

И.В. СИВОКОЗОВ^{1,2}, Е.И. ШМЕЛЕВ¹, д.м.н., профессор, **О.В. ЛОВАЧЕВА²**, д.м.н., профессор

¹ Отдел пульмонологии Центрального НИИ туберкулеза РАМН, Москва

² Отделение эндоскопии Центрального НИИ туберкулеза РАМН, Москва

ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ПРОЦЕССОВ В ЛЕГКИХ

Диссеминированные поражения легких до сих пор остаются сложной диагностической проблемой. Современные эндоскопические методы малоинвазивной диагностики позволяют верифицировать диагноз более чем у 3/4 пациентов. Вместе с тем частота диагностических ошибок при постановке первоначального диагноза без выполнения биопсии остается высокой. Причиной возникновения ошибок является как объективная сложность проведения дифференциальной диагностики при диссеминированных процессах, так и недостаточное обследование пациентов, несвоевременное или недостаточное применение компьютерной томографии высокого разрешения и бронхологического исследования с комплексом биопсий.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, рак легкого, редкие болезни легких, бронхоскопия, транс-бронхиальная биопсия легкого, бронхоальвеолярный лаваж

■ ВВЕДЕНИЕ

Диссеминированные заболевания легких представляют собой серьезную во многих отношениях проблему клинической пульмонологии. 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 [1]. Как правило, единственным способом однозначно верифицировать диагноз является биопсия легкого и/или лимфатических узлов средостения, выполняемая хирургически либо эндоскопически [2, 3]. В настоящее время золотым стандартом диагностики легочных диссеминаций является эндоскопическая трансбронхиальная биопсия легкого (ТББЛ) в сочетании с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ), выполняемая под местной/общей анестезией при фибробронхоскопии [4, 5].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и значение бронхобиопсий в дифференциальной диагностике диссеминированных процессов в легких.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование последовательно включены 256 пациентов с диссеминированными процессами в легких, которым в рамках диагностического поиска выполнялось бронхологи-

ческое исследование с выполнением БАЛ и ТББЛ. Перед выполнением бронхологического исследования всем пациентам выполняли компьютерную томографию легких высокого разрешения без внутривенного контрастирования с реконструкцией срезов толщиной 5 и 1 мм. В случае, если по результатам бронхобиопсий окончательный диагноз не был установлен, пациентам выполнялась хирургическая верификация диагноза путем открытой или торакоскопической биопсии легкого.

■ В настоящее время золотым стандартом диагностики легочных диссеминаций является эндоскопическая трансбронхиальная биопсия легкого в сочетании с бронхоальвеолярным лаважем, выполняемая под местной/общей анестезией при фибробронхоскопии

Для каждого из пациентов анализировались следующие параметры: пол, возраст, срок течения болезни в неделях от момента появления первых симптомов/рентгенологических изменений. При оценке информативности гистологического и цитологического исследования микробиоптатов и их мазков-отпечатков оценивалось число забранных биоптатов, диагностическая информативность материала. Для определения безопасности биопсий оценивалась частота развития клинически значимых кровотечений и пневмотораксов после выполнения биопсии легкого. Все полученные в ходе исследования данные вносились в электронную индивидуальную регистрационную карту. Статистический анализ данных проводился в среде MS Excel, а также программного пакета Statistica с использованием инструментов описательной статистики, непараметрических методов сравнения при малом объеме анализируемой выборки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 256 пациентов с различными диссеминированными процессами в легких, из них 115 женщин. Средний возраст пациентов составил $42,4 \pm 1,12$ года. Длительность заболевания от момента выявления до верификации в среднем составила $64,9 \pm 7,8$ нед.

В рамках исследования не было отмечено развития клинически значимых осложнений после выполнения эндоскопической биопсии легкого. В целом по результатам бронхологического исследования диагноз был верифицирован у 77,3% пациентов. Подробные данные по эффективности бронхобиопсий приведены в *таблице 1*.

Таблица 1. Диагностическая информативность бронхобиопсий у пациентов с диссеминированными процессами в легких

Окончательный диагноз	Число пациентов	Верификация по данным бронхобиопсий
	(n)	n (%)
Саркоидоз органов дыхания	129	107 (82,9)
Экзогенный аллергический альвеолит	79	55 (69)
Диссеминированный туберкулез легких	31	20 (64,5)
Канцероматоз	13	12 (92,3)
Альвеолярный протеиноз	2	2 (100)
Гранулематоз Вегенера	1	1 (100)
АБЛА*	1	1 (100)

* Аллергический бронхолегочный аспергиллез.

Был проведен поиск факторов, ассоциированных с эффективностью биопсий при диссеминированных процессах в легких. Эффективность биопсий прямо коррелировала с числом биоптатов ($r = 0,41$) и обратно коррелировала с индексом курения ($r = -0,32$) и длительностью заболевания ($r = -0,27$) (за исключением группы пациентов с канцероматозом). При этом следует отметить, что максимальная диагностическая информативность бронхобиопсий отмечалась при числе биоптатов, равном трем, и при дальнейшем увеличении биоптатов повышения ее не наблюдалось.

При анализе структуры первичной диагностики было выявлено значительное число диагностических ошибок. В целом частота ошибок при постановке первоначального диагноза достигала 38%. Среди 129 пациентов с саркоидозом органов дыхания 12 пациентов первоначально получали терапию по поводу туберкулеза на срок от 3 до 60 нед., еще 7 – антибиотикотерапию по поводу предполагаемой неспецифической инфекции на срок от 1 до 2 нед., по поводу экзогенного аллергического альвеолита (ЭАА) наблюдались 4 пациента. Диагностические ошибки имели 17,8% пациентов с саркоидозом, запоздание в диагностике было максимальным при изначально неверном диагнозе туберкулеза ($46,57 \pm 3,32$ нед.). Среди пациентов с ЭАА частота диагностических ошибок достигла 50,63%. Из них 14 пациентов получали антибио-

тикотерапию по поводу пневмонии, 10 – противотуберкулезную терапию на срок от 6 до 56 нед., а еще 4 ее не получали, 8 пациентов наблюдались с диагнозом саркоидоза (без терапии), 8 пациентам был ошибочно установлен диагноз фиброзирующего альвеолита (терапия системными кортикостероидами). При этом наиболее поздней верификация диагноза была при изначально неверном диагнозе саркоидоза ($104,44 \pm 23,94$ нед.) и фиброзирующего альвеолита ($157,5 \pm 60,62$ нед.). В группе пациентов с диссеминированным туберкулезом легких частота ошибок была сопоставимой и достигала 58%, в большинстве случаев первоначально пациентам устанавливался диагноз внебольничной пневмонии. У пациентов с канцероматозом частота диагностических ошибок достигала 92%. Так, верный диагноз был заподозрен лишь у 1 из 12 пациентов в этой группе, в подавляющем большинстве случаев первоначально устанавливался диагноз саркоидоза (4 случая) либо пневмонии (3 случая), при этом запаздывание в диагностике было куда меньшим по сравнению с иными нозологиями и колебалось от 2 нед. до 3 мес. В группе же пациентов с редкими болезнями легких – альвеолярным протеинозом, гранулематозом Вегенера и микозами легких – первоначально правильный диагноз не был установлен вовсе. Суммарно сведения о частоте диагностических ошибок в анализируемой популяции приведены в *таблице 2*.

Таблица 2. Частота диагностических ошибок у пациентов с диссеминированными процессами в легких

Окончательный диагноз	Число пациентов	Неверный первоначальный диагноз
	(N)	N (%)
Саркоидоз органов дыхания	129	23 (17,8)
Экзогенный аллергический альвеолит	79	40 (50,6)
Диссеминированный туберкулез легких	31	18 (58)
Канцероматоз	13	12 (92,3)
Альвеолярный протеиноз	2	2 (100)
Гранулематоз Вегенера	1	1 (100)
АБЛА*	1	1 (100)

* Аллергический бронхолегочный аспергиллез.

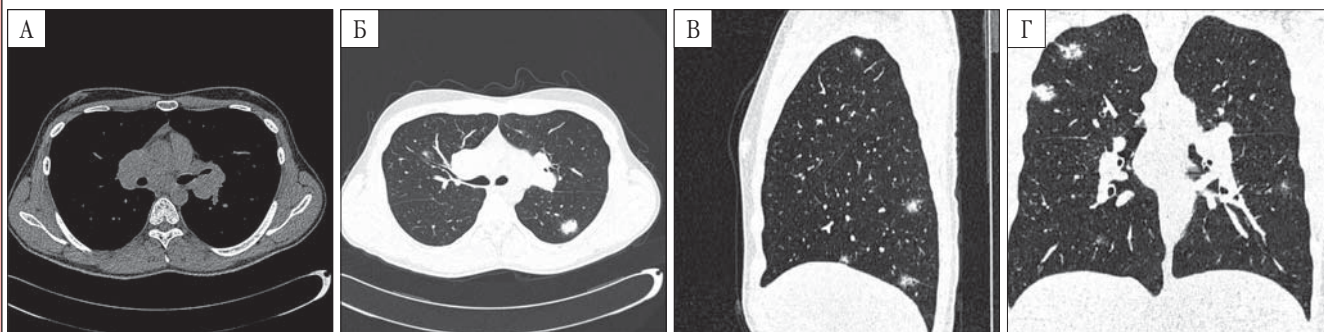
ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируемая популяция обладала достаточно типичным для диссеминаций распределением нозологий. Полученные в ходе исследования данные еще раз говорят о сложности проведения дифференциальной диагностики при диссеминированных процессах в легких и высокой частоте диагностических ошибок при постановке первоначального диагноза.

Диагностическая информативность бронхоскопии с комплексом биопсий оказалась весьма высокой – более 3/4 случаев диссеминаций были верифицированы с помощью малоинвазивной диагностики, и лишь небольшая часть пациентов была направлена на хирургическую верификацию. К сожалению

Рисунок 1. Компьютерная томограмма пациента

А. Срез компьютерной томограммы пациента, средостенное окно. Отмечается аденопатия внутригрудных лимфоузлов бифуркационной и бронхопульмональной групп
Б. Срез компьютерной томограммы пациента, легочное окно. Отмечается фокус округлой формы с зоной «гало» по периферии в S_6 левого легкого, формирующийся фокус в S_3 правого легкого
В. Реконструкция компьютерной томограммы, боковой срез левого легкого. Отмечаются множественные фокусы округлой формы с зоной «гало» по периферии в S_1 , S_6 , S_8 , S_{10} левого легкого
Г. Реконструкция компьютерной томограммы, фронтальный срез. Отмечаются множественные фокусы округлой формы с зоной «гало» по периферии в S_3 правого и S_6 левого легкого



нию, такой опыт не является широко распространенным – до сих пор во многих стационарах диагностический алгоритм при диссеминированных поражениях легких основан чаще всего на хирургических методах, несмотря на явное преимущество малоинвазивной диагностики как в клиническом, так и в экономическом плане [6]. При этом особо стоит отметить тот факт, что при редких болезнях легких, а также неопластических диссеминациях эндоскопическая диагностика оказалась крайне эффективной, и практически полностью исключила потребность в диагностических операциях.

■ До сих пор во многих стационарах диагностический алгоритм при диссеминированных поражениях легких основан чаще всего на хирургических методах, несмотря на явное преимущество малоинвазивной диагностики как в клиническом, так и в экономическом плане

Закономерным можно считать тот факт, что большее число биоптатов позволяло чаще получать диагностически информативный материал. Вместе с тем оптимальным при биопсии легкого в нашем исследовании стало трехкратное получение приемлемых для гистологического исследования образцов, а дальнейшее увеличение их числа не приводило к достоверному нарастанию диагностической эффективности. Также вполне логичным стало снижение информативности биопсий при большей длительности болезни и, как следствие, хронизации патологического процесса, за исключением неопластических заболеваний.

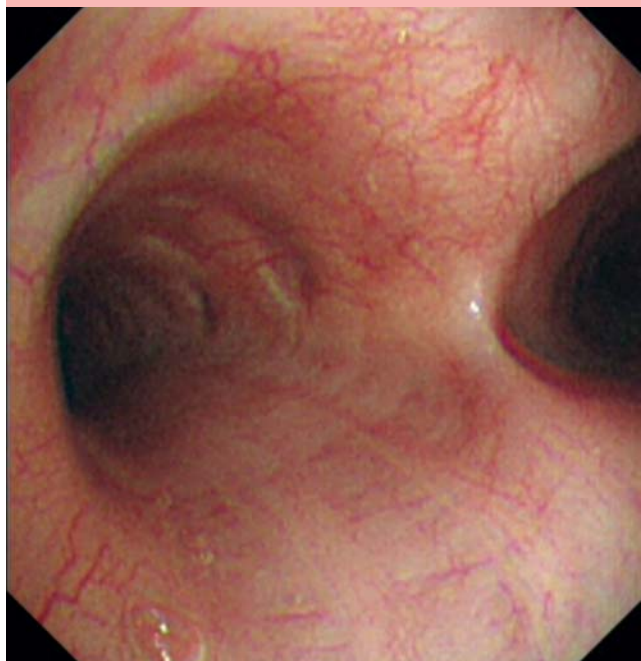
Особо стоит отметить высокую частоту диагностических ошибок – почти 40% для анализируемой популяции. При этом в разных группах пациентов частота ошибочной постановки первоначального диагноза колебалась от 18% для саркоидоза до 90–100% при неопластических и редких болезнях легких. Причина возникновения ошибок, на наш взгляд, кро-

ется как в объективной сложности проведения дифференциальной диагностики при диссеминированных процессах, так и в недостаточном обследовании пациентов, несвоевременном и, как правило, недостаточном применении компьютерной томографии высокого разрешения и бронхологического исследования с комплексом бронхобиопсий.

Показательным можно считать случай легочной диссеминации, приведенный ниже.

Мужчина в возрасте 43 лет. Жалоб не предъявляет. При рентгенографии органов грудной клетки в рамках диспансеризации выявлена крупнофокусная диссеминация с соче-

Рисунок 2. Эндофото при видеобронхоскопии, область бифуркации трахеи. Ясно различима расширенная сосудистая сеть слизистой бронхов как следствие аденопатии средостения



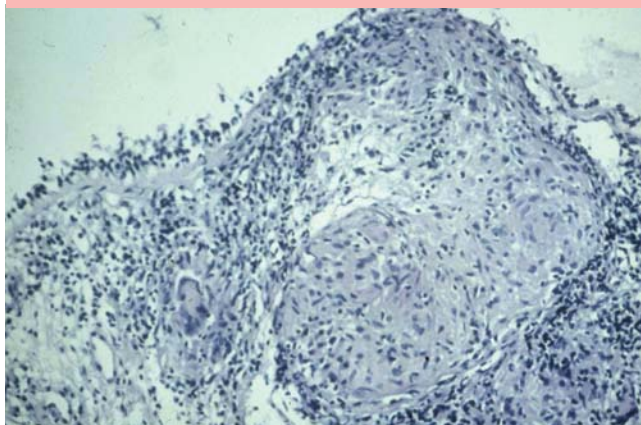
танной аденопатией средостения. Заподозрен туберкулез, обследован фтизиатром, реакция Манту и диаскин-тест отрицательны, микроскопия мокроты на КУМ многократно отрицательна. Бронхоскопия и КТ не выполнялись. Клинико-рентгенологически установлен диагноз диссеминированного туберкулеза, лечение противотуберкулезными препаратами на протяжении 6 мес. без эффекта. Направлен на обследование в ЦНИИТ. При КТ высокого разрешения – симметричная аденопатия лимфоузлов средостения всех групп, с крупными фокусами округлой формы, с участками «гало» вокруг (рис. 1а-г). Пациенту выполнена видеобронхоскопия с комплексом биопсий (рис. 2). В материале трансbronхиальной биопсии легкого – множественные гранулемы без некроза в центре (рис. 3), в материале БАЛ – лимфоцитоз до 40%, микроскопия БАЛ в отношении КУМ отрицательна, ПЦР ДНК МБТ и нетуберкулезных микобактерий

■ Частота диагностических ошибок при постановке первоначального диагноза без выполнения биопсии остается высокой и колеблется от 18% при саркоидозе органов дыхания до 50% и более при диссеминированном туберкулезе легких, экзогенном аллергическом альвеолите, неопластических процессах и редких болезнях легких

отрицательны. На основании данных компьютерной томографии, результатов бронхобиопсий пациенту верифицирован диагноз саркоидоза внутригрудных лимфатических узлов и легких. Развернута терапия кортикостероидами (преднизолон 20 мг/сут), выполнен курс экстракорпоральных методов лечения, достигнута выраженная положительная рентгенологическая динамика.

Ретроспективно анализируя данный случай, становится ясной цена ошибки при обследовании и ведении пациента – неполноценное обследование пациента привело к постановке ложного диагноза, а следовательно, и к неправильному лечению. Запоздалая диагностика, изначально неверный характер терапии, в свою очередь, привели к хронизации процесса и необходимости назначить кортикостероиды в

Рисунок 3. Эпителиоидно-клеточная гранулема без казеоза в центре в материале трансbronхиальной биопсии легкого, характерная для саркоидоза



связи с вероятностью неэффективности негормональных методов лечения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что диссеминированные поражения легких являются сложной проблемой в диагностическом аспекте. Современные эндоскопические методы малоинвазивной диагностики позволяют эффективно, безопасно и быстро поставить правильный диагноз, а значит, обеспечить адекватную и своевременную терапию. Вместе с тем частота диагностических ошибок при постановке первоначального диагноза без выполнения биопсии остается высокой и колеблется от 18% при саркоидозе органов дыхания до 50% и более при диссеминированном туберкулезе легких, экзогенном аллергическом альвеолите, неопластических процессах и редких болезнях легких.

Причиной возникновения ошибок является как объективная сложность проведения дифференциальной диагностики при диссеминированных процессах, так и недостаточное обследование пациентов, несвоевременное или недостаточное применение компьютерной томографии высокого разрешения и бронхологического исследования с комплексом биопсий.



ЛИТЕРАТУРА

1. Диссеминированные заболевания легких / под ред. проф. М.М. Ильковича. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 470 с.
2. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких неопухолевой природы // Рус. мед. журн. Т. 9. №21. С. 919–922.
3. Степанян И.Э. Принцип лучевой диагностики интерстициальных заболеваний легких // Пульмонология. №4. С. 11–17.
4. ERS/ATS statement on interventional pulmonology // Eur. Respir. J. 2002. №19. P. 356–373.
5. Statement on Sarcoidosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. Vol. 160. P. 736–755.
6. Диагностика и лечение пациентов с саркоидозом в многопрофильном военном стационаре / С.А. Чернов [и др.] // Воен.-мед. журн. 2012. Т. 333. №9. С. 35–40.