

## РОЛЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

*Дюсьмикеева М.И.<sup>1</sup>, Бородина Г.Л.<sup>1</sup>, Журкин Д.М.<sup>1</sup>, Суркова Л.К.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет»,*

*<sup>2</sup>ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии»,*

*Беларусь, г. Минск*

*Оценка легочных биопсий является ключевым моментом прижизненной диагностики большой группы заболеваний легких. Трудности клинической и морфологической диагностики связаны зачастую с отсутствием клинических симптомов, схожестью рентгенологической картины, затруднениями в интерпретации морфологических изменений. На фоне положительной тенденции постоянного роста количества прижизненных морфологических исследований при легочных заболеваниях растет востребованность в новых диагностических технологиях.*

***Ключевые слова:** биопсия, гранулематозные и интерстициальные заболевания легких, прижизненные морфологические исследования, молекулярно-генетические исследования.*

## THE ROLE OF MORPHOLOGICAL METHODS IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF RESPIRATORY DISEASES

*Dziusmikeyeva M.I.<sup>1</sup>, Baradzina H.L.<sup>1</sup>, Zhurkin D.M.<sup>1</sup>, Surkova L.K.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Belorussian State Medical University,*

*Republic Scientific and Practical Center of Pulmonology and Tuberculosis,*

*Belarus, Minsk*

*Evaluation of pulmonary biopsies is the key point in the lifetime diagnosis of a large group of lung diseases. The difficulties of clinical and morphological diagnosis are often associated with the absence of clinical symptoms, the similarity of the X-ray picture, difficulties in interpreting morphological changes. Against the background of a positive trend of a constant increase in the number of lifetime morphological studies in pulmonary diseases, the demand for new diagnostic technologies is growing.*

***Key words:** biopsy, granulomatous and interstitial lung diseases, in vivo morphological studies, molecular genetic studies.*

*Оценка легочных биопсий является ключевым моментом прижизненной диагностики большой группы заболеваний легких [1]. Результаты гистологического исследования имеют очень высокую точность, которая обусловлена тем, что при данном анализе ткани пораженного органа*

рассматриваются под микроскопом, а не сквозь другие органы и ткани, как это бывает во время ультразвукового или рентгеновского исследования. Анализ патологии легких, подтвержденной биопсийными исследованиями, имеет не только клиническое, но и эпидемиологическое значение.

В связи с широким внедрением в практику видеоассистированной торакоскопии (ВАТС) в последние годы выросло число биопсий легких, плевры, лимфатических узлов средостения. При интерстициальных болезнях легких (ИБЛ) и плевритах неясного генеза ВАТС приобрела характер рутинных исследований, при этом соответственно высветились проблемы биопсийной диагностики. Вырос не только объем биопсийных исследований, но и возросла сложность морфологической интерпретации, особенно в связи с небольшим объемом исследуемого биоптата.

Трудности клинической и морфологической диагностики связаны зачастую с отсутствием клинических симптомов, схожестью рентгенологической картины, затруднениями в интерпретации морфологических изменений. Почти все патологические процессы в организме сопровождаются различными морфологическими изменениями в легких. Эти изменения во многих случаях стандартны и неспецифичны [2,3].

На современном этапе наблюдается отрицательный патоморфоз гранулематозных и интерстициальных процессов, что значительно затрудняет диагностику этих заболеваний [5].

На фоне положительной тенденции постоянного роста количества прижизненных морфологических исследований при легочных заболеваниях растет востребованность в новых диагностических технологиях [4].

**Цель этого исследования:** сравнительный клинико-морфологический анализ биопсийного материала легких во фтизиатрической практике за период 2014-2016 гг.

**Материалы и методы.** Были изучены результаты биопсий легочной ткани у 326 пациентов, которым проводились с диагностической целью ВАТС, либо другие хирургические вмешательства за период 2014-2016 гг. в медицинских организациях г. Минска и областей по поводу рентгенологически выявляемой легочной диссеминации (272 пациента) и округлых образований легких неясной этиологии (54 пациента). Возраст пациентов варьировал от 15 до 86 лет, мужчины составили 157, женщины – 169 человек.

Случаи биопсий легких были отобраны методом сплошной выборки исследованного биопсийного и операционного материала за период 2014-2016гг. по консультативно-диагностическому центру ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии». Исследовали готовые гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, избирательно – окрашенные по Циль-Нильсену, в отдельных случаях были представлены иммуногистохимические исследования. Клинические данные получали из выписок историй болезни и биопсийных карт.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA 6,0.

**Результаты исследования.** При анализе биопсийного и операционного материала легких за 2014-2016 гг. отмечена динамика структуры и многообразия выявляемой легочной патологии.

ИБЛ легких были выявлены у 172 (52,7%) пациентов, другая патология легких (не ИБЛ) установлена у 135 (41,4%) и у 19 пациентов морфологический диагноз не был установлен, что составило 5,8%. Таким образом, при исследовании биопсийного и операционного материала легких морфологический диагноз был установлен в 94,1% случаев. Отмечено снижение числа недиагностированной патологии легких (с 8,3% в 2014 г до 4,9% в 2016 г.).

На нашем материале в структуре ИБЛ неизвестной этиологии на долю саркоидоза приходилось 41,8% (72 пациента из 172), в то же время был отмечен незначительный удельный вес интерстициальных идиопатических пневмоний (ИИП) (6,9%) (у 12 из 172 пациентов).

Среди ИИП нами были выделены идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), криптогенная организуемая пневмония (КОП), респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких (РБ-ИЗЛ), лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП), что касается других нозологических форм ИИП, таких как десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП), неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), острая ИИП, то данные формы нами морфологически не были диагностированы. Возможно, это связано с тем, что это очень редкие формы ИИП, как, например, ДИП, либо выделение этих нозологических форм представляло определенные трудности, так как в биоптате легкого выявлялись признаки разных гистологических паттернов.

Ряд исследователей считает, что нет принципиальных отличий, позволяющих выделять различные нозологические формы ИИП, а различия, выявляемые при морфологическом исследовании, связаны с тем, что в разных биоптатах выявляется различная морфологическая картина в зависимости от давности патологического процесса и его активности. Считается, что разные формы ИИП – это варианты одного заболевания – ИЛФ, так как в одном и том же биоптате легких обнаруживаются признаки 2-х и более гистологических паттернов.

Кроме того, в структуре морфологических диагнозов ИБЛ неизвестной этиологии отмечалась тенденция к увеличению выявляемости редкой (орфанной) легочной патологии. Группа редких ИБЛ включала: лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) – 3, (в т.ч. идиопатический – 1 и ЛАМ, ассоциированный с болезнью Бурневилля-Прингля – 2), первичный амилоидоз легких (ПА) – 2, альвеолярный протеиноз (АП) – 4, идиопатический гемосидероз легких (ИГЛ) – 1.

Доминирующей группой были также ИБЛ известной этиологии – 40,13% (69 пациентов из 172), среди которых преобладал туберкулез – 56,5% (39 пациентов из 69). Среди других патологий следует отметить пневмокониоз – 14,5%, гиперчувствительный пневмонит – 11,6%, пневмомикоз – 10,1%, микобактериоз – 4,3%, системные заболевания соединительной ткани – 2,9%.

В настоящее время в 10,4% случаев точный диагноз саркоидоза, туберкулеза и микобактериоза невозможен из-за сходства морфологических проявлений, причем данная ситуация имеет тенденцию к нарастанию. Туберкулезное воспаление на современном этапе характеризуется утратой черт специфичности воспаления, гранулематозной реакции, отсутствием типичных эпителиоидных клеток и гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангханса, отсутствием признаков отграничения, инкапсуляции и организации. Особенно это верно в отношении ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. В то же время в последние годы произошли изменения в морфологических проявлениях саркоидоза. Наш многолетний опыт и современные литературные данные свидетельствуют, что соотношение клеток и их компоновка в саркоидной грануле могут варьировать. Морфологическими особенностями саркоидоза в современных условиях являются учащение и увеличение объема некротических изменений в центре и вне гранулем; ранняя и быстрая фибротизация и гиалинозная трансформация гранулем; увеличение степени выраженности и объема фиброза и гиалиноза; полиморфизм морфологической картины саркоидоза (в одном очаге поражения сочетание фиброзно-гиалинозных изменений, гранулем на разных стадиях и некроза). Морфологические проявления микобактериоза изучены недостаточно и не являются специфичными, отличаются многообразием и сходством с хроническим воспалительным процессом с макрофагальной реакцией, с гранулематозными заболеваниями, в т.ч. с туберкулезом. При микобактериозе выявляются: хроническое неспецифическое воспаление, нечетко выраженные эпителиоидноклеточные гранулемы, гистоцитарные гранулематозные структуры, макрофагальные гранулемы, гигантские макрофагальные клетки типа Лангханаса, определяются обширные очаги некроза казеозного типа с инфильтрацией некротических масс нейтрофильными лейкоцитами. Процесс сопровождается массивным фиброзированием.

Поэтому на этапе морфологической диагностики туберкулеза требуется сочетание гистологических методов с бактериологическим и/или молекулярно-генетическими исследованиями тканевых образцов с целью выявления микобактерий туберкулеза (МБТ) и определения лекарственной устойчивости (ЛУ) в очагах поражения при культивировании тканевых образцов либо обнаружения ДНК МБТ молекулярно-биологическими методами в биопсийном или операционном материале. Окраска гистологических срезов на кислотоустойчивые бактерии (КУБ) по Цилю-Нильсену является простой, доступной и достаточно широко внедренной в практику, но отличается крайне

низкой чувствительностью и не позволяет дифференцировать разные виды микобактерий, нетуберкулезные микобактерии, вызывающие микобактериоз и сапрофитные кислотоупорные микобактерии, не вызывающие заболеваний. Культивирование тканевых образцов и определение ЛУ МБТ бактериологическим методом отличается длительностью получения результатов и имеет невысокую чувствительность, особенно в нереспираторных образцах.

Сочетание гистологического исследования с молекулярно-генетическим исследованием биопсийного или операционного материала (тест Xpert MTB/Rif) позволяет выявить в тканевом образце ДНК МБТ и одновременно определить устойчивость к рифампицину. Использование данного подхода на этапе диагностики или хирургического лечения туберкулеза позволяет клиницисту не только диагностировать туберкулез, но и определиться с выбором тактики лечения. При использовании данного подхода удается получить информацию о ЛУ МБТ в тех случаях, когда эту информацию получить другими способами не удастся.

Молекулярно-генетический тест Xpert MTB/Rif продемонстрировал хорошие диагностические возможности при исследовании биопсийного и резекционного материала респираторных и нереспираторных образцов. При исследовании с использованием теста Xpert MTB/Rif образцов ткани легкого, полученных непосредственно из разных очагов туберкулезного поражения на этапе хирургического лечения, установлена ЛУ к рифампицину у 73,3% пациентов в туберкулезе и у 69,6% - в туберкулезных очагах, которая не была определена другими методами, и тем самым был диагностирован мультирезистентный туберкулез.

**Выводы.** Таким образом, диагноз должен основываться на комплексе изменений, обнаруженных в легких и других органах, на знании тонких отличий клинической картины разных заболеваний, на сопоставлении с данными анамнеза, с клинико-рентгенологической картиной в каждом конкретном случае. В ряде случаев предположения о том или ином заболевании требуют подтверждения бактериологическими, в том числе молекулярно-генетическими методами. Возрастающая востребованность в прижизненной морфологической диагностике в пульмонологии и фтизиатрии требует растущего внимания к данной проблеме со стороны как лечащих врачей, так и организаторов здравоохранения.

#### Список литературы

1. Двороковская, И.В. Биопсия в пульмонологии / И.В. Двороковская [и др.]. – СПб, 2011. – 71 с.
2. Ерохин, В.В. Современные представления о туберкулезном воспалении / В.В. Ерохин, З.С. Земскова // Проблемы туберкулеза. – 2003. – №3. – С. 11-21.

3. Кичина, О.Н. Клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности различных вариантов саркоидоза легких : автореф. дис.... канд. мед. наук / О.Н. Кичина. – М., 2012. – 23 с.

4. Лаушкина, Ж.Н. Диагностическая значимость Gene Xpert MTB/Rif во фтизиатрической практике / Ж.Н. Лаушкина, В.А. Краснов, А.Г. Чередниченко // Туберкулез и болезни легких.– 2016.– Т. 94, № 10. – С. 37-39.

5. Березовский, Ю.С. Морфологическая верификация легочных гранулематозов во фтизиатрической практике. / Ю.С. Березовский [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – Т. 93, №6. – С. 29-30.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ