

Шмелев Е.И.

ЦНИИ туберкулеза РАМН

**Д**иссеминированные **заболевания легких** (ДЗЛ) - гетерогенная группа болезней, объединенная рентгенологическим синдромом двусторонней диссеминации. Сегодня можно назвать около **200 заболеваний**, подходящих под рубрику ДЗЛ. Каково же место ДЗЛ среди всех болезней **легких**?

Около 20% болезней **легких** составляют так называемые ДЗЛ, причем половина из них - неясной **природы**. Поэтому относить их к группе редких болезней никак нельзя. Диагностические ошибки у этих больных составляют 75-80%, а адекватная специализированная помощь им оказывается обычно через 1,5-2 года после возникновения первых признаков **заболевания**, что отрицательно влияет на эффективность лечения и прогноз (М.М. Илькович, 1998). Следствием диагностических ошибок является неправильное лечение, причем с использованием достаточно агрессивных методов: глюкокортикоиды, цитостатики, антибиотики. Известно, что у большинства больных ДЗЛ даже адекватный набор лекарственных препаратов не всегда дает быстрый положительный эффект. Поэтому отсутствие лечебного эффекта через 1-2 недели после начала ошибочно назначенной терапии может расцениваться как проявление недостаточной дозы препаратов, и вести к наращиванию доз назначаемых средств. В этих условиях нередко развиваются «вторые» - ятрогенные болезни, существенно изменяющие клинику **заболевания**, значительно осложняющие диагностический поиск и нередко ухудшающие прогноз. Летальность при ДЗЛ значительно выше, чем при большинстве других **заболеваний легких**. Причины высокой летальности определяются малой осведомленностью врачей, недостаточной технической оснащенностью медицинских центров, трудностями **дифференциальной диагностики** в связи с отсутствием патогномичных признаков, фатальным характером некоторых ДЗЛ. Все это определяет необходимость оптимизации диагностической работы с этим контингентом больных, начиная с терминологических аспектов.

Диссеминированные заболевания легких - гетерогенная группа болезней, объединенная рентгенологическим синдромом двусторонней диссеминации.

### Терминология и классификация

Наиболее распространенными терминами для обозначения этой группы болезней являются «диссеминированные заболевания легких», «гранулематозные болезни легких», «интерстициальные болезни легких», «диффузные паренхиматозные болезни легких». Понятие «диссеминированные заболевания легких» - учитывает лишь один, хотя и очень важный признак болезни - рентгенологический синдром легочной диссеминации, не указывая на существо процесса. Термин «гранулематозные болезни легких» основан на формировании гранулем при этих заболеваниях, в то время как одно из самых грозных заболеваний этой группы - идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) вообще не образует гранулемы. «Диффузные паренхиматозные болезни легких» - акцент делается на паренхиматозном поражении -

**альвеолите, который является стержнем и главной ареной развертывания драматических событий. «Интерстициальные болезни легких» - на сегодняшний день наиболее распространенный в мире термин для обозначения этой группы болезней. Однако это понятие предполагает поражение (ограниченное) интерстиция, в то время как самые серьезные по своим исходам процессы происходят в паренхиме легких и с нередким вовлечением воздухоносных путей.**

Наиболее распространенными терминами для обозначения этой группы болезней являются «диссеминированные заболевания легких», «гранулематозные болезни легких», «интерстициальные болезни легких», «диффузные паренхиматозные болезни легких». Понятие «диссеминированные заболевания легких» - учитывает лишь один, хотя и очень важный признак болезни - рентгенологический синдром легочной диссеминации, не указывая на существо процесса. Термин «гранулематозные болезни легких» основан на формировании гранул при этих заболеваниях, в то время как одно из самых грозных заболеваний этой группы - идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) вообще не образует гранулемы. «Диффузные паренхиматозные болезни легких» - акцент делается на паренхиматозном поражении - альвеолите, который является стержнем и главной ареной развертывания драматических событий. «Интерстициальные болезни легких» - на сегодняшний день наиболее распространенный в мире термин для обозначения этой группы болезней. Однако это понятие предполагает поражение (ограниченное) интерстиция, в то время как самые серьезные по своим исходам процессы происходят в паренхиме легких и с нередким вовлечением воздухоносных путей.

Главная общая черта этих болезней - альвеолит, причем в большинстве случаев иммунной **природы**. Основные отличительные признаки - степень и уровень вовлечения в патологический процесс основных структур легкого, а также выраженность и характер прогрессирования дыхательной недостаточности. Так, при саркоидозе, экзогенном аллергическом альвеолите (ЭАА), альвеолярном протеинозе поражаются в первую очередь строма легкого и дольковые структуры. При туберкулезе легких и пневмокониязах - дольковые структуры; при идиопатическом фиброзирующем альвеолите и ревматических болезнях - внутридольковые структуры.

*Все ДЗЛ по этиологическому признаку можно разделить на заболевания с известной этиологией, неустановленной природы и вторичные (при системных заболеваниях).*

**Наиболее распространенные ДЗЛ известной этиологии:**

### **1. Инфекционные**

- **Диссеминированный** туберкулез легких
- Легочные микозы
- Паразитарные ДЗЛ
- Респираторный дистресс-синдром
- ДЗЛ при ВИЧ-инфицировании

### **2. Неинфекционные**

- Пневмоконииозы
- Экзогенные аллергические альвеолиты

- Лекарственные
- Радиационные
- Посттрансплантационные.

Среди инфекционных ДЗЛ первое место по значимости принадлежит туберкулезу. Не всегда легко отличить его от других форм ДЗЛ, особенно у пожилых ослабленных больных. Легочные микозы чаще всего бывают вторичными, и их появлению обычно предшествует формирование иммунодефицита.

В **диагностике** паразитарного поражения легких важное значение имеет тщательно собранный эпидемиологический анамнез. Для респираторного дистресс-синдрома характерно наличие септицемии, тяжелой травмы или интоксикации. Для больных СПИД характерен распространенный инфекционный процесс, вызываемый атипичными микроорганизмами - пневмоцистами, легионеллами, микобактериями, и пр.

В **диагностике** неинфекционных ДЗЛ важен профанамнез, знание факторов экологической агрессии, а также сведения об употреблении лекарств (амиодарон, нитрофураны, метотрексат, циклофосфамид, блеомицин, препараты золота нередко являются причиной ДЗЛ). В неосложненных случаях **диагностика** заболеваний этой группы не представляет больших затруднений.

Около половины всех ДЗЛ относятся к категории заболеваний с неустановленной этиологией. **Наиболее распространенные ДЗЛ неустановленной природы:**

- идиопатический фиброзирующий альвеолит
- саркоидоз
- гистиоцитоз Х
- альвеолярный протеиноз
- идиопатический легочный гемосидероз
- некротизирующие васкулиты: гранулематоз Вегенера, синдром Churg-Strauss
- синдром Гудпасчера.

Каждое из этих заболеваний имеет свои наиболее характерные клинические признаки, позволяющие приблизиться к диагнозу. Так, ИФА обычно начинается с тяжелой прогрессирующей одышки, приносящей максимальные неудобства больному. При саркоидозе **диагностика** легочного поражения нередко является случайной находкой при рентгенологическом исследовании грудной клетки. У больных гистиоцитозом Х умеренная одышка сочетается с рецидивирующими пневмотораксами. Альвеолярный протеиноз характеризуется накоплением в альвеолах белковолипидного вещества, что и определяет клиническую картину. Для легочного гемосидероза характерно кровохарканье. У больных некротизирующими васкулитами кровохарканье обычно сочетается с лихорадкой и присоединением вторичной инфекции. Для синдрома Гудпасчера основными признаками являются кровохарканье в сочетании с признаками гломерулонефрита.

Благодаря морфофункциональным особенностям легких, патологические состояния практически любой локализации находят свое отражение в респираторной системе, выраженность и обратимость которого зависит от особенностей основного патологического процесса. Ниже приведены заболевания, при которых нередко развивается ДЗЛ, с прогрессированием и формированием диффузного легочного фиброза с дыхательной недостаточностью и другими признаками ДЗЛ.

### **Системные заболевания, при которых возникают ДЗЛ:**

- Ревматические болезни - ревматоидный полиартрит, системная красная волчанка, дерматомиозит, синдром Шегрена
- Болезни печени - хронический активный гепатит, первичный билиарный цирроз
- Болезни крови - аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, хронический лимфолейкоз, эссенциальная криоглобулинемия
- Тиреоидит Хашимото
- *Miastenia gravis*
- Болезни кишечника - болезнь Уиппла, язвенный колит, болезнь Крона, болезнь Вебера-Кристиана.
- Хронические болезни сердца - с левожелудочковой недостаточностью, с шунтированием слева направо
- Хроническая почечная недостаточность
- Системные васкулиты.

Этот перечень не исчерпывает абсолютно все заболевания, которые могут вести к ДЗЛ, но приводит наиболее часто встречающиеся. Возможность существования так называемых «вторичных» ДЗЛ предполагает в процессе диагностики уделять внимание внелегочной симптоматике, как проявлению основного заболевания, что требует знания этих заболеваний.

### **Дифференциальная диагностика ДЗЛ**

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

#### *Анамнез*

*Ниже приведен 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.

Изучение влияния факторов экологической агрессии позволяет облегчить диагностику пневмокозиозов, экзогенных аллергических альвеолитов и радиационных поражений легких. Особое внимание следует уделять фактору курения. Более 90% больных гистиоцитозом Х (Лангергансо-клеточным гистиоцитозом) - курильщики. С другой стороны, курение, как главный этиологический фактор хронического обструктивного бронхита, может изменять классическую симптоматику ДЗЛ при сочетании двух болезней.

Учет наличия сосуществующих болезней дает возможность диагностики «вторичных» ДЗЛ, например, при ревматических болезнях. Кроме того, наличие сосуществующей хронической болезни предполагает систематическое применение лекарств, некоторые из которых могут вести к формированию легочного фиброза как аллергической, так и токсической природы. Классическим примером является амиодароновый фиброзирующий альвеолит, нередко возникающий при длительном применении известного антиаритмического препарата.

Оценка последовательности, скорости появления и развития признаков заболевания может иметь решающее значение в диагностике. Так, первым признаком ИФА чаще всего является быстро нарастающая одышка без признаков обструкции. У больных саркоидозом - напротив, одышка развивается в поздних стадиях болезни. У больных экзогенным альвеолитом одышка носит смешанный характер (сочетание обструкции с рестрикцией) и нередко зависит от контакта с этиологическим фактором (легкое фермера, птицевода и пр.). Важным в диагностике является анализ архивных рентгенограмм, позволяющий объективно установить истинное начало заболевания и определить характер его прогрессирования, а также проведение клинко-рентгенологических параллелей.

Поскольку подавляющее большинство больных еще до верификации диагноза подвергаются медикаментозной терапии, важным является оценка ответа на антибактериальные средства и кортикостероиды. Очень демонстративным в этом отношении является экзогенный аллергический альвеолит, особенно его пневмоническая форма. Назначение таким больным антибиотиков обычно не дает выраженного лечебного эффекта, а некоторое смягчение симптоматики, связанное с прекращением контакта с бытовыми или профессиональными аллергенами в связи с госпитализацией, расценивается врачом, как недостаточная эффективность антибиотиков. Происходит наращивание интенсивности антибактериальной терапии, что непременно должно усугубить состояние больного. Подобные ситуации наблюдаются и при ошибочном назначении глюкокортикостероидов в виде монотерапии больным **диссеминированным** туберкулезом, который был принят за саркоидоз легких. Напротив, эффективность глюкокортикоидов обычно предполагает иммунопатологический патогенез заболевания.

### *Клиника*

*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 том числе и внелегочными симптомами.*

**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 больных саркоидозом 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 - 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 рентгенограмма - основная методика при подозрении на заболевание 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. В зависимости от диагностических возможностей КТ все ДЗЛ делятся на 3 категории (табл. 1). Приведенные данные характеризуют разрешающие возможности КТ и подчеркивают значимость интегрального подхода в диагностике ДЗЛ с привлечением клинических, морфологических и других данных.*

<b>А</b> – точность >90%, но необходимо сопоставление с клиникой	Обычная интерстициальная пневмония, лейомиоматоз, гистиоцитоз Х, альвеолярный протеиноз, асбестоз, гиперсенситивный пневмонит, бронхолит, застойное легкое
<b>В</b> – определяется круг болезней, рентгенологически не дифференцируемых друг от друга	Пневмокониозы. Саркоидоз – бериллиоз. Хроническая эозинофильная пневмония – Криптогенная организующая пневмония. Десквамативная интерстициальная пневмония – Неспецифическая интерстициальная пневмония – Острые гиперчувствительные пневмониты
<b>С</b> – специфический диагноз не может быть установлен	Легкое при ревматических болезнях. Легочные васкулиты. Поражение легких при хронической инфекции. Лекарственное поражение легких

### *Функциональное исследование*

*Функциональное исследование легких вносит свой вклад в диагностический процесс в основном путем оценки стадии болезни и характера ее прогрессирования.*

Функциональное исследование легких вносит свой вклад в диагностический процесс в основном путем оценки стадии болезни и характера ее прогрессирования.

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

- Уменьшение статических легочных объемов
- Снижение растяжимости легких
- Увеличение частоты дыхания
- Альвеолярная гиповентиляция
- Нарушение вентиляционно-перфузионных отношений

- Снижение диффузионной способности легких
- Гипоксемия, нарастающая при физической нагрузке.

При этом следует учитывать, что наличие сопутствующих легочных заболеваний (например, хронического бронхита курильщика) 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, при лейомиоматозе.

**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 выявления активности иммунопатологического процесса путем определения маркеров активации на иммунокомпетентных клетках, а также для определения циркулирующих иммуноглобулинов и иммунных комплексов.

**Микробиологические методы** способствуют установлению этиологического диагноза инфекционных ДЗЛ путем культуральных исследований и в полимеразно-цепной реакции. Помимо этого возможна оценка микробной колонизации респираторной системы и определение характера вторичной флоры в стадии сотового легкого.

**Бронхологические методы** позволяют провести осмотр бронхиального дерева, произвести лаваж с подсчетом клеточных элементов, а также различные виды биопсий, в том числе 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.

#### **Исследования биопсийного материала**

*Ранняя и точная диагностика большинства ДЗЛ невозможна без исследования биопсийного материала. Из 4 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.

Так, в США диагностическим стандартом для больных ДЗЛ является клиновидная резекция легких. Выбор оптимальных размеров биоптатов и числа долей легких, подлежащих биопсии, проводится при участии пульмонолога, рентгенолога, патолога и хирурга.

Таким образом, **дифференциальная** диагностика ДЗЛ является ответственным этапом работы пульмонолога, от эффективности которой зависит жизнь больного.

*При проведении диагностики 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 3 обязательных компонентов:

1. Тщательное исследование анамнеза и клинической симптоматики заболевания.
2. Проведение КТ.
3. 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.

#### **Литература:**

##### Рекомендуемая литература

1. М.М. Илькович. Интерстициальные болезни легких. В кн. Заболевания органов дыхания. С.-Петербург, 1998, с.109-318.
2. Interstitial lung diseases. Ed. D.Oliveri, R.M.du Bois. Eur.Resp.Monograph., vol.5, Mon.14, august 2000.
3. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International Consensus Statement.// Am J Respir Crit Care Med, 2000; 161: 646-64.