

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ  
Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_ Р.А. Часнойть  
10 апреля 2009 г.  
Регистрационный № 189-1208

**АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ЛЕГОЧНЫХ  
ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУ «Научно-исследовательский институт  
пульмонологии и фтизиатрии», ГУ «Республиканский научно-практический  
центр «Кардиология»

АВТОРЫ: канд. мед. наук, доц. И.М. Лаптева, канд. мед. наук,  
Е.М. Скрыгина, канд. мед. наук Н.В. Егорова

Минск 2009

Дифференциальная диагностика диффузных заболеваний легких (ДЗЛ), в частности легочных гранулематозов (ЛГ), остается актуальной проблемой фтизиатрии, пульмонологии, онкологии. Это многочисленная и весьма разнородная в плане этиологии и патогенеза группа острых и хронических заболеваний легких. В клинической практике основное значение имеют такие разновидности ЛГ, как диссеминированный туберкулез, занимающий в структуре всего туберкулеза второе место, и саркоидоз легких. Именно между этими двумя процессами обычно в первую очередь приходится проводить дифференциальную диагностику, а она, как правило, бывает сложной и длительной, в связи с чем актуальной представляется разработка рациональных диагностических подходов с использованием доступных и информативных методов.

Диагностика гранулематозных поражений требует использования комплекса лабораторных методик и особенно сложна при исследовании малого по объему материала биоптатов.

Основной тканевой элемент гранулематозного воспаления — гранулема, в состав которой входят эпителиоидные клетки, многоядерные гигантские клетки и лимфоциты. Эпителиоидные и гигантские клетки являются моноцитарно-макрофагальными производными, специализированно-секретирующими и фагоцитирующими. Соотношение указанных клеток может варьировать. Клетки в составе гранулемы имеют различную компоновку — располагаются рыхло или компактно. Величина гранулемы, склонность к слиянию, четкость очертаний, отношение к некролизации, фиброзирование или гиалиноз, мноморфность или полиморфизм выражены в различной степени. В зоне некроза могут присутствовать ядерный детрит или фибрин или процесс может быть казеозным. К некрозу гранулем не приравнивается некробиоз и апоптоз. Важна ориентация гранулем к структурным составляющим исследуемой ткани (органа).

Трудности рентгенологической диагностики ДЗЛ заключаются в том, что эти заболевания проявляются общим для них рентгенологическим синдромом — легочной диссеминацией. Дифференциально-диагностические критерии недостоверны.

Клинические синдромы на начальных этапах ДЗЛ мало выражены, могут отсутствовать. Развитие прогрессирующей дыхательной недостаточности, легочной гипертензии, хронического легочного сердца происходит при различных заболеваниях без определенных закономерностей и на разных этапах их развития и прогрессирования.

Таким образом, диагностика ДЗЛ — одна из самых сложных задач в пульмонологии. Она требует четких алгоритмов при проведении исследований для сокращения сроков госпитализации и своевременного назначения адекватной терапии.

В настоящей инструкции изложены современные дифференцированные подходы к диагностике легочных гранулематозов, в частности, саркоидоза и туберкулеза легких.

Инструкция предназначена для пульмонологов, фтизиатров, терапевтов. Целью инструкции является информирование специалистов о комплексе диагностических критериев при клинических, морфологических и функциональных исследованиях у больных с диссеминированными легочными процессами. В настоящей инструкции предлагается алгоритм диагностических мероприятий с получением в конечном итоге достоверных критериев диагноза.

## **АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ЛЕГОЧНЫХ ДИССЕМНИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

Наиболее важный этап диагностики — морфологическая верификация ДЗЛ. Поэтапный анализ очагов гранулематозного воспаления направлен на установление его этиологической сущности и должен включать:

- определение типа гранулем на основании специфичности их гистоструктуры (при невозможности подключения дополнительных методов исследования на этом этапе патолог дает только описательное заключение);
- проведение клинико-анатомических сопоставлений (при этом строится диагностический симптомокомплекс и формируется предварительный диагноз);
- использование дополнительных методов исследования для уточнения природы гранулематозного заболевания (проводится дифференциальная диагностика).

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

### **Клиническое исследование**

Набор основных клинических симптомов ДЗЛ весьма ограничен: одышка, кашель, кровохаркание, поражение плевры и внелегочные симптомы. В связи с этим диагностическое значение имеют не только наличие или отсутствие признака, но и его выраженность, изменчивость, а также сочетание с другими, в т. ч. внелегочными симптомами.

Перечень основных вопросов, изучение которых имеет диагностическое значение:

- факторы экологической агрессии;
- курение;
- наследственность;
- сосуществующие болезни;
- употребление лекарств в связи с сопутствующими болезнями;
- оценка последовательности, скорости появления и развития симптомов;
- установление времени начала болезни (архивные рентгенограммы);
- ответ на начальную терапию ДЗЛ.

Одышка — главный симптом ДЗЛ. При ИФА появляется рано (нередко еще до возникновения рентгенологических признаков болезни), носит инспираторный характер и неуклонно прогрессирует. У больных саркоидозом одышка — поздний признак. Нередко у них наблюдается несоответствие выраженности рентгенологической диссеминации полному отсутствию одышки. У больных ЭАА одышка обычно носит смешанный характер, возникает в связи с причинным фактором (аллергеном) и протекает волнообразно.

Кашель наблюдается при многих ДЗЛ. Однако изолированное поражение альвеол не сопровождается кашлем из-за отсутствия в них соответствующих нервных окончаний, и поэтому кашель в большинстве случаев является признаком раздражения воздухоносных путей. При ЭАА и саркоидозе кашель — проявление бронхоцентрического процесса. При ИФА кашель — поздний признак, он может быть результатом инфицирования (бактерии, грибы, вирусы) либо формирования тракционных бронхоэктазов.

Кровохарканье — признак деструкции легочной ткани. Наиболее характерно кровохарканье для туберкулеза легких, гранулематоза Вегенера, синдрома Гудпасчера, легочного гемосидероза, фиброзирующих альвеолитов при ревматических болезнях. При ИФА это поздний признак, проявляющийся в 13% случаев.

Плевральный выпот наиболее часто наблюдается при ревматических болезнях, лекарственном поражении легких, асбестозе, лейомиоматозе. Пневмоторакс характерен для гистиоцитоза Х и лейомиоматоза.

### **Рентгенодиагностика**

Обзорная рентгенография — основной метод при подозрении заболевания органов дыхания — дает до 50% ошибок при ДЗЛ. Компьютерная томография (КТ) высокого разрешения — главная рентгенологическая методика при ДЗЛ, которая позволяет оценить не только распространенность процесса, но и проследить за его динамикой. Приведенные данные характеризуют разрешающие возможности КТ и подчеркивают значимость интегрального подхода в диагностике ДЗЛ с привлечением клинических, морфологических и других данных.

### **Функциональное исследование**

Для своевременного выявления функциональных нарушений при ДЗЛ и установления дифференциально-диагностических критериев необходимы комплексное исследование функции внешнего дыхания (включая спирографию с записью петли поток—объем форсированного выдоха, пробу с селективным  $\beta$ -2-агонистом), анализ газового состава крови, определение кислотно-щелочного равновесия, механики дыхания, легочных объемов. Функция легких при ДЗЛ может меняться быстро и не соответствовать данным рентгенологического исследования, в частности распространенности процесса.

Отсутствие строгого соответствия выраженности функциональных расстройств и распространенности гранулематозных изменений в легких у впервые выявленных больных, а именно, относительное функциональное

благополучие больных с активными гранулематозными изменениями в легких может быть использовано как дифференциально-диагностический признак активности ДЗЛ.

Функциональное исследование легких вносит свой вклад в диагностический процесс в основном путем оценки стадии болезни и характера ее прогрессирования. Результаты исследований функции внешнего дыхания можно использовать при оценке прогноза течения болезни и показаний к назначению гормональной терапии.

#### **Основные функциональные признаки ДЗЛ:**

- уменьшение статических легочных объемов;
- снижение растяжимости легких;
- увеличение частоты дыхания;
- альвеолярная гиповентиляция;
- нарушение вентиляционноперфузионных отношений;
- снижение диффузионной способности легких;
- гипоксемия, нарастающая при физической нагрузке.

При этом следует учитывать, что наличие сопутствующих легочных заболеваний (например, ХОБЛ) нередко вносит свои коррективы в результаты функционального исследования легких, искажая классическую картину. Кроме того, для некоторых ДЗЛ характерно сочетание рестрикции с обструкцией. Это относится к ЭАА, гистиоцитозу Х, саркоидозу, наблюдается при сочетании фиброзирующих альвеолитов с эмфиземой, у больных вторичными ДЗЛ при ревматических болезнях, лейомиоматозе.

Степень снижения ФЖЕЛ коррелирует с количеством гранулем, интерстициальным воспалением и общим объемом гистопатологических изменений по данным биопсийного материала. Одышка и признаки рестрикции у больных с преобладанием негомогенных затемнений были более выраженными, чем у больных с преобладанием очаговых затемнений. Нарастание фиброза – фактор риска развития дыхательной недостаточности и кардиореспираторных осложнений. При ИФА прогрессирование ДН приводит к возникновению легочной гипертензии и хронического легочного сердца в течение первых лет наблюдения больных после установления диагноза. В то же время, для других ДЗЛ (саркоидоза и диссеминированного легочного туберкулеза) характерно медленное развитие осложнений в виде кардио-респираторной недостаточности и, как правило, на фоне рецидивирующего течения заболеваний.

**Иммунологические методы** диагностики ДЗЛ способствуют установлению этиологии при определении циркулирующих антигенов или антител к ним, позволяют качественно и количественно характеризовать иммунодефицит. Наконец, они полезны для оценки активности иммунопатологического процесса путем определения маркеров активации на иммунокомпетентных клетках, а также для выявления циркулирующих иммуноглобулинов и иммунных комплексов.

**Микробиологические методы** способствуют установлению этиологического диагноза инфекционных ДЗЛ путем культуральных

исследований и в полимеразноцепной реакции. Помимо этого возможна оценка микробной колонизации респираторной системы и определение характера вторичной флоры в стадии сотового легкого.

**Бронхологические методы** позволяют выполнить осмотр бронхиального дерева, произвести лаваж с подсчетом клеточных элементов, а также различные виды биопсий, в т. ч. и трансбронхиальную биопсию легких. Исследование клеточного состава бронхоальвеолярного содержимого дает возможность оценить активность альвеолита при относительно свежем патологическом процессе без грубых фиброзных изменений, искажающих результаты исследования. То же относится к трансбронхиальной биопсии, которая наиболее информативна при отсутствии выраженного фиброза.

### **Исследование биопсийного материала**

Ранняя и точная диагностика большинства ДЗЛ невозможна без исследования биопсийного материала. Из 4-х наиболее распространенных методов получения биопсийного материала (трансбронхиальная биопсия, трансторакальная, видеоторакоскопическая и открытая биопсия легкого) выбор метода биопсии должен быть мультидисциплинарным: с участием пульмонолога, рентгенолога, патолога и торакального хирурга для того, чтобы при минимальной травматизации больного получить максимальную информацию о процессе в легких. На этом этапе диагностики возникает много вопросов деонтологического характера, касающихся оправданности применения инвазивного метода исследования. В этом случае всегда надо сравнивать размер ущерба, наносимого больному методом исследования, и ущерба вследствие неточности диагностики и ошибок в лечении.

Показаниями к инвазивным методам исследования являются:

- невозможность установления диагноза без инвазивных методов;
- необходимость выбора терапии;
- отсутствие признаков сотового легкого конечной фазы большинства

ДЗЛ.

Основная трудность в постановке морфологического диагноза состоит в том, что ни один из структурных элементов эпителиоидно-гигантоклеточной гранулемы не является строго специфичным и с большим или меньшим постоянством наблюдается при всех гранулематозных болезнях.

Первый этап морфологической оценки — выделение некротизирующихся и некротизирующихся гранулем. Подобный подход позволяет дать схему исследования и сужает перечень подлежащих дифференцировке процессов.

Достоверные дифференциально-диагностические признаки саркоидоза — четкая очерченность эпителиоидно-гигантоклеточных гранулем и отсутствие в них казеозного некроза. Существенный признак саркоидоза — неслияние даже обильных, тесно соприкасающихся гранулем и сохранение каждой из них четких контуров. Остальные признаки — меньшие размеры, отсутствие склонности к развитию перифокальных воспалительных

изменений имеют как недостоверные относительную диагностическую ценность.

При туберкулезе прежде всего следует искать казеозный некроз, обнаружение которого и определяет прогноз туберкулеза. Необходимо изучение множества сериально изготовленных срезов вплоть до разложения всего взятого тканевого образца. Необходима окраска замороженных срезов суданом на жир, который почти всегда содержится в свежем казеозном некрозе и отсутствует в фибриноидном (при саркоидозе). Существенным признаком туберкулеза являются множественные туберкулезные бугорки, которые склонны сливаться в сплошные эпителиоидные инфильтраты. При туберкулезе вокруг бугорков отмечают хотя бы минимальные признаки неспецифического воспаления, что нетипично для саркоидоза.

Сходство гранулематозов теряется ко времени их инволюции: туберкулезные бугорки заживают с исходом в мелкие линейные или звездчатые рубчики либо на их месте остаются небольшие лимфогистиоцитарные скопления. Саркоидозные гранулемы заживают либо путем правильного, очень характерного концентрического фиброзирования, либо превращаясь в не менее характерные гомогенные гиалиновые тела. Поэтому гранулемы саркоидоза и туберкулезные бугорки становятся хорошо различимы в неактивной фазе.

Таким образом, при диагностике ДЗЛ целесообразно придерживаться следующих принципов:

- ранняя диагностика повышает эффективность лечения и предохраняет от большого числа ятрогенных болезней;
- диагностика ДЗЛ должна проводиться до получения доказательства принадлежности болезни к определенной нозологической форме;
- диагностика ДЗЛ должна проводиться в специализированных центрах, располагающих соответствующими техническими возможностями;
- мультидисциплинарный подход к верификации диагноза ДЗЛ с участием пульмонолога, рентгенолога, патолога, торакального хирурга — оптимальный способ повысить эффективность инвазивных методов диагностики.

**Диагностический алгоритм при работе с больными ДЗЛ** должен состоять из 4-х обязательных компонентов:

1. Тщательное исследование анамнеза и клинической симптоматики заболевания.
2. Исследование ФВД и системы кровообращения.
3. Проведение КТ.
4. Исследование биопсийного материала.

Все остальные методы исследования вносят свой определенный вклад в диагностический процесс и должны использоваться в качестве дополнительных для более детальной, индивидуальной характеристики каждого больного.