии.

Биопсия легочной ткани: ЧББ, трансторакальная, видеоторакоскопическая, открытая биопсия и др. Широкое распространение в клинической практике получила ЧББ легкого. Этот метод относительно легко переносится больными. Недостатки ЧББ — возможность развития осложнений, таких как пневмоторакс и кровотечение, а также малый объем биоптата, деформация его биопсийными щипцами, что затрудняет интерпретацию полученных данных, особенно на стадии пневмофиброза.

В последние годы все большее распространение находит методика чрестрахеальной или чреспилеводной аспирационной биопсии медиастинальных лимфатических узлов — способ получения патологического материала для цитологического исследования через иглу, подводимую к лимфатическому узлу через стенку бронха или пищевода во время выполнения бронхоскопии или эзофагоскопии. Такая процедура при наличии соответствующего оборудования может производиться под контролем эндотрахеального или внутрипищеводного УЗИ в реальном времени. Несмотря на то что эта методика известна более 10 лет и широко применяется во всем мире для диагностики метастатического поражения лимфатических узлов средостения при раке легкого, опыт применения этой методики при ДЗЛ еще небольшой, информативность метода достаточно не изучена.

Трансцервикальные методы получения патологического материала при ДЗЛ включают биопсию увеличенных шейных и надключичных лимфатических узлов (в клинической практике имеет место нечасто), а также медиастиноскопию. Медиастиноскопия (видеомедиастиноскопия) позволяет из доступа в области яремной вырезки осмотреть передневерхнее средостение и получить необходимый для морфологической оценки материал в 80–95% наблюдений. Операция выполняется под общим эндотрахеальным наркозом. Осложнения развиваются не более чем у 5–7% больных (кровотечение, пневмоторакс, ранение пищевода, возвратного нерва, медиастинит и др.). Визуализации и биопсии доступны паратрахеальные и в большинстве наблюдений бифуркационные лимфатические узлы, однако остаются недоступными лимфатические узлы аортального окна, корня легкого.

Трансторакальная игловая биопсия легкого в последние годы все реже применяется в дифференциальной диагностике ДЗЛ. Большинство авторов отмечают ее низкую информативность при этой патологии, не превышающую 20% в связи с небольшим количеством получаемого материала. В 14–30% случаев пункция осложняется кровотечением, почти в половине случаев пневмотораксом. Были предприняты попытки повысить диагностическую значимость и безопасность трансторакальной биопсии, выполняя ее под контролем УЗИ или КТ, однако широкого распространения при ДЗЛ это не нашло.

Одним из наиболее часто и давно используемых способов биопсии лимфатических узлов переднего средостения, аортального окна, паратрахеальной зоны является парастернальная медиастинотомия по *Chamberlain*, выполняемая под общим наркозом. Преимуществом метода является не только возможность доступа к патологическому очагу в средостении, но при необходимости выполнение биопсии верхней доли легкого путем вскрытия плевральной полости. К недостаткам операции можно отнести невозможность во многих случаях визуальной оценки патологического процесса, когда хирург ориентируется лишь пальпаторно. Тем не менее информативность этого вмешательства достаточно высока и достигает 90–95%. Осложнения, такие как эмфизема средостения и послеоперационное кровотечение, имеют место в 3–7% наблюдений.

Несмотря на достаточно широкое распространение малоинвазивных методов диагностики ДЗЛ, до настоящего времени не утратила значения открытая биопсия легкого. В 80-х гг. прошлого века этот метод был признан во всем мире «золотым стандартом» при обследовании по поводу ДЗЛ, позволяющим получить биоптаты достаточных размеров из любого подозрительного участка легкого, оценить состояние париетальной и висцеральной плевры, а также при необходимости вскрыть и осмотреть средостение, произвести удаление лимфатических узлов. Информативность открытой биопсии легкого достигает 95–98%. Наибольшую диагностическую ценность имеют биоптаты размером не менее 1 см³, полученные из зон легкого с изменениями средней степени выраженности, так как в участках с наибольшими изменениями высока вероятность развития неспецифического пневмофиброза.

Возможность совместить малоинвазивность эндоскопических вмешательств и диагностическую ценность открытой биопсии легкого появилась после внедрения в клиническую практику видеоторакоскопии. В последние 10–15 лет благодаря развитию видеоэндоскопической техники и созданию специального эндоскопического инструментария

этот метод прочно занял место в диагностике и лечении различной легочной патологии. У больных, перенесших видеоторакоскопическую биопсию легкого, длительность операции и выраженность послеоперационного болевого синдрома, длительность дренирования плевральной полости и пребывания в стационаре существенно меньше, чем при торакотомии. Видеоторакоскопия также высоко информативна у больных лимфаденопатиями средостения.

При этой методике биопсии доступны практически все группы внутригрудных лимфатических узлов со стороны операции. Таким образом, при видеоторакоскопической биопсии достигается оптимальное сочетание высокой информативности с минимальным риском. При открытой биопсии летальность в течение 30 дней после проведения операции отмечалась в 4,3% случаев и в 2,1% случаев при видеоторакоскопической (Nguyen W., Meyer K.C., 2013).

Гистологические методы (гистотопографическое исследование, световая микроскопия, электронная микроскопия, гистохимическое и иммуногистохимическое исследование, микроэлементный анализ легочной ткани) позволяют в большинстве случаев (95–98%) уточнить диагноз.

Гистотопографическое исследование занимает промежуточное положение между макроскопическим и гистологическим. Оно позволяет оценить на всем протяжении среза органа, доли или сегмента легкого распространенность и разнородность изменений. Вместе с тем, применив гистологические окраски, можно дифференцировать разные по клеточному и тканевому составу компоненты очага поражения и ткани легкого, сохранившей обычный тип строения.

При анализе патогистологических данных нужно принимать во внимание возрастные особенности, а также артефакты, связанные с инструментальным вмешательством (слущивание эпителия, сдавление ткани и клеток, свежие кровоизлияния, термическая коагуляция). Обычное патогистологическое исследование должно дополняться гистохимическим, иммуногистохимическим, электронно-микроскопическим и молекулярно-генетическим исследованиями. Достоверность любого морфологического метода повышается использованием морфометрии.

Гистохимическое исследование применяется для дифференциальной диагностики ДЗЛ. Окрашивание дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и рибонуклеиновой кислоты (РНК) с помощью методов Фельгена–Браше, Эйнарсена позволяет оценивать нарушения ploидности ядер, последствий хромосомных aberrаций и других патологий

генома. Такой анализ показан не только при изучении опухолей и предопухолевых процессов, но и при дисрегенераторных процессах, сопровождающих многие формы ДЗЛ. Суммарное выявление белков с применением метода Бонхег, а также определение аргинина по Сакагуши и триптофана по Адамсу показано при ряде заболеваний, связанных с нарушением синтеза белков. Для выявления АП рекомендуется одновременное определение белка и гликозаминогликанов с помощью реактива Шиффа, или PAS-реакция. Для дифференцирования разных вариантов амилоидоза применяется не только окрашивание препаратов (Конго-рот, генициан-виолет, йод-грюн), но и исследование в поляризационном микроскопе.

Микроэлементарный анализ тканей показан при заболеваниях, связанных с профессиональными факторами, загрязнением окружающей среды и пневмосклерозе неясной этиологии. Микроэлементы могут быть выявлены методом плазменной фотометрии. Спектрометрическая информация в виде рентгеновских спектров обрабатывается на персональном компьютере. Полученные результаты представляются в виде графика.

Иммуногистохимические методы, в основе которых лежит выявление комплексов антиген–антитело, являются высокочувствительными и специфичными. Они позволяют выявить практически любой антиген, если сохранена антигенная детерминанта в исследуемой ткани, и объективизировать морфологическое заключение. Наиболее распространенными методами иммуногистохимического исследования являются пероксидазно-антипероксидазный и авидин-биотиновый. Скрининг-панели антител для иммуногистохимической дифференциальной диагностики наиболее часто встречаемых ДЗЛ представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2. Специфические антитела, применяемые для диагностики диссеминированных заболеваний легких

Диагноз	Серии антител
ГХЛ	S-100 protein, CD1a, CD68
Злокачественный системный гистиоцитоз	CD3, CD20, CD44R0, CD68, S-100
ЛАМ	HMB-45, vimentin, desmin, actin, receptor estrogen, progesteron (виментин, десмин, актин, рецептор эстрогена, прогестерона)
Эпителиоидная гемангиоэндотелиома	CD31, CD34, фактор V111 (von Willibrand) фон Виллебранда
Саркоидоз, туберкулез	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (clone 1.1/3/1)

Дополнительные методы обследования больных ДЗЛ могут быть выполнены лишь в специализированных медицинских учреждениях, располагающих современной диагностической аппаратурой. К таким медицинским учреждениям могут быть отнесены городские диагностические центры, пульмонологические отделения многопрофильных городских и областных больниц, НИИ пульмонологии и НИИ фтизиопульмонологии. Обследование больных ДЗЛ следует проводить амбулаторно, основным показанием для госпитализации больных этой категории является необходимость выполнения инвазивных диагностических методов.

Правильный диагноз может быть установлен только на основании анализа результатов комплексного обследования пациента. Если диагноз не ясен, следует своевременно прибегать к гистологической верификации диагноза.

В каждом конкретном случае совсем не обязательно выполнять все перечисленные выше дополнительные диагностические методы. Клиницист должен определить оптимальный круг обследования больного, достаточный для установления правильного диагноза. Применение излишне большого числа методов обследования замедляет процесс диагностики, увеличивает вероятность осложнений при их проведении и не исключает диагностических ошибок.

Наиболее частые врачебные ошибки на этапе диагностики в специализированных медицинских учреждениях:

- проведение длительных курсов тест-терапии противотуберкулезными препаратами у больных без уточнения диагноза;
- ошибочная интерпретация результатов обследования пациента, в том числе биопсийного материала.

Таким образом, перечень диагностических методов в каждом конкретном случае должен быть индивидуальным. Рациональность врачебных действий должна обосновываться возможностью на ранних стадиях болезни установить правильный диагноз и тем самым зачастую спасти жизнь больного. Поэтому применение так называемой разумной выжидательной тактики, проведение тест-терапии в трудных диагностических ситуациях представляются не только мало убедительными, но и неприемлемыми.