

На правах рукописи

ВИКТОРОВА ИРИНА БОРИСОВНА

**ДИССЕМИНИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
ЛЕГКИХ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА,
ВРАЧЕБНАЯ ТАКТИКА**

14.0.43 - пульмонология

14.00.26 - фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск, 2005

Работа выполнена в ГОУ ДПО «Новокузнецкий Государственный институт усовершенствования врачей» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию и ГОУ ВПО «Сибирский Государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Научные руководители:

кандидат медицинских наук,
профессор, заслуженный врач РФ

Ханин Аркадий Лейбович

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАМН,
заслуженный деятель науки РФ

Стрелис Айвар Карлович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
кандидат медицинских наук

Тетенев Федор Федорович
Петрова Лидия Егоровна

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (г. Барнаул)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2005 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д208.096.02 при ГОУ ВПО Сибирском Государственном медицинском университете Росздрава по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГОУ ВПО Сибирского государственного медицинского университета Росздрава (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107)

Автореферат разослан «__» _____ 2005 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Тюкалова Л.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Диссеминированные заболевания легких (ДЗЛ) – это обширная группа болезней, объединенных по рентгенологическому принципу. Дифференциальная диагностика ДЗЛ представляет значительные трудности для врачей различных специальностей: фтизиатров, пульмонологов, онкологов, терапевтов, торакальных хирургов. Срок от обращения за медицинской помощью до установления диагноза при ДЗЛ колеблется от нескольких месяцев до нескольких лет (Илькович М.М., 1988; Федорова Т.А., 2001; Шмелев Е.И., 2001; Коршунова И.В., 2004), а частота диагностических ошибок составляет 50-85% (Филиппов В.П., 1996; Борисов С.Е., 2003).

Подобная ситуация объясняется во-первых, большим количеством заболеваний (около 200), а во-вторых, отсутствием специфичных клинико-рентгенологических проявлений большинства ДЗЛ (Жарахович И.А., 1975; Турин И.Е., 2003; Vaughman R.P., 2004). Однако основной причиной несвоевременной диагностики является отсутствие единой диагностической тактики при этих заболеваниях. Несмотря на имеющиеся современные диагностические возможности (исследование бронхо-альвеолярной лаважной жидкости, чрезбронхиальная биопсия легкого, хирургическая биопсия легкого, компьютерная томография высокого разрешения, иммунологические методы и проч.), количество диагностических ошибок на протяжении многих лет не уменьшается. Во многих лечебных учреждениях, по данным разных авторов, продолжает широко применяться пробная терапия для доказательства этиологии ДЗЛ (Бориско А.С., 1984; Слепуха И.М., 1989; Ломако М.Н., 1991; Борисов С.Е., 2003). В России проблема дифференциальной диагностики ДЗЛ особенно актуальна, поскольку диссеминированный туберкулез (ТБ) составляет 8-12% в структуре впервые выявленных больных ТБ, а частота ошибок при диагностике этого заболевания достигает 56-88,3% (Дорошенкова А.Е., 2002; Мишин В.Ю., 2002). В условиях эпидемии этого заболевания своевременная и точная диагностика ТБ, равно как и других ДЗЛ, позволяет избегать ошибок и длительного пробного противотуберкулезного лечения.

Существующие руководства, посвященные ДЗЛ, построены по нозологическому принципу (Путов Н.В., 1984; Палеев Н.Р., 1989). На практике же врач действует исходя из имеющихся клинических и рентгенологических данных, а не из готового диагноза. Таким образом, каждый раз сталкиваясь с ДЗЛ, врач испытывает затруднения в выборе оптимального диагностического подхода.

Безусловно, диагностика ДЗЛ с помощью методов гистологической верификации диагноза (чрезбронхиальной биопсии легкого, диагностической торакотомии, медиастиноскопии и видеоторакоскопии) является наиболее точной и позволяет быстро установить природу ДЗЛ (BTS, 1999; Визель А.А., 2002; ATS/ERS, 2002; Казак Т.И., 2004). Однако, у большинства пациентов биопсийные методы применяются поздно, порой после длительного лечения и наблюдения у врачей различных специальностей. С другой стороны, до сих пор нет определенности в том, какой из биопсийных методов является оптимальным; нет единой точки зрения на то, какой из этих способов должен быть использован в качестве начальной процедуры у пациентов с ДЗЛ (Lynch D.A., 1995; Мотус И.Я., 1998; Борисов С.Е., 2003).

Учитывая современные требования к лечебно-диагностическому процессу, а именно необходимость быстрого установления диагноза для назначения адекватной терапии, актуальной является разработка оптимальной тактики ведения пациентов с диссеминированными поражениями легких (Чучалин А.Г., 2001).

Цель работы. Разработать технологию лечебно-диагностического процесса при диссеминированных заболеваниях легких, основанную на алгоритме действий врача.

Задачи исследования

1. Изучить структуру диссеминированных заболеваний легких в Южном Кузбассе, определить зависимость этиологии легочных диссеминаций от выраженности клинических проявлений и рентгенологического типа диссеминированного поражения легких.
2. Изучить диагностические возможности современных методов диагностики при различных диссеминированных заболеваниях легких.
3. Исследовать чувствительность и специфичность чрезбронхиальной биопсии легких при наиболее распространенных диссеминированных заболеваниях органов дыхания.
4. Изучить врачебную тактику и наиболее частые ошибки при диссеминированных заболеваниях легких.
5. Разработать лечебно-диагностический алгоритм действий врача при легочных диссеминациях.

Научная новизна. Впервые в практическом учреждении Кузбасса, куда поступают пациенты без предварительного отбора, изучена структура диссеминированных поражений легких в зависимости от выраженности клинических симптомов болезни. Исследованы клинико-рентгенологические проявления различных диссеминированных заболеваний легких. Оценены чувствительность и специфичность чрезбронхиальной биопсии при наиболее частых заболеваниях, представленных синдромом легочной диссеминации. Обосновано применение чрезбронхиальной биопсии на ранних этапах дифференциальной диагностики диффузных поражений легких до назначения различных вариантов пробной терапии. Исследованы роль и место компьютерной томографии высокого разрешения в диагностике диссеминированных заболеваний легких. Работа позволила выявить наиболее частые ошибки при ведении пациентов с диффузными заболеваниями легких и разработать модель их диагностики. Впервые создан лечебно-диагностический алгоритм действий врача при диссеминированных поражениях легких, который ставит конкретные задачи и предлагает оптимальные методы их достижения в различных клинических ситуациях.

Практическая значимость. На основании проведенных исследований разработан лечебно-диагностический алгоритм действий врача при диссеминированных заболеваниях легких. Использование предложенной технологии лечебно-диагностического процесса в специализированных фтизиа-

трических, пульмонологических и диагностических центрах позволяет:

- верифицировать диагноз у 84,2% больных с ДЗЛ в сроки 18,9±9,4 дня;
- наиболее оптимально использовать ограниченные ресурсы лечебно-профилактических учреждений: не применять необоснованного пробного лечения, целенаправленно использовать дорогостоящие исследования (чрезбронхиальная биопсия, хирургическая биопсия легкого, компьютерная томография).
- избегать типичных ошибок и осложнений, связанных с неадекватной лечебно-диагностической тактикой.

Внедрение результатов. Алгоритм действий врача при диссеминированных поражениях легких используется в работе диагностического отделения и поликлиники Городской клинической туберкулезной больницы №19 г. Новокузнецка. Данный подход внедрен в лечебно-профилактических учреждениях г. Междуреченска, г. Прокопьевска. Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре фтизиопульмонологии НГИУВ (г. Новокузнецк) на циклах усовершенствования врачей (пульмонологов, фтизиатров), при подготовке врачей в клинической интернатуре и ординатуре, на кафедре фтизиатрии и пульмонологии СибГМУ (г. Томск) при обучении врачей-интернов и клинических ординаторов.

Руководство для врачей «Алгоритм действий врача при диссеминированных поражениях легких» (г. Новокузнецк, 2005г., 170с.) утверждено Департаментом охраны здоровья населения Кемеровской области для внедрения в лечебно-профилактических учреждениях области.

Положения, выносимые на защиту

1. По данным МЛПУ «Городская клиническая туберкулезная больница №19» г. Новокузнецка самыми частыми ДЗЛ являются саркоидоз, пневмоконйоз, карциноматоз, диссеминированный туберкулез и идиопатический фиброзирующий альвеолит, на их долю приходится 81,2%, следовательно диссеминированные поражения легких являются межспециальностной проблемой медицины. Преодолеть возможные ошибки можно лишь сочетая современные диагностические методы (различные способы биопсии и визуализации) с адекватными организационно-методическими подходами (концентрация больных в специализированных центрах, имеющих подготовленные кадры, оборудование и методологию установления диагноза).
2. Врачебная тактика при ДЗЛ определяется тяжестью состояния пациента и угрозой быстрого прогрессирования легочного процесса. При выраженных проявлениях интоксикации и/или дыхательной недостаточности оправдано назначение пробной терапии исходя из наиболее вероятного заболевания с одновременным поиском достоверных симптомов. При удовлетворительном состоянии па-

- циентов с ДЗЛ назначение пробной терапии ошибочно, тактика должна строиться на поиске достоверных симптомов с применением различных биопсийных методов исследования.
3. Чрезбронхиальная биопсия обладает высокой чувствительностью и специфичностью при наиболее частых диссеминированных поражениях легких и должна применяться с первых дней дифференциальной диагностики.
 4. Лечебно-диагностический алгоритм при ДЗЛ позволяет избежать большинства лечебных и диагностических ошибок, стандартизировать и оптимизировать лечебно-диагностический процесс.

Апробация работы. Диссертационная работа апробирована на заседании Совета терапевтического факультета НГИУВ, г. Новокузнецк (06.06.2005г.), кафедре фтизиатрии и пульмонологии СибГМУ, г. Томск (28.08.2005г.).

Основные положения диссертации доложены:

- на заседаниях научно-практического Общества фтизиатров Южно-го Кузбасса, г. Новокузнецк (2002-2004гг.);
- на IV Российском научном форуме «Радиология 2003», г. Москва (2003г.);
- на областном Обществе эндоскопистов и эндохирургов, г. Ленинск-Кузнецкий, Кемеровская обл. (2003г.);
- на научно-практической конференции «Социально-значимые болезни», г. Кемерово (2004г.);
- на Всероссийской научно-практической конференции «Эффективные технологии организации медицинской помощи населению», г. Новокузнецк (2004г.) (работа отмечена дипломом II степени).

Материалы диссертации представлялись:

- на XII Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания, г. Москва (2002г.);
- на XII Европейском Респираторном Конгрессе, г. Стокгольм (2002г.);
- на III Конгрессе МСБТЛБ (Европейский регион), г. Москва (2004г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, 1 руководство для врачей.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 166 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы (1 глава), собственных исследований (5 глав), обсуждения полученных результатов (1 глава), выводов, списка литературы, включающего 162 отечественных и 84 иностранных источника, а так же списка использованных сокращений. Диссертация иллюстрирована 26 таблицами и 4 рисунками, со-

держит приложение: «Алгоритм действий врача при диссеминированных поражениях легких».

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведен анализ историй болезни 113 пациентов с легочными диссеминациями, пролеченных с 2000 по 2005 гг. в МЛПУ «Городская клиническая туберкулезная больница №19» г. Новокузнецка, которая является базой кафедры физиопульмонологии ГОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей». В исследование были включены пациенты, у которых стандартное клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование не позволили выявить достоверных признаков в пользу какого-либо заболевания (кислотоустойчивые бактерии (КУБ), опухолевые клетки (ОК) или злокачественное заболевание при фибробронхоскопии).

Среди пациентов с легочными диссеминациями жителей г. Новокузнецка было 76 человек (67,3%), иногородних – 35 (30,9%) и граждан иностранных государств – 2 человека (1,8%). Мужчин - 59 (52,2%), женщин – 54 (47,8%) в возрасте от 16 до 80 лет (средний возраст $51,0 \pm 14,8$ года). У большинства пациентов ($n=77$, 68,1%) рентгенологические изменения в виде легочной диссеминации выявлены при обращении с жалобами, у остальных ($n=36$, 31,9%) - при профилактических осмотрах. Различные виды пробной терапии на предшествующих этапах проводились 45 больным (39,8%). В том числе неспецифическую антибактериальную терапию получали 28 пациентов (62,2%), пробную противотуберкулезную - 13 (28,9%) и смешанную антибактериальную - 4 человека (8,9%).

Всем пациентам проводились **общепринятое клиническое, физикальное и лабораторное обследование** с оценкой общего состояния и выделением ведущего клинического синдрома. Особое внимание уделялось тщательному сбору анамнеза с целью выявления факторов риска: профессиональных вредностей, контакту с возможными провоцирующими веществами, аллергических, иммунопатологических и онкологических заболеваний, приему различных лекарственных препаратов, контакту с больными туберкулезом, предшествующих заболеваний.

В зависимости от выраженности клинических проявлений, пациенты были разделены на 2 группы: I - 17 больных (15,0%), чье состояние было расценено как «тяжелое» вследствие дыхательной недостаточности (одышка в покое) или интоксикации (фебрильная лихорадка, выраженные воспалительные изменения в общем анализе крови), когда имелась угроза быстрого прогрессирования легочного процесса и летального исхода и II - 96 пациентов (85,0%), чье состояние было удовлетворительным или средней степени тяжести, и угрозы быстрого прогрессирования болезни или летального исхода не было.

Методы визуализации. Рентгенологическое обследование выполнялось на установке РУМ-20. Всем пациентам (n=113) была выполнена обзорная рентгенография грудной клетки, при необходимости - томографическое исследование легких и/или средостения. Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) выполнена 45 пациентам на аппарате СТ МАХ-640 (General Electric). Ультразвуковое исследование (УЗИ) различных органов проведено 40 больным на аппарате Toshiba Sonolayer-V (SAL-38D). 2 пациентам были проведены КТ головного мозга (1) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (1).

Эндоскопические методы исследования органов дыхания проводились по общепринятым методикам (Богуш Л.К., 1977; Лукомский Г.И., 1982). Диагностическая фибробронхоскопия (ФБС) выполнена под местной анестезией 95 пациентам бронхоскопами Olympus 1Т-10 и 1Т-40. Эндоbronхиальная биопсия проводилась гибкими биопсийными щипцами FB 15С или FB 20В, браш-биопсия - нейлоновой щеточкой FB 20С.

Исследование БАЛЖ выполнено 26 больным с клиническим, цитологическим исследованием и окраской материала по Цилю-Нильсену. В трех случаях БАЛЖ исследовалась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с целью выявления *M. Tuberculosis* и *M. Bovis*.

Чрезбронхиальная биопсия легкого (ЧБЛ) выполнена 73 больным теми же фибробронхоскопами под рентгеноскопическим контролем. Использовали биопсийные щипцы FB 15С или FB 20В. Предварительно совместно с врачом-рентгенологом определяли участок биопсии – зону наиболее выраженных изменений. Во время биопсии брали 2-5 кусочков легочной ткани. Материал, полученный при ЧБЛ, направлялся на цитологическое, гистологическое и бактериологическое исследования.

Хирургические методы биопсии проведены 5 пациентам: диагностическая миниторакотомия под видеоторакоскопическим контролем (3) и медиастиноскопия (2).

Методы функциональной диагностики. Всем пациентам на этапе первичного обследования выполнялась ЭКГ. Исследование функции внешнего дыхания проводилось с использованием спироанализатора Flowscreen фирмы Erich Jaeger.

Другие методы диагностики. Лечебно-диагностическая плевральная пункция (ПП) проводилась 4 пациентам, пункционная биопсия плевры (ПБП) выполнена 3 больным иглой фирмы Karl Storz. Биопсия периферических лимфатических узлов применялась у 4 пациентов, кожных депозитов – 1, почки – 1 и простаты – у 1 больного. Стерильная пункция проведена 2 больным. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) выполнена 8 пациентам. Туберкулинодиагностика с 2 и 10 ТЕ применена у 15 больных.

Для диагностики идиопатического фиброзирующего альвеолита (ИФА) в отсутствие хирургической биопсии легкого руководствовались критериями Международного консенсуса по идиопатическому фиброзирующему альвеолиту (ATS/ERS, 2000г.).

Статистическая обработка материалов исследования проводилась на IBM PC с операционной системой MS Windows XP Professional с помощью прикладных программ «**BIOSTAT**» версия 4.03., MacGraw-Hill Inc., 1993г., разработанных для медико-биологических исследований. При создании базы данных использовался редактор электронных таблиц MS Excel 5.1. Выявление статистических связей между изучаемыми признаками проводилось с помощью дисперсионного анализа, критериев χ^2 , точного критерия Фишера. Достоверность различия между средними величинами оценивалась по критерию Стьюдента. Чувствительность диагностического теста (вероятность положительного результата теста при наличии болезни) и специфичность (вероятность отрицательного результата теста при отсутствии болезни) определялись по общепринятым формулам (Власов В.В., 1997; Флетчер Р., 1998).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Этиологическая структура диссеминированных заболеваний легких в зависимости от клинико-рентгенологических проявлений

Течение болезни без каких-либо жалоб отмечено лишь у 9 из 113 больных (8,0%). Остальные пациенты (92,0%) предъявляли различные жалобы, самыми частыми из которых были кашель (n=96) с мокротой (n=93) слизистого характера (n=79); одышка различной степени выраженности (n=70) и повышение температуры тела (n=65).

Выраженность клинических проявлений позволила разделить пациентов на 2 группы в зависимости от тяжести состояния. Это было обусловлено различным спектром вероятных заболеваний и принципиально различной диагностической тактикой: угрожающее состояние пациентов вследствие выраженной интоксикации или дыхательной недостаточности (ДН) являлись фактором, сдерживающим проведение диагностических манипуляций и требовали назначения лечения, тогда как при относительно удовлетворительном состоянии предпочтительным был подход, направленный на поиск достоверных данных.

Группа больных, чье состояние было расценено как «тяжелое», составила 15,0% (n=17) от всех пациентов с ДЗЛ. У 13 из них (76,5%) тяжесть общего состояния была обусловлена интоксикационным синдромом (лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$), у 4 (23,5%) – дыхательной недостаточностью: одышка в покое от 28 до 36 в мин. (в среднем 32 в мин.), усиливающаяся при малейших физических нагрузках до 36-60 в мин. (в среднем 51 в мин.).

Диагноз был верифицирован у 16 пациентов этой группы (94,1%). У пациентов с ведущим синдромом **интоксикации** диагностированы: диссеминированный (острый и подострый) ТБ – 9 (69,2%), мелкоочаговая пневмония – 2 (15,4%), интерстициальная пневмония (ИП) при диффузном заболевании соединительной ткани (СКВ) – 1 (7,7%) и интерстициальная пневмония (ИП) на фоне ВИЧ-инфекции – 1 (7,7%). У пациентов с **ДН** были

установлены интерстициальные пневмонии различной этиологии: идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП) – 2, лекарственная ИП – 1. В 1 случае у ВИЧ-инфицированного пациента имеющиеся данные позволили исключить ТБ (что впоследствии было подтверждено отрицательными посевами мокроты на МБТ), однако установить этиологию ИП не удалось.

У 12 из 16 больных (75,0%), поступивших в тяжелом состоянии, решающей в установлении природы ДЗЛ была оценка результатов пробной терапии (в том числе в сочетании с результатами КТВР), тогда как биопсийные вмешательства сыграли основную роль лишь у 3 пациентов (18,8%): диссеминированный ТБ был доказан результатами ЧБЛ (1), ПБП (1) и биопсией лимфатического узла (1). Стоит отметить, что ТБ во всех случаях (n=9) был подтвержден впоследствии «золотым стандартом» – положительным культуральным исследованием мокроты.

Пробная противотуберкулезная терапия при поступлении была назначена 8 пациентам (61,5%), неспецифическая антибактериальная – 2 (15,4%), смешанная антибактериальная – 2 (15,4%) и пробная ГКС терапия – 1 больному (7,7%) с ведущим интоксикационным синдромом; при ДН всем пациентам (n=4) проводилась пробная ГКС терапия. Выбор метода пробного лечения основывался на вероятности того или иного заболевания по совокупности имеющихся клинических и рентгенологических данных.

Анализ клинико-рентгенологических данных показал, что интоксикация в виде ведущего клинического синдрома присутствовала чаще у пациентов с инфекционными ДЗЛ (ТБ и пневмонии) ($P < 0,05$), тогда как одышка в качестве основного проявления болезни была характерным признаком ИП различной этиологии ($P < 0,005$). Обнаружение очаговой диссеминации при обычном рентгенологическом исследовании органов грудной клетки более типично для инфекционных заболеваний ($P < 0,05$), тогда как другие рентгенологические типы диссеминации (смешанная или интерстициальная) были более характерны для ИП ($P < 0,05$). Таким образом, сочетание очаговой диссеминации с лихорадкой делает более вероятными ТБ или пневмонию, а сочетание других типов диссеминированного поражения с одышкой – ИП различного генеза ($P < 0,05$). КТВР, в отличие от обычной рентгенографии, позволила более точно охарактеризовать тип легочного поражения, что особенно важно при диагностике ИП различной этиологии: при обычной рентгенографии у 3 из 5 пациентов с подозрением на ИП определялась очаговая или смешанная диссеминация, тогда как КТВР выявила именно интерстициальные изменения у всех больных ($P < 0,001$) и явилась одним из основных методов диагностики.

Исходя из полученных данных, следует, что у пациентов, требующих неотложной помощи из-за тяжести состояния и риска прогрессирования заболевания, оправдана тактика назначения пробной терапии, выбор которой основывается на тщательном анализе клинико-рентгенологической картины, позволяя установить диагноз у 94,1% больных. При этом одним из важнейших методов диагностики у пациентов с выраженной одышкой является КТВР.

В группе больных с ДЗЛ (n=96, или 85,0%), когда общее состояние не требовало немедленного назначения терапии, была возможность провести комплексное обследование, направленное на поиск достоверных симптомов заболевания, что позволило установить диагноз у 85 (88,5%) в сроки $18,9 \pm 9,4$ дня. Распределение заболеваний среди пациентов данной группы иллюстрирует диаграмма (рис. 1).

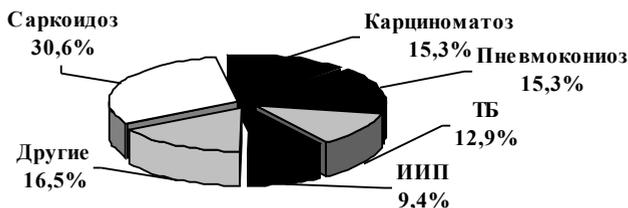


Рис. 1. Распределение ДЗЛ среди пациентов, чье состояние не требовало немедленного назначения терапии (n=85)

Наиболее частыми заболеваниями в этой группе были саркоидоз, карциноматоз, пневмоконйоз, диссеминированный ТБ и идиопатические интерстициальные пневмонии: на долю этих пяти заболеваний приходится 83,5%.

Остальные заболевания, представленные синдромом легочной диссеминации (ЭАА, МПА, гистиоцитоз Х, вторичный гемосидероз, порок развития, ЛАМ, очаговая пневмония, гранулематоз неуточненной этиологии, поствоспалительный фиброз доли), составили 16,5%. Важно отметить, что среди пациентов, получавших на предыдущем этапе пробное лечение с применением противотуберкулезных препаратов (в том числе в составе смешанной терапии) (n=17), ТБ был установлен только в 3 случаях (17,7%).

Достоверные доказательства диагноза были получены у 71 пациента (83,5%). У 14 человек (16,5%) диагностика была основана на клинико-рентгенологических данных, в том числе на результатах КТВР (n=6).

Различные виды биопсии сыграли решающую роль в установлении диагноза у 52 из 85 больных (61,2%): ЧБЛ с комплексным исследованием биоптата была основанием для установления окончательного диагноза у 42 из 52 человек (80,8%), хирургические методы биопсии легкого – у 5 (9,6%), методы биопсийной диагностики других органов - у 5 пациентов (9,6%). Гистологические данные, полученные при ЧБЛ, в сочетании с результатами рентгенографии или КТВР позволили установить диагноз еще у 10 пациентов (11,8%), в том числе 5 - ИФА. У этой категории больных, в отличие от

пациентов, поступивших в тяжелом состоянии, биопсийные методы были решающими достоверно чаще (61,2% и 18,8% соответственно), тогда как пробное лечение использовалось в качестве способа диагностики значительно реже (1,2% и 75,0% соответственно) ($P < 0,005$).

При ретроспективном анализе клинико-рентгенологических проявлений в этой группе было выявлено лишь несколько закономерностей: сочетание диссеминации с увеличением внутригрудных лимфоузлов у пациента без клинических симптомов болезни характерно для саркоидоза ($P < 0,005$), тогда как наличие интоксикации, деструктивных изменений по данным рентгенографии делает наиболее вероятным ТБ ($P < 0,05$). Одышка более характерна для ИИП и карциноматоза, чем для других болезней, представленных синдромом легочной диссеминации ($P < 0,05$).

Перечисленные выше сочетания клинико-рентгенологических симптомов делают предположение о том или ином заболевании высоковероятным, однако, не позволяют верифицировать диагноз. Отдельные симптомы перечисленных симптомокомплексов, а так же другие симптомы и их сочетания неспецифичны. Поэтому логика лечебно-диагностического процесса, основанная на поиске достоверных признаков заболевания, в большинстве случаев сводится к подтверждению или исключению того или иного заболевания с помощью биопсийных исследований.

В итоге диагноз был установлен у 101 из 113 больных (89,4%), госпитализированных для уточнения этиологии ДЗЛ (табл. 1).

Таблица 1

Общее распределение диссеминированных заболеваний легких

Диагноз	Абс	%
1. Саркоидоз	26	25,7
2. Пневмокониоз	13	12,9
3. Карциноматоз	13	12,9
4. Диссеминированный ТБ	20	19,8
5. ИИП, в том числе:	10	9,9
ИФА	7	
другие ИИП	3	
6. Вторичные ИП	6	5,9
7. ЭАА	3	3,0
8. Очаговая пневмония	3	3,0
9. МПА	1	1,0
10. Гистиоцитоз Х	1	1,0
11. Гранулематоз неуточненной этиологии	1	1,0
12. Порок развития	1	1,0
13. Вторичный гемосидероз	1	1,0
14. ЛАМ	1	1,0

15. Поствоспалительный фиброз доли	1	1,0
Всего	101	100,0

Доля пяти наиболее частых заболеваний (саркоидоза, пневмокониоза, карциноматоза, диссеминированного ТБ и ИИП) составила 81,2% от всех ДЗЛ. Остальные заболевания составили 18,8% в структуре диссеминаций.

Основные методы диагностики диссеминированных заболеваний легких

ЧБЛ проведена 73 пациентам (64,6%) из общего числа больных: 3 из 17 пациентов (23,1%), поступившим в тяжелом состоянии и 70 из 96 больных (72,9%) – в относительно удовлетворительном. Сроки выполнения ЧБЛ среди последних составили в среднем $11,0 \pm 8,3$ дня (задержка в выполнении ЧБЛ у некоторых больных была связана с первоначальным отказом от этого исследования) и были значительно меньше, чем среди пациентов, поступивших в тяжелом состоянии ($54,3 \pm 18,8$ дней) ($P < 0,001$). Морфологическое исследование биоптата легкого занимало от 3 до 17 дней ($7,2 \pm 3,2$ дня).

Информативные результаты ЧБЛ получены у 50 больных (68,5%), неинформативные – у 23 (31,5%). Неинформативными данными считали обнаружение неспецифического воспаления в легочной ткани или стенке бронха, признаков фиброза, склероза и альвеолита, а так же обнаружение неизменной легочной ткани. В итоге, диагноз был установлен у 68 (93,2%) из 73 больных, кому выполнялась ЧБЛ. Данные об информативности метода представлены в табл. 2.

Таблица 2

Информативность ЧБЛ при наиболее частых диссеминированных заболеваниях

Заболевание	n	Результаты ЧБЛ				Характеристики ЧБЛ			
		ИП	ИО	ЛП	ЛО	Ч ¹	С ²	ПЦПР ³	ПЦОР ⁴
		n	n	n	n	%	%	%	%
Саркоидоз	25	18	43	0	7	72,0	100,0	100,0	86,0
Пневмокониоз	9	9	58	1	0	100,0	98,3	90,0	100,0
Карциноматоз	6	4	62	0	2	66,7	100,0	100,0	96,9
Диссеминированный ТБ	11	7	57	0	4	63,6	100,0	100,0	93,4
ИФА	5	1	60	3	4	20,0	95,2	25,0	93,8
Другие интерстициальные пневмонии (идиопатические и вторичные)	7	3	59	2	4	42,9	96,7	60,0	93,7

Примечания: ИП – истинноположительный, ИО – истинноотрицательный, ЛП – ложноположительный, ЛО – ложноотрицательный; ¹ – чувствительность, ² – специфичность; ³ – прогностическая ценность положительного результата, ⁴ – прогностическая ценность отрицательного результата.

Гранулематозное воспаление было обнаружено у 42 (84,0%) из 50 человек, чье исследование считали информативным; тогда как при получении неспецифических данных ЧБЛ (n=18), различные гранулематозные болезни впоследствии были установлены лишь у 4 пациентов (22,2%) ($P < 0,001$). Чувствительность ЧБЛ при выявлении гранулематозных заболеваний различной этиологии составила 91,3%, специфичность 100,0%. Прогностическая ценность положительного результата ЧБЛ при выявлении гранулем была равна 100,0%, а прогностическая ценность отрицательного результата – 84,6%.

Осложнения ЧБЛ возникли у 6 больных (8,2%): малое легочное кровоотечение – 4,1% (n=3) и ограниченный пневмоторакс – 4,1% (n=3). Кровоотечение во всех случаях было купировано применением гемостатической терапии; для ликвидации пневмоторакса в 1 случае потребовалось дренирование плевральной полости, у 2 пациентов пневмоторакс был ликвидирован при плевральной пункции.

ЧБЛ, являясь малоинвазивным методом диагностики, позволила установить точный гистологический диагноз у 56,1% пациентов, а применение цитологического исследования и окраски на КУБ повысило информативность исследования еще на 2,7%. Таким образом, использование ЧБЛ в качестве первоначального метода морфологической диагностики позволило верифицировать диагноз у 43 (58,9%) больных в сроки $17,4 \pm 8,5$ дня с момента госпитализации, а средние сроки получения гистологического заключения (по сути - сроки установления диагноза) составили $7,2 \pm 3,2$ дня. Поэтому ЧБЛ является оптимальным начальным методом гистологической верификации диагноза ДЗЛ и должна применяться с ранних дней дифференциальной диагностики.

Хирургическая биопсия проведена 5 пациентам, в том числе 3 – после получения неопределенных данных ЧБЛ. 3 больным проведена минитомия, которая во всех случаях (100,0%) привела к установлению диагноза: МПА (1), гистиоцитоз Х (1) и обычная ИП, или ИФА (1). В 2 случаях выполнена медиастиноскопия, результаты которой позволили верифицировать саркоидоз (2). Хирургические методы биопсии легкого, являясь «золотым стандартом» диагностики легочных диссеминаций, привели к установлению диагноза в 100% случаев, однако не лишены недостатков, в число которых входят травматичность и стоимость исследования, поэтому круг их применения ограничивается теми ситуациями, когда невозможно установить диагноз другими способами.

КТВР выполнена 8 из 17 пациентов, поступивших для выяснения этиологии ДЗЛ в тяжелом состоянии (47,1%). КТВР, в отличие от обычной рентгенографии, позволила более точно охарактеризовать тип легочного поражения, тем самым сузить круг дифференциальной диагностики. Однако при выявлении очаговой или смешанной диссеминации (n=2) КТВР не повлияла на дальнейшую тактику. У остальных больных (n=6, 75,0%) КТ явилась одним из решающих методов в диагностике ИП различного генеза.

КТВР проведена 37 из 96 пациентов, поступившим в удовлетворительном состоянии (38,5%) - во всех случаях были выявлены дополнительные изменения, которые не определялись по обычной рентгенографии. Наиболее частыми находками были различные интерстициальные изменения (89,2%). Симптом «матового стекла» обнаружен у 43,2% больных, признаки диффузного интерстициального фиброза различной степени выраженности - у 32,4% больных, сотовое легкое - у 24,3%, тракционные бронхоэктазы - у 21,6% пациентов. Очаговые тени выявлены у 23 больных (62,2%); обращает на себя внимание обнаружение очагов при интерстициальной диссеминации по данным обычной рентгенографии - они выявлены у 3 (37,5%) из 8 пациентов, тогда как при диссеминациях, сопровождающихся очаговыми изменениями при обычной рентгенографии (очаговой и смешанной), КТВР исключила наличие очагов в 9 случаях (31,0%) из 29. Подобные несоответствия вероятно, обусловлены как эффектом суммации теней при обычной рентгенографии, так и ее меньшей чувствительностью в сравнении с КТВР.

Было установлено, что различные ИП встречались достоверно чаще ($P < 0,001$) при интерстициальной диссеминации по данным КТВР (9 из 13 случаев интерстициальных изменений, 69,2%), чем при других типах диссеминированного поражения легких (2 из 23 случаев, 8,7%). При изучении распределения других заболеваний в зависимости от типа диссеминации (очаговой, интерстициальной или смешанной) достоверных различий не найдено ($P > 0,05$). При сравнении частоты обнаружения тех или иных наиболее частых симптомов при КТ у пациентов с различным общим состоянием, статистически достоверных различий выявлено не было ($P > 0,05$). Это можно объяснить тем что, выявляемые изменения встречаются при различных ДЗЛ, что косвенно подтверждает отсутствие специфичных признаков при диссеминированных легочных поражениях.

Информативность КТВР выше при интерстициальном типе поражения легких (D. Olivieri et al., 2000), а основная роль этого дорогостоящего метода на начальном этапе обследования пациентов с ДЗЛ состоит не в дифференциальной диагностике, а в выявлении признаков диффузного интерстициального фиброза (R.P. Vaughman, 2004; G. Raghu, 1995).

В настоящем исследовании заболевания, которые проявляются диффузным интерстициальным фиброзом (в частности, ИИП), явились самыми редким из наиболее частых заболеваний, представленным синдромом легочной диссеминации (9,4% от всех заболеваний, установленных среди пациентов в удовлетворительном состоянии). Остальные же, более частые заболевания (саркоидоз, пневмококиоз, карциноматоз и ТБ), доля которых составила 74,1%, представлены именно очаговой или смешанной диссеминацией, которая на КТ не имеет характерных, специфичных признаков. Высокая чувствительность КТ позволяет более детально описать характер и распространенность процесса, однако в большинстве случаев не решает основной задачи - установления точного диагноза.

Исходя из того, что при наиболее частых диссеминированных заболе-

ваниях рентгенологически преобладают очаговые и смешанные изменения, а использование КТ, к сожалению, имеет некоторые объективные ограничения, то предпочтительным является более тщательный отбор пациентов на это исследование. Это предполагает наличие четко сформулированных задач, которые ставятся перед специалистом лучевой диагностики.

В нашем исследовании, целенаправленное применение КТВР позволило установить диагноз у 75,0% больных с неспецифическими результатами ЧБЛ (n=12), тогда как среди больных, у кого КТ предшествовала ЧБЛ (n=17), совпадение КТ-заключений с окончательным диагнозом было лишь в 33,3% случаев, что однако не позволило выявить статистически достоверных различий ($P=0,054$). Но стоит отметить основное – большинство заболеваний, представленных очаговой или смешанной диссеминацией, не имеют патогномичных признаков на КТ (что подтверждается перечислением 2-3 вероятных заболеваний в заключении рентгенолога) и требуют дальнейшей уточняющей диагностики другими способами. Безусловно, в тех ситуациях, когда проведение инвазивных методов диагностики невозможно в силу разных причин (в том числе из-за тяжести состояния пациента), КТ остается одним из главных способов, позволяющих получить дополнительную информацию для уточнения диагноза. Так, среди пациентов в относительно удовлетворительном состоянии при невозможности гистологической верификации диагноза (n=8), КТВР была решающим методом диагностики у 50,0% больных, у остальных были использованы другие способы диагностики.

Поэтому включение КТВР в обязательное стартовое обследование всех пациентов с ДЗЛ является не вполне целесообразным ни с диагностических ни с экономических позиций.

Анализ ведения пациентов с диссеминированными заболеваниями легких на предшествующих этапах

Изучение ведения пациентов с ДЗЛ на предшествующих этапах выявило, что 39,8% больных (n=45) с ДЗЛ неясного генеза получали различные виды пробной терапии. Противотуберкулезная терапия являлась одной из причин позднего направления больных для верификации диагноза. При проведении неспецифической антибактериальной терапии (n=18) большинство больных (72,2%) были госпитализированы в диагностические отделения в течение первого месяца, тогда как при противотуберкулезном лечении (n=13) большинство больных (76,9%) направлялись для дифференциальной диагностики спустя 1-12 месяцев ($P<0,05$).

Частота назначения пробной терапии была достоверно выше среди иногородних пациентов, чем среди жителей г. Новокузнецка (60,0% и 30,8% соответственно) ($P<0,01$). Кроме того, среди иногородних доля лиц получавших пробное противотуберкулезное (25,7%) или смешанное лечение (11,4%) была выше, чем среди жителей г. Новокузнецка (5,1% и 0% соответственно) ($P<0,05$). Частота назначения неспецифической антибактериальной терапии в

этих группах больных не отличалась ($P>0,05$). Не обнаружено различий в частоте назначения туберкулостатической терапии в зависимости от способа выявления ДЗЛ (13,9% среди выявленных при профосмотре и 13,3% среди обратившихся), а так же наличия ($n=65$) или отсутствия ($n=48$) интоксикации ($P>0,05$). Антибиотики широкого спектра чаще назначались больным с интоксикационным синдромом ($P<0,05$), хотя стоит отметить, что антибактериальная терапия одинаково часто проводилась как больным с выраженной интоксикацией (7 из 14 больных, 50,0%) так и с умеренными ее проявлениями (26 из 51, 50,1%) ($P>0,05$). Статистических различий в частоте назначения противотуберкулезного или противопневмонического лечения в зависимости от типа диссеминированного поражения легких (очагового, интерстициального или смешанного) выявлено не было ($P>0,05$).

Таким образом, почти в 40,0% случаев, пациентам с ДЗЛ проводятся различные виды пробной терапии. Назначение того или иного варианта тест-терапии не зависит от рентгенологического типа диссеминации и проявлений интоксикации, это заставляет предположить, что подобная тактика базируется на случайном выборе (выше было отмечено, что ТБ был подтвержден лишь у 17,7% больных, получавших пробную противотуберкулезную терапию). Более частое назначение пробного лечения среди иногородних больных, вероятно, связано с тем, что установление диагноза с помощью оценки эффективности пробной терапии остается, к сожалению, единственным доступным методом диагностики в большинстве практических лечебных учреждений. Широкое назначение различных вариантов антибактериального лечения на длительные сроки позволяют говорить о том, что не проводится дифференциальная диагностика между наиболее вероятными заболеваниями, не соблюдаются сроки проведения антибактериальной терапии, которая в отсутствие достоверных доказательств заболевания носит характер пробного лечения и должна соответствовать строгим правилам тест-терапии.

АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ЛЕГКИХ

Смысл диагностического процесса состоит не в абсолютизации какого-либо из перечисленных выше методов (ЧБЛ, КТВР, хирургическая биопсия легкого), которые, по сути, являются основными в диагностике диссеминированных заболеваний, а в своевременном и последовательном их применении.

Действия врача при ДЗЛ должны основываться на тщательном анализе имеющихся клинических и рентгенологических данных, направленном поиске достоверных симптомов болезни, применении наиболее информативных методов диагностики с первых дней пребывания больного в стационаре.

Основные положения врачебной тактики при ДЗЛ сводятся к следующему:

- Оценка общего состояния пациента с диссеминированным поражением легких с выделением ведущего клинического синдрома.
- При тяжелом состоянии и угрозе прогрессирования болезни – выбор

наиболее вероятного заболевания по совокупности имеющихся данных и назначение соответствующего вида пробного лечения *с параллельным поиском достоверных симптомов*; доказательством этиологии диссеминированного поражения легких в этих ситуациях служат либо полученные достоверные признаки того или иного заболевания, либо эффективность пробного лечения.

- При относительно удовлетворительном состоянии пациентов в отсутствие достоверных данных по результатам обычного клинического обследования начальной процедурой является ЧБЛ.
- При неопределенных результатах ЧБЛ проводится КТВР.
- При невозможности установить диагноз на основании ЧБЛ и КТВР показана хирургическая биопсия легкого.
- При невозможности проведения хирургической биопсии легкого вследствие противопоказаний или отказа больного коллегиально принимается решение о целесообразности назначения пробного лечения на основании имеющихся клинико-рентгенологических данных.
- В тех случаях, когда любые способы морфологической верификации диагноза невозможны в силу отказа или наличия противопоказаний основным способом диагностики является КТВР.
- В ситуациях, когда диагноз остается неустановленным, больные передаются в диагностическую группу туберкулезного учреждения до получения результатов бактериологического исследования или под наблюдение пульмонологов для динамического мониторинга сроком до 6-12 мес.

Нами предложен алгоритм действий врача при ДЗЛ, который является руководством по лечебно-диагностической тактике при легочных диссеминациях и основан на принципах, разработанных профессором В.М. Тавровским (1980). Движение по алгоритму отражает логику принятия решений в определенной клинической ситуации. Каждая ситуация в представленном алгоритме соответствует решению конкретной клинической задачи: начальной (сбор анамнеза, клиническое обследование, направленное на поиск достоверных симптомов) или конечной (верификация диагноза, лечение). Алгоритм содержит 69 цифровых ситуаций и 10 буквенных, соответствующих определенным способам диагностики и лечения.

На лицевой стороне каждой карты отражена логика принятия решения в той или иной клинической ситуации, на обороте приводятся дополнительные сведения, касающиеся аргументации диагноза, критериев диагностики, лечения, показаний или противопоказаний к различным вмешательствам. Для каждого заболевания имеется конечная ситуация, где дана краткая характеристика, методы диагностики, современные способы лечения и диспансеризации. Описательная сторона каждой ситуации, по сути, является эпикризом, отражающим имеющиеся клинико-рентгенологические и лабораторные данные, дифференциальную диагностику и программу лечения больного. В дис-

сертификационной работе алгоритм полностью дан в приложении (170 с.).

Использование лечебно-диагностического алгоритма направляет действия врача на поиск доказательств болезни, позволяет оптимально регламентировать действия врача применительно к конкретной клинической ситуации, а потому целенаправленно использовать имеющиеся диагностические возможности (в том числе биопсийные вмешательства и современные методы визуализации). Кроме того, алгоритм максимально ограничивает круг ситуаций, требующих пробной терапии, что позволяет избегать широкого ее применения.

В качестве примера практического использования алгоритма ниже приведена одна из его линий – диагностика саркоидоза. Пациент Ж., 32 г., переведен в диагностическое отделение из противотуберкулезного диспансера одного из городов юга Кемеровской области для уточнения характера ДЗЛ после 6 месяцев неэффективной противотуберкулезной терапии; за время лечения были получены неоднократные отрицательные посевы мокроты на МБТ. Тотальная полиморфная очаговая диссеминация была выявлена при профилактическом осмотре, и динамики за истекшие 6 мес. не отмечено. При поступлении в диагностическое отделение противотуберкулезная терапия была отменена. Для верификации диагноза на 3-й день пребывания больного в стационаре проведена ЧБЛ. Морфологическое исследование биоптата легкого выявило типичную картину саркоидоза. Сроки верификации диагноза составили 8 дней.

Приведенный выше случай – яркий пример необоснованного назначения пробного лечения при неустановленном диагнозе, несоблюдения сроков проведения пробной терапии, что повлекло за собой длительный период временной нетрудоспособности и прием противотуберкулезных препаратов, которые небезобидны для пациента.

Если бы лечащий врач действовал в рамках предложенного алгоритма, то после оценки состояния больного (ситуация **1**), он бы перешел к ситуации **26** (легочная диссеминация у пациента с относительно удовлетворительным состоянием), где на обороте карты приведен комплекс первоначального обследования больного с ДЗЛ. При отсутствии достоверных данных по результатам клинического обследования, врач направил бы пациента на ЧБЛ (противопоказаний для этого исследования в данном случае не было) - ситуация **27** и, далее, перешел бы к ситуации **Ч**, где перечислены возможные варианты гистологического исследования при ЧБЛ. При получении морфологических данных о наличии саркоидоза, врач, следуя алгоритму, переходит к ситуации **40**. Она является конечной для данного клинического случая и полностью посвящена саркоидозу, где приведены формы, рентгенологические стадии, фазы заболевания, показания и противопоказания к проведению ГКС терапии и диспансерное наблюдение за пациентами с саркоидозом. Таким образом, ход рассуждений согласно алгоритму выглядит следующим образом: **1 – 26 – 27 – Ч – 40**. Так, следуя алгоритму, врач не смог бы назначить и проводить длительную пробную терапию, так как назначение того или иного вида пробного лечения в алгоритме аргументи-

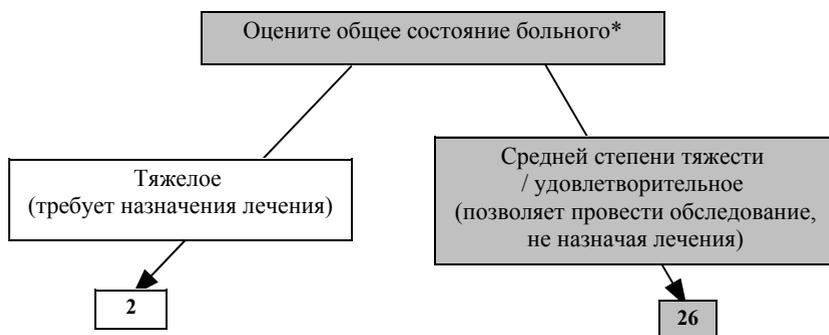
руется либо тяжестью состояния больного, либо невозможностью верификации диагноза другими, более информативными методами. Кроме того, в алгоритме четко обозначены правила и сроки проведения пробного лечения, а при затруднении в выборе наиболее вероятного заболевания обязательным условием является проведение консилиума.

Таким образом, последовательное продвижение по алгоритму позволяет проследить логику принятия решения, проконтролировать выполнение необходимого комплекса обследования, лечения и наблюдения пациентов, избежать большинства ошибок и унифицировать диагностическую тактику при ДЗЛ. Использование алгоритма в повседневной работе диагностических отделений позволило установить диагноз у 89,4% больных с диссеминированными поражениями легких неясной этиологии, при этом сроки установления диагноза среди пациентов, находящихся в относительно стабильном состоянии и не требующих проведения пробного лечения, составили $18,9 \pm 9,4$ дня.

Ситуация 1 (фрагмент)

Рентгенологически синдром легочной диссеминации (см. ниже)**

Задача: оценка общего состояния пациента



*Критерии тяжести:

1. температура более 38°C , ознобы
2. ДН в покое или при минимальной физической активности, цианоз
3. пульс более 100 в мин., частый малый пульс
4. АД менее 100 мм рт.ст.
5. $\text{Sa O}_2 < 90\%$, $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт.ст.
6. диурез менее 1 л/сут.
7. отечный синдром
8. нарушение со стороны ЦНС (общемозговая, очаговая симптоматика, менингеальные знаки)
9. признаки полиорганной недостаточности
10. кахексия

**в алгоритме схематически представлены варианты легочных диссеминаций

Ситуация 26 (фрагмент). Рентгенологически синдром легочной диссеминации. Состояние пациента средней степени тяжести/удовлетворительное, что позволяет провести обследование, не начиная лечения.

Задача: сбор анамнеза и проведение клинического обследования (см. ниже^{1,2})



¹ При сборе анамнеза и осмотре обратить особое внимание на следующие факторы: сроки появления и динамику клинических симптомов, профессиональные вредности, вредные привычки, контакт с органическими аллергенами, токсическими веществами, прием лекарственных препаратов, способных вызвать легочные изменения, наличие онкологических заболеваний любой локализации, эффективность терапии предшествующего этапа (если таковая проводилась), наличие сопутствующих заболеваний, в том числе ДЗСТ, факторы риска развития ТБ: контакт с больными ТБ, мигранты, лица БОМЖ, бывшие заключенные, наличие фоновых заболеваний, ТБ в анамнезе.

² Первоначальный комплекс клинического обследования пациента с легочной диссеминацией:

1. Обзорные рентгенограммы, томограммы, томограммы средостения, описание рентгенологического архива; оценка результатов КТВР (если есть).
2. Общий анализ крови, мочи, мокроты, мазок мокроты (ММ) на кислотоустойчивые бактерии (КУБ) №3, посевы на микобактерии туберкулеза (МБТ) №2, мокрота на опухолевые клетки (ОК) №3, посев мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам.
3. Биохимическое исследование крови.
4. Обследование на ВИЧ-инфекцию (согласно Приложения №3 Приказа МЗ РФ №295).
5. ЭКГ, спирография, при синдроме ДН - Sa O₂, PaO₂.
6. ФБС с целью оценки состояния трахеобронхиального дерева (диффузных и локальных изменений), исследования БАЛЖ, диагностики центрального рака легкого, санации гнойного бронхита.
7. Биопсия увеличенных периферических лимфатических узлов.

³ Достоверные данные

1. **Диссеминированный ТБ:** повторный ММ (+), положительный посев мокроты или промывных вод бронхов на МБТ, наличие внелегочного ТБ, гистологическое подтверждение ТБ при биопсии различных органов (лимфатические узлы, плевра, гортань, легкое и т.д.).
2. **Карциноматоз:** обнаружение первичной опухоли, ОК в мокроте, плевральном экссудате, асцитической жидкости и т.п., обнаружение опухолевой ткани при гистологическом исследовании различных органов (лимфатические узлы, плевра, гортань, легкое и т.д.).
3. **Саркоидоз:** обнаружение неказеифицированных эпителиоидных гранул при биопсии различных органов (кожа, периферические лимфатические узлы, стенка бронха). Типичные саркоидные гранулемы имеют «штампованный» вид с гиалинозом по периферии.

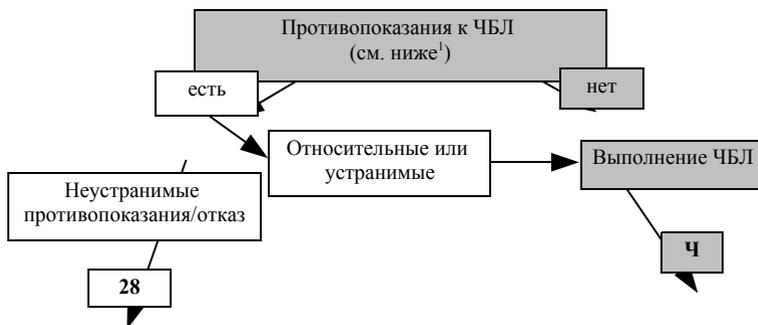
⁴Вторичные (оппортунистические) заболевания с поражением легких при ВИЧ-инфекции: снижение CD4<500 кл/мкл (как правило, менее 200 кл/мкл). Поражениями легких при ВИЧ-инфекции являются: пневмонии, вызванные простейшими (*Toxoplasma gondii*), грибами (*Pneumocystis jiroveci*, *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*), вирусные пневмонии (ЦМВ, вирус герпеса) ТБ (возможно атипичное течение); микобактериозы (*M. Avium*), опухолевые поражения легких (саркома Капоши), лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП).

Ситуация 27. Рентгенологически синдром легочной диссеминации.

Состояние пациента средней степени тяжести/удовлетворительное, что позволяет провести обследование, не начиная лечения.

По данным КТВР (если таковая проведена) – очаговая, интерстициальная или смешанная диссеминация.

По результатам клинического обследования достоверных данных не получено.
Задача: морфологическая верификация диагноза с помощью ЧБЛ.



¹Противопоказания к ЧБЛ:

1. Относительные противопоказания:

- беременность,
- менструация,
- терапия антикоагулянтами. *Прием НСПВС не увеличивает риск развития легочного кровотечения при ЧБЛ.

2. Устранимые противопоказания:

- бронхообструктивный синдром,
- гнойный бронхит.

3. Неустраняемые:

- риск развития острой коронарной патологии (нестабильность коронарного кровотока, частая желудочковая экстрасистолия),

- тяжелая сопутствующая неврологическая патология в виде ОНМК и его последствий, неконтролируемой эпилепсии, тяжелого психоорганического синдрома,
- одышка в покое с выраженной гипоксемией,
- тяжелые нарушения свертывающей системы крови и/или анемия,
- декомпенсированная ХСН II-III ст., декомпенсированная ГБ 2-3 ст. повышения АД.

Ситуация Ч (фрагмент). Выполнение ЧБЛ. Техника выполнения и возможные осложнения процедуры см. ниже¹.



Техника выполнения ЧБЛ: процедура выполняется под рентгенологическим контролем через фибробронхоскоп. Оптимальный участок для биопсии выбирается совместно с рентгенологом. Бронхоскоп вводят как можно дальше в бронх, щипцы продвигают до ощущения небольшого сопротивления, затем в момент выдоха щипцы закрывают, вытягивая кусочек биопсированной легочной ткани. Полученный материал (4-5, а иногда более, кусочков ткани) направляют на цитологическое, морфологическое и бактериологическое исследование. Сразу после процедуры выполняется рентгеноскопия легких для исключения пневмоторакса.

Осложнения ЧБЛ:

1. легочное кровотечение
2. пневмоторакс
3. нарушение сердечного ритма/инфаркт миокарда
4. усиление одышки
5. бронхообструктивный синдром

*неспецифические данные – признаки неспецифического воспаления или неопределенные данные

Ситуация 40 (фрагмент). Саркоидоз доказан гистологически (результатами ЧБЛ, медиастиноскопии или видеоторакоскопии или торакотомии).

Саркоидоз - системное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием в органах неказеифицированных эпителиоидноклеточных гранулём. Клинические проявления заболевания неспецифичны: слабость, недомогание, потеря массы тела, лихорадка чаще субфебрильная (хотя могут быть подъемы Т°С до 39-40°С). **Морфология:** доказательством саркоидоза является обнаружение неказеифицированной эпителиоидноклеточной гранулёмы, которая состоит из высокодифференцированных мононуклеарных (однойдерных) фагоцитов (эпителиоидных и гигантских клеток) и лимфоцитов. Гигантские клетки могут содержать цитоплазматические включения, такие как астероидные тельца и тельца Шаумана. Саркоидная гранулёма может претерпевать фибротические изменения, которые обычно начинаются с периферии и продвигаются к центру, завершаясь полным фиброзом и/или гиалинизацией.

Поражение легких встречается более чем в 90% случаев. Симптомы легочного поражения (кашель, одышка, боли в грудной клетке) определяются у 30-50% больных.

Рентгенологическая картина при саркоидозе представлена 2-сторонним симметричным увеличением внутригрудных лимфатических узлов и/или очаговой диссеминацией или инфильтрацией легочной ткани. **Функция внешнего дыхания** не изменена либо имеются рестриктивные (снижение ЖЕЛ, увеличение соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ), обструктивные (снижение ОФВ₁, снижение соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ) или смешанные нарушения.

Формы легочного саркоидоза:

1. медиастинальная форма
2. легочная форма
3. легочно-медиастинальная
4. саркоидоз органов дыхания, комбинированный с единичными поражениями других органов
5. генерализованный саркоидоз с поражением легких

Рентгенологические стадии саркоидоза (ATS/ERS/WASOG):

0 стадия – нормальная рентгенограмма

I стадия - поражение внутригрудных лимфатических узлов

II стадия - поражение внутригрудных лимфатических узлов и легких

III стадия – поражение легких без вовлечения внутригрудных лимфатических узлов

IV стадия – легочный фиброз

Фазы заболевания: активная (впервые выявленные больные, обострение, рецидив), регрессия, стабилизация.

Течение заболевания: спонтанная регрессия, благоприятное (с редкими обострениями или без них), рецидивирующее, прогрессирующее.

Задача: определение целесообразности лечения.

Клинические маркеры активности саркоидоза: лихорадка, увеит, erythema nodosum, lupus pernio, изменения рубцов, полиартралгия, спленомегалия, лимфаденопатия, увеличение слюнных и слезных желёз, признаки патологии миокарда, паралич лицевого нерва или другие неврологические симптомы и признаки, прогрессирование респираторных симптомов (одышка, кашель).

Инструментальные и биохимические маркеры: гиперкальциемия, ухудшение функции внешнего дыхания, патология при ЭКГ и ЭХОКГ, лимфоцитарный характер БАЛЖ и высокое соотношение CD4/CD8, нарушение функции печени, отрицательная рентгенологическая динамика.

При стабильном течении заболевания (отсутствие клинических, функциональных и лабораторных признаков активности заболевания) – наблюдение без назначения ГКС терапии (см. ниже).

Лечение проводится в следующих ситуациях: поражение сердца, неврологические нарушения, поражение глаз (в случае неэффективности местной терапии), гиперкальциемия, системность поражения (генерализованный саркоидоз), отрицательная рентгенологическая или КТ-динамика, ухудшение функции внешнего дыхания при динамическом наблюдении.

Лечение:

1. При наличии показаний к лечению - преднизолон 20-40 мг/сутки или через день. Эквивалентные дозы ГКС: 5 мг преднизолона = 4 мг метилпреднизолона = 4 мг триамцинолона («Полькортолон»®), «Берликорт»®) = 0,75 мг дексаметазона=0,5 мг бетаметазона («Целестон» ®).
2. Начальный этап лечения проводится в течение 1-3 месяцев с последующей оценкой клинико-рентгенологических и функциональных данных:
 - при положительной клинико-рентгенологической динамике и улучшении показателей функции внешнего дыхания – продолжение ГКС терапии в дозе 5-10 мг/сутки (в пересчете на преднизолон). Общий курс лечения 6-12 мес.
 - при отсутствии улучшения на фоне 1-3 мес. терапии - отмена ГКС.
3. При необходимости проведения терапии и абсолютных противопоказаниях к назначению ГКС – метотрексат 10-20 мг/нед. или азатиоприн 50-200 мг/сутки

Диспансерное наблюдение:

1. I стадия: рентгенография, исследование функции внешнего дыхания, общий анализ крови, биохимический анализ крови 1 раз в 6 мес.
2. II, III, IV стадии: рентгенография, исследование функции внешнего дыхания, общий анализ крови, биохимический анализ крови 1 раз в 3 мес.
3. Минимальный срок наблюдения пациента после окончания курса лечения - 3 года.

Абсолютные противопоказания к лечению ГКС:

1. обострение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки,
2. желудочное кровотечение (в том числе в анамнезе),
3. тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, ОНМК и его последствия, ТЭЛА),
4. декомпенсированный сахарный диабет, ожирение III степени,
5. непереносимость ГКС.

Шифр по МКБ-10

D86.0 – саркоидоз легких

D86.1 – саркоидоз лимфатических узлов

D86.2 – саркоидоз легких и внутригрудных лимфатических узлов

D86.3 – саркоидоз кожи

D86.8 – саркоидоз других уточненных и комбинированных локализаций

ВЫВОДЫ

1. По данным МЛПУ «Городская клиническая туберкулезная больница №19» г. Новокузнецка в структуре диссеминированных заболеваний на юге Кемеровской области наиболее часто встречаются саркоидоз (25,7%), диссеминированный туберкулез (19,8%), пневмокозиоз (12,9%), карциноматоз (12,9%) и идиопатические интерстициальные пневмонии (9,9%). Доля этих заболеваний составляет 81,2% от всех диссеминированных заболеваний легких. Остальные многочисленные заболевания легких встречаются реже и составляют 18,8% в структуре всех диссеминаций.
2. Нозологическая форма поражения легких зависит от выраженности клинических проявлений болезни. При легочных диссеминациях, сопровождающихся выраженными симптомами интоксикации, основными заболеваниями являются диссеминированный ТБ (69,2%) и очаговая бактериальная пневмония (15,4%), а при выраженной дыхательной недостаточности – интерстициальные пневмонии различной этиологии (75,0%).
3. Более четверти пациентов (25,7%) направляются в дифференциально-диагностические отделения фтизиатрических учреждений для установления природы ДЗЛ по истечении 1-12 месяцев с момента выявления. До 40,0% больных на предшествующих этапах получают различные виды пробного, нередко длительного, лечения, в том числе в 37,8% случаев при неустановленном диагнозе проводится противотуберкулезная терапия.
4. Диагностическая тактика при диссеминированных поражениях легких определяется выраженностью клинических проявлений и угрозой прогрессирования заболевания: при стабильном состоянии диагностика должна основываться на поиске достоверных признаков болезни с применением различных биопсийных исследований и современных методов визуализации, при тяжелом состоянии пациентов вследствие выраженной интоксикации или дыхательной недо-

- статочности оправдано назначение пробного лечения, выбор которого базируется на анализе клинико-рентгенологической картины.
5. Чувствительность ЧБЛ при саркоидозе составила 72,0%, при пневмокониозе – 100,0%, при карциноматозе – 66,7%, при диссеминированном туберкулезе – 63,6%. Специфичность метода при саркоидозе, карциноматозе и туберкулезе составила 100,0%, при пневмокониозе – 98,3%.
 6. Компьютерная томография высокого разрешения при ДЗЛ позволяет более детально изучить характер легочных изменений по сравнению с обычной рентгенографией. Особое значение этот метод визуализации имеет при интерстициальных поражениях легких. Однако и он не является самостоятельным методом верификации диагноза, а лишь более четко очерчивает круг вероятных заболеваний.
 7. Использование лечебно-диагностического алгоритма позволяет установить диагноз у 89,4% больных с ДЗЛ, при этом сроки установления диагноза среди пациентов, находящихся в удовлетворительном состоянии (84,2%) составили $18,9 \pm 9,4$ дня.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для успешной курации пациентов с ДЗЛ необходима оптимальная организация лечебно-диагностического процесса:

- целесообразно создание специализированных центров, где имеется отлаженное взаимодействие специалистов различных профилей (лечащего врача, рентгенологов, эндоскопистов, хирургов, цитологов и морфологов),
- чрезбронхиальная биопсия легкого является эффективным методом верификации природы ДЗЛ и должна применяться на ранних этапах диагностики ДЗЛ,
- использование КТВР на начальном этапе дифференциальной диагностики ДЗЛ нецелесообразно. Более рационально целенаправленное применение этого метода после неинформативных данных чрезбронхиальной биопсии легкого,
- предлагаемый алгоритм действий врача при ДЗЛ стандартизует лечебно-диагностический процесс, позволяя преодолеть возможные ошибки,
- программа обучения современным принципам диагностики и лечения ДЗЛ с помощью алгоритма должна включаться в курсы (циклы) последипломной подготовки врачей различных специальностей.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ханин, А.Л. Черезбронхиальная биопсия в диагностике диссеминированных поражений / А.Л. Ханин, Ю.В. Куликов, Н.М. Ханина, Викторова И.Б // Актуальные проблемы диагностики: Сб. научн. тр., посвященный 10-летию Кемеровского Диагностического Центра. – Кемерово, 2002. – С.80-81.
2. Викторова, И.Б. Информативность черезбронхиальной биопсии легких в диагностике карциноматоза, туберкулеза и саркоидоза / И.Б. Викторова, А.Л. Ханин, Ю.В. Куликов // 12-й Национальный Конгресс по Болезням Органов дыхания: Сборник-резюме. – Москва, 2002. – С.390, LVII.8.
3. Фастыковская, Е.Д. Возможности компьютерной томографии высокого разрешения в диагностике диффузных интерстициальных поражений легких / Е.Д. Фастыковская, Т.В. Карпинская, В.В. Тинаев, И.Б. Викторова // Радиология 2003: материалы 4-ого Российского научного форума. – Москва, 2003. – С. 308-309.
4. Викторова, И.Б. Значение биопсийных методов и компьютерной томографии в верификации диссеминированного туберкулеза и других диффузных легочных заболеваний / И.Б. Викторова, А.Л. Ханин, Ю.В. Куликов и др. // Социально-значимые болезни: Тр. межрегиональной науч.-практ. конференции. – Кемерово, 2004. – С.40-41.
5. Викторова, И.Б. Роль современных методов биопсии и медицинской визуализации в диагностике диффузных заболеваний легких / И.Б. Викторова, Ю.В. Куликов, Т.В. Карпинская и др. // Эффективные технологии организации медицинской помощи населению. Российские стандарты в здравоохранении: Сб. научн. тр. Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 75-летию муниципального лечебно-профилактического учреждения «Городская клиническая больница №1», г. Новокузнецк. – Кемерово: «Кузбасс», 2004. – С.122-123.
6. Викторова, И.Б. Организация диагностики и врачебная тактика при диссеминированных легочных заболеваниях/ И.Б. Викторова // Эффективные технологии организации медицинской помощи населению. Российские стандарты в здравоохранении: Сб. научн. тр. Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 75-летию муниципального лечебно-профилактического учреждения «Городская клиническая больница №1», г. Новокузнецк. – Кемерово: «Кузбасс», 2004. – С.119-121.
7. Викторова, И.Б. Врачебная тактика при диссеминированных заболеваниях легких у пациентов с выраженным синдромом интоксикации и/или дыхательной недостаточности / И.Б. Викторова, А.Л. Ханин // Эффективность противотуберкулезных мероприятий: Сб. научн.-практ. работ. – Кемерово, 2005. – С.27.
8. Викторова, И.Б. Алгоритм действий врача при диссеминированных поражениях легких / И.Б. Викторова, А.Л. Ханин//Рук-во для врачей, Новокузнецк, 2005. – 170
9. с.
9. Викторова, И.Б. Роль и место компьютерной томографии в диагностике диссеминированных заболеваний легких / И.Б. Викторова, А.Л. Ханин, Т.В. Карпинская // Эффективность противотуберкулезных мероприятий: Сб. научн.-практ. работ. – Кемерово, 2005. – С.28-29.

10. Викторова, И.Б. Диагностика диффузных заболеваний во фтизиопульмонологической клинике / И.Б. Викторова, А.Л. Ханин, Ю.В. Куликов и др. // Эффективность противотуберкулезных мероприятий: Сб. научн.-практ. работ. – Кемерово, 2005. – С.24-25.
11. Никульшина, В.М. Туберкулез, ассоциированный с ВИЧ/СПИД-инфекцией / В.М. Никульшина, В.И. Тавровская, И.Б. Викторова // Медицина в Кузбассе. – 2005. – №4. – С.58-59.
12. Викторова, И.Б. Структура диссеминированных заболеваний легких в Кемеровской области / И.Б. Викторова, А.Л. Ханин, Ю.В. Куликов и др. // Эффективность противотуберкулезных мероприятий: Сб. научн.-практ. работ/ Кемерово, 2005. – С.25-26.
13. Viktorova, I. Transbronchial lung biopsy in the diagnosis of diffuse lung diseases/ I. Viktorova, A. Khanin, Y. Kulikov // Abstracts of 12th European Respiratory Society Annual Congress. – Stockholm, 2002. – P.450.
14. Viktorova, I. Transbronchial lung biopsy and high resolution computed tomography in the diagnosis of diffuse lung diseases/ I. Viktorova, A. Khanin, Y. Kulikov et al.// Abstracts of 3-rd Congress of IUATLD, Europe Region. – Moscow, 2004. – P.278, №1067.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БАЛЖ	– бронхоальвеолярная лаважная жидкость
ГКС	– глюкокортикостероиды
ДЗЛ	– диссеминированные заболевания легких
ДН	– дыхательная недостаточность
ИИП	– идиопатическая интерстициальная пневмония
ИП	– интерстициальная пневмония
ИФА	– идиопатический фиброзирующий альвеолит
КТ	– компьютерная томография
КТВР	– компьютерная томография высокого разрешения
КУБ	– кислотоустойчивые бактерии
ЛАМ	– лимфангиолеомиоматоз
МБТ	– микобактерии туберкулеза
МПА	– микроскопический полиангиит
ОК	– опухолевые клетки
ПБП	- пункционная биопсия плевры
СКВ	– системная красная волчанка

- ТБ – туберкулез
- ЧБЛ – чрезбронхиальная биопсия легкого
- ЭАА – экзогенный аллергический альвеолит
- ATS – American Thoracic Society (Американское Торакальное Общество)
- BTS - British Thoracic Society (Британское Торакальное Общество)
- ERS – European Respiratory Society (Европейское Респираторное Общество)

Соискатель

Викторова И.Б.