

ГБУЗ МО МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. М.Ф.ВЛАДИМИРСКОГО

На правах рукописи

Ершова Ксения Игоревна

**«Оптимизация диагностической видеоторакоскопии у больных с
диффузными интерстициальными заболеваниями легких и
медиастинальными лимфаденопатиями»**

14.01.17 – хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
МАЗУРИН Валентин Сергеевич

Оглавление.

| | |
|--|----|
| Список сокращений..... | 4 |
| Введение..... | 5 |
| Глава 1. Обзор литературы..... | 7 |
| 1.1. Дифференциальная диагностика саркоидоза и других диффузных интерстициальных заболеваний легких..... | 7 |
| 1.2 Методы инвазивной диагностики саркоидоза и других диффузных интерстициальных заболеваний легких..... | 18 |
| 1.3 Биопсия внутригрудного лимфоузла с использованием метода 2-портовой видео-ассистированной торакоскопии..... | 25 |
| Глава II. Методы исследования..... | 28 |
| 2.1 Рентгенологические, ультразвуковые и функциональные методы исследования..... | 29 |
| 2.2 Методы инвазивного исследования..... | 30 |
| 2.3. Морфологическая оценка легочного фиброза..... | 32 |
| Глава III. Клиническая характеристика больных..... | 33 |
| 3.1 Сопоставление 1 и 2 групп больных по исходным Параметрам..... | 38 |
| Глава IV. Оценка эффективности трансбронхиальной биопсии при саркоидозе..... | 43 |
| Глава V. Сравнительная оценка переносимости торакотомической и видео-ассистированной торакоскопической биопсии легочной ткани и внутригрудных лимфоузлов..... | 47 |
| 5.1 Оценка времени общей анестезии при различных способах оперативного вмешательства..... | 49 |

| | |
|--|----|
| 5.2 Оценка времени послеоперационного дренирования..... | 50 |
| 5.3. Динамика учитываемых параметров после оперативного вмешательства..... | 52 |
| 5.4. Оценка болевого синдрома в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде..... | 61 |
| 5.5 Динамика функциональных параметров после хирургической биопсии легкого и/или внутригрудного лимфоузла..... | 64 |
| Глава VI. Оценка легочного фиброза при диффузных интерстициальных заболеваниях легких..... | 70 |
| Глава VI. Оценка интраоперационных и послеоперационных осложнений..... | 73 |
| Глава VII. Обсуждение полученных результатов..... | 74 |
| Выводы..... | 86 |
| Практические рекомендации..... | 86 |
| Список литературы..... | 87 |

Список условных сокращений.

ВАТС- видео-ассистированная торакоскопическая биопсия.

ИЛФ-идиопатический легочный фиброз.

НСИП- неспецифическая интерстициальная пневмония.

ТББ - трансбронхиальная фиброскопическая биопсия.

КТВР- компьютерная томография высокого разрешения.

ГП- гиперчувствительный пневмонит.

БАР- бронхиоло-альвеолярный рак

ДЗСТ- диффузное заболевание соединительной ткани

Dlco- диффузионная способность легких

SpO₂- уровень сатурации крови кислородом

ОФВ₁-объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ФЖЕЛ-форсированная жизненная емкость легких

ПОС- пиковая скорость форсированного выдоха

ООЛ- остаточный объем легких

БАЛ- бронхо-альвеолярный лаваж

Введение.

В настоящее время диагностика диффузных интерстициальных заболеваний легких (ДИЗЛ) основывается главным образом на данных морфологического исследования, что послужило причиной интенсивного развития малотравматичных способов биопсии легочной ткани и внутригрудных лимфоузлов при этой патологии. Трансбронхиальная фиброскопическая биопсия (ТББ) легочной паренхимы используется в диагностике тех ДИЗЛ, морфологические особенности которых можно распознать при исследовании очень малого по объему образца биоптата, поэтому данный метод с успехом используется при саркоидозе легких. При этом вопрос о количестве биоптатов, которое необходимо получить для повышения надежности исследования является дискутабельным и нуждается в исследовании. Примерно в 30% случаев саркоидоза легких и при большинстве вариантов других ДИЗЛ результаты ТББ оказываются недостаточными для морфологической диагностики заболевания, что требует проведения операционной биопсии легкого и/или внутригрудного лимфоузла. Длительное время с этой целью используется метод открытой биопсии, однако он имеет ряд недостатков среди которых, важное место занимает болевой синдром и необходимость длительного послеоперационного дренирования. В настоящее время видео-ассистированная торакоскопическая биопсия (ВАТС) получила широкое распространение как менее травматичный метод инвазивного исследования. Традиционно используется 3-портовый способ ВАТС, что позволяет проводить как биопсию внутригрудного лимфоузла, так и легочной ткани, и получать достаточный для полноценной диагностики материал. Вместе с тем, стремление уменьшить риск послеоперационных осложнений, и улучшить переносимость процедуры без снижения ее диагностической ценности послужило причиной разработки 2-портового способа ВАТС, позволяющего проводить оперативное вмешательство в положении пациента лежа на спине

(тогда как при 3-портовой VATC операция осуществляется в менее физиологичном положении больного лежа на боку) и с применением ларингеальной маски вместо двупросветной интубационной трубки во время общей анестезии. Вместе с тем, 2-портовый способ биопсии имеет ограничения, в первую очередь – невозможность биопсии легочной ткани, в связи с чем используется для биопсии внутригрудных лимфоузлов. При внутригрудном саркоидозе биопсия измененного лимфоузла средостения обычно достаточна для диагностики этой патологии вне зависимости от степени вовлечения в процесс легочной ткани, тогда как при других ДИЗЛ подобное исследование оказывается неинформативным. Данное положение привело к тому, что при синдроме «легочной диссеминации», вне зависимости от наличия признаков поражения внутригрудных лимфоузлов, исследование биоптата легочной ткани считается более целесообразным, чем биоптата лимфоузла. Однако, при саркоидозе внутригрудных лимфоузлов без признаков поражения легких использование 2-портового способа VATC, имеющего, к тому же, лучшие косметические последствия, представляется оптимальным. В этой связи можно считать актуальным проведение сравнительной оценки переносимости вышеуказанных способов операционной биопсии при различных ДИЗЛ.

За последние годы компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) широко используется для уточнения характера поражения структур легочной паренхимы, поэтому является важной составляющей диагностического процесса при синдроме «легочной диссеминации». В настоящее время накоплено значительное количество данных, позволяющих сопоставлять компьютернотомографические и морфологические характеристики легочной паренхимы, что облегчает задачу дифференциальной диагностики и оказывается особенно важным на начальных этапах заболевания. В процессе прогрессирования ДИЗЛ наряду с нарастанием тяжести заболевания, специфичность его морфологической картины утрачивается, что связано, в том числе и с развитием легочного

фиброза. Проведение биопсии легочной ткани в этом случае может оказаться малоинформативным и приводить к большему числу осложнений. Таким образом, предварительная оценка легочного фиброза по результатам КТВР важна при принятии решения о проведении инвазивного диагностического метода. Это указывает на значимость проведения рентген-морфологического сопоставления при различной степени интерстициального легочного фиброза у больных ДИЗЛ.

Развитие медицинских технологий в области эндоскопической хирургии позволяет говорить о возможности дальнейшего совершенствования диагностических методов, снижении рисков послеоперационных осложнений, к которым относят, в том числе и несостоятельность легочного шва. Следовательно, вопрос о целесообразности дополнительной его герметизации современными синтетическими материалами во время диагностической биопсии легочной ткани является весьма актуальным.

Глава I. Обзор литературы.

1.1 Дифференциальная диагностика саркоидоза и других диффузных интерстициальных заболеваний легких.

Диффузные интерстициальные заболевания легких (ДИЗЛ) – обширная гетерогенная группа заболеваний, проявляющихся распространенным поражением преимущественно легочного интерстиция, которое может приводить к формированию легочного фиброза [105, 130]. Таким образом, в определении ДИЗЛ заложен в первую очередь морфологический критерий. Термином «легочный интерстиций» обозначают часть легочной паренхимы, заключенную между эпителием дыхательных путей и сосудистым эндотелием, включающую межальвеолярные и междольковые перегородки, стенки кровеносных и лимфатических сосудов, бронхов и бронхиол, а также

соединительную ткань вокруг них. Однако при ДИЗЛ патоморфологические изменения могут выявляться в любых легочных структурах, в том числе в просвете дыхательных путей [58,94,128,75]. С этой точки зрения термин «диффузные паренхиматозные заболевания легких» можно считать более точным чем «ДИЗЛ».

Современные способы рентгенологической диагностики, в первую очередь компьютерная томография высокого разрешения легких (КТВР), позволяют проводить рентген-морфологические сопоставления имеющихся аномалий и косвенным образом характеризовать морфологический паттерн измененной легочной ткани, что отвечает задачам дифференциальной диагностики ДИЗЛ. Однако имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что компьютернотомографические проявления даже при одной форме ДИЗЛ могут существенно различаться. С другой стороны, нередко один и тот же КТВР-синдром может быть отражением различных по своим морфологическим характеристикам изменений ткани легкого [109]. Усложняет задачу рентген-морфологического сопоставления разница в интерпретации патоморфологической картины специалистами-морфологами [79]. Именно поэтому объединение результатов клинического, рентгенологического и морфологического обследования важно для успешной диагностики этой патологии и выявления особенностей ее течения.

Подозрение на ДИЗЛ возникает при появлении множественных легочных затемнений на рентгенограмме органов грудной клетки у изначально здоровых пациентов (т.н. «синдрома легочной диссеминации»), которые могут сопровождаться респираторными (кашлем, одышкой) и аускультативными (крепитацией) симптомами, а также патологическими функциональными синдромами (в частности, синдромом внутрилегочной рестрикции и нарушением диффузии газов через альвеолярно-капиллярный барьер). Часто эти изменения существуют длительно (обычно более 3 месяцев), но могут быстро прогрессировать и приводить к выраженной дыхательной недостаточности [122].

В настоящее время различают более 100 заболеваний, входящих в группу ДИЗЛ. Множество собранных в единую когорту нозологий обуславливает многообразие клинических, функциональных и рентгенологических проявлений этой патологии. Поэтому, несмотря на имеющийся в распоряжении специалистов значительный фактический материал, единой классификации ДИЗЛ не существует. Среди группы ДИЗЛ выделяют т.н. «интерстициальные заболевания легких детского возраста», которые относятся к врожденным заболеваниям (например, дефект синтеза сурфактанта, альвеолярная и альвеолярно-капиллярная дисплазия, синдром гиперплазии нейроэндокринных клеток и легочный интерстициальный гликогеноз), либо имеют значение именно для этой категории пациентов (например, повторная аспирация) и рассматриваются отдельно [75]. Диффузные изменения в легочном интерстиции могут быть проявлением инфекции (микоплазменной, хламидийной, легионеллезной, пневмоцистной, лейшманиозной, риккетсиозной, вирусной), злокачественного заболевания (лимфомы, карциномы с лимфогенным распространением, множественных метастазов), а также других состояний, сопровождающихся уменьшением прозрачности легочной паренхимы на рентгенограмме (например, при хроническом интерстициальном отеке у больных с сердечной недостаточностью). Хотя размытость классификационных категорий позволяет отнести эти нозологии в группу ДИЗЛ, целесообразность такого объединения сомнительна из-за принципиальных отличий патогенетических механизмов и морфологических проявлений этих заболеваний [60].

В клинической практике целесообразно разделить ДИЗЛ на следующие группы: заболевания, связанные с определенными внешними факторами (ингаляцией органических или неорганических веществ, воздействием лекарств, радиоактивного излучения и др.), с диффузными заболеваниями соединительной ткани (главным образом с ревматоидным артритом, системной склеродермией, полимиозитом и СКВ), а также

идиопатические [122]. Такая классификация определяет первостепенную задачу врача: поиск внешних причин болезни и исключения системного заболевания, что, в конечном счете, ориентирует его в выборе способа верификации диагноза. Так, имеющиеся сведения о повторяющихся контактах пациента с каким-либо видом органической пыли при наличии на КТВР симптомокомплекса в виде центрилобулярных очагов, сочетающихся с зонами «матового стекла» и участками просветлений легочной паренхимы на выдохе (т.н. синдром «воздушной ловушки») с высокой вероятностью свидетельствует о гиперчувствительном пневмоните (экзогенном аллергическом альвеолите). Выявление в крови преципитирующих IgG, специфических к определенному веществу, не является свидетельством их роли в патогенезе заболевания, а лишь указывает на имевший место длительный контакт с антигеном [62]. Критерием гиперчувствительного пневмонита (ГП) является морфологическая картина: в типичных случаях обнаруживают воспалительные инфильтраты с нечетко очерченными гранулемами и гигантскими клетками, располагающиеся вокруг центрилобулярных бронхиол и частично поражающие их стенки. Наиболее частыми формами ГП являются «легкое птицевода» и «легкое фермера», значимую роль в развитии заболевания играет гиперчувствительность к плесневым грибам, термофильным бактериям, некоторым химическим веществам, в частности – к пестицидам [114]. Тот факт, что многим пациентам с подозрением на ГП проводится биопсия легкого, говорит об отсутствии единого критерия этой болезни при высокой распространенности значимых для человека, но не очевидных во многих случаях средовых аэрополлютантов.

Пневмокониозы (заболевания, связанные с воздействием неорганической пыли) диагностируются при соответствующем анамнезе (прежде всего профессиональном), и изменениях в легочном интерстиции на КТВР: множественные мелкие очаги перилимфатического распределения, расположенные относительно симметрично, преимущественно в задних

сегментах верхних долей обоих легких и вокруг центральных бронхо-сосудистых пучков. Уточненный анамнез заболевания и соответствующая рентгенологическая картина часто позволяют поставить диагноз, не прибегая к морфологическому исследованию. Однако в некоторых случаях КТВР картина оказывается неспецифичной. Например, при металлоконниозах описано появление на КТВР зон «матового стекла», что связано с развитием гигантоклеточного варианта интерстициального воспаления [68]. При асбестозе рентгенологическая картина, кроме очаговых затемнений, может быть представлена множественными ретикулярными изменениями, которые свойственны легочному фиброзу и не являются специфичными. Критерием диагноза является обнаружение асбестовых телец в биоптате легкого [68]. Отсутствие явных клинических и рентгенологических различий между отдельными пневмокониозами (например, вследствие вдыхания бериллия, угольной пыли или окиси кремния), недостаточно очевидный анамнез заболевания существенно затрудняют дифференциальную диагностику заболеваний. В этом случае соблюдение правила морфологической верификации диагноза поможет избежать диагностической ошибки.

Лекарственные препараты (блеомицин и другие химиотерапевтические средства, метотрексат, нитрафурантоин, амиодарон) нередко оказываются причиной ДИЗЛ [70,71]. Важно исключить ятрогенную природу ДИЗЛ клинически, т.к. ценность рентгенологических и гистологических данных оказывается невысокой. Например, при нитрафурантоин-индуцированном поражении легких на КТВР обнаруживают изменения по типу «матового стекла», консолидаций, центрилобулярных узелков, ретикулярных затемнений в различных комбинациях, что лишает картину специфичности, необходимой для диагноза [70,71]. Сочетание симптомов «матового стекла», консолидаций и ретикулярных затемнений с тракционными бронхоэктазами или признаками «сотового легкого» свидетельствуют лишь о появлении легочного фиброза [82]. Морфологическая картина при этой патологии также лишена специфических черт и может быть представлена различными

вариантами интерстициальных пневмоний (в частности, неспецифической интерстициальной пневмонией, облитерирующим бронхиолитом с организующей пневмонией, диффузным альвеолярным повреждением), эозинофильной пневмонией. В биоптатах легочной ткани могут обнаруживаться гигантские клетки, характерные для ГП, зоны кровоизлияния, а также фиброз различной степени выраженности [64]. Столь разнообразные проявления одной болезни свидетельствует о существовании индивидуальных различий как в локализации, так и в течении иммунопатологических процессов, вызванных единым агентом у разных людей. Из этого следует, что морфологическая картина оказывается только синдромом, который не может интерпретироваться без учета множества других параметров.

Выявление диффузного заболевания соединительной ткани (ДЗСТ) у пациента с рентгенологическими признаками интерстициального поражения легких часто избавляет врача от необходимости проводить биопсию легочной ткани, поскольку выбор тактики лечения пациента определяет не морфологический тип интерстициального воспаления, а конкретная форма ДЗСТ. Морфологические изменения при различных ДЗСТ оказываются схожими с одним из вариантов идиопатических интерстициальных пневмоний [79,122].

Отсутствие у пациента признаков ДЗСТ и сведений о возможном внешнем факторе заболевания позволяет рассматривать его как идиопатическое. Среди идиопатических ДИЗЛ, по поводу которых проводится морфологическое исследование легочной ткани, наиболее часто оказывается саркоидоз и идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) [72]. В обзоре J.Ryu около 2/3 всех биопсий, проведенных авторами в течение более 10 лет, приходились на пациентов, страдавших этими заболеваниями [122].

Саркоидоз – мультисистемное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием эпителиоидно-клеточных гранулем в различных органах и тканях. В подавляющем большинстве случаев (более

чем в 90%) саркоидоз имеет типичные рентгенологические проявления. При обычной рентгенографии выделяют 1 стадию: относительно симметричное увеличение лимфоузлов корней легких, 2 стадию: прикорневая лимфаденопатия в сочетании с изменениями легочной паренхимы, 3 стадию: изменения легочной паренхимы без лимфаденопатии и 4 стадию - выраженные фиброзные изменения в легочной паренхиме. Затрудняет дифференциальную диагностику отсутствие четких различий в рентгенологической картине саркоидоза и некоторых других заболеваний, протекающих с образованием гранулем (в частности, туберкулеза, грибковой инфекции, пневмокониозов), а также при лимфопролиферативных и других злокачественных процессах. В обзоре Winterbauer R. et al. симметричная прикорневая лимфаденопатия обнаруживалась у 3,8% больных с лимфомами, у 0,8% - с бронхогенными карциномами, а в 0,2% - с внегрудными карциномами [135]. Обнаружение кальцинатов во внутригрудных лимфоузлах говорит о длительном течении заболевания и не характерно для опухоли. Скорлупообразные кальцинаты патогномоничны для силикоза и не являются характерными для туберкулеза и других пневмокониозов, но нередко встречаются при саркоидозе. В исследованиях M.Gawne-Cain и D.Hansell при сроке болезни более 32 лет у 53% больных саркоидозом был выявлен глыбчатый тип кальцинатов и лишь у 9% - скорлупообразный. Приведенные данные свидетельствуют о принципиальной возможности диагностической ошибки при отсутствии морфологического подтверждения диагноза. Однако следует признать, что ее вероятность очень мала. При 1 стадии саркоидоза, если принимать во внимание только рентгенологическую картину и не учитывать данные анамнеза, клинических и лабораторных исследований, величина ошибки не превышает 2% [85].

В случае быстрого спонтанного разрешения лимфаденопатии у пациентов с типичными признаками 1 стадии саркоидоза на рентгенограмме, либо при очевидных признаках острой формы саркоидоза - синдроме Лефгрена (двусторонняя симметричная лимфаденопатия корней легких,

артриты, узловатая эритема и общевоспалительные изменения в крови) [73,105,67] гистологическое подтверждение чаще всего не требуется. Однако выявление анемии, плеврального выпота, образования в переднем средостении, анамнеза опухолевого заболевания суспенциозно в отношении опухолевого заболевания. Проведение биопсии целесообразно при прогрессировании рентгенологической симптоматики (продолжающемся увеличении внутригрудных лимфоузлов и/или появлении изменений в легочной паренхиме), либо при появлении на фоне стабильной рентгенологической картины новых патологических клинических или лабораторных симптомов.

При саркоидозе типичные компьютернотомографические изменения в легочной паренхиме представлены мелкоузелковой диссеминацией лимфогенного типа распределения с тенденцией к верхнедолевой локализации. В атипичных случаях затемнения при саркоидозе могут быть ретикулярными и располагаться в базальных отделах (что свойственно ИЛФ), иметь вид округлых консолидаций или узлов большого диаметра, подозрительных на опухолевые массы. Альвеолит при саркоидозе может проявляться на КТВР затемнениями по типу «матового стекла», напоминая десквамативную и неспецифическую интерстициальные пневмонии [59]. При саркоидозе поражение стенки легочного сосуда может осложниться некрозом легочной ткани с образованием полости. Такая картина требует проведения дифференциального диагноза с туберкулезом, аспергиллезом и гранулематозом Вегенера. При 3 стадии болезни и атипичной рентгенологической картине надежность рентгенологического метода значительно снижается, и вероятность ошибки может достигать почти 50%. Поэтому, несмотря на то, что КТВР помогает детализировать изменения в легочной паренхиме и повышает вероятность правильного диагноза, морфологическое исследование часто оказывается необходимым.

Диагностика идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) другого часто встречающегося интерстициального заболевания легких, в настоящее время

основывается на определенных критериях. К ним относят возраст более 50 лет, медленно прогрессирующую одышку, инспираторную базальную крепитацию, синдром внутрилегочной рестрикции, нарушение диффузионной способности легких. К типичным рентгенологическим симптомам ИЛФ относят изменения по типу «сотового легкого», а также грубые ретикулярные затемнения, интенсивность которых преобладает в базальных отделах легких [49]. У таких пациентов отсутствует явная внешняя причина заболевания, а данные трансбронхиальной биопсии и анализа жидкости бронхо-альвеолярного лаважа не подтверждают иной диагноз. Эти критерии позволяют с высокой вероятностью диагностировать ИЛФ и избавляют врача от необходимости проводить хирургическую биопсию легкого [49,77,50]. Однако по данным L.Tiitto (2005) типичная для ИЛФ компьютернотомографическая картина обнаруживается лишь у 50-60% больных, из чего следует, что примерно в 40% всех случаев может потребоваться морфологическая верификация диагноза [129].

Морфологические изменения при ИЛФ заключаются в образовании фокусов пролиферации и роста легочных фибробластов, формировании полей легочного фиброза, окруженных относительно сохранной легочной тканью с минимальными признаками воспаления, что определяет картину т.н. «обычной интерстициальной пневмонии» (Travis W. 2002). Необходимость в ранней биопсии легкого при ИЛФ подтверждается исследованиями различных авторов, в которых не только возраст больного в начале заболевания, но и длительность течения болезни до момента проведения биопсии легкого оказываются важными прогностическими факторами [129,95]. Вероятно, при этом имеет значение более низкая смертность в послеоперационном периоде недавно заболевших пациентов, легочная функция которых еще относительно сохранна, а само заболевание находится вне обострения. Кроме того, позднее начало патогенетической терапии имеет заведомо худший результат [131,56,101]. Подтверждение диагноза ИЛФ в целом свидетельствует о плохом прогнозе: за первые 5 лет

смертность от прогрессирующего легочного фиброза и его осложнений составляет около 30%. Выделение относительно благоприятных форм болезни обусловлено небольшими различиями в выживаемости больных ИЛФ в течение 5 лет, однако затем эта разница постепенно нивелируется [129,56,87,88].

Морфологическое исследование биоптата легкого часто бывает необходимо для диагностики ДИЗЛ, входящих в группу идиопатических интерстициальных пневмоний, которая, помимо ИЛФ, включает в себя несколько заболеваний, имеющих определенные рентгенологические и морфологические различия. В последние годы методам дифференциальной диагностики этих заболеваний придается большое значение, им посвящены разделы многих специальных руководств, выпущены рекомендации рабочих групп специалистов по патоморфологии [88,49].

Необходимо помнить, что морфологическая картина всегда должна быть интерпретирована в контексте клинических, рентгенологических и функциональных проявлений болезни и может не иметь самостоятельного значения. Например, изменения, характерные для неспецифической интерстициальной пневмонии, обнаруживают в биоптатах легочной ткани у больных такими разными заболеваниями как ИЛФ, гиперчувствительный пневмонит подострого и хронического течения, СКВ или лекарственные пневмопатии, а также при некоторых инфекциях [70,74]. Следует иметь в виду принципиальную возможность ошибки интерпретации морфологических изменений как вследствие объективных (например, малый размер биоптата, отсутствие специфичной картины), так и субъективных причин. Проведенное A.G.Nicolson (2002) исследования показали, что коэффициент каппа, отражающий частоту совпадений независимой оценки факта разными экспертами, был наиболее высоким при исследовании биоптатов больных саркоидозом (каппа = 0.86), довольно высоким при организуемой и обычной интерстициальной пневмонии (0.68 и 0.53, соответственно), посредственным при гиперчувствительном пневмоните

(0.46), и наименьшим (менее 0.4) при неспецифической интерстициальной пневмонии [112]. При выявлении значительных расхождений между гистологической и клинико-рентгенологической картиной, необходимым условием успешного диагноза будет тщательный пересмотр всех данных, дополнительные исследования имеющегося биопсийного материала, либо повторная биопсия легкого. Возможно, что окончательное суждение будет высказано вопреки заключению морфолога. Повторная биопсия может потребоваться и для объяснения появления неожиданных изменений клинико-рентгенологических симптомов и признаков прогрессирования болезни, которая считалась до этого контролируемой.

Такие относительно редкие варианты ДИЗЛ, как лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) и гистиоцитоз Х обычно диагностируются на основании клинической и компьютернотомографической картин. При ЛАМ патоморфологические изменения связаны с пролиферацией гладких мышечных клеток межальвеолярных перегородок и разрушением последних. В финальной стадии болезни, как и при других хронических ДИЗЛ, формируется «сотовое легкое». В большинстве случаев ЛАМ диагностируется по специфической КТВР картине (множественные кистозные полости небольших размеров с тонкими ровными стенками, расположенные по всей легочной паренхиме) и выявляется у женщин детородного возраста. Однако на ранней стадии болезни рентгенологические изменения могут иметь ретикулярный характер. В этой связи видеоторакоскопическая биопсия легкого (особенно в случае наступившего спонтанного пневмоторакса у данной категории пациенток) считается необходимой [136].

Гистиоцитоз Х встречается, как правило, у курящих больных и проявляется на КТВР в виде множественных полостей различной формы, которые располагаются преимущественно в верхних долях легких, имеют стенки разной толщины при отсутствии признаков легочного фиброза между ними. Гистологически на ранних стадиях болезни выявляют гранулемы,

содержащие гигантские клетки Лангханса, а также эозинофилы, которые имеют первоначально перибронхиальное распределение (другое название гистиоцитоза Х – эозинофильная гранулема). Иммуногистохимическое исследование обнаруживает положительную реакцию на CD-1а, белок S-100 и антиген HLA-DR. В поздней стадии болезни многоклеточные гранулемы замещаются фиброзной тканью с формированием полостей [126,123].

1.2. Методы инвазивной диагностики саркоидоза и других диффузных интерстициальных заболеваний легких.

Наряду с открытой биопсией легочной паренхимы и внутригрудных лимфоузлов широкое распространение в настоящее время получили такие методы, как фибробронхоскопическая и торакоскопическая биопсии [105,130,58]. С целью биопсии измененных лимфоузлов средостения часто применяется медиастиноскопия. Выбор метода определяется, главным образом, клинико-рентгенологической картиной и спектром обсуждаемых дифференциальных диагнозов. Признаки диффузного поражения легочного интерстиция и внутригрудной лимфаденопатии предполагают три возможных варианта решения диагностической задачи: проведение биопсии лимфоузла, биопсии легкого, либо одновременно биопсии легочной ткани и лимфоузла [105].

Среди всех ДИЗЛ внутригрудная лимфаденопатия наиболее часто встречается при саркоидозе и бериллиозе, реже при других пневмокониозах, гистиоцитозе Х, неспецифической и лимфоидной интерстициальных пневмониях. Медиастиноскопия целесообразна при увеличении субкаринных, верхних паратрахеальных и правых трахеобронхиальных лимфоузлов. Этот метод имеет высокую диагностическую ценность (например, при саркоидозе она составляет почти 100%), сочетается с доступностью и незначительным (менее 0,5%) риском осложнений [94]. Его минусом можно считать косметический дефект: послеоперационный рубец в

области яремной ямки. При подозрении на внутригрудной саркоидоз J.Аппета с соавторами (2005) рекомендуют проводить трансэзофагеальную ультразвуковую биопсию медиастинального (параэзофагеального, субкаринного) лимфоузла аспирацией ткани через тонкую иглу. Это обосновано довольно высокой результативностью метода (82%), однако широкого распространения он не получил [128].

Фиброскопическая трансбронхиальная биопсия широко используется с середины 70-х годов прошлого века и прежде всего в диагностике опухолевых заболеваний. Показанием к трансбронхиальной биопсии служат диффузные затемнения в легочной паренхиме у больных с иммунодефицитом, т.к. наиболее вероятной причиной легочной патологии в таких случаях оказывается инфекционный процесс (туберкулез, атипичный микобактериоз, оппортунистическая инфекция) [130,58,75]. Полученный биоптат имеет очень малые размеры (обычно не более 1,5 мм в диаметре), что не позволяет оценить все структуры легкого, входящие в состав первичной легочной доли. Тем не менее, при однородности (мономорфности) изменений легочной ткани, биоптата такой величины оказывается достаточно для диагноза, поэтому метод трансбронхиальной биопсии информативен при саркоидозе, гиперчувствительном пневмоните, эозинофильной пневмонии, организующей пневмонии, гистиоцитозе Х, десквамативной интерстициальной пневмонии, лимфоидной интерстициальной пневмонии и лимфангиолейомиоматозе [109,79,122,60].

Вопрос об оптимальном количестве биоптатов [34,128], которое необходимо получить во время процедуры, активно обсуждается в литературе. Большинство авторов рекомендует брать не менее 4, а при биопсии локальных образований – 7-8 биоптатов, т.к. образцы ткани нередко содержат весьма скудный для полноценной диагностики интерстициальных изменений материал [62,114,130,58,109]. Анализ результативности трансбронхиальной биопсии показал, что примерно треть всех биоптатов содержит лишь стенку мелких бронхов без альвеолярной ткани [114].

Исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) позволяет получить дополнительную информацию, которая может оказаться важной в диагностически сомнительных случаях, либо необходима для оценки активности текущего патологического процесса. Так, мутная жидкость БАЛ с большим количеством Шифф-позитивного липопротеинового материала характерна для альвеолярного протеиноза. Выявление в жидкости БАЛ более 5% клеток экспрессирующих молекулы CD1a высокоспецифично для гистиоцитоза X, а лимфоцитоз жидкости БАЛ при саркоидозе указывает на текущий альвеолит [60,68,70]. Исследование БАЛ рекомендовано при подозрении на легочное кровотечение, эозинофильную пневмонию, бериллиоз, саркоидоз, гиперчувствительный пневмонит и пневмокониоз, а также в случаях, не позволяющих исключить инфекционный или малигнизующий процесс [71,58,130].

Среди всех ДИЗЛ трансбронхиальная биопсия легочной ткани наиболее информативна при саркоидозе [82]. Это объясняется малыми размерами эпителиоидноклеточных гранулем, их четкой очерченностью и локализацией по ходу лимфатических протоков и сосудов. Гранулемы сосредоточены в субплевральных областях, междольковых перегородках, вдоль бронхососудистых пучков, в стенках дыхательных путей и выявляются в биоптатах даже при отсутствии рентгенологических изменений легочного интерстиция. Трансбронхиальная биопсия высокоинформативна уже при 1 стадии болезни (только увеличение внутригрудных лимфоузлов), ее диагностическая ценность в среднем составляет около 65%. В этой стадии выбор доли легкого для биопсии, по-видимому, не имеет существенного значения: в исследовании R.Roette (1980) не было выявлено преимуществ при биопсии верхней доли в сравнении с нижней [64].

Частота информативных биопсий при рентгенологических признаках вовлечения легочного интерстиция, т.е. 2 и 3 стадии, существенно выше (в среднем 80 и 85%, соответственно). С увеличением числа взятых биоптатов растет и вероятность верификации диагноза. В исследовании С.Коонтц (1976)

методика трансбронхиальной биопсии предусматривала взятие 6 биоптатов легочной ткани и дополнительно 2 биоптатов слизистой бронха. Это позволило получить морфологическое подтверждение в 90% случаев [82]. По сообщению R.Roette et al. (1980) при исследовании 10 биоптатов (по 5 из верхней и нижней доли легкого) положительный результат отмечался в среднем в 97%. Диагноз был верифицирован у всех пациентов с 1 стадией саркоидоза [64]. Хотя такое большое количество одномоментных биопсий и не приводило к осложнениям (ни одного пневмоторакса или значимого кровотечения не наблюдалось), тем не менее, для рутинной практики эти рекомендации могут оказаться несостоятельными в силу существенной разницы опыта таких вмешательств у врачей. Стремление уменьшить число биопсий без снижения надежности диагностики заставляет исследователей искать пути оптимизации метода. При наличии легочной диссеминации выбор области для биопсии может быть обоснован преимущественной локализацией очагов в определенной доле или даже сегменте легкого [79]. В одном из исследований было показано, что уменьшение числа биоптатов с 10 до 5 существенно отражалось на результативности метода, однако если биопсию брали из максимально измененной по данным КТВР доли легкого, диагноз верифицировали почти у 90% пациентов, причем в каждом втором биоптате находили саркоидные гранулемы. Дальнейшее снижение числа биоптатов оказывалось нецелесообразным и дискредитировало метод [64]. На результат биопсии влияет и рентгенологический вариант поражения легочной паренхимы. Например, у пациентов с множественной мелкоочаговой легочной диссеминацией он оказывается выше, чем при немногочисленных крупных нодулярных затемнениях [114].

Отсутствие в трансбронхиальном биоптате специфической для диагноза картины требует проведение хирургической биопсии легкого, которая позволяет получить большой по размеру биоптат и считается «золотым стандартом» диагностики диффузных заболеваний легких. До середины 90-х годов с этой целью применяли главным образом открытую

биопсию легкого [72]. Однако в последние 10-15 лет видеоассистированная хирургическая торакоскопическая биопсия легкого (ВАТС) начала широко внедряться в медицинскую практику как малоинвазивный, но высокоинформативный диагностический метод [135,105]. Принципы проведения торакоскопии в настоящее время хорошо известны, и сама процедура рекомендуется к применению большинством торакальных хирургических обществ [85,59,49]. Вместе с тем, ВАТС не заменила традиционную хирургическую технику, т.к. имеет ограниченные показания. Помимо решения диагностических задач, она используется для резекции небольших опухолей средостения и периферических отделов легкого, при операциях по редукции легочных объемов у больных с эмфиземой, редко – при заболевании коронарных сосудов и клапанного аппарата сердца. Этот метод с успехом применяется при рецидивирующем плевральном выпоте и пневмотораксе, а также для проведения симпатэктомии с целью облегчения болевого синдрома при хронических панкреатитах, хронической боли в руке, при болезни Рейно и ладонных гипергидрозах. В редких случаях ВАТС является прелюдией к запланированной торакотомии, например, при подозрении на инвазивный рост опухоли [135,77,50].

Целесообразно проводить биопсию из двух-трех разных областей легкого [129, 95]. Несмотря на то, что в большинстве случаев специфические морфологические черты ДИЗЛ можно выявить в одном биоптате, взятом с учетом компьютернотомографических характеристик заболевания, в части случаев гистологический паттерн разных долей легких существенно различается. Например, в нижней доле может оказаться картина обычной интерстициальной пневмонии, являющейся гистологическим выражением ИЛФ, тогда как в верхней доле этого же легкого могут выявляться изменения, типичные для неспецифической интерстициальной пневмонии [56]. Подобные заключения дают основание считать, что неспецифическая интерстициальная пневмония является в определенных случаях предстадией

ИЛФ. Таким образом, становится очевидной условность выделения морфологических вариантов идиопатических интерстициальных пневмоний.

Сложности морфологической диагностики могут быть связаны с малым размером биоптата. Например, T.Colby указывал на возможность ошибочного заключения даже при исследовании биоптата легкого больного саркоидозом (картина напоминала неспецифическую интерстициальную пневмонию) [101]. Согласно имеющимся данным объема биоптата более 13.7 куб. см. достаточно для полноценного морфологического исследования [87].

К недостаткам VATS относят высокую стоимость, отсутствие выигрыша в длительности оперативного вмешательства, риске вентиляции одного легкого [131,126,72]. Появляются сообщения о хорошем результате проведения биопсии легкого больным ДИЗЛ без дыхательной недостаточности (им не требовалась кислородная поддержка) методом малой передне-латеральной торакотомии с использованием степлера без разведения ребер. Установления дренажа в плевральную полость таким пациентам не требовалось [62].

Средний риск смерти среди пациентов с синдромом «легочной диссеминации» при проведении VATS составляет менее 2%, но он резко возрастает в период прогрессирования легочной симптоматики (появления новых затемнений на КТВР) [115,49]. Это свидетельствует о необходимости взвешенного подхода при определении показаний к исследованию у таких пациентов. При ИЛФ количество послеоперационных осложнений значительно увеличивается и может достигать 21.7% в ближайшем послеоперационном периоде [116]. S.Carple сообщил о 20% смертности после хирургической биопсии у больных с ДИЗЛ, связанных с ревматоидным артритом [76]. Таким образом, одной из первостепенных задач на сегодняшний день остается совершенствование метода VATS и дальнейшая разработка критериев подбора пациентов для таких вмешательств.

Прогрессирующая дыхательная недостаточность может быть противопоказанием к проведению процедуры. Значение имеет уровень

парциального давления кислорода в артериальной крови, регистрируемый в покое. Так, в одном из исследований было показано, что из 9 больных ИЛФ с уровнем P_{aO_2} менее 80 мм рт.ст. за время послеоперационного наблюдения умерло 7 человек. Гистологические изменения в легочной ткани кроме признаков «обычной интерстициальной пневмонии», свидетельствовали о наличии диффузного альвеолярного повреждения (картины респираторного дистресс синдрома), который относится к быстро прогрессирующему состоянию и развивается внезапно [87]. Выбор между VATC и открытой биопсией легкого может зависеть от выраженности дыхательной недостаточности: при умеренной ее степени предпочтение отдается VATC, однако если пациент находится на ИВЛ, как правило, рекомендуют проводить открытую биопсию легкого [135,98].

Противопоказанием к проведению биопсии считается картина «сотового легкого» (из-за высокой вероятности развития бронхоплевральной фистулы и низкой диагностической ценности полученного материала), низкий уровень протромбина (<50%), тромбоцитопения (число тромбоцитов менее 70 000 кл/мл), тяжелая дыхательная недостаточность (P_{aCO_2} более 60 мм рт.ст.), плевральная адгезия. При рентгенологических признаках плевральной адгезии или легочных булл большого размера предпочтение следует отдавать торакотомии [112]. При выявлении выраженной плевральной адгезии во время осмотра плевральной полости через первый порт, VATC трансформируется в открытую биопсию легкого [72].

Относительными противопоказаниями к проведению торакоскопии считается наличие дыхательной недостаточности, не связанной с плевральным выпотом и требующей респираторной поддержки, нестабильность центральной гемодинамики, легочная гипертензия, лихорадка, рефрактерный к лечению кашель. У таких пациентов трудно достичь коллабирования легкого, отмечается высокий риск развития терминальной гипоксемии и кровотечения [80].

1.3. Биопсия внутригрудного лимфоузла с использованием метода 2-портовой видео-ассистированной торакоскопии.

В настоящее время для обозначения местоположения групп ВГЛУ пользуются классификацией Mountin-Dressler. Использование единой классификации врачами-рентгенологами, пульмонологами, терапевтами и торакальными хирургами можно считать одним из условий взаимопонимания и преемственности при обследовании и лечении пациентов. Универсальным способом проведения VATC биопсии внутригрудного лимфоузла является использование трех торакоскопических портов. Однако хорошая доступность для такого рода биопсии верхних паратрахеальных (IV группа) справа или парааортальных (VI группа слева) лимфоузлов дает возможность использовать лишь двух портов (один «видеопорт» и один «рабочий порт»), что уменьшает риск оперативного вмешательства, улучшает течение послеоперационного периода, а также позволяет добиться лучших косметических результатов [99].

Проблема уменьшения травматизации межреберного нерва при торакоскопии на сегодняшний день остается весьма актуальной. Одно из решений задачи может заключаться в использовании портов малого диаметра, однако количество портов также имеет принципиальное значение. Было показано, что в сравнении с обычной трехпортовой техникой проведение VATC через единственный порт (2 см разрез в 5 межреберье по заднеподмышечной линии, 5 мм видеоторакоскоп) у больных со спонтанным пневмотораксом сопровождалось значительно меньшей выраженностью болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде и в последующие 1,5 года [52].

Возможность использования ларингеальной маски вместо двупросветной интубационной трубки, реализованная при 2-портовой VATC, а также проведение оперативного вмешательства в физиологически более

выгодном положении больного лежа на спине приводит к меньшему числу осложнений в послеоперационном периоде [51,98,133].

В ряде случаев интерпретация изменений внутригрудного узла при различных ДИЗЛ может быть затруднена, как вследствие скудности полученного материала, так и не специфичности его морфологической картины. Отсутствие патогномоничных клинико-рентгенологических симптомов у больного с легочной диссеминацией и внутригрудной лимфаденопатией дает основание для проведения одновременной биопсии легкого и внутригрудного лимфоузла, что повышает результативность метода [102]. В этом случае оптимально использование трехпортовой VATC.

Цели исследования.

Оптимизировать диагностическую видеоторакоскопию при диффузных интерстициальных заболеваниях легких и медиастинальных лимфаденопатиях.

Задачи исследования.

1. Сравнить эффективность 2-портовой, 3-портовой VATC и открытой биопсии внутригрудных лимфоузлов и легочной ткани.
2. Оценить прогностическую значимость изменений клинико-функциональных параметров в послеоперационном периоде при саркоидозе легких и внутригрудных лимфоузлов и других ДИЗЛ.
3. Оценить значимость выявляемой выраженности легочного фиброза при саркоидозе для выбора диагностической тактики.
4. Оценить целесообразность использования укрепляющих материалов для дополнительной герметизации легочного шва при проведении биопсии легочной ткани.
5. Разработать схему инвазивной диагностики ДИЗЛ.

Описание исследования.

Исследование проводилось в 3 этапа. На 1 этапе проводился анализ результативности (диагностической ценности) трансбронхиальной биопсии при внутригрудном саркоидозе, в зависимости от количества полученных биоптатов легочной ткани, и результатов рентгенологического исследования органов грудной клетки. На 2 этапе исследования сравнивалась переносимость открытой (торакотомической) биопсии и 2-портовой либо 3-портовой VATS биопсии легочной ткани и/или внутригрудных лимфоузлов. Оценка влияния операционной биопсии проводилась по значению следующих параметров:

- длительности послеоперационного дренирования;
- времени общей анестезии при операции;
- динамике одышки (оценивалась пациентами до операции и через 7 дней после операции в баллах от 0 до 10);
- интенсивности болевого синдрома (оценивался пациентами через 2-4 дня после операции и через 3 месяца после операции в баллах от 0 до 10);
- динамике значений функциональных параметров: SpO₂ в покое и при ходьбе, D_{lco}, ОФВ₁, ФЖЕЛ, ПОС и ООЛ.

На 3 этапе исследования проводилось рентген-морфологическое сопоставление выраженности легочного фиброза при различных ДИЗЛ.

Критерии включения в исследование.

1. Больные старше 18 лет.
2. Синдром легочной диссеминации и/или признаки увеличения внутригрудных лимфоузлов при рентгенографии или КТВР, сохраняющиеся более 6 недель.

3. Отсутствие выраженных нарушений функциональных параметров дыхания (значения DI_{CO} выше 45%, SpO_2 при нагрузке выше 69%), отсутствие выраженной легочной гипертензии (среднее давление в легочной артерии при ЭХОКГ не более 55 мм рт. ст.).

Критерии исключения из исследования.

1. Беременность.
2. Сопутствующие заболевания, которые, по мнению исследователя, могли препятствовать проведению обследования.

Глава II. Методы исследования.

Изучались жалобы больных, анамнез болезни (возраст больного в начале заболевания, длительность заболевания до поступления пациентов в клинику, характеристика дебюта болезни, динамика её течения, наличие профессиональных вредностей), оценивался физикальный статус пациента и статус курения. Общеклинические методы включали осмотр пульмонолога, окулиста и дерматолога. В план обследования входили клинический анализ крови, определение общего белка, белковых фракций плазмы крови, билирубина, глюкозы, аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз, С-реактивного белка, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, общего и ионизированного кальция, фибриногена, креатинфосфокиназы, ЛДГ, общий анализ мочи. При наличии продуктивного кашля выполнялся общий анализ мокроты, ее посев на флору с определением чувствительности к антибиотикам.

К параметрам субъективной оценки относилась степень выраженности одышки в баллах от 0 (нет одышки) до 10 (одышка в покое) и интенсивность послеоперационной боли в баллах от 0 (нет боли) до 10 (самая сильная боль, которую пациент испытывал когда-либо в жизни) [93]. Оценочные баллы выставлялись пациентами самостоятельно.

2.1 Рентгенологические, ультразвуковые и функциональные методы исследования.

Рентгенологические методы обследования включали рентгенографию (использовалась рентгенологическая установка Diagnost 56, Philips) во фронтальной проекции, а при необходимости - в боковых проекциях. Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) проводилась 16-срезным мультиспиральным компьютерным томографом Philips. Протокол описания изменений легочной ткани при КТВР включал оценку фиброзных паттернов, к которым относили грубые нарушение архитектоники и «сотовое легкое». Кроме того, оценивали наличие узелковых и ретикулярных затемнений, утолщений перибронховаскулярного интерстиция, зон консолидаций и «матового стекла».

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, а также периферических лимфоузлов проводилось аппаратом Aloka $\alpha - 10$. Электрокардиография выполнялась прибором Cardiotst-3T (Siemens-ELEMA, Германия) в двенадцати стандартных отведениях (при необходимости регистрировались дополнительные отведения V1-V5 на 2 межреберья ниже обычного уровня). Трансторакальную эхокардиографию проводили по стандартному протоколу в В- и М-режимах с использованием доплеровского метода (система Vivid 7, США).

Состояние функции внешнего дыхания изучали методами спирометрии и общей плевтизмографии и с использованием аппаратов «BODYTEST» фирмы «ErichJaeger» (Германия). Исследование проводили по общепринятой методике, включающей пробу с М-холинолитиком (ипратропиум бромидом в дозе 0,08 мг) и В-агонистом (альбутеролом в дозе 0,4 мг) для оценки обратимости функциональных параметров дыхания. Исследование диффузионной способности легких (DLco) методом одиночного вдоха с

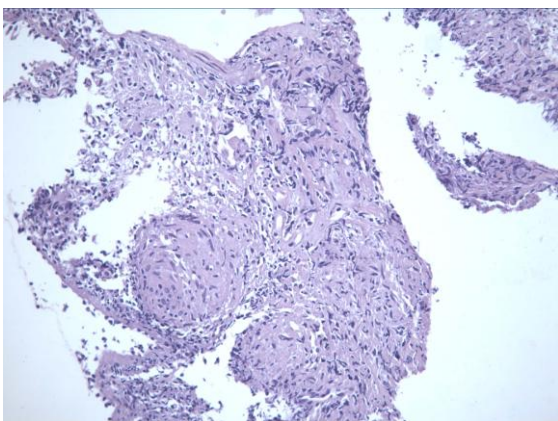
задержкой дыхания осуществлялось с использованием мультигазового анализатора «быстрого ответа».

В качестве дополнительного функционального параметра оценивали значение сатурации крови кислородом SpO₂ в покое и при нагрузке во время выполнения 6-минутного теста с ходьбой. Для последующего анализа использовались только значения SpO₂ до и во время нагрузки.

2.2 Методы инвазивного исследования.

Трансбронхиальную фибробронхоскопическую биопсию выполняли при помощи фибробронхоскопа BF-10 (Olympus, Япония) с диаметром биопсийного канала 6 мм. У каждого пациента брали от 1 до 6 биоптатов. Диагноз саркоидоза считался подтвержденным при обнаружении в ткани легочной паренхимы типичной саркоидной гранулемы (рис 1).

Рисунок 1. Саркоидные гранулемы в биоптате легочной ткани, полученной при трансбронхиальной биопсии. Масштаб х 10. Окраска гематоксилин-эозин.



Бронхо-альвеолярный лаваж (БАЛ) выполнялся по общепринятой методике. Общее количество инстиллируемого физиологического раствора составляло 150-250 мл. Для получения центрифугата жидкости БАЛ использовалась центрифуга (Shandon Products, Cheshire, Англия). Клеточный

осадок окрашивался по Романовскому – Гимзе для последующего цитологического исследования.

Открытую биопсию легкого и/или внутригрудного лимфоузла (ВГЛУ) проводили по стандартной методике с применением общей анестезии и двупросветной интубации. Сторону для выполнения оперативного доступа выбирали на основании рентгенологических данных, учитывая локализацию увеличенных лимфоузлов средостения и изменений в легочной паренхиме.

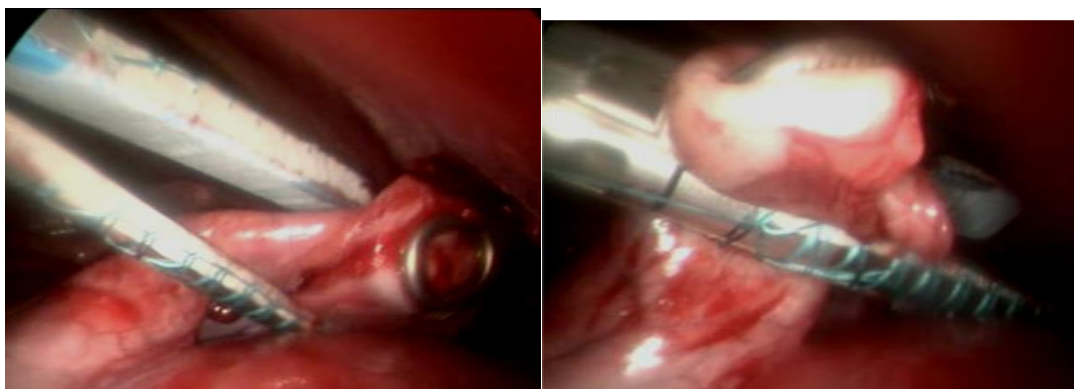
Видео-ассистированную торакоскопию (ВАТС) проводили 3-портовым способом по стандартной методике в положении больного на боку, либо 2-портовым способом в положении пациента лежа на спине (рис.2).

Рисунок 2. Видеоассистированная торакоскопическая биопсия внутригрудного лимфоузла (2-портовый метод).



Диаметр портов для ВАТС биопсии составлял 5,0 либо 10,0 мм. Наиболее удобным местом для биопсии оказывался край легкого, прилежащий к междолевой плевре, либо реберно-диафрагмальный угол. Для дополнительной герметизации легочного шва во время ВАТС биопсии легкого в ряде случаев использовалась прокладка «Симгард» (рис.3).

Рисунок 3. Видеоассистированная торакоскопическая биопсия легкого. На сшивающем аппарате закреплена накладка для дополнительной герметизации легочного шва.



Интубационный наркоз при 3-портовой VATS осуществлялся через двупросветную интубационную трубку, а при 2-портовой VATS - через ларингеальную маску.

2.3. Морфологическая оценка легочного фиброза.

Степень выраженности фиброза в биоптате легочной ткани оценивали по шкале Ашкрофт [53] (табл. 1). Выделяли умеренный (соответствующий 1-3 степени) и выраженный (соответствующий 4-8 степени) фиброз. Окраску биопсийного материала проводили по стандартной методике гематоксилин-эозином.

Таблица 1. Градация морфологических проявлений легочного фиброза (шкала Ashcroft). Оценку производят при наличии фиброзных изменений на площади более половины от всей площади просматриваемого поля. Не оцениваются области, занятые преимущественно крупными сосудами или бронхами. Организовавшийся экссудат трактуется как фиброз.

| Степень фиброза | Морфологические проявления |
|-----------------|---|
| 0 | Нормальная легочная ткань |
| 1 | Минимальное утолщение межальвеолярных перегородок или стенок бронхиол |
| 2 | Сочетание признаков 1 и 3 степени фиброза |
| 3 | Умеренное утолщение межальвеолярных перегородок или |

| | |
|---|---|
| | стенок бронхиол без очевидного нарушения легочной архитектоники |
| 4 | Сочетание признаков 3 и 5 степени фиброза |
| 5 | Очевидные фиброзные изменения с нарушением нормальной легочной структуры, фиброзными тяжами или небольшими по размеру фиброзными полями |
| 6 | Сочетание признаков 5 и 7 степени фиброза |
| 7 | Выраженные изменения легочной структуры с фиброзными полями большого размера; в эту же категорию относятся изменения по типу «сотового легкого» |
| 8 | Тотальная облитерация поля фиброзной тканью |

Глава III. Характеристика больных.

Для выполнения 1 этапа исследования было проведено исследование 199 случаев внутригрудного саркоидоза (42 мужчины и 157 женщин в возрасте от 18 до 77 лет). Внегрудные проявления саркоидоза в 8 случаев были представлены специфическим поражением кожи (кожные узелки), а в 4 случаев – увеличенными надключичными лимфоузлами, биопсия которых позволила верифицировать диагноз саркоидоза. У 17 этих больных при УЗИ выявлялась бессимптомная спленомегалия и увеличение забрюшинных лимфоузлов.

Остальным 187 пациентам проводилась трансбронхиальная биопсия легочной ткани (ТББ). На основании рентгенологических данных у 55 больных из этой группы (27.6%) оказались признаки 1 стадии болезни, у 106 пациентов (53.3%) -2-й, у 18 пациентов (9.0%) - 3- й, а у 8 больных (4%) - 4–й стадии саркоидоза (рис. 4, 5, 6, 7).

Рисунок 4. Стадия I внутригрудного саркоидоза (рентгенограмма и КТ больной Т-вой, 2010 г.).

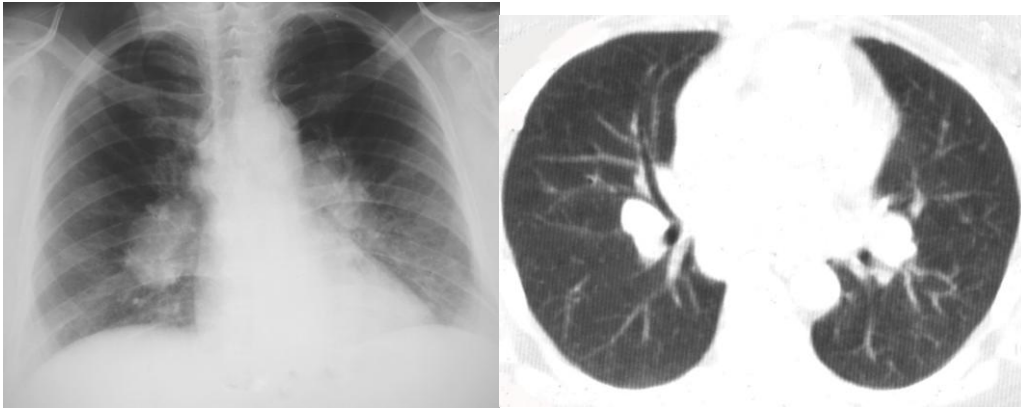


Рисунок 5. Стадия II внутригрудного саркоидоза (рентгенограмма и КТ больной К-ой, 2009 г.). Увеличение внутригрудных лимфоузлов и синдром «легочной диссеминации».

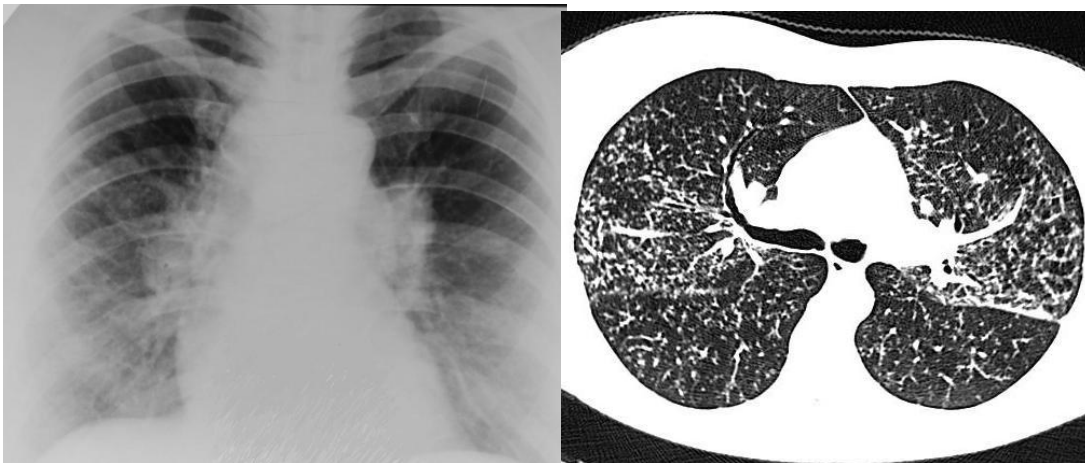
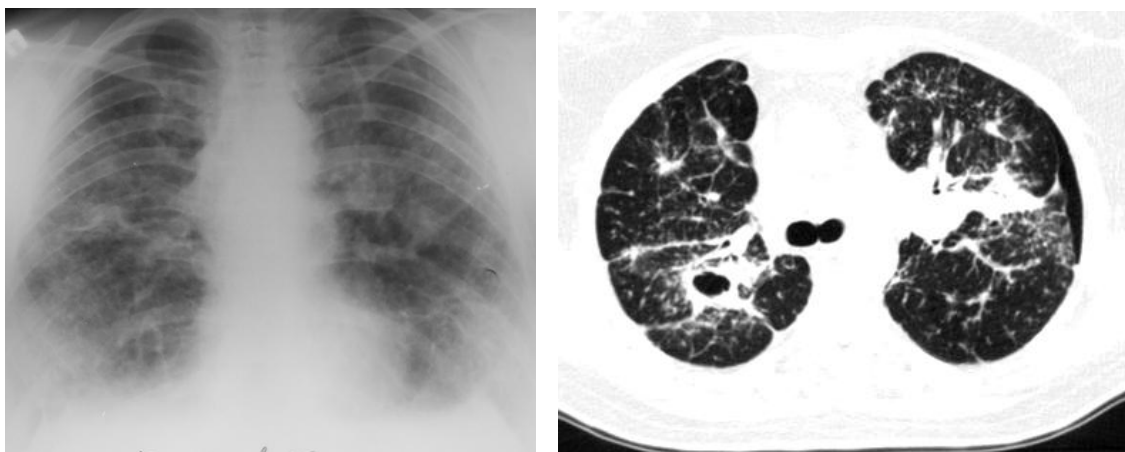


Рисунок 6. Стадия III внутригрудного саркоидоза (рентгенограмма и КТ больной Ш-вой, 2009 год). Синдром «легочной диссеминации». Размеры внутригрудных лимфоузлов в норме.



Рисунок 7. Стадия IV внутригрудного саркоидоза (рентгенограмма и КТ больной М-вой, 2011 год). Картина легочного фиброза. Визуализируется полость в верхней доле правого легкого. Видны участки легочной консолидации, изменение легочной архитектоники.



Острое начало болезни в виде появления неспецифических клинических симптомов воспаления по типу синдрома Лефгрена имело место у 42 больных (22%). Бессимптомное начало выявлено у 52 больных (28%), а у 93 пациентов (50%) в дебюте заболевания была только респираторная

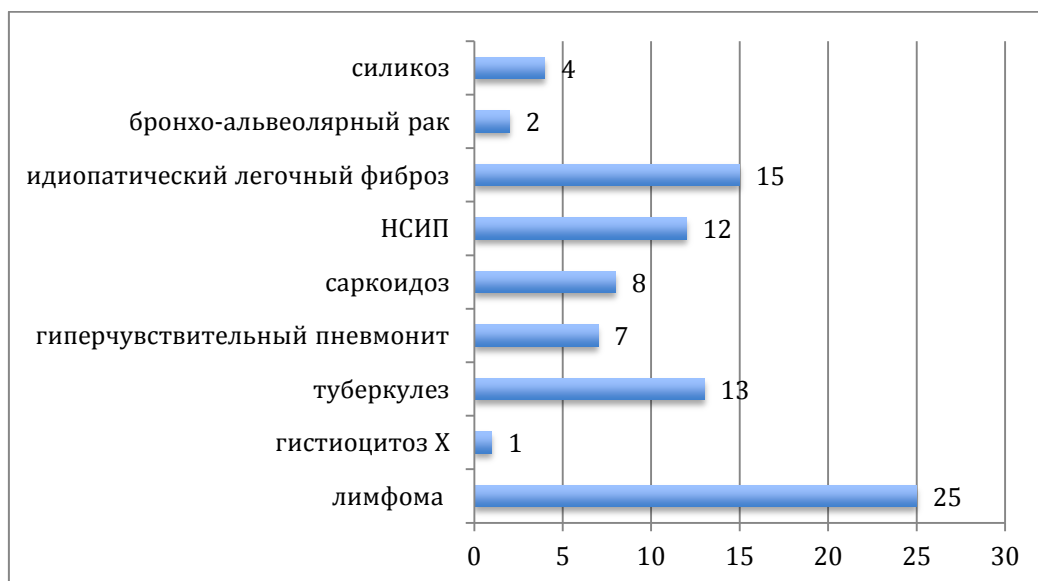
симптоматика в виде кашля и одышки, а также незначительные неспецифические болевые ощущения в грудной клетке и слабость.

Для выполнения 2 этапа исследования было обследовано 87 некурящих больных (62 женщины и 25 мужчин в возрасте от 21 до 70 лет) с синдромом “легочной диссеминации”, выявленном при обычном рентгенографическом исследовании. Продолжительность заболевания после выявления патологической рентгенологической симптоматики составляла 6-12 недель. Проведенная этим пациентам фибробронхоскопическая ТББ оказалась неинформативной. На основании клинико-рентгенологических данных пациентам были выставлены следующие предварительные диагнозы (табл. 2, рис.8).

Таблица 2. Предварительный диагноз пациентов, направленных для морфологического подтверждения в отделение хирургии (n=87).

| Предварительный диагноз | n (%) |
|---|------------|
| лимфома | 25 (28.7%) |
| гистиоцитоз Х | 1 (1.1%) |
| туберкулез | 13 (14.9%) |
| гиперчувствительный пневмонит | 7 (8.1%) |
| саркоидоз | 8 (9.2%) |
| неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) | 12 (13.8%) |
| идиопатический легочный фиброз | 15 (17.2%) |
| bronхо-альвеолярный рак | 2 (2.3%) |
| силикоз | 4 (4.6%) |

Рисунок 8. Предварительный диагноз пациентов, направленных для морфологического подтверждения в отделение хирургии (n=87).



У некоторых привлеченных к исследованию пациентов были выявлены сопутствующие заболевания, которые учитывалось при проведении дальнейшего обследования (табл.3).

Таблица 3. Сопутствующие заболевания в группе обследуемых больных.

| Сопутствующее заболевание | Количество случаев |
|--|--------------------|
| Ишемическая болезнь сердца | 12 |
| Артериальная гипертензия | 4 |
| Рефлюкс эзофагит | 2 |
| Ожирение | 19 |
| Жировой гепатоз | 3 |
| Калькулезный холецистит вне обострения | 5 |
| Катаракта | 2 |
| Бронхиальная астма (контролируемая) | 4 |
| Аллергический риноконъюнктивит | 3 |

| | |
|--------------------------|---|
| Климактерический синдром | 5 |
| Псориаз | 1 |

В общем анализе крови пациентов повышение СОЭ было обнаружено в 33 случаях, гиперфибриногенемия отмечалась у 20, а относительная лимфопения – у 3 больных.

На ЭКГ у 17 пациентов выявлялись признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса, эпизоды миграции водителя ритма по предсердиям, редкая суправентрикулярная экстрасистолия и редкие пароксизмы предсердной тахикардии. У 1 больного определялись пароксизмы мерцательной аритмии и удлинение QT интервала, связанное с приемом амиодарона. У 9 больных при суточном мониторинге ЭКГ выявлялось косовосходящая депрессия сегмента ST до 1 мм без субъективных ощущений.

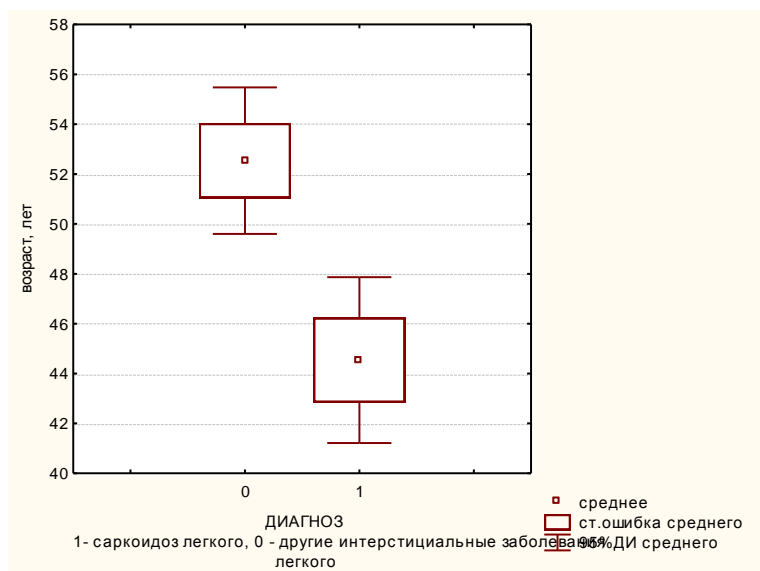
При ЭХОКГ у 11 больных определялась диастолическая дисфункция левого желудочка по 1 типу, которая в 3 случаях сопутствовала многолетнему течению артериальной гипертензии, а у остальных 8 пациентов пожилого возраста была диагностирована стенокардия напряжения. В 4 случаях при ЭХОКГ выявлялась неоднородность миокарда, что также было отнесено к признакам ИБС.

Из 87 пациентов, которым проводилась хирургическая биопсия легочной ткани и/или внутригрудного лимфоузла, 48 больных (2 группа) страдали саркоидозом легких и внутригрудных лимфоузлов, а 39 больных (1 группа) – другими ДИЗЛ.

3.1 Сопоставление 1 и 2 групп больных по исходным параметрам.

Возраст больных саркоидозом оказался достоверно меньше возраста пациентов 1 группы (44.5 ± 1.7 и 52.5 ± 1.5 лет, соответственно, $p=0.0009$) (рис.9).

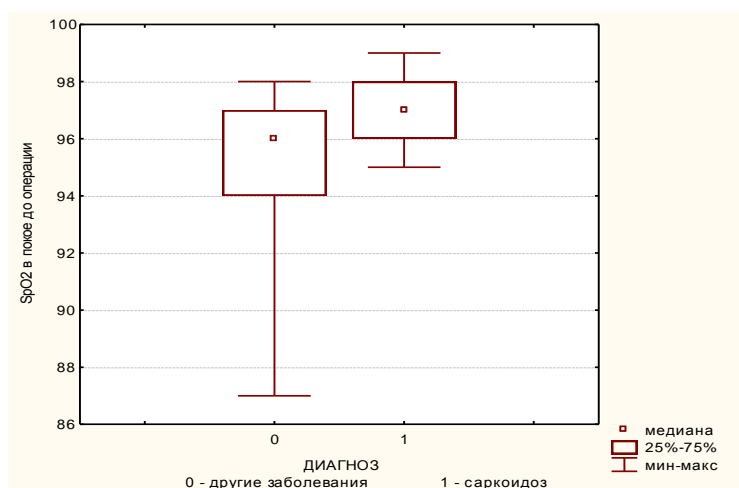
Рисунок 9. Возраст больных в группах.



При сравнении выделенных групп по факту наличия у пациентов одышки, снижения SpO_2 в покое и при ходьбе, снижения Dl_{CO} , ОФВ1 и ФЖЕЛ оказалось, что у больных саркоидозом эти нарушения встречались достоверно реже, чем у пациентов 1 группы ($p < 0.002$). Степень выраженности одышки при саркоидозе и других заболеваний достоверно не отличалась (3.3 ± 0.3 и 4.1 ± 0.3 балла, соответственно, $p=0.09$), при этом отсутствие одышки отмечали более трети больных с саркоидозом (в 39.9%, $p=0.007$). Таким образом, одышка при саркоидозе значительно реже сопровождалась снижением функциональных параметров дыхания, следовательно, в меньшей степени отражала тяжесть заболевания.

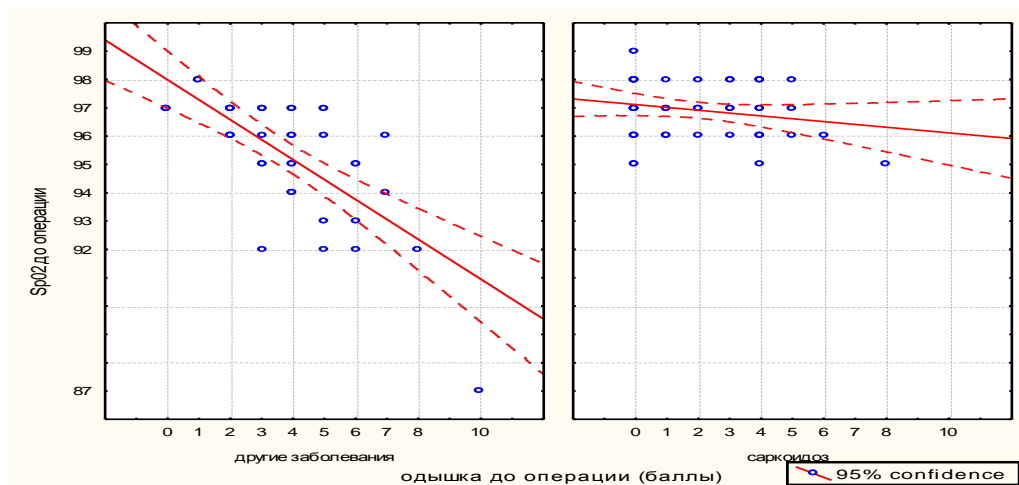
При саркоидозе исходный уровень SpO_2 в покое и при нагрузке оказался значительно выше, чем в 1 группе (97 (96-98)% и 97 (95-99)%; (96(94-97) и 90 (88-97)%, соответственно, $p < 0.0001$). Группы наилучшим образом различались при пороговом значении SpO_2 в покое 96% (рис. 10).

Рисунок 10. Уровень SpO2 в покое в группах.



При этом оказалось, что выраженность одышки при саркоидозе не была связана с величиной SpO2 при ходьбе, тогда как у больных 1 группы выявлялась достоверна обратная корреляционная зависимость ($r=-0.66$; $p=0.000005$) между этими параметрами (рис.11). Значения SpO2 при ходьбе менее 90% было нехарактерно для саркоидоза и встречалось только у 8% больных этой группы, тогда как в 1 группе относительное количество таких пациентов составляло 54% ($p=0.000001$).

Рисунок 11. График корреляционной зависимости выраженности одышки (в баллах) от уровня SpO2 при ходьбе у больных 1 и 2 групп до операции.



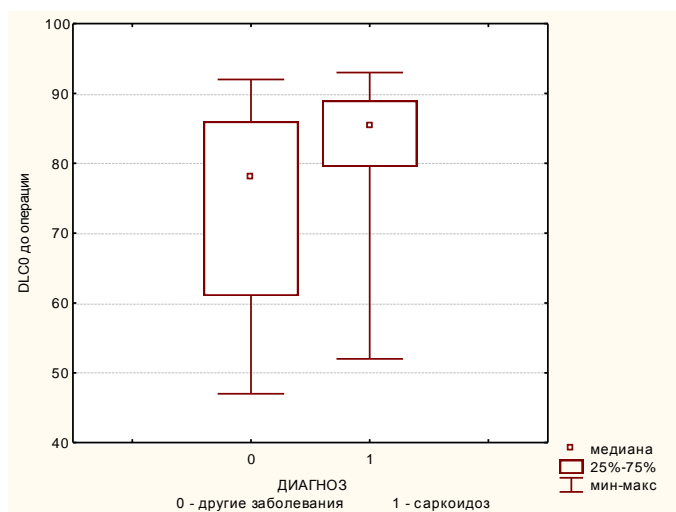
Значения других функциональных параметров в группах также отличались (табл.4).

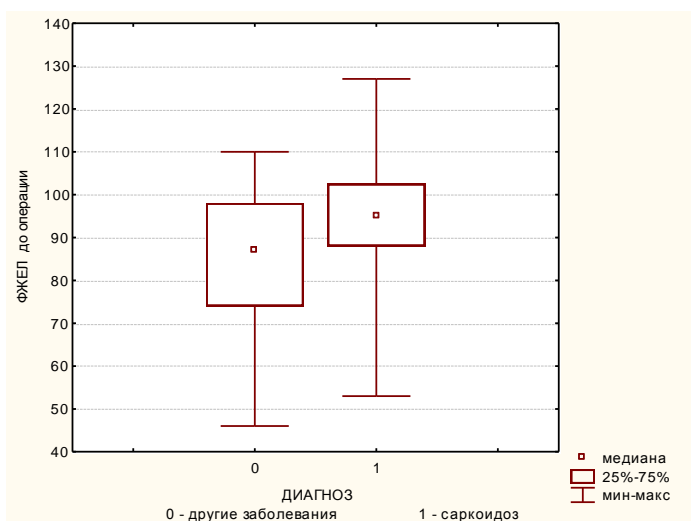
Таблица 4. Значения DLco, ОФВ1, ФЖЕЛ у больных разных групп.

| Параметр сравнения | 1 группа | 2 группа | p |
|----------------------------|-------------|-------------|------|
| ОФВ1 Ме (Q25-75) % должной | 87 (73-100) | 94 (87-100) | 0.1 |
| ФЖЕЛ Ме (Q25-75)% должной | 87 (74-98) | 95 (88-102) | 0.02 |

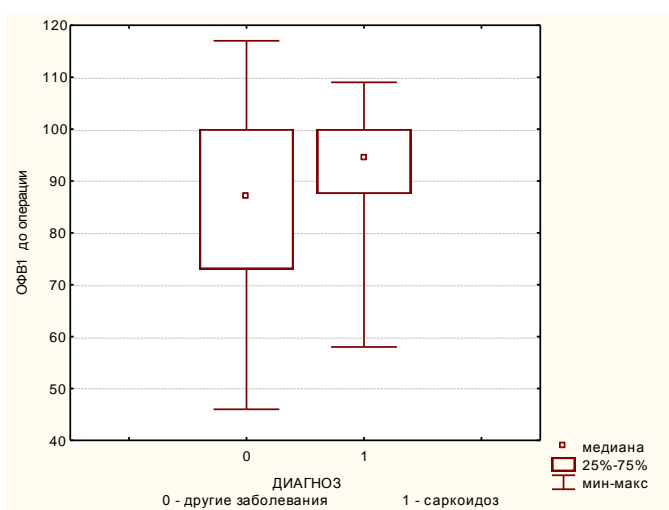
При анализе изменений DLco оказалось, что наилучшее разделение групп происходило при пороговом значении параметра 75%. Так, при саркоидозе у 88% больных значения DLco были выше 75% ($p=0.0002$). Уровень DLco при саркоидозе оказался значительно выше (рис. 12).

Рисунок 12. Значение DLco (А), ФЖЕЛ (В) и ОФВ1(С) у больных разных групп.





В



С

У половины пациентов 1 группы выявлялось сочетание одышки, признаков легочного фиброза на КТ и снижение SpO₂ при ходьбе менее 90%, в то время как при саркоидозе такого сочетания не выявлялось, что свидетельствует об относительно благополучном состоянии этих пациентов на момент обследования. Характерной особенностью пациентов с саркоидозом оказалось отсутствие значимой корреляции между одышкой и функциональными параметрами, в то время как у больных 1 группы эти зависимости оказались высоко значимыми (табл. 5).

Таблица 5. Корреляционные связи (r) между одышкой и функциональными параметрами в группах.

| группа | ОФВ1 | ФЖЕЛ | ПОС | ООЛ | Dlco | SpO2 в покое | SpO2 при ходьбе |
|--------|---------|---------|-------|-------|--------|--------------|-----------------|
| 1 | -0.6 ** | -0.6 ** | -0.4* | -0.5* | -0.6** | -0.7** | -0.7** |
| 2 | -0.1 | 0.1 | -0.1 | - | -0.4* | -0.2 | -0.2 |

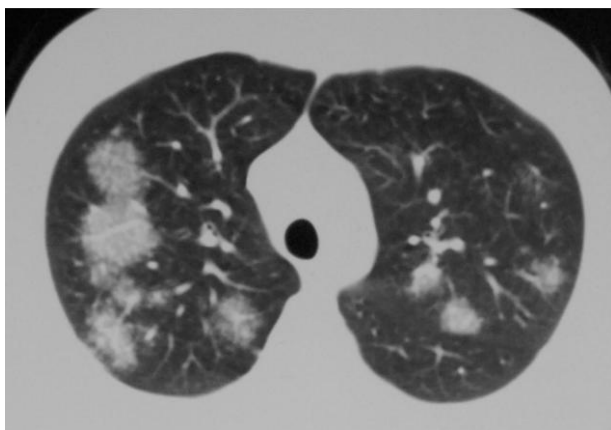
* $p \leq 0.02$ с интенсивностью одышки в этой группе

** $p \leq 0.0001$ с интенсивностью одышки в этой группе

Глава IV Оценка эффективности трансбронхиальной биопсии при саркоидозе.

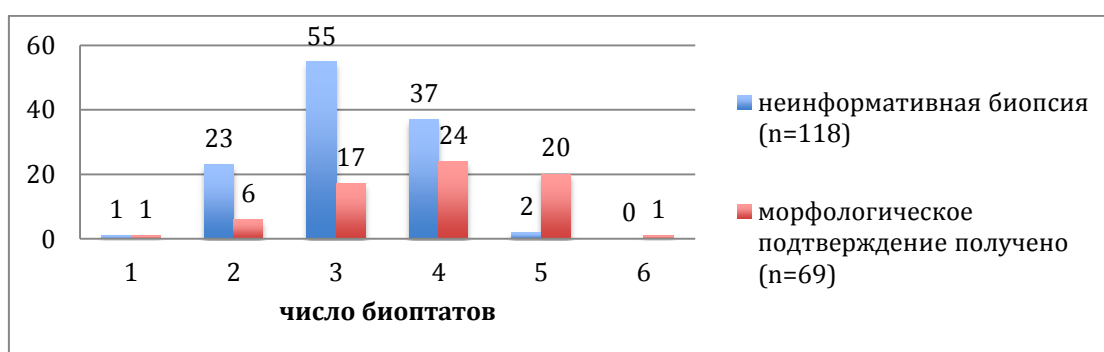
Для оценки эффективности малоинвазивных методов биопсии при саркоидозе проводился ретроспективный анализ результативности ТББ 187 больных, страдавших внутригрудным саркоидозом. В 135 случаев биопсию проводили после КТВР грудной клетки. При признаках поражения легочной паренхимы биоптат получали из областей максимальной концентрации мелкоузелковых теней, узлов большого диаметра, участков «матового стекла» при отсутствии или минимальной выраженности в них симптомов легочного фиброза, к которым относили нарушения легочной архитектоники, кистозные изменения, грубые линейные затемнения, тракционные бронхоэктазы (рис 8). 52 пациентам ТББ проводили из средней доли после обычного рентгенологического исследования.

Рисунок 13. Саркоидоз легких. Узлы большого диаметра на КТ. Для биопсии легочной ткани в этом случае был выбран задний сегмент верхней доли правого легкого.



Биопсийный материал в 69 случаях (35%) соответствовал морфологическим критериям саркоидоза (по крайней мере, 1 эпителиоидно-клеточная гранулема с четкими границами и без признаков некроза), а в 118 случаях (65%) оказался неинформативным. По числу биоптатов распределение больных в этих двух группах носило следующий характер (рис. 14).

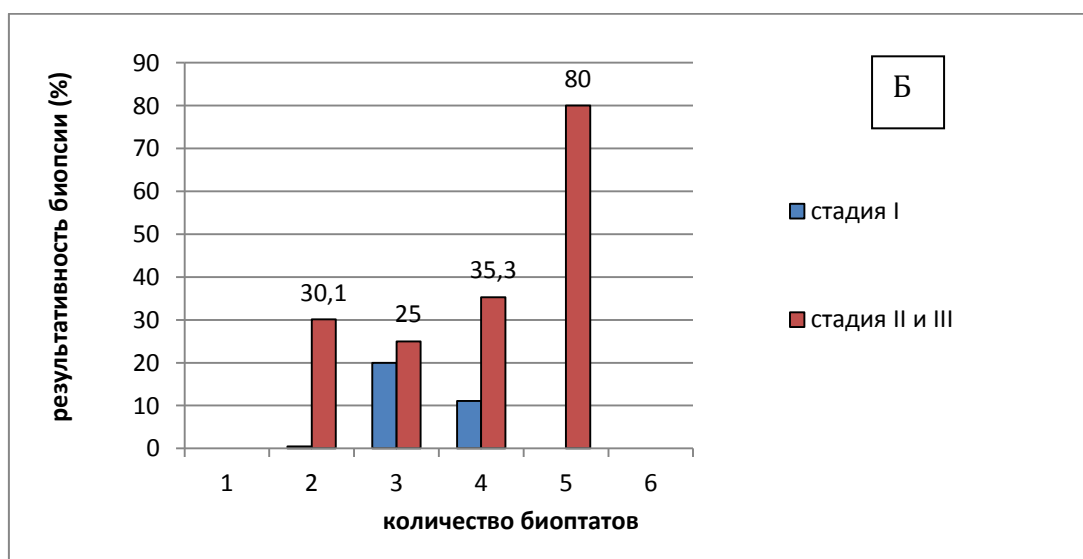
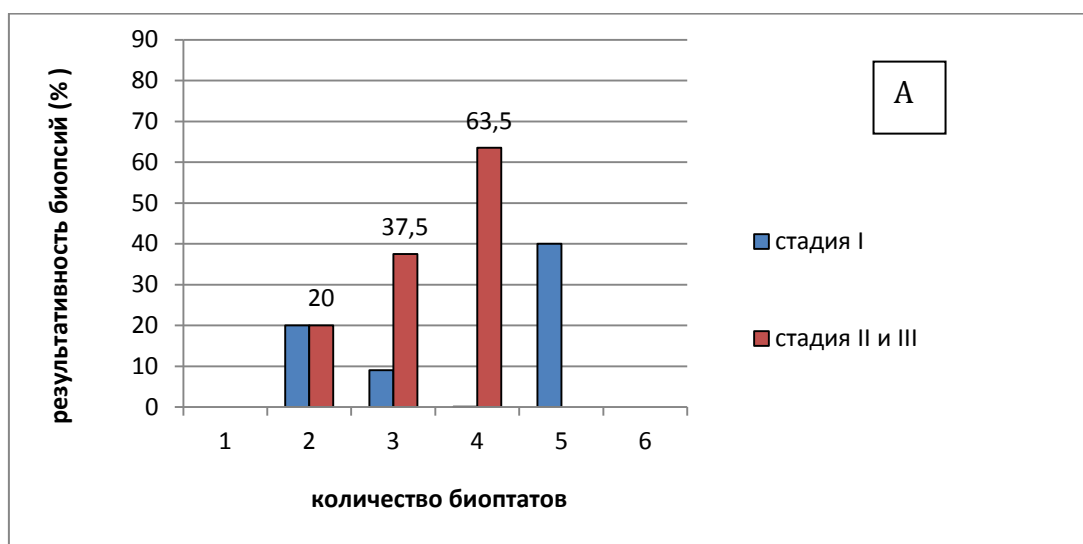
Рисунок 14. Информативность трансбронхиальной биопсии при различном количестве биоптатов у больных саркоидозом легких и внутригрудных лимфоузлов.



Хотя крайние значения (при исследовании 1 и 6 биоптатов) не подлежат статистической обработке вследствие малого количества пациентов, тем не менее, очевидно, что увеличение количества биоптатов приводит к возрастанию информативности исследования.

Далее представляло интерес проанализировать, насколько данные КТВР могут повлиять на результативность ТББ при различных рентгенологических стадиях саркоидоза (рис. 15). Результативность биопсии оценивалась при количестве наблюдений более 6 в группе.

Рисунок 15. Результаты ТББ при саркоидозе после обычного рентгенографического исследования (А) и после КТВР грудной клетки (Б). Результативность исследования при малом (менее 6) количестве наблюдений не рассчитывалась.



Сравнение результативности ТББ, проводимой после рентгенографии грудной клетки и после КТВР показало, что выбор области легочной ткани для биопсии по данным КТВР не повышает вероятность положительного результата биопсии при I, II и III стадиях саркоидоза. Обращает внимание тот факт, что у пациентов с внутригрудной лимфаденопатией при отсутствии признаков поражения легочного интерстиция на КТВР в биоптате легочной ткани были обнаружены саркоидные гранулемы. При этом с увеличением количества биоптатов результативность биопсии возрастала у пациентов как I, так и II-III групп. Данное обстоятельство свидетельствует об относительной чувствительности компьютерной томографии в оценке изменений структуры легочной ткани, а во-вторых, позволяет обосновать необходимость исследования не менее 5 биоптатов у больных с I стадией саркоидоза. У больных с легочным фиброзом прицельная (после КТВР) биопсия позволяет получить более информативный материал: только в 1 из 7 случаев биопсия оказалась неинформативна, что могло быть следствием малого количества материала (3 биоптата).

Среди 118 пациентов с отрицательным результатом ТББ у 30 больных дебют заболевания проявился типичным синдромом Лефгрена, который относят к патогномоничным признакам саркоидоза, не требующим обязательного проведения биопсии. У 40 больных диагноз был поставлен на основании рентгенологических данных (двусторонняя прикорневая лимфаденопатия, увеличение парааортальных, паратрахеальных, бифуркационных лимфоузлов, мелкоочаговая «легочная диссеминация» с перилимфатическим распределением очагов) при отсутствии каких-либо жалоб и патологической физикальной симптоматики. У этих пациентов не было выявлено профессиональных вредностей, анамнеза опухолевого заболевания и признаков другой значимой патологии, изменений клинического анализа крови и функциональных параметров дыхания. Пациенты наблюдались амбулаторно в течение длительного (до 3 лет)

времени, что позволило утвердиться в доброкачественном течении выявленной патологии и косвенно подтвердило первоначальный диагноз.

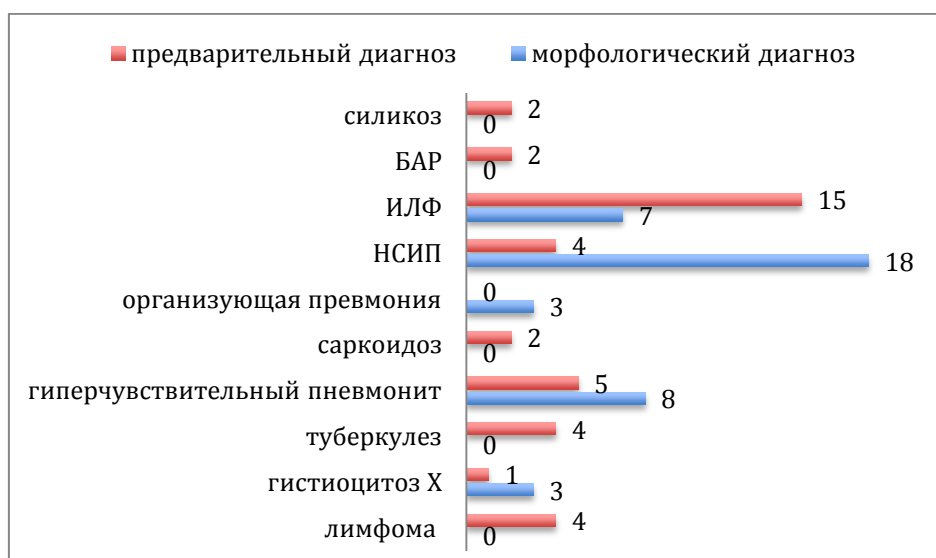
Остальные 48 больных были включены во 2 этап исследования для проведения морфологической верификации диагноза методами операционной биопсии (ВАТС или открытой биопсии внутригрудного лимфоузла и/или легочной ткани). Основанием для биопсии внутригрудного лимфоузла были признаки его увеличения на КТ грудной клетки (длина короткой оси лимфоузла более 10 мм), а биопсия легкого выполнялась при наличии симптомов «легочной диссеминации», подтвержденной при КТВР. В полученном биопсийном материале были выявлены признаки саркоидоза, что позволило верифицировать диагноз у этой группы пациентов.

Глава V. Сравнительная оценка переносимости торакотомической и видео-ассистированной торакоскопической биопсии легочной ткани и внутригрудных лимфоузлов.

Для оценки переносимости открытой биопсии легочной ткани и/или внутригрудных лимфоузлов с 2-портовой и 3-портовой ВАТС проводилось обследование 48 больных, страдающих внутригрудным саркоидозом (2 группа) и 39 пациентов с другими диффузными интерстициальными заболеваниями легких (1 группа), у которых ТББ с исследованием не менее 4 биоптатов легочной ткани не позволила уточнить диагноз.

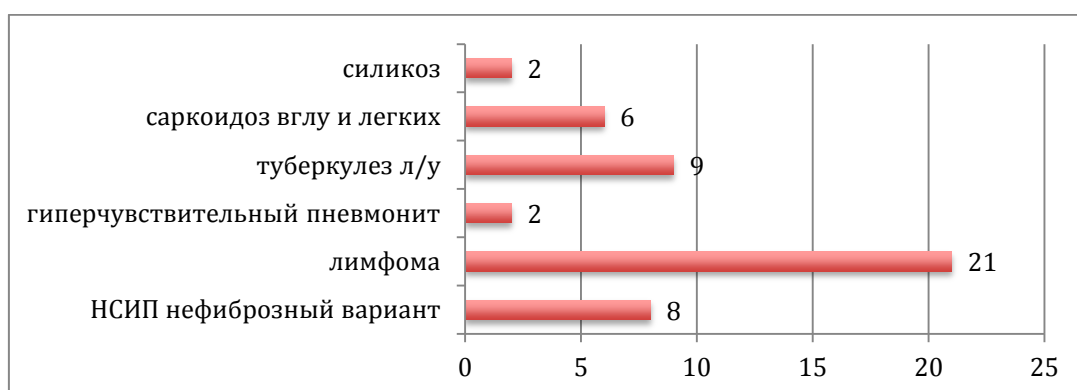
Сопоставление первоначального и окончательного диагнозов больных 1 группы показало, что наибольшее число расхождений возникало при дифференциации рентгенологических проявлений идиопатического легочного фиброза и неспецифической интерстициальной пневмонии (рис.16).

Рисунок 16. Предварительный и окончательный (после морфологической верификации) диагнозы у больных 1 группы (n=39).



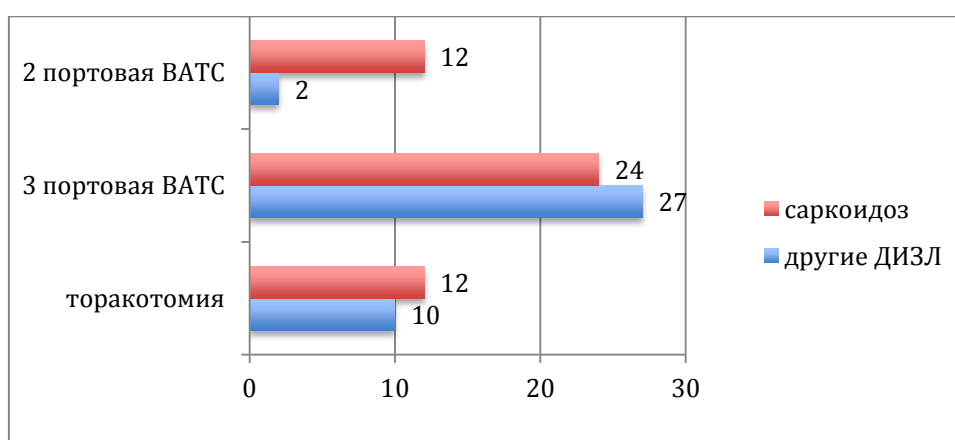
Ретроспективная оценка предварительных диагнозов у пациентов 2 группы на этапе дооперационного обследования показала, что в большинстве случаев у этих больных предполагалось наличие лимфопролиферативного заболевания или туберкулеза (рис. 17).

Рисунок 17. Предварительный диагноз у больных с саркоидозом ВГЛУ и легких (n=48).



Торакотомическая биопсия проводилась 22 пациентам (25.3%), из которых 12 страдали саркоидозом. 2-портовая VATC биопсия внутригрудных лимфоузлов использовалась в 14 случаях (16.1%): у 12 больных саркоидозом и у 2 пациентов 1 группы. В 51 случае (58.6%) проводилась 3-портовая VATC. Среди этих пациентов оказалось 24 больных саркоидозом и 27 больных 1 группы (рис. 18).

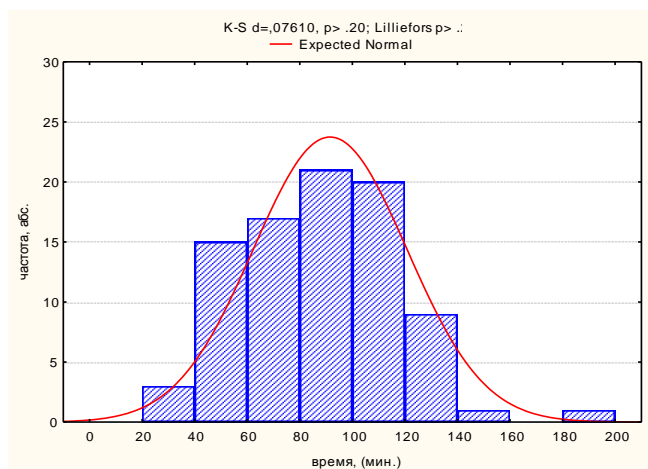
Рисунок 18. Торакотомическая и VATC биопсия у больных 1 и 2 групп.



5.1 Оценка времени общей анестезии при различных способах оперативного вмешательства.

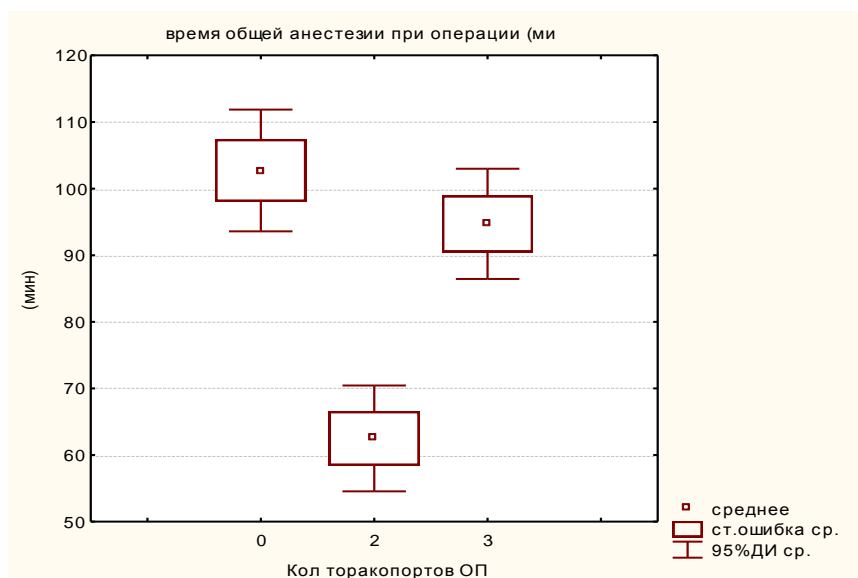
Продолжительность общей анестезии колебалась в диапазоне от 30 до 195 минут, наиболее часто (у 24.1% всех больных) - в интервале 80-100 минут (рис. 19).

Рисунок 19. Время общей анестезии при оперативном вмешательстве в общей группе.



Время анестезии при торакотомической и 3-портовой биопсии значительно не различалось ($p=0.2$). Однако при 2-портовой VATC продолжительность анестезии была существенно меньше чем при торакотомии ($p=0.00003$) и при 3-портовой VATC ($p=0.0001$), что объясняется различием выполняемых манипуляций (рис. 20).

Рисунок 20. Время общей анестезии при различных способах биопсии.



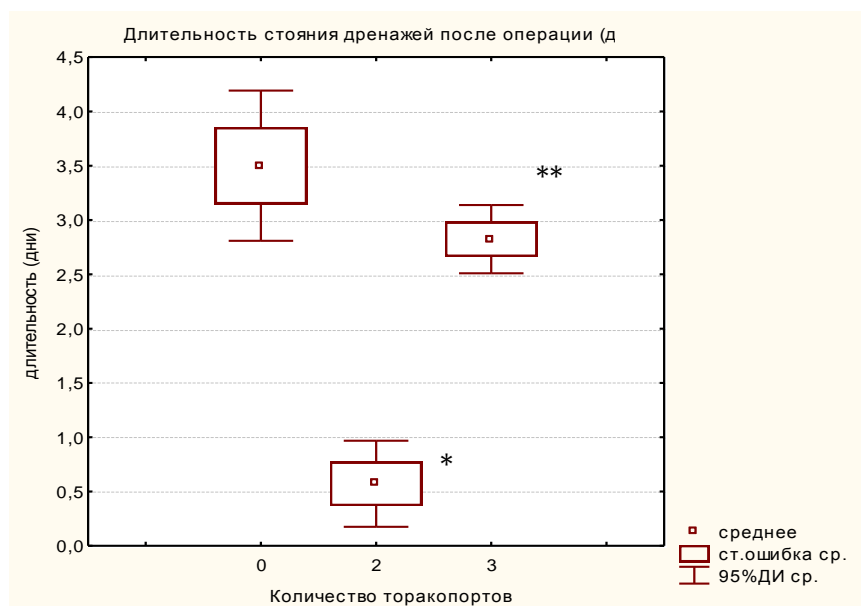
При этом выявлялась отрицательная корреляционная связь времени анестезии со значениями ОФВ1 и ФЖЕЛ в послеоперационном периоде ($r=-0.5$, $p=0.018$ и $r=-0.6$, $p=0.008$, соответственно), что свидетельствует о

возникновении более тяжелых функциональных нарушений после продолжительного оперативного вмешательства.

5.2 Оценка времени послеоперационного дренирования.

Продолжительность дренирования оказалось признаком, наилучшим образом характеризующим больных по способу выполненного оперативного вмешательства. По этому фактору пациенты, которым проводилась торакотомия, 2-портовая и 3-портовая VATC различались достоверно (3.5 ± 0.4 , 0.57 ± 0.2 , 2.8 ± 0.2 , соответственно, $p < 0.04$) (рис. 21).

Рисунок 21. Продолжительность послеоперационного дренирования (в сутках) при использовании различных способов биопсии.



*- $p < 0.0000001$

** - $p < 0.04$

Биопсия внутригрудных лимфоузлов не требовала длительного послеоперационного дренирования (табл. 6).

Таблица 6. Время послеоперационного дренирования при различной локализации биопсии.

| Локализация биопсии (n) | Продолжительность дренирования (сутки) |
|--|--|
| Верхняя доля легкого (n=12) | 3.1±0.35* |
| Средняя доля легкого (n=18) | 3.3±0.32* |
| Нижняя доля легкого (n=15) | 3.7±0.28* |
| Парааортальный лимфоузел (n=7) | 1.0±0.38 |
| Паратрахеальный лимфоузел (n=22) | 1.2±0.19 |
| Средняя доля и верхний паратрахеальный лимфоузел справа (n=12) | 3.5±0.31* |
| Язычковые сегменты (n=1) | 0 |

- $p < 0.0002$ со временем дренирования после биопсии паратрахеального или парааортального лимфоузлов.

При наличии одышки продолжительность дренирования увеличивалось (с 2.1 ± 0.3 до 2.8 ± 0.2 суток, $p=0.08$). У больных саркоидозом, по сравнению с пациентами 2 группы, время стояния дренажей оказалось существенно меньше (2.3 ± 0.2 и 3.1 ± 0.2 суток, соответственно, $p=0.015$). Кроме того, была выявлена достоверная зависимость между продолжительностью дренирования и признаками легочного фиброза на КТ (2.2 ± 0.2 суток для пациентов без признаков фиброза и 3.6 ± 0.3 суток при наличии легочного фиброза).

Связь времени стояния дренажей с остальными показателями оказалась несущественной. Таким образом, длительность дренирования была напрямую связана с используемым методом биопсии, количеством торакопортов, объектом биопсии и в меньшей степени с возрастом пациента, диагнозом заболевания и наличием исходной одышки.

5.3. Динамика учитываемых параметров после оперативного вмешательства.

После проведенной VATC у 38.9% пациентов впервые появилась одышка. После торакотомии на возникновение одышки жаловались большее число больных - 75% пациентов, однако различия оказались недостоверны ($p=0.23$ по точному критерию Фишера).

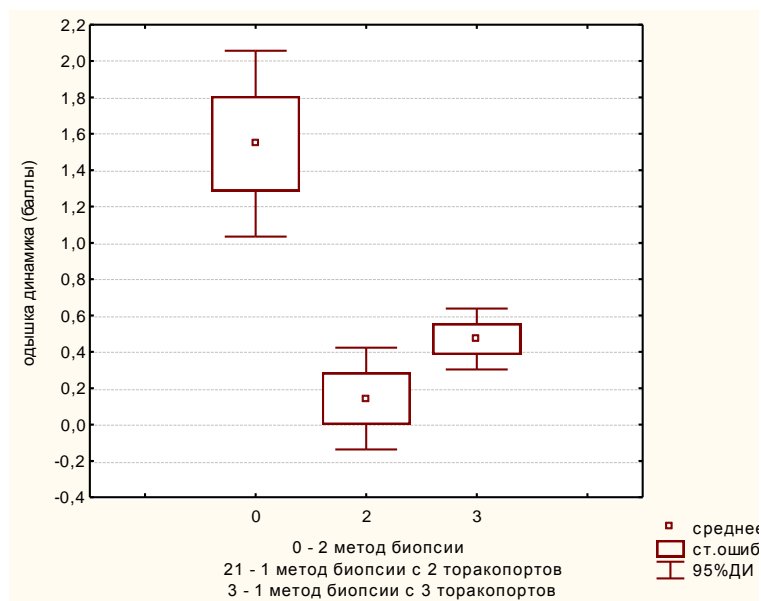
При этом увеличение количества торакопортов при VATC с 2 до 3 увеличивало вероятность развития одышки с 16.7% до 50% ($p=0.18$)(табл. 7).

Таблица 7. Частота возникновения одышки при исходном ее отсутствии у больных в послеоперационном периоде при различных методах биопсии.

| | Одышка не появилась | Одышка появилась |
|---------------------|---------------------|------------------|
| Торакотомия (n=4) | 25% | 75% |
| VATC 2 порта (n=6) | 83% | 17% |
| VATC 3 порта (n=12) | 50% | 50% |

Среди больных, исходно предъявлявших жалобы на одышку, в 54% не было обнаружено изменение ее интенсивности в послеоперационном периоде, в 29.9% выраженность одышки увеличилась на 1 балл, а в 11.5% - на 2 балла. Усиление одышки на 3-5 баллов наблюдалось в единичных случаях. При оценке динамики этого параметра обнаружили высоко достоверные различия между пациентами после торакотомии и VATC (1.5 ± 0.27 и 0.4 ± 0.08 , соответственно, $p < 0.0001$)(рис.22).

Рисунок 22. Динамика степени выраженности одышки (в баллах) после VATC и торакотомии.



- 0- Торакотомия
1- 2-портовая VATC
2- 3-портовая VATC

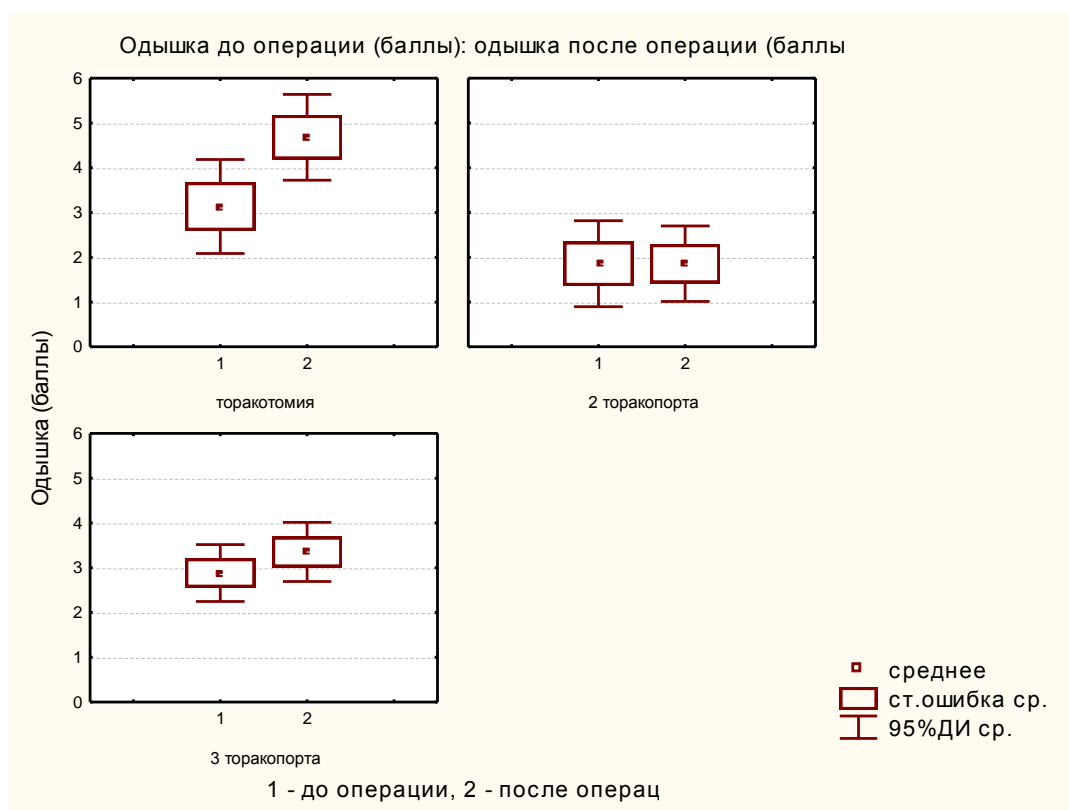
При этом 2-портовая VATC биопсия приводила к недостоверно меньшему усилению одышки, чем 3-портовая (0.14 ± 0.14 и 0.47 ± 0.09 , соответственно, $p=0.18$) (табл. 8, рис 23).

Таблица 8. Интенсивность одышки (в баллах) до и после оперативного вмешательства в зависимости от использования различных методов биопсии.

| | | Выраженность одышки в баллах |
|---------------------|---------------|------------------------------|
| Торакоскопия (n=22) | до биопсии | 3.1 ± 0.54 |
| | после биопсии | $4.7 \pm 0.49^*$ |
| VATC 2 порта (n=14) | до биопсии | 1.9 ± 0.49 |
| | после биопсии | 1.9 ± 0.43 |
| VATC 3 порта (n=51) | до биопсии | 2.9 ± 0.32 |
| | после биопсии | $3.4 \pm 0.34^*$ |

* $p \leq 0.00002$ в сравнении с показателем до биопсии

Рисунок 23. Выраженность одышки до и после оперативного вмешательства при использовании различных методов биопсии.

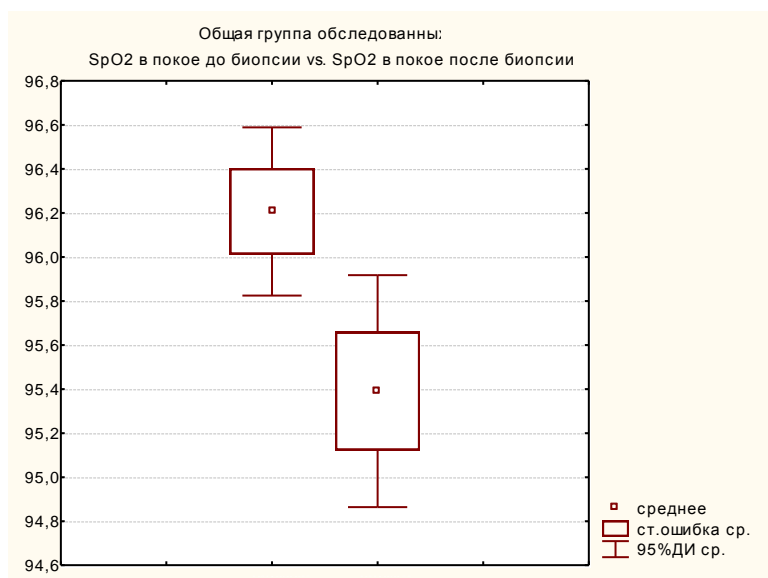


При сравнении динамики балльной оценки одышки после торакотомической и VATS биопсии различных долей легочной ткани оказалось, что минимальная динамика наблюдалась после биопсии нижней доли легкого, при этом использование VATS приводило к меньшему прогрессированию одышки, чем торакотомия (1.0 ± 0.3 и 0.1 ± 0.1 , соответственно, $p < 0.05$). Такие же различия были характерны для биопсии средней и верхней долей легких при использовании VATS и торакотомии (0.6 ± 0.2 и 1.8 ± 0.4 ; 0.6 ± 0.2 и 1.0 ± 0.3 , соответственно, $p < 0.05$). Таким образом, на динамику субъективных ощущений пациентов в наибольшей степени влияют метод биопсии и ее локализация.

При анализе динамики SpO₂, измеренной в покое, оказалось, что в послеоперационном периоде у 55.4% пациентов ее значение достоверно

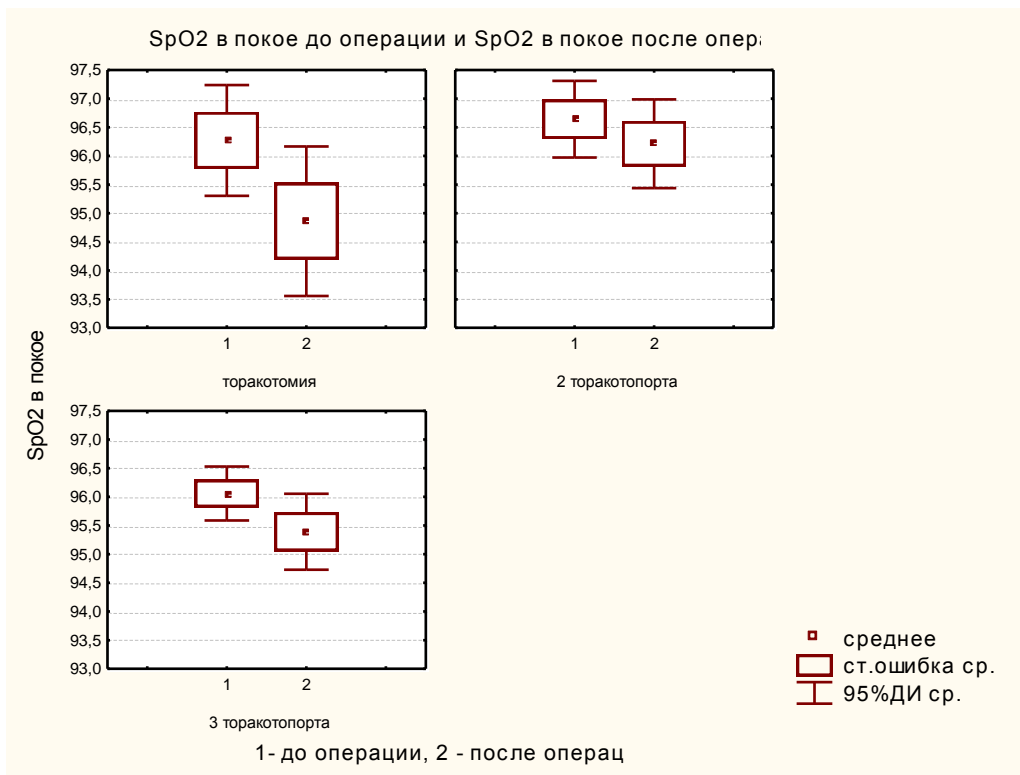
снизилось, у 16.9% не изменилось, а у 27.7% увеличилось ($p < 0.0001$). При этом величина снижения параметра была достоверно больше величины его повышения ($p = 0.017$), а значения параметра не выходили за рамки нормы (рис.24).

Рисунок 24. Динамика показателя SpO₂, измеренного в покое, в общей группе.



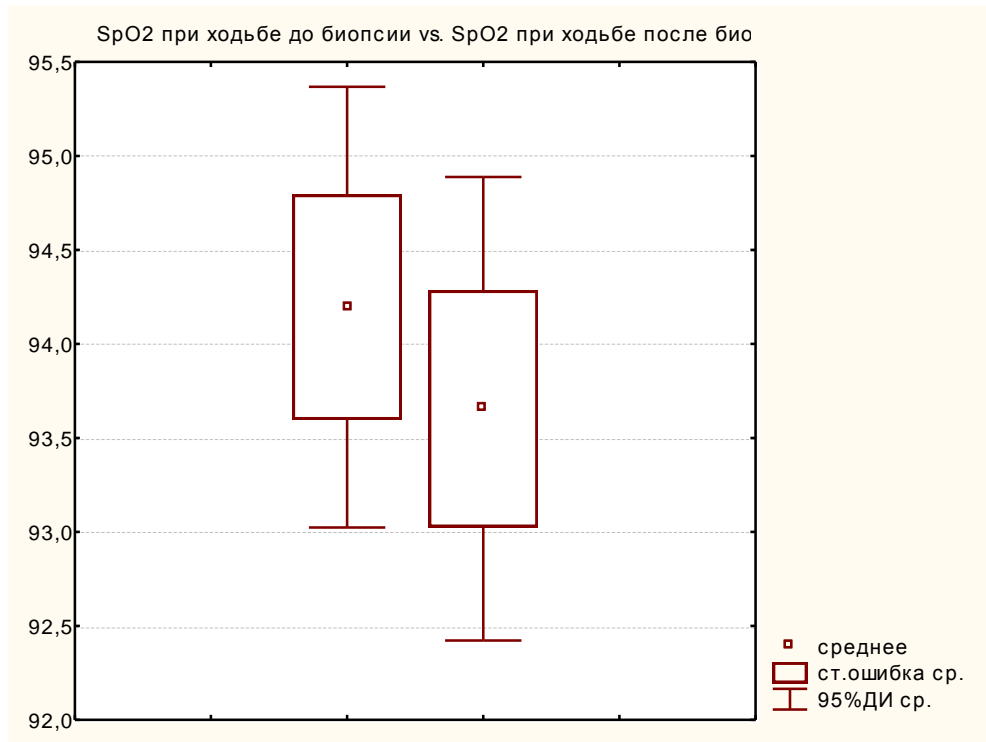
После VATC частота снижения SpO₂ в покое была недостоверно меньше, чем при торакотомии (55% и 77.3%, соответственно, $p = 0.072$), при этом количество торакопортов не влияло на частоту динамики показателя ($p = 0.45$). Более частое ($p = 0.047$) снижение SpO₂ отмечалось только при исходно выраженной (более 5 баллов) одышке и в случае выраженного снижения Dlco (76.3 ± 1.9), тогда как другие параметры значимого влияния на динамику SpO₂ не оказывали.

При оценке значений SpO₂ в послеоперационном периоде выявлено достоверное ($p < 0.005$) снижение показателя в покое после торакотомии и после 3-портовой VATC, тогда как 2-портовый метод значимого влияния на уровень SpO₂ не оказывал (рис.25). В ряде случаев значение SpO₂ после торакотомии с резекцией легкого оказывалось ниже 93%, а ее значение после проведенной VATC оставалось в рамках нормы.

Рисунок 25. Динамика значений SpO₂ в покое после биопсии.

Исследование SpO₂ при нагрузке показало, что в послеоперационном периоде у 44% больных значение этого показателя снизилось, при этом динамика в общей группе была достоверной (значение параметра до и после операции было 94.2 ± 0.59 и $93.7 \pm 0.63\%$, соответственно, $p=0.02$) (рис.26). У женщин снижение показателя отмечалось достоверно чаще, чем у мужчин (в 48% и 32%, соответственно, $p=0.04$), а у больных с саркоидозом - реже, чем у пациентов 1 группы (в 37.5% и 51.3%, соответственно, $p=0.33$).

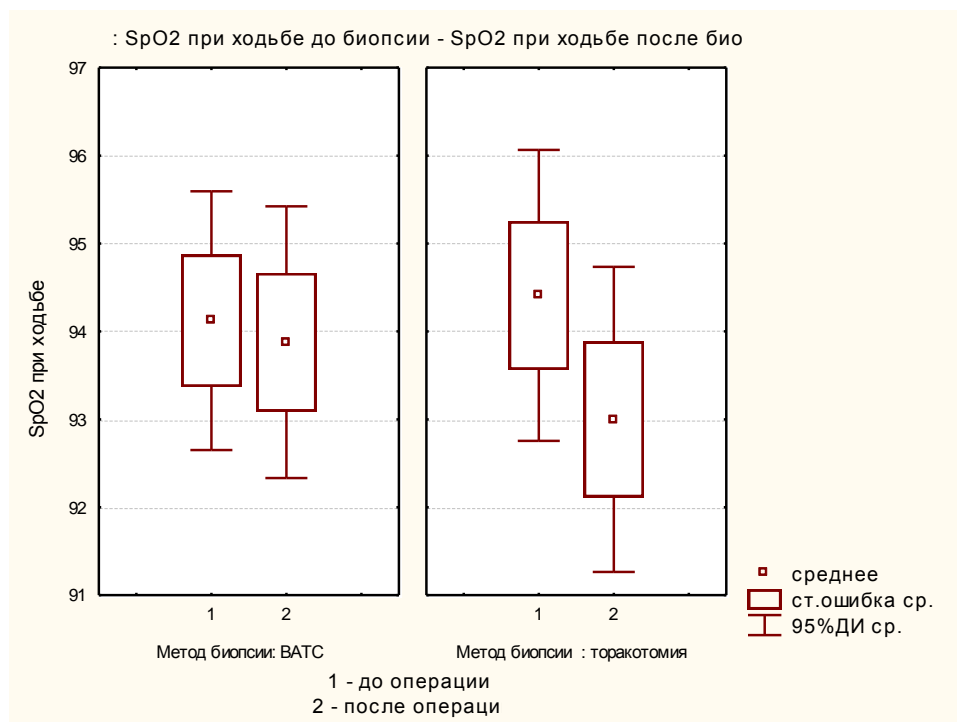
Рисунок 26. Значение SpO₂ при ходьбе в общей группе до и после оперативного вмешательства.



После торакотомии снижение SpO₂ при нагрузке наблюдалось чаще, чем после VATC (у 59% и 38% больных, соответственно, $p=0.2$). При этом использование 2 торакопортов реже приводило к снижению SpO₂, чем после 3 - портовой VATC (29% и 41%, соответственно, $p=0.4$), а локализация биопсии не имела решающего значения для динамики показателя ($p=0.7$).

Снижение значения SpO₂ при ходьбе отмечалось после торакотомии на значительно большую величину, чем при VATC ($p=0.004$) (рис.27). При этом снижение SpO₂ при использовании 3-портового метода биопсии было недостоверным ($p=0.22$), а после 2-портовой VATC изменений параметра не отмечалось.

Рисунок 27. Значение SpO₂ при ходьбе до и после оперативного вмешательства при использовании различных методов биопсии.



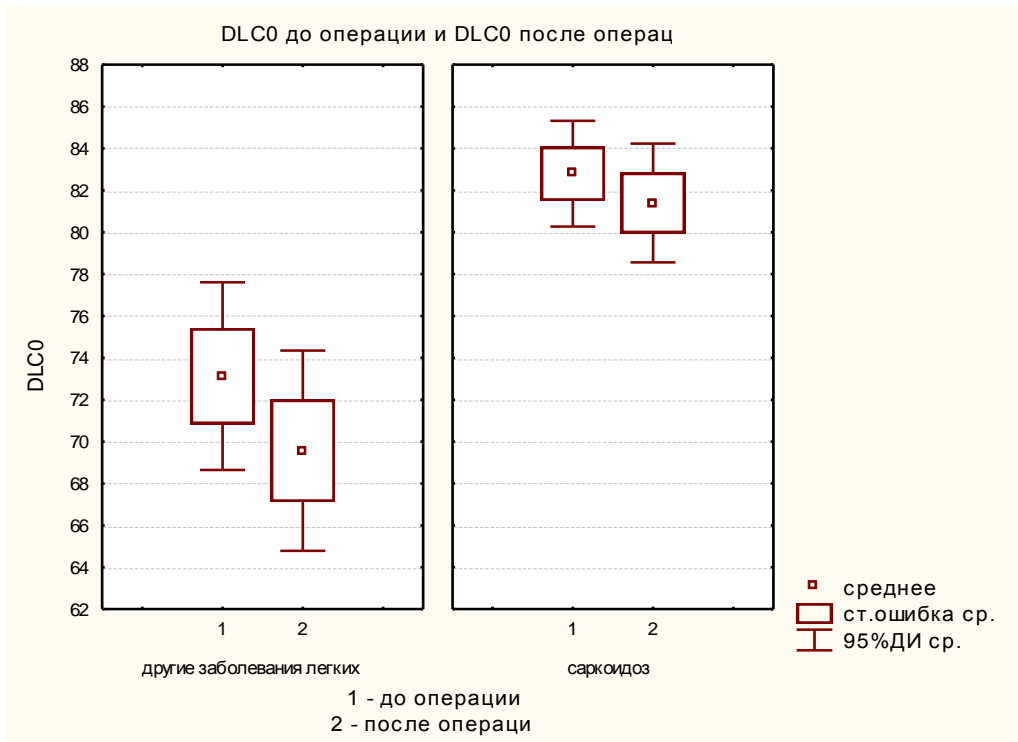
Таким образом, использование торакотомического метода снижает уровень SpO₂ в большей степени, нежели 3-портовый метод VATS. При этом оказалось, что пациенты более старшего возраста хуже переносят биопсию: у 47.8% больных старше 40 лет показатель SpO₂ снижался, тогда как у пациентов в возрасте до 40 лет – только 27.8% случаев.

Показатель Dlco в послеоперационном периоде снижался у значительного (71%) числа пациентов, следовательно, оказывался достаточно информативным для оценки негативного воздействия оперативного вмешательства. При этом наличие одышки не влияло на частоту снижения значений Dlco в послеоперационном периоде ($p \geq 0.7$), что говорит о недостаточной предсказательной информативности субъективной оценки тяжести заболевания.

При саркоидозе снижение Dlco было достоверное, однако значение параметра всегда сохранялось на высоком уровне ($p=0.0016$), в то время как у

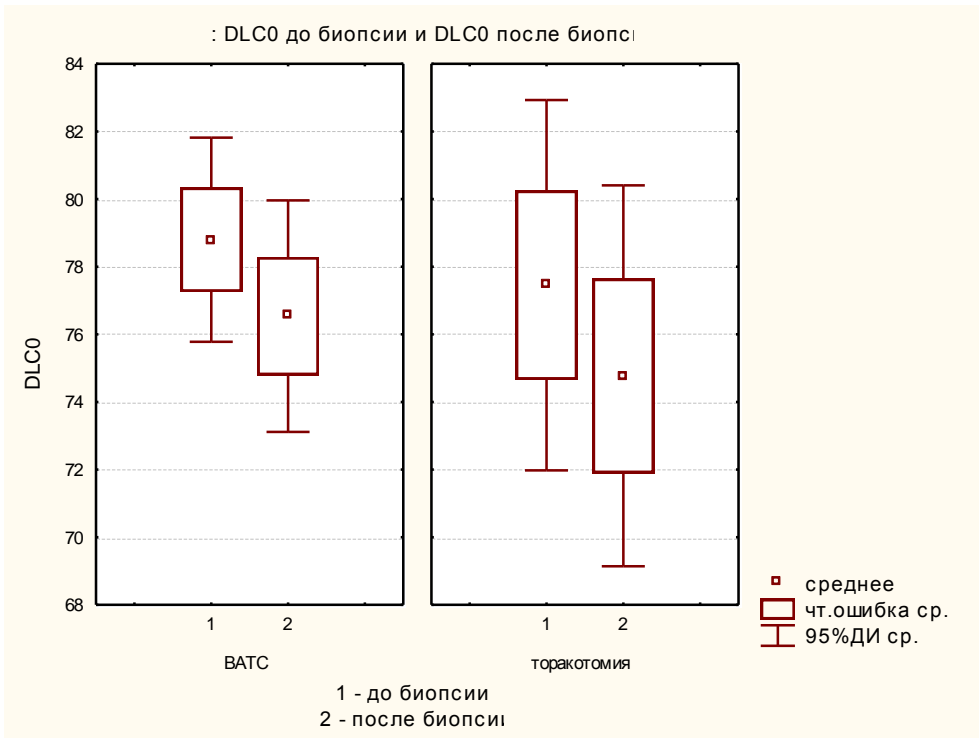
остальных пациентов исходные значения Dlco и ее уровень в послеоперационном периоде были существенно меньше (рис. 28).

Рисунок 28. Динамика Dlco у больных 1 и 2 групп.



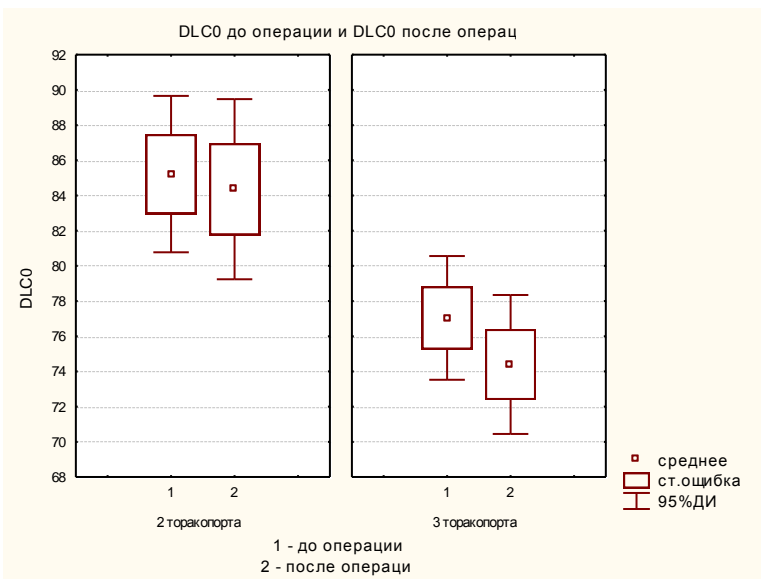
В послеоперационном периоде в общей группе отмечено высоко достоверное снижение Dlco (78.5 ± 1.3 и $76.1 \pm 1.5\%$, соответственно, $p=0.00007$). Достоверная редукция значений этого параметра происходила как после открытой биопсии легкого, так и после VATS биопсии ($p=0.0029$ и $p=0.00017$, соответственно)(рис. 29).

Рисунок 29. Динамика DLCO в послеоперационном периоде.



Достоверная динамика DLCO возникала после VATC с использованием 3-портового способа биопсии ($p=0.0045$), тогда как при биопсии лимфоузлов через 2 торакопорта снижение DLCO оказалось недостоверным ($p=0.39$) (рис.30).

Рисунок 30. Динамика DLCO при 2-портовой и 3-портовой VATC.



5.4. Оценка болевого синдрома в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.

Болевой синдром в ближайшем послеоперационном периоде появлялся у всех пациентов, а интенсивность его по шкале субъективной оценки чаще была равна 5 баллам (у 34.5% больных). Через 3 месяца у трети пациентов боль полностью исчезла, а у 34.4% стала минимальной (1 балл). При этом ни один из пациентов не ощущал высокоинтенсивной боли (выше 5 баллов). Динамика выраженности болевого синдрома была высоко достоверной (5.0(4-6) и 1.1(0-2.0) баллов, соответственно, $p < 0.000001$) (рис. 31).

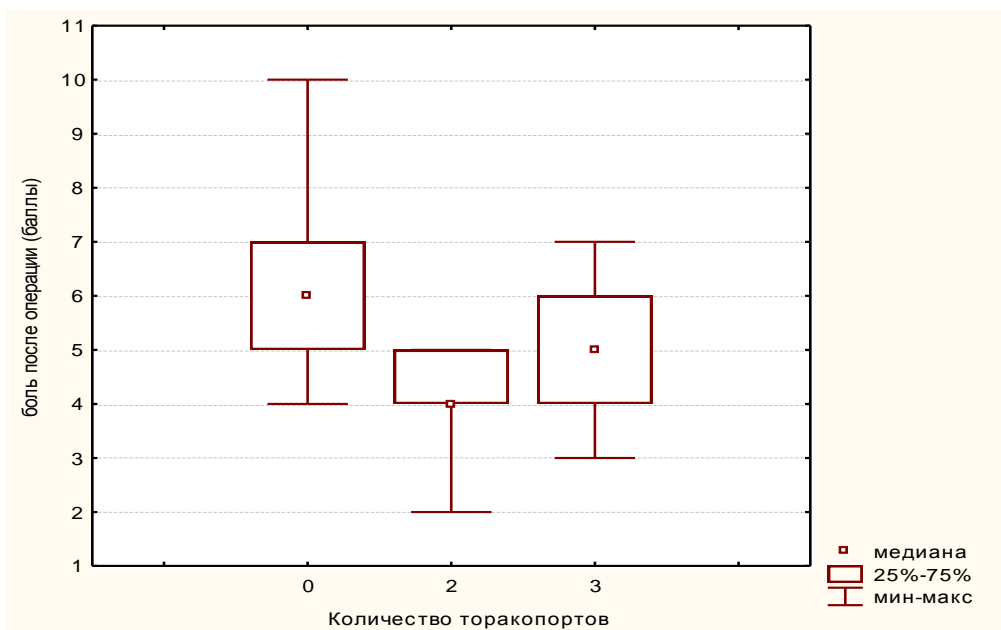
Рисунок 31. Выраженность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде и через 3 месяца после биопсии.



Интенсивность послеоперационной боли оказалась значительно выше после торакотомической биопсии в сравнении с VATC (6 (5-7) и 5 (4-5) баллов, соответственно, $p = 0.001$ в тесте Mann-Whitney). Использование 3-портового метода VATC в сравнении с 2-портовым достоверно увеличивало выраженность болевого синдрома на 1 балл у половины пациентов, а у

остальных больных – более чем на 1 балл ($p=0.01$, тест Крускал-Уоллес для множественных групп). Интенсивность болевого синдрома после торакотомии оказывается значительно выше, чем после 3-портовой VATC (6 (5-7) баллов и 5 (4-6) баллов, соответственно, $p=0.01$) (рис. 32).

Рисунок 32. Выраженность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде после различных способов биопсии.



- 0- после торакотомии
- 1- после 2-портовой VATC
- 2- после 3 портовой VATC

Кроме того, оказалось, что биопсия верхних паратрахеальных лимфоузлов сопровождалась достоверно менее выраженной послеоперационной болью (4 (4-5) баллов), чем биопсия легочной ткани ($p=0.004$), что может быть объяснено более частым использованием 2-портового способа VATC для биопсии лимфоузлов.

При оценке влияния других факторов на выраженность послеоперационной боли оказалось, что по сравнению с мужчинами женщины характеризуют боль как более интенсивную (5(4-6) и 5(4-5) баллов,

соответственно, $p=0.03$), однако различия были небольшими. При этом возраст больных и диагноз не влияли на балльную оценку болевого синдрома, а наличие признаков легочного фиброза на КТ или одышки сопровождалось развитием более интенсивной послеоперационной боли ($p=0.1$ и $p=0.044$, соответственно). При этом, чем большей по интенсивности была боль в ближайшем послеоперационном периоде, тем более выраженным оказывался болевой синдром через 3 месяца после биопсии ($r=0.65$, $p<0.0000001$).

На изменение интенсивности боли через 3 месяца после операции оказывал влияние пол: у женщин динамика боли оказалась несколько меньшей, чем у мужчин (80.0(66.7)% и 83.3 (75.0-100)% от исходных значений, $p=0.13$), а также способ оперативного вмешательства (табл. 9).

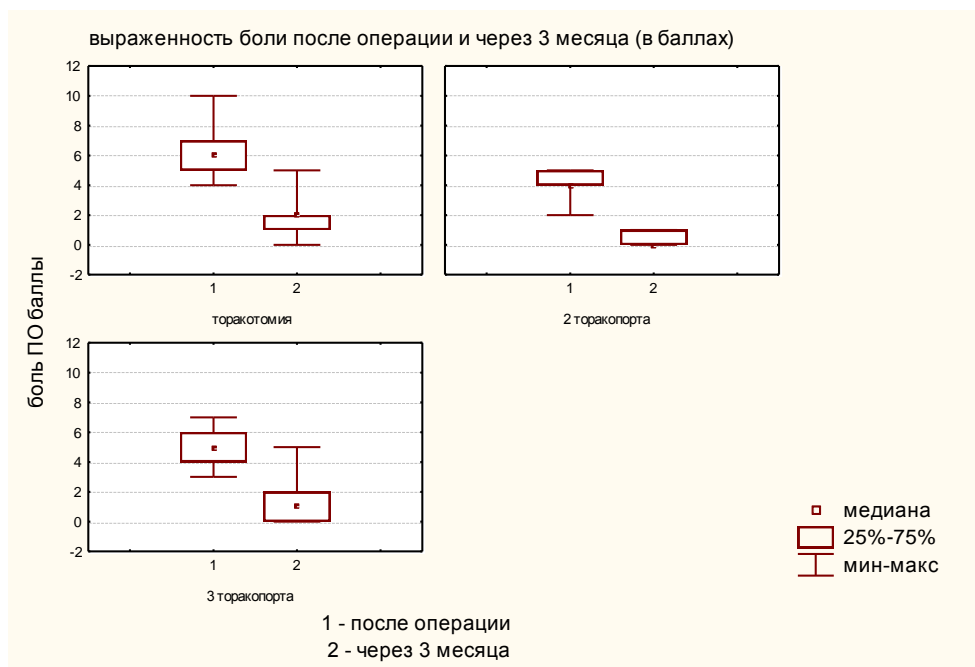
Таблица 9. Динамика болевого синдрома при различных способах биопсии.

| Вид оперативного вмешательства | Выраженность болевого синдрома через 3 месяца (% от интенсивности ранней послеоперационной боли) |
|--------------------------------|--|
| Торакотомия (n=22) | 71.4 ± 2.2 |
| ВАТС 2 порта (n=14) | 93.5 ± 2.8* |
| ВАСТ 3 порта (n=51) | 79.5 ± 2.9** |

* $p=0.0003$, ** $p=0.015$ в сравнении с торакотомией

Достоверно большая степень снижения болевого синдрома выявлена при 2-портовой ВАТС, тогда как при торакотомии наблюдались наихудшие результаты: только у 1 пациента отмечено полное исчезновение боли через 3 месяца ($p=0.0022$), а полное исчезновение боли чаще всего наблюдалось при 2-портовой ВАТС (у 71% пациентов, $p=0.0005$) (рис. 33).

Рисунок 33. Выраженность болевого синдрома (в баллах) в ближайшем послеоперационном периоде и через 3 месяца после биопсии.



В общей группе время послеоперационного дренирования было связано прямой корреляционной зависимостью с интенсивностью болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде ($r=0.48$, $p=0.00001$) и через 3 месяца ($r=0.33$, $p=0.0015$). При этом связь субъективных ощущений боли через 3 месяца после операции со временем дренирования оказалась наиболее тесной при использовании торакотомической биопсии ($r=0.45$, $p=0.03$). Время анестезии не оказывало существенное влияние на интенсивность боли.

5.5 Динамика функциональных параметров после хирургической биопсии легкого и/или внутригрудного лимфоузла.

У большинства пациентов в послеоперационном периоде регистрировалось достоверное снижение функциональных параметров дыхания (табл.10).

Таблица 10. Значение параметров функции внешнего дыхания до и после операции у больных общей группы.

| параметр | Значение до операции | Значение после операции | p |
|-------------|----------------------|-------------------------|-----------|
| ФЖЕЛ (n=87) | 90 (86-100) | 90 (81-100) | 0.0000001 |
| ОФВ1 (n=87) | 91 (83-100) | 89 (80-100) | 0.0002 |
| ПОС (n=36) | 98 (81-107) | 90 (75-99) | 0.00002 |
| ООЛ (n=39) | 86 (70-97) | 83 (70-94) | 0.02 |

Снижение ФЖЕЛ происходило в 75% случаев, и встречалось реже при саркоидозе, чем при других заболеваниях (у 70.8 и 79.5% пациентов, соответственно, $p=0.12$), а также при использовании ВАТС в сравнении с торакотомией (у 70.7 и 86.4% пациентов, соответственно, $p=0.16$). От наличия признаков легочного фиброза на КТ динамика параметра не зависела.

Значения ОФВ1 в послеоперационном периоде у 65% больных также незначительно, но достоверно снижались (91 (83-100)% и 89 (80-100)%, соответственно, $p=0.0002$), при этом одинаково часто у больных с саркоидозом и другими заболеваниями, а также у пациентов с признаками фиброза на КТ и без них. Вместе с тем, у больных после торакотомии снижение ОФВ1 регистрировалось достоверно чаще (у 86% и 58% больных, соответственно, $p=0.02$).

Значение ПОС рассчитывалось только в группе пациентов, не страдавших саркоидозом. Оказалось, что у большинства больных (80%) в послеоперационном периоде уровень ПОС снизился достоверно ($p=0.000015$) и в среднем на 7.6%. Снижение ПОС регистрировали чаще после торакотомии, чем после ВАТС (90% и 76%, соответственно, $p=0.3$), а также

чаще у больных с КТ признаками легочного фиброза (85% и 67%, соответственно, $p=0.21$) и у пациентов старше 60 лет ($p=0.17$).

У большинства больных (67%) в послеоперационном периоде выявлено достоверное ($p=0.02$) снижение ООЛ. Частота снижения ООЛ после торакотомии также оказалась выше (80%), чем при 2-портовой и 3-портовой ВАТС (50% и 63%, соответственно), однако достоверность различий была невысокой ($p=0.3$), вероятно, вследствие малого числа наблюдений. Величина снижения значения ООЛ при торакотомии была достоверно большей ($p=0.02$).

Таким образом, выбор метода биопсии влиял на величину снижения функциональных параметров в послеоперационном периоде. Их динамика была незначительной, но достоверной при торакотомии и 3-портовом методе ВАТС (табл.11).

Таблица 11. Значения функциональных параметров до и после операции при различном способе биопсии.

| параметр | Способ биопсии | До операции (Me (Q25-75))% должной | После операции(Me (Q25-75))%должной | p |
|----------|---------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---------|
| ФЖЕЛ | Торакотомия (n=22) | 90 (81-100) | 88.5 (75-94) | 0.0003 |
| | ВАТС 2-порта (n=14) | 102(99-105) | 100.5 (97-104) | 0.35 |
| | ВАТС 3-порта (n=51) | 89 (85-99) | 88 (82-97) | 0.00001 |
| ОФВ1 | Торакотомия (n=22) | 91 (83-97) | 87 (76-92) | 0.0006 |
| | ВАТС 2-порта (n=14) | 101(98-104) | 100 (97-104) | 0.7 |
| | ВАТС 3- | 89 (79-98) | 86 (79-97) | 0.01 |

| | порта (n=51) | | | |
|-----|---------------------|--------------|---------------|-------|
| ПОС | Торакотомия (n=10) | 101 (79-108) | 92 (74-98) | 0.04 |
| | ВАТС 2-порта (n=2) | 113(109-117) | 111 (103-119) | - |
| | ВАТС 3-порта (n=27) | 96 (81-99) | 90 (79-102) | 0.004 |
| ООЛ | Торакотомия (n=10) | 83 (69-97) | 79 (66-94) | 0.02 |
| | ВАТС 2-порта (n=2) | 120(119-120) | 115 (104-126) | - |
| | ВАТС 3-порта (n=27) | 86 (70-92) | 83 (70-89) | 0.2 |

Для уточнения влияния различных методов инвазивного исследования на функциональные параметры оценивалось изменение соотношения количества пациентов с нормальными и патологическими значениями показателей в послеоперационном периоде. Оказалось, что до проведения биопсии нормальные значения SpO₂ в покое были у 92%, а после оперативного вмешательства - у 85.1% пациентов (p=0.1). Таким образом, у 8 больных с исходно нормальными показателями SpO₂ в покое отмечалось смещение значений параметра за пределы нормы (при этом 7.7% биопсию легочной ткани брали с использованием 3 портового способа ВАТС, а 13.6% пациентам проводилась торакотомия). Показатель SpO₂ при ходьбе был до операции ниже нормы у 31 пациента (35.6%) и оставался сниженным в послеоперационном периоде у такого же количества больных. У больных с саркоидозом неблагоприятная динамика нормы этого параметра наблюдалась в 2 раза реже, чем у остальных пациентов (6.3 и 12.8%, соответственно, p=0.29), а количество торакопортов при проведении ВАТС значения не имело (табл.12).

Значение ОФВ1 и ФЖЕЛ до и после операции были довольно стабильными (динамика недостоверна, $p=0.4$). Переход значений ФЖЕЛ из области нормы в область ниже нормы произошло всего у 5 больных, а ОФВ1- у 7 пациентов с одинаковой частотой после ВАТС и торакоскопии ($p=0.8$). Частота снижения этих параметров не была связана с локализацией биопсии.

Частота нормальных значений DLco после биопсии снизилась с 40% до 31% ($p=0.2$). Однако значение параметра начало снижаться у 7.7% больных после ВАТС, и почти в 4 раза достоверно чаще (у 27% пациентов, $p=0.017$) после торакотомии (табл. 12). Таким образом, частота выхода значения DLco за пределы нормы в послеоперационном периоде оказывается дополнительным фактором оценки осложнений оперативного вмешательства [27, 57, 16].

Таблица 12. Влияние различных методов биопсии на сохранность нормальных значений функциональных параметров.

| параметр | число больных, утративших нормальные значения параметра после операции, (% от общего количества больных) | | p |
|----------|--|-------------|-------|
| | ВАТС | торакотомия | |
| SpO2 | 5 (7.7%) | 3 (13.6) | 0.4 |
| ФЖЕЛ | 4 (6.2%) | 1 (4.6%) | 0.8 |
| ОФВ1 | 5 (7.7%) | 2 (9.1%) | 0.8 |
| DLco | 5 (7.7%) | 6 (27.3%) | 0.017 |

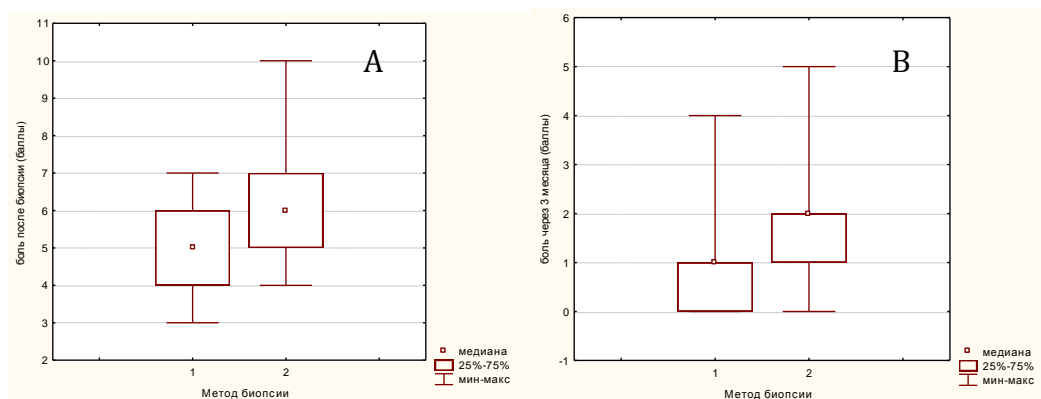
Дальнейший анализ проводился без учета группы пациентов, которым выполнялась биопсия только внутригрудного лимфоузла. Из оставшихся 58 больных торакотомическая биопсия проводилась 37 пациентам, а 3-портовая ВАТС- 21 больному. Были выявлены достоверные различия между этими

группами по степени выраженности болевого синдрома, а также по продолжительности послеоперационного дренирования и интенсивности послеоперационной одышки (табл. 13, рис.34).

Таблица 13. Сравнение результатов торакотомической и VATC биопсии легочной ткани.

| Параметр | Способ биопсии легкого | | p |
|--|------------------------|--------------------|--------|
| | VATC (n=37) | Торакотомия (n=21) | |
| Продолжительность послеоперационного дренирования (дни) | 3 (3-4) | 4 (3-5) | 0.1 |
| Интенсивность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде (баллы) | 5 (4-6) | 6 (5-7) | 0.033 |
| Интенсивность болевого синдрома через 3 месяца после операции (баллы) | 1 (0-1) | 2 (1-2) | 0.0006 |
| Выраженность одышки в послеоперационном периоде (баллы) | 3 (2-5) | 5 (3-5) | 0.1 |

Рисунок 34. Интенсивность ранней (А) и отдаленной (В) послеоперационной боли при торакотомической и 3-портовой VATC биопсии.



Способы биопсии: 1- VATC (3-порта); 2-торакотомия

Глава VI. Оценка легочного фиброза при диффузных интерстициальных заболеваниях легких.

При сопоставлении результатов КТВР и исследования биоптатов легочной ткани оказалось, что у 49 пациентов (56.2%) отсутствие признаков легочного фиброза на КТВР подтверждалось морфологическими данными. При выявлении на КТВР таких признаков фиброзных изменений легочной паренхимы как ретикулярных затемнений, нарушения архитектоники и “сотового легкого” в биоптате легочной ткани всегда обнаруживали признаки легочного фиброза различной степени выраженности. Перибронхиальные утолщения, зоны консолидаций и “матового стекла”, которые не относятся к облигатным симптомам легочного фиброза, в 8 случаях не сопровождалась фиброзными изменениями в биоптате легочной ткани, в 15 случаях сочетались с морфологическими проявлениями легочного фиброза (табл. 14).

Таблица 14. Морфологические признаки легочного фиброза при различных изменениях легочной паренхимы на КТ у пациентов общей группы.

| КТ изменения легочной паренхимы | Количество больных с морфологическими признаками легочного фиброза, n (%) | | |
|---|---|-----------|------------|
| | отсутствуют | умеренные | выраженные |
| отсутствуют | 49 (56.32%) | 3 (3.45%) | 1 (1.15%) |
| ретикулярные затемнения | 0 | 1 (1.15%) | 3 (3.45%) |
| нарушение легочной архитектоники | 0 | 0 | 1 (1.15%) |
| “сотовое легкое” | 0 | 0 | 6 (6.90%) |
| перибронхиальные утолщения | 1 (1.15%) | 0 | 3 (3.45%) |
| “матовое стекло” и небольшие консолидации | 7 (8.05%) | 8 (9.20%) | 4 (4.60%) |

В то же время, при сопоставлении результатов оценки легочного фиброза при КТ и по данным морфологического метода оказалось, что из 48 пациентов, страдающих саркоидозом у 7 больных (14.6%) в биоптате

легочной ткани были выявлены признаки фиброзирующих гранулем при отсутствии фиброзного паттерна на КТ. При этом в 2 случаях (4.2%) наряду с узелковыми затемнениями на КТ обнаруживались изменения легочной паренхимы по типу «матового стекла» в сочетании с консолидациями, а также немногочисленные ретикулярные затемнения. При дальнейшем наблюдении эти изменения постепенно трансформировались в фиброзный паттерн (рис.35,36). При этом функциональные параметры дыхания на момент начального обследования пациента находились в пределах нормы, одышка отсутствовала, а проведенное исследование цитограммы БАЛ не выявляло признаков лимфоцитоза и нейтрофилии лаважной жидкости. У 39 пациентов 1 группы гистологическая картина легочного фиброза в 4 случаях не подтверждалась результатами КТ. Таким образом, совместное использование рентгенологического и морфологического методов улучшает выявление легочного фиброза при диффузных интерстициальных заболеваниях легких.

Рисунок 35. Биоптат легкого пациента К-ва (2007 год). Микроскопически в легочной паренхиме выявляются признаки гранулематозного воспаления и фиброза.

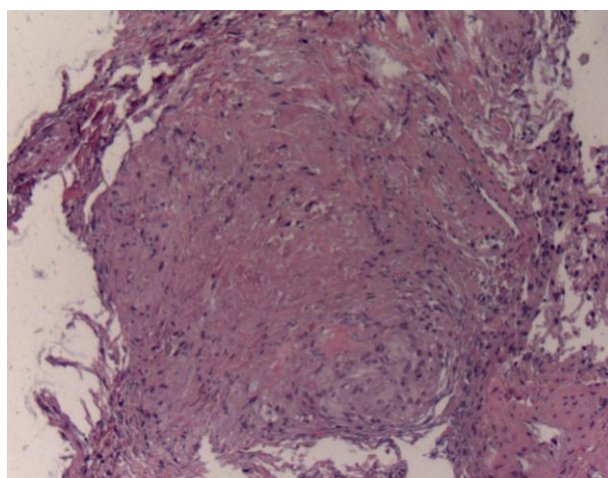
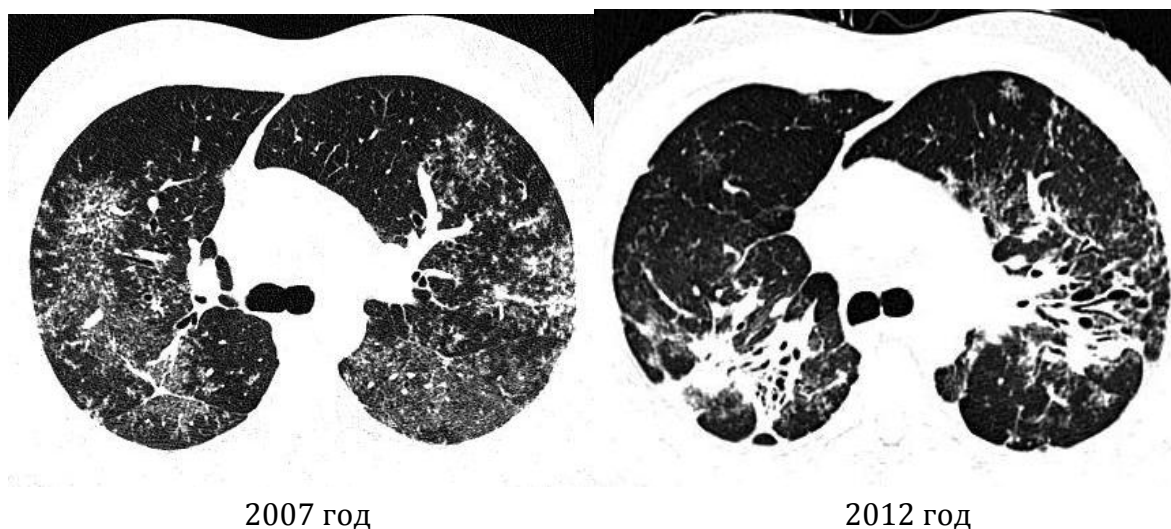


Рисунок 36. Повторные КТ пациента К-ва, выполненные с интервалом в 5 лет. Изначально отмечались изменения легочного интерстиция по типу множественных узелковых затемнений, «матового стекла», немногочисленных зон консолидаций и ретикулярных затемнений. В дальнейшем появились признаки легочного фиброза (преимущественно по типу нарушений легочной архитектоники).



Степень выраженности морфологических проявлений легочного фиброза соответствовала интенсивности одышки и степени снижения функциональных параметров, что позволяет предполагать наличие легочного фиброза при появлении этих симптомов даже у больных, не имеющих очевидные признаки фиброзных изменений в легочной паренхиме на КТ (табл. 15).

Таблица 15. Изменения различных параметров при морфологических признаках легочного фиброза.

| Оцениваемые параметры и их значения в общей группе (Me(Q25-75)) | Морфологические признаки легочного фиброза | | |
|---|--|-------------------|------------------|
| | отсутствуют | умеренные | выраженные |
| Одышка (баллы) | 2 (0-4.0) | 2.5 (1.5-3.5) | 5 (4.0-6.0) |
| SpO ₂ при ходьбе (%) | 97 (95.0-99.0) | 97 (89.5-98.0) | 90 (86.0-90.0) |
| Dco (%) | 86.0(79.0-89.0) | 76.5(62.0-87.0) | 71.5(59.0-80.0) |
| ФЖЕЛ (%) | 96.0(88.0-103.0) | 96.0(85.0-100.5) | 79.5 (69.0-87.0) |
| ОФВ1 (%) | 95.0(87.0-100.0) | 93.0(84.0-108.0) | 81.0(70.0-87.0) |
| ПОС (%) | 103.0(96.0-107.0) | 97.0(91.0-110.5) | 92.0(79.0-99.0) |
| ООЛ (%) | 97.0(90.0-112.0) | 87.5 (68.0-112.0) | 80.0(70.0-86.0) |

Глава VI. Оценка интраоперационных и послеоперационных осложнений.

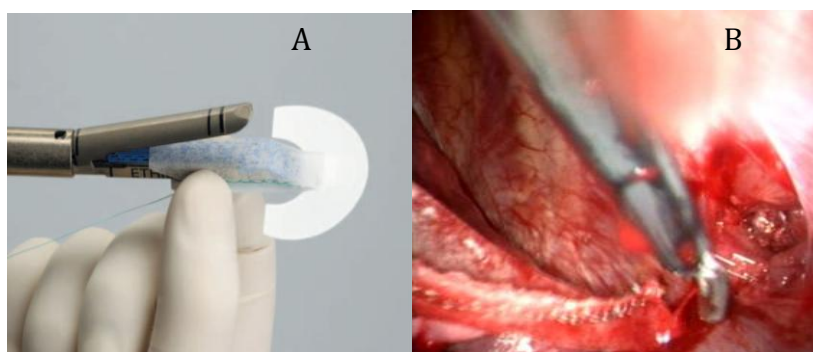
Интраоперационные осложнения включали выход из строя сшивающего аппарата «Эндо Джиа ТМ» в 1 случае после 4-го «прошивания» легочной ткани (производителем заявлено, что аппарат рассчитан более чем на 25 «прошиваний»). Сшивающий аппарат удалось разобрать с помощью инструментов в плевральной полости и затем извлечь.

Послеоперационные осложнения в виде несостоятельности легочного шва после использования ВАТС были зарегистрированы у 3 пациентов, страдавших ДИЗЛ. Эти пациенты были исключены из групп сравнения. В последующем двум из них потребовалось повторное оперативное вмешательство для устранения дефекта легочного шва. У третьего пациента, страдавшего неспецифической интерстициальной пневмонией (при морфологическом исследовании обнаружены признаки легочного фиброза 4-5 степени по шкале Ашкрофт) в послеоперационном периоде возникла эмпиема плевры, осложнившаяся сепсисом, что привело к смертельному исходу.

С целью снижения риска несостоятельности послеоперационного легочного шва в 12 случаях больным, включенным в исследование, при

ВАТС биопсии легочной ткани применялась дополнительная герметизация легочного шва прокладками «Симгард», предварительно установленных на сшивающих кассетах (рис. 37). Случаев несостоятельности легочного шва при использовании этих прокладок не было.

Рисунок 37. Установка укрепляющей прокладки «Симгард» (А). Вид легочного шва при дополнительной его герметизации (В).



Глава VII. Обсуждение полученных результатов.

Фиброскопическая трансбронхиальная биопсия широко используется с середины 70-х годов прошлого века для морфологической диагностики диффузных интерстициальных заболеваний легких. При саркоидозе ее информативность оказывается наиболее высокой. Это объясняется малыми размерами эпителиоидно клеточных гранул, их локализацией в стенках дыхательных путей, по ходу бронхо-сосудистых пучков, а также в междольковых и межальвеолярных перегородках, т.е. в тех структурах легочного интерстиция, которые захватываются при ТББ легкого [130,58,16, 5, 34, 69].

Информативность ТББ при саркоидозе колеблется в значительных пределах, составляя обычно 40-70% [105]. В исследованиях многих авторов показано, что с увеличением числа биоптатов вероятность морфологической верификации саркоидоза возрастает [130]. По сообщению R.Roette et al. (1980) при исследовании 10 биоптатов (по 5 из верхней и нижней долей легкого) положительный результат отмечался, в среднем, в 97% [73]. Хотя

такое большое количество одномоментных биопсий и не приводило к осложнениям (ни одного пневмоторакса или значимого кровотечения не наблюдалось), тем не менее, для рутинной практики эти рекомендации оказываются несостоятельными в силу существенной разницы опыта таких вмешательств у врачей. Стремление уменьшить число биопсий без снижения надежности диагностики заставляет исследователей искать пути оптимизации метода. При наличии «легочной диссеминации» выбор области для биопсии может быть обоснован преимущественной локализацией очагов в определенной доле или даже сегменте легкого. В одном из исследований было показано, что уменьшение числа биоптатов с 10 до 5 существенно отражалось на результативности метода, однако если биопсию брали из максимально измененной, по данным КТВР, доли легкого, диагноз верифицировали почти у 90% пациентов, причем в каждом втором биоптате находили саркоидные гранулемы [128]. В настоящем исследовании выбор области легкого для биопсии обосновывался наличием максимально выраженных признаков воспалительной легочной патологии и минимальных симптомах легочного фиброза на КТВР. В результате не было получено свидетельств явного преимущества прицельной (после проведения КТВР) биопсии в сравнении с обычным способом ТББ из средней доли. По данным данного исследования, информативность ТББ существенно повышается при исследовании 4-х и более биоптатов. Однако в случае выраженных фиброзных изменений (IV рентгенологическая стадия саркоидоза) КТВР позволяла увеличить информативность ТББ, по-видимому, вследствие возможности избежать биопсии из зон легочного фиброза.

Для исключения альтернативного саркоидозу диагноза при отсутствии морфологического его подтверждения катамнез заболевания был прослежен в течение 2 лет у пациентов с исходными компьютернотомографическими признаками внутригрудного саркоидоза (двусторонней прикорневой лимфаденопатией, увеличением паратрахеальных лимфоузлов нижней группы справа, парааортальных, бифуркационных лимфоузлов и

мелкоочаговой «легочной диссеминацией»), нормальными показателями общего клинического анализа крови, уровня альбумина, печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, С-реактивного белка, отсутствием субъективных симптомов болезни, профессионального анамнеза и данных, указывающих на другую патологию. У всех пациентов этой группы отсутствовали признаки прогрессирования рентгенологической симптоматики, самочувствие и лабораторные данные оставались нормальными.

Полученные данные позволяют считать, что количество биоптатов при проведении ТББ у больных саркоидозом с поражением легких должно быть не менее 4, а при выявлении только внутригрудной лимфаденопатии – не менее 5. При рентгенологических признаках легочного фиброза использование КТВР для прицельной ТББ улучшает результативность метода.

Отрицательный результат ТББ и атипичная клинико-рентгенологическая симптоматика саркоидоза потребовали повторного диагностического исследования. Таким больным проводили VATC биопсию или открытую биопсию внутригрудного лимфоузла и\или легочной ткани. При этом представлялось важным исследование влияния различных методов биопсии на клинические и функциональные характеристики болезни.

Сравнение результатов VATC биопсии и обычной торакотомии ранее проводилось многими исследователями. Так, в работе F.Zaraca с соавторами было показано, что при интерстициальных заболеваниях легких торакоскопическая биопсия имела диагностический успех, сопоставимый с результатами открытой биопсии [137]. В работе T.Martin также не было выявлено достоверных различий в диагностической значимости биоптатов легкого, полученных при VATC и открытой биопсии легкого, несмотря на то, что средний объем биоптатов был различным (13.3 и 18.5 куб. см., соответственно) [108]. Предположив, что замена открытой биопсии легкого на торакоскопическую биопсию может привести к снижению количества

послеоперационных осложнений и уменьшению времени пребывания в клинике, Ferson et al. в конце 80-х годов начали использовать VATC у больных с диффузными заболеваниями легких. Оказалось, что продолжительность госпитализации снизилась в среднем с 12.2 до 4.9 дней, а смертность в группах достоверно не различалась [83]. Почти через четверть века R.Qureshi опубликовал данные о том, что после VATC пациенты выписываются из клиники всего на сутки раньше, нежели после открытой биопсии легкого [117]. Однако, согласно данным V.Zane Atkins проведение VATC в сравнении с открытой биопсией не только существенно (примерно в 2 раза) сокращает время госпитализации, но и сопровождается значительно лучшей выживаемостью в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде. Достоверность сравнения сроков госпитализации при использовании различных методов биопсии подвергается сомнению как из-за выраженных различий в объеме операций, так и вследствие неоднородности рандомизируемых групп по рентгенологическим и функциональным критериям [136].

В настоящем исследовании выделенные группы пациентов различались по ряду основных параметров. Больные, страдавшие саркоидозом, оказались моложе, а одышка у них значительно реже сопровождалась снижением функциональных показателей дыхания, чем при других ДИЗЛ. Таким образом, при саркоидозе одышка в меньшей степени отражала тяжесть заболевания, что подтверждалось и отсутствием корреляционной зависимости между одышкой и уровнем сатурации кислорода крови (SpO₂) при ходьбе у больных этой группы, тогда как у пациентов 1 группы значения всех функциональных параметров тесно коррелировали с выраженностью одышки, кроме того, для них оказалось характерным сочетание одышки и снижения SpO₂ при ходьбе с признаками легочного фиброза на КТ. У большинства больных саркоидозом отсутствовали признаки выраженного легочного фиброза, а при имеющемся поражении легких уровень DLco (наиболее чувствительного функционального параметра) оказывался значимо

выше, чем при других ДИЗЛ. Указанная неоднородность учитываемых параметров затрудняли проведение исследования, но позволили оценить переносимость способов инвазивной диагностики при различной тяжести заболеваний.

При проведении настоящего исследования не удалось доказать наличие выигрыша в продолжительности оперативного вмешательства при 3-портовой VATC биопсии в сравнении с торакотомией ($p=0.02$). Подобный вывод был сделан и в работе P.Riantowan (1998): оценка длительности операции VATC (в среднем 105 минут) и открытой биопсии легкого (в среднем 64 минуты) не свидетельствовала в пользу малоинвазивного хирургического метода, однако, по мнению автора, принципиальное значение имеет опыт проведения таких вмешательств, который во втором случае оказывался существенно больше [131]. В нашем наблюдении медиана время анестезии при 3-портовой VATC биопсии легочной ткани составляла 90.0 минут, а верхняя и нижняя квартиль параметра оказалось равной 80-110 минут, что подтверждает предположение, выдвинутое более 10 лет назад и свидетельствует о потенциальной возможности уменьшения длительности малоинвазивного вмешательства. Значимость данного вывода подтверждается полученными в настоящем исследовании данными о наличии отрицательной корреляционной связи длительности анестезии со значениями ОФВ1 и ФЖЕЛ в послеоперационном периоде у пациентов после биопсии легочной ткани. Таким образом после продолжительного оперативного вмешательства возникают более выраженные снижения спирометрических показателей.

Экономический эффект от применения эндоскопических методов биопсии зависит от ряда условий. Подсчитав отдельно затраты на проведения VATC, открытой биопсии легкого и стоимость послеоперационного пребывания в клинике F.Carnochan et al (1994) пришли к выводу о том, что экономический выигрыш при использовании VATC оказывается существенно выше, однако главным образом из-за снижения сроков

госпитализации. Стоимость самой процедуры при этом превышала стоимость открытой биопсии легкого [112]. Подобный вывод сделан и многими другими исследователями [74,135,136].

В нашем исследовании продолжительность послеоперационного дренирования оказалось признаком, наилучшим образом характеризующим больных по способу выполненного оперативного вмешательства. Средняя продолжительность дренирования при торакотомической, 3-портовой и 2-портовой VATC биопсии составляла 3.5, 2.8 и 0.57 дней, соответственно (2-портовая биопсия ВГЛУ в ряде случаев не требовала послеоперационного дренирования). Время дренирования зависело в большей степени от цели биопсии (легочная ткань или внутригрудной лимфоузел), а также от наличия исходной одышки и легочного фиброза. Кроме того, была обнаружена прямая корреляционная зависимость между временем послеоперационного дренирования и интенсивностью болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде, тогда как продолжительность операции на интенсивность боли не влияла.

Различие времени дренирования послеоперационной раны может иметь значение не только для времени общей госпитализации, но и для развития послеоперационных осложнений. В одном из исследований обнаружена достоверная разница времени послеоперационного дренирования после VATC и торакотомической биопсии (52 часа и 89 часов, соответственно), а также продолжительности госпитализации (3.5 и 8.7 дней, соответственно), что было связано с числом послеоперационных осложнений. При этом отмечено меньшее количество осложнений и более легкое их течение после VATC [123]. Эти данные согласуются с результатами исследований других специалистов [105,127,73,87,81,120].

Частота появления одышки в послеоперационном периоде после торакотомической и VATC биопсии в настоящем исследовании не отличалась. Одышка появлялась и после 2-портовой биопсии ВГЛУ, однако

увеличение количества торакопортов при VATC с 2 до 3 существенно увеличивало вероятность развития одышки с 16.7% до 50% ($p=0.18$). Вместе с тем, были выявлены высоко достоверные различия между пациентами после торакотомии и VATC по динамике одышки в послеоперационном периоде: наибольшее изменение балльной оценки одышки отмечалось после торакотомии. При анализе связи одышки с функциональными параметрами, оказалось, что наличие исходной одышки не влияло на частоту снижения значений $Dlco$ в послеоперационном периоде ($p \geq 0.7$), что говорит о недостаточной предсказательной информативности субъективной оценки тяжести заболевания больным. Вместе с тем, выраженная одышка (более 5 баллов) в сочетании со снижением $Dlco$, выявляемая у больных до операции, указывала на худший послеоперационный прогноз: снижение SpO_2 в покое в раннем послеоперационном периоде происходило у этих пациентов значительно чаще. Среди больных, которым проводили торакотомию, значение SpO_2 в покое чаще оказывалось ниже нормы, чем при 3-портовой биопсии, а снижение значения SpO_2 при ходьбе отмечалось после торакотомии на значительно большую величину, чем при VATC ($p=0.004$). При этом снижение SpO_2 при использовании 3-портового метода биопсии было недостоверным ($p=0.22$), а после 2-портовой VATC изменений параметра не отмечалось.

Частота нормальных значений $Dlco$ после биопсии в общей группе снизилась недостоверно, однако значение параметра начало снижаться у 7.7% больных после VATC, и почти в 4 раза достоверно чаще после торакотомии. Таким образом, частота выхода значения $Dlco$ за пределы нормы в послеоперационном периоде оказывается дополнительным фактором оценки осложнений оперативного вмешательства и чаще возникает после торакотомии.

Учитывая вышеизложенное, представляется целесообразным при имеющейся у пациента одышке использовать метод VATC, который

оказывается предпочтительнее торакотомии, а исследование D1co включать в план дооперационного обследования.

Динамика остальных функциональных показателей имела некоторые особенности. Значения ОФВ1, ФЖЕЛ и ООЛ не зависели от наличия признаков легочного фиброза на КТ и в большей степени была связана с торакотомией, чем с VATC. В отличие от этих параметров, ПОС снижалась чаще у больных с КТ признаками легочного фиброза и у пациентов старше 60 лет, что связано в первую очередь со снижением силы дыхательной мускулатуры в послеоперационном периоде.

По мнению ряда авторов, преимуществом VATC перед открытой биопсией является меньшая послеоперационная боль [104]. R.Landreneau с соавторами продемонстрировали, что пациентам после торакоскопии требовалось меньше наркотических анальгетиков, а необходимость в эпидуральной анестезии возникала реже, чем в группе больных после торакотомии [127]. В некоторых исследованиях различие в использовании анальгетиков пациентами в послеоперационном периоде было незначимо, либо постепенно исчезало с течением времени. Однако, группы сравнения оказывались слишком неоднородными, что затрудняет интерпретацию полученных результатов [121,97,126]. В рандомизированном контролируемом исследовании Ayed A.K (2000 г.) было показано, что потребность в анальгетической терапии в первые 24 часа после торакоскопической биопсии оказывается достоверно ниже, чем при открытой биопсии легкого, а продолжительность госпитализации снижается с 5 дней до 3 при одинаковой диагностической ценности этих методов. Группы больных достоверно не различались и по числу послеоперационных осложнений [77].

В настоящем исследовании интенсивность послеоперационной боли оказалась значительно выше после торакотомической биопсии в сравнении с 3-портовой VATC (в среднем на 1 балл по 10-балльной шкале). При этом

использование 3-портового метода VATC в сравнении с 2-портовым достоверно увеличивало выраженность болевого синдрома на 1 балл у половины пациентов, а у остальных больных – более чем на 1 балл. Наличие признаков легочного фиброза на КТ или одышки сопровождалось развитием более интенсивной послеоперационной боли.

Продолжительность болевого синдрома и его влияние на качество жизни могут оказаться весьма значимыми даже после малоинвазивного вмешательства. По сообщению В.Passlick у 36% пациентов после торакоскопической резекции легкого в послеоперационном периоде отмечался выраженный болевой синдром, а у половины больных - парестезии на стороне операции, впоследствии оказавшие существенное влияние на качество жизни. Нейропатическая (связанная с повреждением нерва) боль у трети всех пациентов сохранялась более 59 месяцев [81]. В настоящем исследовании было показано, что чем большей по интенсивности была боль в ближайшем послеоперационном периоде, тем более выраженным оказывался болевой синдром через 3 месяца после биопсии.

Таким образом, в настоящем исследовании были выявлены достоверные различия во влиянии VATC и торакотомической биопсии на клинично-функциональные параметры при различных ДИЗЛ. Эти различия касались, главным образом, продолжительности послеоперационного дренирования, интенсивности болевого синдрома в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде, а также выраженности одышки в послеоперационном периоде. VATC является менее инвазивной процедурой, нежели открытая биопсия легкого. Меньшая травматизация тканей и меньшее время стояния дренажа (а в части случаев и отсутствие потребности в нем) снижает выраженность послеоперационной боли и улучшает отдаленный прогноз заболевания. Кроме того, VATC позволяет добиться лучшего косметического результата.

Морфологический подход к диагностике ДИЗЛ оправдан не только возможностью четкого разграничения нозологий, которые имеют сходные

клинико-функциональные, а в части случаев и рентгенологические проявления. Согласно существующим представлениям, текущее воспаление в легочной ткани, которое выявляется при большинстве ДИЗЛ, может сопровождаться развитием фиброза. Интенсивность и выраженность этих иммунопатологических процессов, а также их морфологический субстрат при различных ДИЗЛ различаются в значительной степени (например, при ИЛФ фокусы фиброза существуют в отсутствии признаков воспаления). С течением времени в легочной ткани появляются массивные фиброзные изменения, морфологическая четкость картины стирается, и заключения патоморфологов носят все более неопределенный характер. На сегодняшний день детальный анализ морфологических изменений в легочной ткани, результатов рентгенологического исследования, функциональных и иммунологических тестов позволил установить определенные закономерности течения различных ДИЗЛ, реакцию на лечение и выделить прогностически неблагоприятные варианты этой патологии, которые характеризуются высоким риском смерти.

Наличие на КТВР признаков «сотового легкого» и других буллезных изменений, выраженное нарушение легочной архитектоники, грубые ретикулярные изменения и т.д. свидетельствуют о выраженном легочном фиброзе [87]. Ценность биопсии в этом случае снижается, увеличивается вероятность ее осложнений, в частности несостоятельность легочного шва и смертность в ближайшем послеоперационном периоде. Послеоперационный прогноз ухудшается, если морфологическое исследование проводится в период прогрессирования патологической симптоматики [129]. Поэтому морфологическую диагностику интерстициальных заболеваний легких целесообразно проводить до появления рентгенологических симптомов фиброза. Выявление в полученном биоптате признаков прогрессирующего легочного фиброза может определить тактику лечения пациента (например, служить основанием для назначения противофиброзной терапии).

Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают необходимость совместного использования рентгенологического и морфологического методов в диагностике легочного фиброза, поскольку, как оказалось, ни один из них не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью в выявлении этого осложнения. Проведенные при настоящем исследовании рентген-морфологические сопоставления позволили выделить КТ паттерн, который может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе саркоидоза легких и трансформироваться в картину выраженного легочного фиброза [32, 67, 68, 117, 118, 84]. Как оказалось, появлению фиброзного КТ паттерна может предшествовать длительно существующая КТ картина «матового стекла» в сочетании с зонами консолидаций и ретикулярными затемнениями. При этом функциональные параметры дыхания могут оставаться в рамках нормы, а одышка отсутствовать. Возможность трансформации зон «матового стекла» в ретикулярные затемнения описаны в литературе у пациентов с ИЛФ, однако не характерны для поражения легких при саркоидозе. Изменения легочной ткани по типу «матового стекла» отражает наличие утолщений альвеолярных перегородок, в частности, вследствие воспалительных изменений, однако сочетание этого паттерна с множественными ретикулярными затемнениями может свидетельствовать о развитии легочного фиброза и служить основанием для проведения как противовоспалительной, так и противфиброзной терапии.

Проблеме интраоперационных и послеоперационных осложнений ВАТС посвящено довольно большое количество исследований. Частота общих осложнений при ВАТС биопсии легких в целом невелика и варьирует от 5 до 10%. Описаны послеоперационная лихорадка, подкожная эмфизема, пневмония, бронхоплевральная фистула, эмпиема плевры, дыхательная недостаточность, фибрилляция предсердий, кровотечение и хилоторакс [80,135]. При планировании ВАТС важным считается наличие

подготовленных инструментов для торакотомии, для того, чтобы в случае необходимости перевести торакоскопию в открытую биопсию легкого. Подобные случаи описаны при интраоперационном кровотечении, облитерации плевральной полости, невозможности коллабирования легкого и взятия достаточного количества биоптата, при глубоком расположении внутрилегочного узла и слишком больших его размерах, и некоторых других ситуациях, в частности при поломке степплера.

В настоящей работе мы столкнулись с проблемой поломки степплера внутри плевральной полости, что существенно увеличило время операции. В 3 случаях после VATC возникла несостоятельность легочного шва, что, по данным литературы, не является редким осложнением. В работе Mark S.Allen нарушение герметичности легочного шва в течение 10 дней и более после операции было наиболее частым осложнением и возникало в 2.7% случаев при общем числе осложнений 8.3%. [135]. В работе M.Jimbo (2004) сравнивались результаты VATC, проведенной в группах больных с одышкой (1 группа) и без нее (2 группа). Оказалось, что продолжительность операции, длительность дренирования плевральной полости, сроки послеоперационного пребывания в стационаре в группах не различались. Единственным статистически достоверным критерием отличия оказался более длительный период кислородной поддержки пациентов 1 группы в раннем послеоперационном периоде. Однако в этой же группе отмечался 1 случай несостоятельности легочного шва и 2 случая смерти от острых осложнений в последующее время [110].

В настоящей работе мы столкнулись со смертельным исходом от инфекционного осложнения, развившегося в связи с несостоятельностью легочного шва после проведения VATC биопсии легочной ткани при НСИП. До проведения оперативного вмешательства у этой больной отмечалась одышка при ходьбе, незначительное снижение DI_{50} при нормальных параметрах спирограммы. При КТ были выявлены зоны “матового стекла”,

немногочисленные консолидации, мелкоочаговые и ретикулярные затемнения в обоих легких по всем легочным полям. У двух других пациентов с ИЛФ развившаяся несостоятельность легочного шва потребовала повторного оперативного вмешательства.

В настоящее время можно только предполагать, что вероятность развития таких послеоперационных осложнений увеличивается при появлении морфологических признаков легочного фиброза. По данным литературы снижению риска несостоятельности легочного шва способствует применение современных герметизирующих материалов интраоперационно [51]. В данной работе с этой целью использовались прокладки «Симгард». Случаев развития несостоятельности легочного шва при этом не наблюдалось.

Выводы.

1. Преимуществом VATC перед открытой биопсией легкого и внутригрудного лимфоузла является меньшая выраженность послеоперационной боли в раннем, и в отдаленном послеоперационных периодах, а также отсутствие значительного снижения функциональных параметров дыхания (после торакотомии на возникновение одышки жаловалось 75% пациентов).
2. В сравнении с 3-портовой VATC биопсия внутригрудного лимфоузла методом 2-портовой VATC позволяет уменьшить выраженность болевого синдрома, одышки, снижения функциональных параметров дыхания и потребности дренирования в послеоперационном периоде (17% vs 50%).
3. Исследование биоптатов легочной ткани с оценкой степени легочного фиброза по шкале Ашкрофт позволяет выделить группу пациентов с неблагоприятным прогнозом заболевания еще до появления фиброзных изменений на КТ (в 4,2% случаев).
4. Использование дополнительных материалов для герметизации легочного шва при проведении VATC биопсии легочной ткани при

саркоидозе и других ДИЗЛ позволяет снизить риск его несостоятельности и возникновения послеоперационного легочного кровотечения.

5. С целью оптимизации разработана схема инвазивной диагностики при различных ДИЗЛ, которая позволяет сократить сроки госпитализации до минимальных.

Практические рекомендации.

1. Для повышения эффективности морфологической верификации диагноза у больных с синдромом легочной диссеминации рекомендуется использовать разработанную схему инвазивной диагностики. На первом этапе следует проводить ТББ с взятием 5 биоптатов. При отсутствии морфологического подтверждения следует выполнять VATC биопсию легочной ткани 3-портовым методом с применением герметизирующих легочный шов материалов. У больных с внутригрудной лимфаденопатией при отрицательном результате ТББ рекомендуется VATC биопсия внутригрудных лимфоузлов с использованием 2-портового метода.

2. С целью снижения риска осложнений и негативных последствий VATC биопсии внутригрудных лимфоузлов оперативное вмешательство следует осуществлять с применением ларингеальной маски в положении больного лежа на спине.

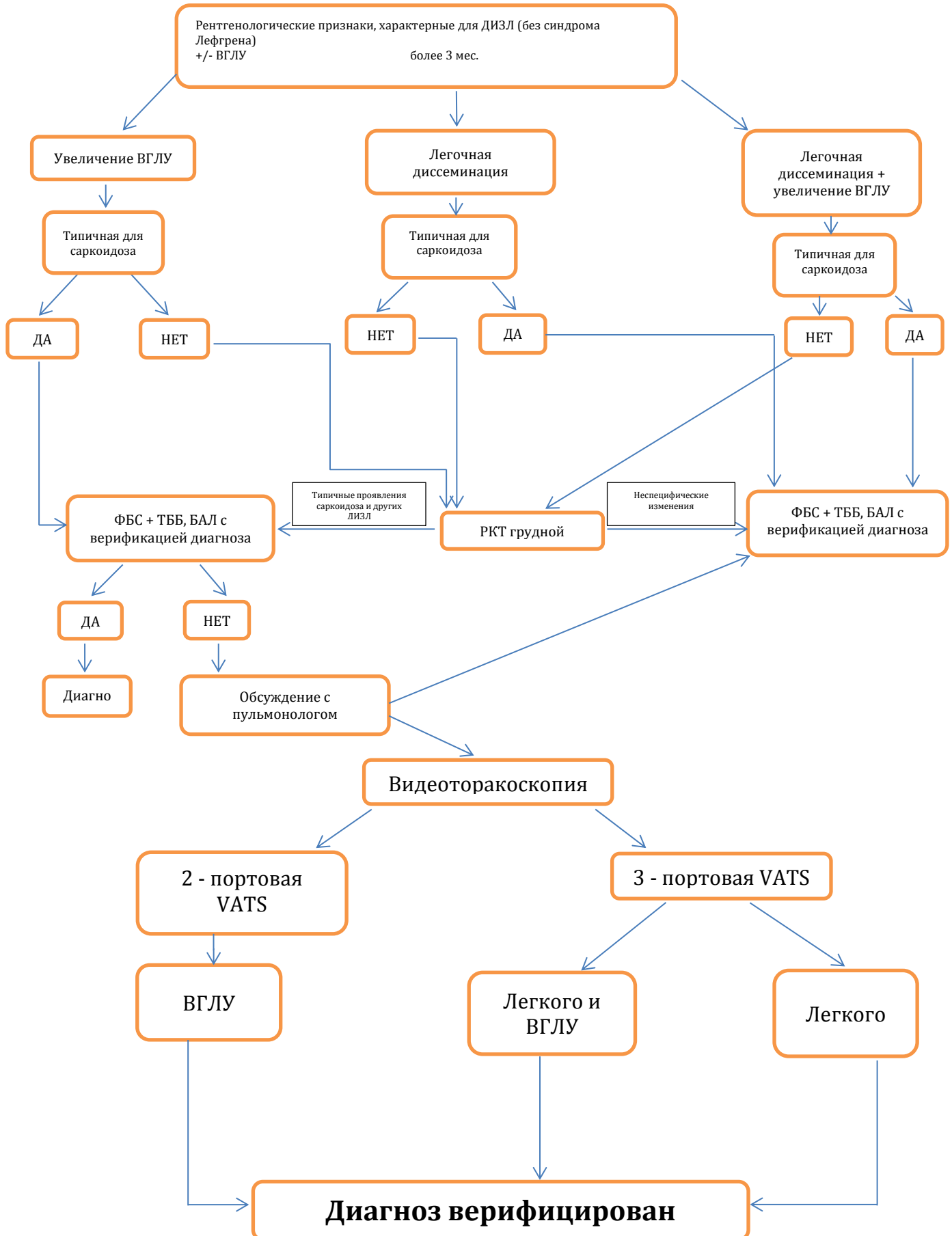
3. С целью снижения риска послеоперационных осложнений при VATC биопсии легочной ткани рекомендуется использование дополнительно герметизирующих материалов.

4. В план морфологического исследования биоптатов легочной ткани у больных с ДИЗЛ следует включать оценку степени легочного фиброза по шкале Ашкрофт.

5. Для повышения эффективности взаимодействия хирургической и рентгенологической служб рекомендуется использование единой классификации лимфоузлов средостения по Маунтин – Дресслеру.

Данные полученные в процессе выполнения исследования позволили разработать схему инвазивной диагностики саркоидоза органов дыхания и других ДИЗЛ (рис. 38).

Рисунок 38. Схема обследования и тактики хирургической диагностики у пациентов с ДИЗЛ



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н., Авдеева О.Е. Неспецифическая интерстициальная пневмония // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2007. — № 4. — С. 2—6.
2. Авдеева О.Е. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: современные подходы к диагностике и терапии/ О.Е. Авдеева, С.Н. Авдеев // Consilium-Medicum. 2002. - Т.4. - №4. - С. 195-200.
3. Алексеева, Т.Р. Современные возможности лучевой диагностики диссеминированных поражений легких у онкологических больных / Т.Р. Алексеева, О.П. Щукина // Радиология 2003: Материалы 4-ого Российского научного форума. Москва, 2003. - С.9 - 10.
4. Болезни органов дыхания. Рук-во для врачей. / Под ред. Н.Р. Палеева / М.: Медицина, 1989.-Т.1.
5. Болезни органов дыхания. Рук-во для врачей. / Под ред. Н.Р. Палеева./ М.: Медицина, 1989.-Т.4.
6. Болотов, П.А. Возможности инструментальных биопсийных методов в диагностике редко встречающихся легочных диссеминаций/ П.А. Болотов // Пробл. туб. 1990. - №1. - С. 51-53.
7. Бориско, А.С. Трудности диагностики диссеминированных процессов в легких/ А.С. Бориско, А.П. Картыш, В.В. Онышко // Диссеминированные процессы в легких: Сб. научн. тр. Ленинград, 1984. - С. 22-24.
8. Бронхопульмонология/ Г.И. Лукомский, М.Л. Шулутко, М.Г. Виннер и др. М.: Медицина, 1982. - 400 с.
9. Бурова, Н.Б. Диагностика легочных диссеминаций в клинике туберкулеза/ Н.Б. Бурова, Р.Е. Иткина, Г.М. Паштова // Диссеминированные процессы в легких: Сб. научн. тр. Ленинград, 1984. - С. 34-37.
10. Варин, А.А. Поражения плевры: клиника, диагностика, врачебная тактика: Автореф. дис. . канд. мед. наук/ А.А. Варин. Томск, 2002. - 30с.
11. Варин, А.А. Заболевания плевры/ А.А. Варин, А.К. Стрелис, А.Л. Ханнин. Томск, 2003. -140с.
12. Аблицов Ю.А., Орлов С.С., Кашеваров С.Б. и др./ Видеоторакоскопия в диагностике диффузных заболеваний легких// 14-й Национальный Конгресс по Болезням Органов дыхания: Сборник-резюме. Москва, 2004. - С. 339. -№1282.

13. Виснер, Б. Результаты эндоскопических методов биопсии при саркоидозе органов дыхания/ Б. Виснер, Х. Грольмус, Х. Эккерт // Пробл. туб. 1982. - №4.-С. 29-31.
14. Диагностика диссеминированных диффузных поражений легких/ Л.В. Озерова, А.И. Добычина, И.Э. Степанян и др. // Пробл. туб. 1987. - №7. - с.35-37.
15. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания/ Методические рекомендации // Пробл. туб. 1993. - №6. - С.47-51.
16. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания/ С.Е. Борисов, И.П. Соловьева, В.П. Ефимьевский и др. // Пробл. туб. 2003. - №6. - С.51-64.
17. Диагностика интерстициальных заболеваний легких/ Я.Н. Шойхет, И.П. Роцев, В.А. Куртуков и др.// 14-й Национальный Конгресс по Болезням Органов дыхания: Сборник-резюме. Москва, 2004. - С. 342. - №1296.
18. Добрев, П. Трансбронхиальная биопсия в диагностике диффузных заболеваний легких/ П. Добрев, Р. Павлов // Диагностика и лечение заболеваний легких с диффузным поражением: Сб. научн. тр. Тбилиси, 1984. - С.22-24.
19. Добрев, П. Трансбронхиальная биопсия при диагностике диссеминированных и интерстициальных заболеваниях легких/. П. Добрев, Р. Павлов // Пробл. туб. 1984. - №12. - С. 23-26.
20. Дорошенкова, А.Е. К проблеме диагностики диссеминированного туберкулеза легких/ А.Е. Дорошенкова, И.Ю. Бабаева // Туберкулез старая проблема в новом тысячелетии: Сб. научн. тр. международной конференции. - Новосибирск, 2002. - С.63-65.
21. Достижения и перспективы развития эндоскопической диагностики туберкулеза и других гранулематозных заболеваний органов дыхания/ В.П. Филиппов, О.В. Ловачева, К.М. Лебедев и др. // Пробл. туб. -1996. №6. - С. 44-47.
22. Дуков, Л.Г. Диагностические и лечебно-тактические ошибки в пульмонологии/ Л.Г. Дуков, А.И. Борохов М.: Медицина, 1988. - 272 с.
23. Егорова, Т.В. Торакоскопия в диагностике заболеваний органов дыхания/ Т.В. Егорова, А.Ф. Казаков, Л.К. Суркова // Пробл. туб. -1987. №12. -С.22-25.
24. Е.А. Коган, Б.М. Корнев, Е.Н. Попова, В.В. Фомин [и др.]; под ред. Н.А. Мухина. Интерстициальные болезни легких: практическое руководство — М.: Литера, 2007. — 432 с.
25. Левашов, Ю.Н. Значение открытой биопсии легочной ткани в диагностике диссеминированных процессов/ Ю.Н. Левашов, О.В.

- Оржешковский // Диссеминированные процессы в легких: Сб. научн. тр. Ленинград, 1984. - С. 45-47.
26. Рейнолдс, Г. Интерстициальные заболевания легких / Г. Рейнолдс // Внутренние болезни по Т.Р. Харрисону. — М., 2005. — Кн. 4.
27. Рузанов Д.Ю. Течение саркоидоза органов дыхания без лечения, - Здоровоохранение Беларус., 2000, №4, стр.8-9.
28. Хоменко, А.Г. Диссеминированное поражение легких, пути дифференциальной диагностики/ А.Г. Хоменко // Клин. мед. 1991. - №1. - С. 104-107.
29. Хоменко, А.Г. Дифференциальная диагностика внутригрудных лимфаденопатий и легочных диссеминаций различной этиологии/ А.Г. Хоменко, Л.В. Озерова, В.П. Филиппов // Терапевт, архив. 1978. - №3. - С.75-79.
30. Хоменко, А.Г. Дифференциально-диагностические проблемы при диффузных заболеваниях легких/ А.Г. Хоменко // Диагностика и лечение заболеваний легких с диффузным поражением: Сб. научн. тр. Тбилиси, 1984. - С.4-7.
31. Хоменко, А.Г. Клиническая характеристика и диагностика редких заболеваний легких/ А.Г. Хоменко, Л.В. Озерова, Е.Д. Тимашева // Терапевт, архив. 1979. - №10. - С. 42-46.
32. Хоменко А.Г., Ерохин В.В., Филиппов В.П. и др. Саркоидоз как системный гранулематоз // М., Медицина, 1999, 39 стр.
33. Цебекова, Л.А. Саркоидоз органов дыхания/ Л.А. Цебекова. — СПб.: ВМедА, 2001.-30с.
34. Чаусовская, М.М. Дифференциальная диагностика диссеминированных поражений легких/ М.М. Чаусовская, А.Н. Шкор // Пробл. туб. - 1978. №2. - С.17-21.
35. Черезбронхиальная биопсия в диагностике диссеминированных поражений/ А.Л. Ханин, Ю.В. Куликов, Н.М. Ханина и др.// Актуальные проблемы диагностики: Сб. научн. тр., посвященный 10-летию Кемеровского Диагностического Центра. Кемерово, 2002. - С. 80-81.
36. Черезбронхиальная биопсия в диагностике заболеваний легких у детей/ В.П. Филиппов, О.В. Ловачева, В.Ю. Васильев и др. // Пробл. туб. - 1988. -№10. С. 52-56.
37. Черезбронхиальная биопсия легких в диагностике диссеминированных процессов/ В.П. Филиппов, Л.В. Озерова, К.М. Лебедев и др. // Пробл. туб. -1985.-№3.-С.23-26.

38. Чучалин, А.Г. Актуальные вопросы диагноза в пульмонологии/ А.Г. Чучалин//Пульмонология.-2001. -V.11. -№1. С. 6-11.
39. Чучалин, А.Г. Белая книга пульмонология /А.Г. Чучалин. М., 2003.68 с.
40. Чучалин, А.Г. Идиопатический легочный фиброз/ А.Г. Чучалин //Терапевт, архив. -2000. №3. - С.5-12.
41. Чучалин, А.Г. Рентгенография и компьютерная томография в диагностике различных видов идиопатических интерстициальных пневмоний/ А.Г. Чучалин, П.М. Котляров, С.Г. Георгиади // Пульмонология. 2003. - V.13. -№1. - С. 89-95.
42. Чучалин А.Г. Саркоидоз: учебно-методическое пособие для слушателей □ послевузовского и дополнительного профессионального образования.// Казань, 2010, 58 стр.
43. Шмелев, Е.И. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний неопухолевой природы/ Е.И Шмелев // РМЖ. 2001. - Т.9. - №21. -С.919-922.
44. Шмелев, Е.И. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний неопухолевой природы/ Е.И Шмелев // Пробл. туб. — 2002. №12. -С. 58-61.
45. Шмелев, Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких/ Е.И Шмелев // Consilium-Medicum. 2003. - Т.5. - №4. - С. 176-181.
46. Шулутко, М.Л. Диагностика саркоидоза органов дыхания/ М.Л. Шулутко, В .А. Соколов // Клин, мед.- 1984. №4. - С.59-63.
47. Allen M., Champ De C., Jones D., et al. Video-Assisted Thoracic Surgical Procedures: the Mayo Experience,- Mayo Clin. Proc., 1996, 71, p. 351-359.
48. Al-Kattan K. Thoracoscopic Surgery: indications and outcome,- Ann. Saudi Med., 2000, p. 119-121.
49. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias,- Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2002,165, p. 277–304.
50. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement: American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS),- Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2000, 161, p. 646-664.
51. Andersen H.A. Transbronchial lung biopsy for diffuse pulmonary disease. Results in 939 patients,- Chest, 1978, p. 734-736
52. Annema J. T., Veseliç M., Rabe K.F. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis,- Eur. Respir. J., 2005, 25, p. 405-409.

53. Ashcroft T., Simpson J., Timbrell V. Simple method of estimating severity of pulmonary fibrosis on a numerical scale,- *J.Clin.Patol.*, 1988, Vol. 41, p. 467-470.
54. Ayed A.K. Video-assisted thoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease. A prospective study,- *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*, 2003, 44, p. 115-118.
55. Ayed A.K., Raghunathan R. Thoracoscopy versus open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a randomised controlled trial,- *J. R. Coll. Surg. Edinb.*, 2000,45, p.159-163.
56. BJORAKER J.A., RYU J.H., EDWIN M.K., et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis,- *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 157, p. 199–203.
57. BLEWETT C.J., BENNETT W.F., MILLER J.D., URSHEL J.D. Open lung biopsy as an outpatient procedure,- *Ann. Thorac. Surg.*, 2001, 71, p.1113-1115.
58. BOKULIC R.E., HILMAN B.C. Interstitial lung disease in children,- *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1994, 41, p. 543-567.
59. BOTTARO L., CALDERAN L., DIBILIO D. Et al. Pulmonary sarcoidosis: atypical HRCT features and differential diagnostic problem,- *Radiol. Med.*, 2004, 107, p. 273-285.
60. BOURKE S. J. Interstitial lung disease: progress and problems,- *Postgraduate Medical Journal*, 2006, 82, p. 494-499.
61. BOUTIN C., ASTOUL P. Diagnostic thoracoscopy,- *Clin. Chest Med.*, 1998, 19, p.295-309.
62. British Thoracic Society. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults,- *Thorax*, 1999, 54, p. i1-i21.
63. BUCHANAN D.R., NEVILLE E. Thoracoscopy for physicians. A practical guide,- London, Arnold, 2004, 166 p.
64. CAMUS P., BONNIAUD P., FANTON A., et al. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease,- *Clin. Chest Med.*, 2004, 25, p. 479-519.
65. CANO I., ANTÓN-PACHECO J., GARCÍA A., ROTHENBERG S. Video-assisted thoracoscopic lobectomy in infants,- *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2006, 29, p. 997-1000.
66. CAPLES S.M., ULZ J.P., ALLEN M.S., RYU J.H. Thoracic surgical procedures in patients with rheumatoid arthritis,- *J. Rheumatol.*, 2004, 31, p. 2136-2141.
67. CARNOCHAN F.M., WALKER W.S., CAMERON E.W. Efficacy of video assisted thoracoscopic lung biopsy: an historical comparison with open lung biopsy,- *Thorax*, 1994, 49, p. 361–363.
68. CHONG S. Teaching points for pneumoconiosis; comparison of imaging and pathologic findings,- *Radio Graphics*, 2006, 26, p. 59-77.

69. Colby Th. V. Information from lung samples: the pathologist's view,- ERS School Course on Clinical applications of Pathology and Imaging in Respiratory Disease, London, 2007.
70. Cooper J.A., White D.A., Matthay R.A. Drug-induced pulmonary disease. Part I: Cytotoxic drugs,- Am. Rev. Respir. Dis., 1986,133, p. 321–340.
71. Cooper J.A., White D.A., Matthay R.A. Drug-induced pulmonary disease. Part II: Noncytotoxic drugs,- Am. Rev. Respir. Dis., 1986,133, p. 488–505.
72. Coultas D.B., Zumwalt R.E., Black W.C., et al. The epidemiology of interstitial lung diseases,- Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1994, 150, p. 967–972.
73. Crystal R.G., Bitterman P.B., Mossman B., et al. Future research directions in idiopathic pulmonary fibrosis: summary of a national heart, lung, and blood institute working group (NHLBI workshop summary),- Am. J. Respir. Crit. Care, 2002, 166, p. 236–246.
74. David R.B., Andersen H.A., Stickler G.B. Nitrofurantoin sensitivity: report of a child with chronic inflammatory lung disease,- Am. J. Dis. Child, 1968, 116, p. 418-421.
75. Demedts M., Costabel U. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias,- Eur. Respir. J., 2002, 19, p. 794-796.
76. Descombes E., Gardiol D., Leuenberger P.H. Transbronchial lung biopsy: an analysis of 530 cases with reference to the number of samples,- Monaldi Arch. Chest Dis., 1997, 52, p. 324-329.
77. Deterding R. Evaluating Infants and Children with Interstitial Lung Disease,- Semin. Respir. Crit. Care Med., 2007, 28, p. 333-341.
78. Du Bois R., King T. Challenges in pulmonary fibrosis. The NSIP/UIP debate,- Thora, 2007, 62, p.1008-1012.
79. Dishop M.K., Deutsch G., Deterding R. A working histologic classification of the Pediatric Interstitial Lung Disease Cooperative Group,- Proc. Am. Thorac. Soc., 2005, 2, p. A474.
80. Ensminger S.A., Prakash U.B. Is bronchoscopic lung biopsy helpful in the management of patients with diffuse lung disease?- Eur. Resp. J., 2006, 28, p.1081-1084.
81. Fan L.L., Kozinetz C.A., Wojtczak H.A. et al. Diagnostic value of transbronchial, thoracoscopic, and open lung biopsy in immunocompetent children with chronic interstitial lung disease,- J. Pediatr., 1997, 131, p. 565-569.

82. Flaherty K. R., Thwaite E. L., Kazerooni E. A., et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications,- *Thorax*, 2003, 58, 143-148.
83. Ferson P.F., Landreneau R.J., Dowling R.D. et al. Comparison of open versus thoracoscopic lung biopsy for diffuse infiltrative pulmonary disease,- *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1993,106, p. 194-199.
84. Furrer M., Rechsteiner R., Eigenmann V., et al. Thoracotomy and thoracoscopy: postoperative pulmonary function, pain and chest wall complaints,- *Eur. J. Cardio-thorac Surg.*, 1997,12, p.82-87.
85. Gawne-Cain M.L., Hansell D.M. The pattern and distribution of calcified mediastinal lymph nodes in sarcoidosis and tuberculosis: a CT study,- *Clin. Radiol.*, 1996, 51, p. 263-267.
86. Giudicelli R., Thomas P., Lonjon T., et al. Video-assisted minithoracotomy versus muscle-sparing thoracotomy for performing lobectomy,- *Ann. Thorac. Surg.*, 1994, 58, p.712-717.
87. Green F. Overview of pulmonary fibrosis,- *Chest*, 2002, 122, p. 334S-339S.
88. Grenier P., Chevret S., Beigelman C., et al. Chronic diffuse infiltrative lung disease: determination of the diagnostic value of clinical data, chest radiography and CT with Bayesian analysis,- *Radiology*, 1994, 191, p. 383–390.
89. Halkos M.E., Gal A.A., Kerendi F., et al. Role of thoracic surgeons in the diagnosis of idiopathic interstitial lung disease,- *Ann. Thorac. Surg.*, 2005, 79, p. 2172-2179.
90. Harris R.J., Kavuru M.S., Rice T.W., et al. The diagnostic and therapeutic utility of thoracoscopy,- *Chest*, 1995,108, p. 828– 841.
91. Hazelrigg S.R., Landreneau R.J., Boley T.M., et al. The effect of muscle-sparing versus standard posterolateral thoracotomy on pulmonary function, muscle strength, and postoperative pain,- *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1991,101, p.394-400.
92. Jinbo M., Kaneda Y., Ueda K., et al. Thoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of diffuse lung disease,- *Kyobu Geka*, 2004, 57, p.1103-1105.
93. Jutley R., Khalil M., Rocco G. Uniportal vs standard three-port VATS technique for spontaneous pneumothorax: comparison of post-operative pain and residual paraesthesia,- *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2005, 28, p.43-46.
94. Katzenstein A.L., Myers J.L. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification,- *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 1998, 157, p. 1301-1315.

95. King T.E., Tooze J.A., Schwarz M.I., et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model,- *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2001, 164, p.1171-1181.
96. Kirby T.J., Mack M.J., Landreneau R.J., Rice T.W. Lobectomy–video-assisted thoracic surgery versus muscle-sparing thoracotomy. A randomized trial,- *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1995, 109, p. 997-1001.
97. Kirschner PA. Cervical mediastinoscopy,- *Chest Surg. Clin. N. Am.*, 1996, 6, p.1–20.
98. Klech H, Pohl W. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL,- *Eur. Respir J.*, 1989, 2, p.561–568.
99. Klech H, Pohl W. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL,- *Eur. Respir J.*, 1989, 2, p.561–568.
100. Koizumi K., Haraguchi S., Hirata T., et al. Thoracoscopic Surgery in children,- *J. Nippon Med. Sch.*, 2005, 72, p.34-43.
101. Kondoh Y., Taniguchi H., Kawabata Y., et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of clinical and pathologic findings in three cases,- *Chest*, 1993, 103, p. 1808–1812.
102. Koontz C.H., Joyner L.R., Nelson R.A. Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope in sarcoidosis,- *Ann. Intern. Med.*, 1976, 85, p. 64-66.
103. Lamberto C., Nunes H., Toumelin Ph., et al. Membrane and capillary blood components of diffusion capacity of the lung for carbon monoxide in pulmonary sarcoidosis,- *Chest*, 2004, Vol.125, p. 2061–2068.
104. Landreneau R., Hazelrigg S., Mack M., et al. Postoperative pain-related morbidity: video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy,- *Ann. Thorac. Surg.*, 1993, 56, p. 1285-1289.
105. Langston C., Fan L.L. Diffuse interstitial lung disease in infants,- *Pediatr. Pulmonol.*, 2001, 23, p.74–76.
106. Lee P., Colt H. Using diagnostic thoracoscopy to optimal effect : technical know-how is key,- *J. Crit. Ill.*, 2003, p. 255-260.
107. Lofgren S. Primary pulmonary sarcoidosis. *Acta Med. Scand.*, 1953, Vol.145, p. 424-465.
108. Martin T., Larraga R., Badorrey I. Videothoracoscopy versus thoracotomy in the diagnosis of diffuse interstitial disease,- *Arch. Bronconeumol.*, 1997, 33, p. 341-345.
109. Mendez J., Nadrous H., Hartman T., Ryu J. Chronic nitrofurantoin-induced lung disease,- *Mayo Clin. Proc.*, 2005, 80, p.1298-1302.

110. Meyer K.C. The role of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease,- Clin. Chest Med., 2004, 25, p. 637-649.
111. Miller J.D., Urschel J.D., Cox G., et al. A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease,- Ann. Thorac. Surg., 2000, 70, p. 647-1650.
112. Nicholson A.G., Gibbs A.R., Addis B.J., et al. Interobserver variation in diffuse parenchymal lung disease,- Thorax. 2004, 59, p. 500-505.
113. Passlick B., Born Ch., Siemel W., Thetter O. Incidence of chronic pain after minimal-invasive surgery for spontaneous pneumothorax,- Eur. J. Cardiothorac. Surg., 2001, 19, p. 355-359
114. Patel A.M., Ryu J.H., Reed C.E. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions,- J. All. Clin. Immunol., 2001, 108, p. 661-670.
115. Prakash U.B. Bronchoscopy. In Mason R.J., Broaddus V.C., Murray J.F., Nadel J.A, eds. Murray and Nadel's Textbook Respiratory Medicine. 4thEdn. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, p. 1617-1650.
116. Popovich Jr.J., Kvale P.A., EichenhornM.S. et al. Diagnostic accuracy of multiple biopsies from flexible fiberoptic bronchoscopy,- Am. Rev. Respir. Dis., 1982, 125, p. 521-523.
117. Qureshi R.A., Soorae A.A. Efficacy of thoracoscopic lung biopsy in interstitial lung diseases: comparison with open lung biopsy,- J. Coll. Physicians Surg. Pak., 2003, 13, p. 600-6003.
118. Riantawan P., Koanantakool T., Chotivatanapong T. Video thoracoscopic lung biopsy in diffuse interstitial lung diseases,- J. Med. Assoc. Thai., 1998, 81, p. 688-692.
119. Roette R., Byrd B., Hafermann. Transbronchoscopic lung biopsy in sarcoidosis. Optimal number and sites for diagnosis,- Chest, 1980, 77, p. 400-402.
120. Rothenberg S.S. Thoracoscopic lung resection in children. J. Pediatr. Surg., 2000, 35, p. 271-274.
121. Rothenberg S.S. Thoracoscopy in infants and children. Semin. Pediatr. Surg., 1998, 7, p. 194-201.
122. Ryu J.H., Daniels C.E., Hartman T.E., Yi E.S. Diagnosis of Interstitial Lung Diseases,- Mayo Clin. Proc., 2007, 82, p. 976 - 986.
123. Schonfield N. Clinical and radiographic features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X,- Respiration,1993, 60, p. 38-44.

124. Shennib H.A., Landreneau R.J., Nulder D.S., Mack M. Video-assisted thoracoscopic wedge resection of T1 lung cancer in high-risk patients,- *Ann. Surg.*, 1993, 218, p. 555-560.
125. Sipahi Demirkok S., Basaranoglu M., Dervis E. et al. Analysis of 87 patients with Löfgren's syndrome and the pattern of seasonality of subacute sarcoidosis,- *Respirology*, 2006, Vol.4, p.456-461.
126. Soler P. Pulmonary Langerhans' cell granulomatosis,- *Annu. Rev. Med.*, 1992, p. 105-115.
127. Thannickal V.J., Toews G.B., White E.S. et al. Mechanisms of pulmonary fibrosis,- *Annu. Rev. Med.*, 2004, 55, p. 395-417.
128. Thorax DPLD Committee. Diagnosis and assessment of diffuse parenchymal lung disease,- *Thorax*, 1999, 54, p. 15-30.
129. Tiitto L., Heiskanen U., Bloigu R., et al. Thoracoscopic lung biopsy is a safe procedure in diagnosing usual interstitial pneumonia,- *Chest*, 2005, 128, p. 2375-2380.
130. Travis W.D., King T.E. Consensus Classification of Idiopathic Interstitial Pneumonias,- *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2002, 165, p. 277-304.
131. Turner-Warwick M., Burrows B., Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival,- *Thorax*, 1980, 35, p. 171-180.
132. Utz J.P., Ryu J.H., Douglas W.W. et al. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia,- *Eur. Respir. J.*, 2001, 17, p. 175-179.
133. Vansteenkiste J., Verbeken E., Thomeer M. Medical thoracoscopic lung biopsy in interstitial lung disease: a prospective study of biopsy quality,- *Eur. Respir. J.*, 1999, 14, p. 585-590.
134. Wilson R.C., Jones P.W. A comparison of the visual analogue scale and modified Borg scale for the measurement of dyspnea during exercise,- *Clin. Sci.*, 1989, Vol.76, p. 277-282.
135. Winterbauer R. H., Belic N., Moores K. D. Clinical interpretation of bilateral hilar adenopathy,- *Ann. Intern. Med.*, 1973, 78, p. 65-71.
136. Yamaszaki A., Miyamoto H., Futagwa T. et al. An early case of pulmonary lymphangiomyomatosis diagnosed by video-assisted thoracoscopic surgery,- *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2005, Vol.11, No6, p. 405-407.
137. Zaraca F., Ebner H. Video-assisted thoracoscopic biopsy in the diagnosis of idiopathic interstitial lung disease,- *Chir. Ital.*, 2006, Vol.58, p. 569-576.