

В. К. Гаврисюк, Н. Е. Моногарова, Е. А. Меренкова, С. И. Лещенко ХИРУРГИЧЕСКАЯ БИОПСИЯ ЛЕГКОГО — ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ДИАГНОСТИКИ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ?

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины»
Донецкий медицинский университет им. М. Горького

Современная классификация идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП) основана на учете особенностей клинической картины, рентгенологических и патоморфологических признаков. При этом именно по инициативе специалистов-патоморфологов 7 типов ИИП признаны не в качестве вариантов течения одного заболевания, а как отдельные нозологические формы в связи с тем, что каждая из них имеет свой характерный гистологический паттерн (табл. 1) [2, 7].

Все перечисленные в таблице гистологические паттерны, несомненно, имеют существенные отличительные особенности. Но вместе с тем, они не являются патогномичными для соответствующей клинической формы ИИП. Так, комплекс гистологических изменений, именуемый обычной интерстициальной пневмонией, в равной мере, как и неспецифической, очень часто наблюдается при поражениях легких, обусловленных диффузными заболеваниями соединительной ткани [10]. Диффузное альвеолярное повреждение характерно для острого респираторного дистресс-синдрома любой этиологии, а гистологические признаки лимфоидной интерстициальной пневмонии встречаются при поражениях легких, сопряженных с иммунодефицитными процессами [11].

В связи с этим возникает вопрос, насколько обоснована необходимость верификации диагноза ИИП по данным патоморфологического исследования биоптата легкого или аутопсийного материала.

Чтобы получить ответ на этот вопрос, мы предложили трем высококвалифицированным специалистам-патоморфологам, имеющим значительный опыт работы в пульмонологии, провести независимый анализ одних и тех же гистологических препаратов тканей легкого больных с различными формами ИИП. В исследовании приняли участие доктор мед. наук И. В. Лискина, доктор мед. наук, профессор И. В. Гомоляко и доктор мед. наук, профессор К. А. Галахин (после ухода из жизни профессора К. А. Галахина работу продолжила доктор мед. наук, профессор И. В. Василенко).

Все специалисты были осведомлены о цели исследования. До начала работы каждый из участников получил материалы международного и национального соглашений, содержащих подробную патоморфологическую характеристику различных форм ИИП. Наряду с гистологическим препаратом, окрашенным гематоксилин-эозином, каждый исследователь получил достаточно подробные сведения о результатах клинико-рентгенологических, функциональных, лабораторных исследований, а также формулировку предположительного диагноза (рис. 1).

Для анализа представлены препараты 73 больных ИИП (мужчин — 46, женщин — 27; возраст — от 30 до 68 лет). Материал для гистологического исследования был получен в результате проведения открытой (12 больных) и видеоторакоскопической (53) биопсии легкого, а также при аутопсии (8).

По данным клинического исследования и результатам компьютерной томографии высокого разрешения клинический диагноз идиопатического фиброзирующего альвеолита (ИФА) до проведения патоморфологического исследования был установлен у 53 пациентов (72,6 %), идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП) — у 15 (20,5 %), лимфоидной интерстициальной пневмонии (ЛИП) — у 3 (4,1 %), криптогенной organizing пневмонии (КОП) — у 1 (1,4 %) и респираторного бронхолита, ассоциированного с интерстициальным заболеванием легких (РБ-ИЗЛ) — у 1 (1,4 %).

Анализ результатов гистологического исследования показал, что все специалисты-патоморфологи примерно одинаково описывают выявленные патологические изменения в тканях легких, но интерпретируют их в большинстве случаев по-разному — заключения о нозологической принадлежности выявленных патоморфологических изменений характеризовались неожиданно высокой частотой разночтений.

Совпадение клинического диагноза с заключениями трех специалистов-патоморфологов отмечалось только в 15 случаях (20,5 %), двух специалистов — в 35 (47,9 %) и одного — в 15 (20,5 %).

При гистологическом изучении 8 препаратов (11 %) наблюдалось расхождение клинического диагноза с заключениями всех участников исследования. У 4 больных (5,5 %) клинический диагноз был изменен на основании результатов гистологического исследования: у 1 пациента диагностирован бронхиоло-альвеолярный рак; у 2 больных с клиническим диагнозом ЛИП морфологических признаков лимфоидной пневмонии не наблюдалось, гистологический паттерн соответствовал НСИП; у 1 пациента с клиническим диагнозом НСИП отмечалась выраженная интерстициальная лимфоидная инфильтрация, характерная для ЛИП. В 4 случаях заключения патоморфологов однозначно не соответствовали клиническим, рентгенологическим и лабораторным данным, в связи с чем клинический диагноз был оставлен без изменений (правильность этого решения была подтверждена в процессе последующего наблюдения и оценки назначенной терапии).

В подавляющем большинстве случаев различия в интерпретации гистологических данных не выходили за границы группы ИИП. Например, у больного с клиническим диагнозом ИФА патоморфолог расценивал комп-

Клиническая характеристика больного	
Больной(ая) _____	Возраст _____ № ИБ (амб. карты) _____
Жалобы:	
Одышка, степень выраженности _____	
Кашель (сухой, с мокротой, количество и характер мокроты) _____	

Повышение t° тела _____	Снижение массы тела _____
Артралгии _____	
Другие жалобы _____	
История болезни _____	

История жизни (курение, контакт с профвредностями, сопут. заб. и др)	
Rg- КТ-органов грудной полости _____	
ФВД (рестриктивные, обструктивные нарушения, степень выраженности) _____	
Анализ крови, другие данные _____	
ГКС-терапия, дозы, эффективность _____	

Заключение: Диссеминированный процесс в легких неясного генеза.	
Предположительный диагноз: _____	

Материал для гистологического исследования _____	

Врач _____	Дата _____

Рис. 1. Форма для внесения клиничко-рентгенологических, функциональных и лабораторных данных

лекс признаков как соответствующий гистологическому паттерну НСИП, и наоборот.

Заключения о принадлежности патоморфологических изменений другим нозологическим формам отмечались редко, при этом во всех случаях — одним из трех участников исследования. Всего было получено 219 заключений (по 73 на каждого участника). Из них в 6 (2,7 %) патологические изменения тканей легкого были расценены как проявление диффузного заболевания соединительной ткани, в 5 (2,3 %) — гиперсенситивного пневмонита (экзогенного аллергического альвеолита), в 2 (0,9 %) — легочного васкулита, в 1 (0,5 %) — саркоидоза, в 1 (0,5 %) — пневмомикоза.

Как видно на рис. 2, в 26,0 % случаев все участники исследования одинаково трактовали гистологические изменения, в 49,3 % случаев совпадение заключений отмечалось только у двух специалистов и, наконец, у 24,7 % больных (каждый четвертый случай) все патоморфологи дали различные заключения о нозологической принадлежности выявленных изменений.

Такая высокая частота разночтений при интерпретации морфологических изменений тканей легких ста-

вит под сомнение возможности хирургической биопсии с последующим гистологическим исследованием препаратов в дифференциальной диагностике различных форм ИИП.

Необходимо отметить, что диагностические возможности традиционной рентгенографии органов дыхания у больных ИИП весьма ограничены — чувствительность метода не превышает 50 % [5]. Вместе с тем, разработка метода спиральной компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) позволила повысить точность рентгенологической диагностики до 90 % [7, 9], а применение мультислайдовой компьютерной томографии — МСКТ (последнее достижение в области компьютерных рентгеновских технологий) дает возможность идентифицировать и проводить изучение в различных режимах структуры размером до 1 мм. Чувствительность метода МСКТ достигает 95 % [4].

Несомненно, дифференцировать формы ИИП в практической работе пульмонолога весьма сложно. Вместе с тем, идентификация каждой формы ИИП не является самоцелью, она абсолютно необходима в случае, если точность диагностики определяет тактику лечения.

Применение максимальных доз ГКС требуют только две формы идиопатических пневмоний – острая интерстициальная пневмония (пульс-терапия до 1000 мг и более на одно введение в комбинации с полной дозой ГКС per os – 1 мг на 1 кг массы тела) и ИФА (полная доза при монотерапии и половинная – в комбинации с цитостатиками) [6, 8]. Все остальные формы ИИП, а их всего не более 15–20 % всех случаев ИИП, требуют применения ГКС, как правило, в средних дозах – 0,5 мг на 1 кг массы тела в расчете на преднизолон [3].

Опыт лечения более 300 больных ИИП дает нам основание заключить, что установить, с достаточно высокой степенью достоверности, диагноз наиболее частой (80 %) формы ИИП — ИФА на основании клинических данных и результатов КТВР в большинстве случаев не так уж сложно. Экспертами Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS) разработаны клинические критерии диагноза ИФА при отсутствии хирургической биопсии легкого (табл. 2). Эти критерии включены в международное соглашение по ИИП [7]. Кроме того, вероятность гиподиагностики ИФА при проведении КТВР весьма невелика, так как рентгенологические изменения на томограммах достаточно патогномичны для этого заболевания.

ОИП (синдром Хаммена-Рича) встречается крайне редко и по клиническим проявлениям, рентгенологи-

Таблиця 1

Патоморфологическая характеристика различных форм ИИП

Клинический диагноз	Гистологический паттерн	Ключевые гистологические признаки
Идиопатический фиброзирующий альвеолит (идиопатический легочный фиброз)	Обычная интерстициальная пневмония	Грубый фиброз, обусловленный ремоделированием структуры с частыми признаками «сотого легкого» Фокусы фибробластов, обычно расположенные у края плотных рубцов Неравномерность поражения легких Часто субплевральная и парасептальная локализация
Неспецифическая интерстициальная пневмония	Неспецифическая интерстициальная пневмония	Клеточный паттерн соответствует маловыраженному или умеренному интерстициальному хроническому воспалению; гиперплазия пневмоцитов II типа в зонах воспаления Характерна гомогенность изменений с преобладанием воспаления и фиброза в противоположность гетерогенности при обычной ИП Грубый фиброз обычно отсутствует, фокусы фибробластов в небольшом количестве или отсутствуют
Криптогенная организирующая пневмония	Организирующая пневмония	Организирующий фиброз в дистальных воздушных пространствах (бронхиолы, альвеолярные ходы и альвеолы) Неравномерное распределение Структура тканей легких сохранена Однородный характер на момент исследования Маловыраженное хроническое интерстициальное воспаление
Острая интерстициальная пневмония	Диффузное альвеолярное повреждение	Диффузное распределение Однородный характер изменений на момент исследования Утолщение альвеолярных перегородок вследствие организирующего фиброза, обычно диффузное Организация воздушных пространств (может быть пятнистой или диффузной) Гиалиновые мембраны (могут быть очаговыми или диффузными)
Респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких	Респираторный бронхиолит	Накопление альвеолярных макрофагов в бронхиолах Маловыраженный бронхиолярный фиброз и хроническое воспаление Макрофаги имеют серовато-коричневую цитоплазму Отсутствие признаков «сотого легкого»
Десквамативная интерстициальная пневмония	Десквамативная интерстициальная пневмония	Однородное поражение легочной паренхимы Накопление альвеолярных макрофагов Незначительное или умеренное утолщение альвеолярных перегородок Маловыраженное интерстициальное хроническое воспаление (лимфоидные агрегаты) Фокусы фибробластов, признаки «сотого легкого» отсутствуют
Лимфоидная интерстициальная пневмония	Лимфоидная интерстициальная пневмония	Диффузная интерстициальная инфильтрация пораженных участков; распределение преимущественно в альвеолярных перегородках Инфильтраты включают в себя Т-лимфоциты, плазматические клетки и макрофаги Лимфоидная гиперплазия

ческим признакам значительно отличается от других форм ИИП.

КОП также имеет существенные отличительные от других форм ИИП клинические и рентгенологические признаки (острое гриппоподобное начало, периферические билатерально расположенные и часто мигрирующие инфильтраты, прогрессирование на фоне антибактериальной терапии).

Дифференциальная диагностика НСИП, РБ-ИЗЛ и десквамативной интерстициальной пневмонии (ДИП) на основании клиничко-рентгенологических данных действительно сложна, а идентификация ЛИП без проведения биопсии легкого практически невозможна. Однако это не имеет существенного практического значения, поскольку все эти формы требуют единого подхода к лечению [3]. Если врач уверен, что обратившийся к нему пациент относится к группе больных ИИП, при этом нет оснований для диагноза ИФА, то диагноз одной из вышеперечисленных форм пнев-

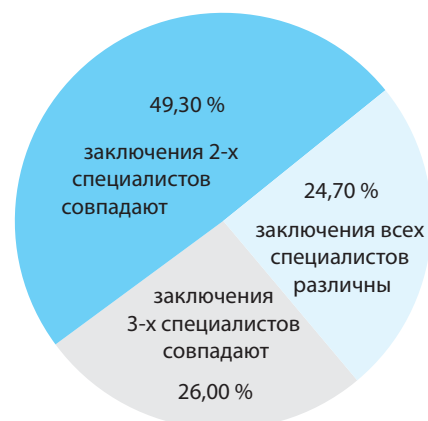


Рис. 2. Частота различий в интерпретации гистологических изменений относительно их нозологической принадлежности

Таблиця 2

ATS/ERS-критерии диагноза ИФА при отсутствии хирургической биопсии легких

Большие критерии	Малые критерии
1. Исключение других известных причин ИЗЛ, таких как установленная лекарственная токсичность, воздействие факторов окружающей среды, заболевания соединительной ткани.	1. Возраст >50 лет.
2. Нарушения ФВД – рестрикция (уменьшение ЖЕЛ часто с увеличением показателя ОФВ ₁ /ФЖЕЛ), расстройства газообмена (увеличение альвеолярно-артериального градиента по O ₂ , снижение PaO ₂ в покое или при нагрузке, снижение диффузионной способности легких).	2. Незаметное, без видимых причин, появление одышки при нагрузке.
3. Бибазиллярные ретикулярные нарушения с менее выраженным симптомом «матового стекла» при КТВР.	3. Продолжительность болезни >3 мес.
4. Отсутствие признаков альтернативного диагноза при трансбронхиальной биопсии и исследовании БАЛ.	4. Бибазиллярные инспираторные хрипы-потрескивание («целлофановые» или напоминающие звук при открывании застежки-«липучки»).

моний может быть установлен в предположительной форме, например: Идиопатическая интерстициальная пневмония (неспецифическая), ЛН II степени [2].

С нашей точки зрения, хирургическая биопсия легкого необходима при дифференциальной диагностике ИИП с другими интерстициальными болезнями легких. Прежде всего это относится к заболеваниям, при которых терапия глюкокортикостероидами не показана, а в ряде случаев может нанести вред больному (амилоидоз легких, альвеолярный легочный протеиноз, лимфангиолейомиоматоз). Подозрение на саркоидоз органов дыхания (III стадии), гистиоцитоз Х легких и другие гранулематозные заболевания также требует проведения хирургической биопсии легкого с последующей гистологической идентификацией нозологической формы.

В международное и национальное соглашения по ИИП включены следующие показания для проведения биопсии легкого:

- невозможность установления диагноза без ее применения;
- необходимость выбора терапии;
- отсутствие признаков «сотового легкого» — конечной фазы многих интерстициальных болезней легких.

Результаты проведенного исследования, свидетельствующие о недостаточной чувствительности метода хирургической биопсии легких с последующим гистологическим исследованием препаратов в идентификации отдельных форм ИИП, дают основание заключить, что изложенные выше показания требуют изменений.

Необходимость выбора терапии как аргумент в пользу проведения биопсии, вероятно, должна быть исключена из перечня показаний. За исключением ОИП и ИФА, все формы ИИП требуют единого терапевтического подхода, а идентификация ОИП и ИФА на основании результатов клинического исследования и КТВР не представляет особых трудностей.

Процесс фиброзирование легких при ИФА, НСИП и ЛИП (при других формах ИИП процесс фиброзирование выражен незначительно) подразделяется на стадии интерстициального фиброза, формирования «сотового легкого» и сформированного «сотового легкого» [1]. В стадии формирования «сотового легкого» наряду с признаками, характеризующими необратимые фиброзные изменения, определяются элементы активного обратимого патологического процесса в виде утолщения междольковых перегородок и участков понижения прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла». У значительной части больных в стадии формирования «сотового легкого» активная противовоспалительная терапия глюкокортикостероидами и цитостатиками позволяет достичь улучшения в клиническом течении заболевания, положительной динамики рентгенологических данных и показателей легочной вентиляции. Вместе с тем, если возникают трудности в дифференциальной диагностике ИИП с другими интерстициальными заболеваниями легких, наличие отдельных участков «сотового легкого», с нашей точки зрения, не является ограничением для проведения биопсии легкого.

У больных в стадии сформированного «сотового легкого» хирургическая биопсия неоправдана вследствие высокого риска для жизни больного.

С нашей точки зрения, показанием для проведения хирургической биопсии легкого у больных с диссеминированным процессом в легких неясного генеза (в том числе и больных ИИП) является невозможность установления диагноза на основании результатов клинического исследования, компьютерной томографии высокого разрешения, показателей легочной вентиляции и диффузии, а также лабораторных данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградова Д. Н., Амосов В. И., Илькович М. М. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: возможности компьютерной томографии в первичном распознавании и уточнении стадии патологического процесса // Пульмонология. – 2003. – № 3. – С. 54–58.
2. Фещенко Ю.И., Гаврисюк В.К., Моногарова Н.С., Лещенко С.И., Ячник А.И., Ліскіна І.В. Національна угода: Ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії: клініка, діагностика, лікування // Укр. пульмонолог. журнал. – 2008. – № 3 (Додаток). – С. 38–46.
3. Фещенко Ю. И., Гаврисюк В. К., Моногарова Н. Е. Идиопатические интерстициальные пневмонии // Therapia. – 2008. – № 1. – С. 34–40.
4. Харченко, В. П. Рентгеновская компьютерная томография в диагностике заболеваний легких и средостения [Текст] / В. П. Харченко, Н. А. Глаголев. — Москва: Медика, 2005. — 120 с.
5. Шмелев Е. И. Идиопатический фиброзирующий альвеолит // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2004. – № 1. – С. 3–8.
6. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161. – P. 646–664.
7. American Thoracic Society/ European Respiratory Society. International Multidisciplinary Consensus on the Idiopathic Interstitial Pneumonias // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 165. – P. 277–304.
8. Gross, T. J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis [Text] / T. J. Gross, G. W. Hunninghake // New Engl. Journ. of Med. — 2001. — Vol. 345, № 7. — P. 517–525.

9. Mueller-Mang, C. What Every Radiologist Should Know about Idiopathic Interstitial Pneumonias [Text] / C. Mueller-Mang, C. Grosse, K. Schmid, L. Stiebellehner, A. A. Bankier // RadioGraphics. — 2007. — Vol. 27, № 3. — P. 595–616.
10. Song, J. W. Pathologic and Radiologic Differences Between Idiopathic and Collagen Vascular Disease-Related Usual Interstitial Pneumonia [Text] / J. W. Song et al. // Chest. — 2009. — Vol. 136. — P. 23–30.
11. Tzelepis, G. E. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias [Text] / G. E. Tzelepis, S. P. Toya, H. M. Moutsopoulos // Eur. Respir. J. — 2008. — Vol. 31. — P. 11–20.

ХІРУРГІЧНА БІОПСІЯ ЛЕГЕНЬ – ЗОЛОТИЙ СТАНДАРТ ДІАГНОСТИКИ ІДІОПАТИЧНИХ ІНТЕРСТИЦІАЛЬНИХ ПНЕВМОНІЙ?

В. К. Гаврисяк, Н. Є. Моногарова, Е. О. Меренкова, С. І. Лещенко

Резюме

Проведено незалежний аналіз одних і тих же гістологічних препаратів тканин легень 73 хворих на різні форми ІІП трьома висококваліфікованими фахівцями патоморфологами, які мають значний досвід роботи у пульмонології. Матеріал для гістологічного дослідження було отримано шляхом проведення відкритої (12 хворих) і відеоторакоскопічної (53) біопсії легень, а також при аутопсії (8).

Аналіз результатів гістологічного дослідження показав, що всі патоморфологи приблизно однаково описують виявлені патологічні зміни в тканинах легень, але інтерпретують їх дещо по-різному. У 26,0 % випадків всі учасники дослідження однаково трактували гістологічні зміни, у 49,3 % випадків збігання висновків спостерігалось тільки у двох фахівців і, нарешті, у 24,7 %

хворих (кожний четвертий випадок) всі патоморфологи дали різні висновки про нозологічну належність виявлених змін.

Така висока частота різночитань при інтерпретації морфологічних змін тканин легень ставить під сумнів можливості хірургічної біопсії з наступним гістологічним дослідженням препаратів у диференціальній діагностиці різних форм ІІП.

IS SURGICAL LUNG BIOPSY A GOLDEN STANDARD IN DIAGNOSING OF IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIA?

V. K. Gavrysiuk, N. E. Monogarova, E. A. Merenkova, S. I. Leshchenko

Summary

We conducted an independent analysis of the same histological samples of lung of 73 patients with different forms of idiopathic interstitial pneumonia (IIP) by three highly qualified experts-pathomorphologists, which had an experience in pulmonology. The samples for histological examination were obtained by means of open (12 patients) and videothoracoscopic (53) lung biopsy, and at autopsy as well (8).

In the result of analysis it was established that all experts similarly described pattern of lung tissue, but they interpreted them in different manner. All study participants made the same histological conclusions in 26,0 % of all cases. In 49,3 % there was a coincidence of conclusions in two out of three specialists. Finally, in 24,7 % (each fourth case) all pathomorphologists made different conclusions.

Such a high rate of discrepancies in interpretation of morphological pattern makes the value of surgical lung biopsy for the purposes of further histological examination doubtful in the process of differentiation of different forms of IIP.