

О.К. Яковенко, к.м.н.,
зав. відділення пульмонології
Волинська обласна клінічна лікарня,
головний позаштатний пульмонолог УОЗ ОДА,
голова товариства лікарів-пульмонологів та фтизіатрів
Волинської області ім. Михайла Марунчака,
Т.Л. Яковенко

КЗ «Луцька міська дитяча поліклініка»



К.м.н.
О.К. Яковенко



Т.Л. Яковенко

Інтерстиційні захворювання легень. Діагностична дилема в умовах епідемії туберкульозу

Туберкульоз (ТБ) – глобальна проблема охорони здоров'я, яка щороку призводить до погіршення здоров'я мільйонів людей у світі та стоїть поруч з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) як провідна причина смерті [6]. Не дивлячись на те що майже всі випадки даної патології можна вилікувати, ТБ залишається однією з найбільших загроз у світі.

Завдяки системним організаційним заходам боротьби з цією недугою в світовому масштабі захворюваність на ТБ знижувалась в середньому на 1,5% на рік з 2000 р. Нині рівень захворюваності на ТБ у світі на 18% нижче порівняно з показником 2000 р., а показник смертності знизився на 47% порівняно з 1990 р. [6]. Загалом 2–3 млрд людей у світі мають латентну ТБ-інфекцію та лише у відносно невеликої частини (5–15%) ТБ виникає протягом життя.

Так, у 2014 р. на ТБ у світі захворіло 9,6 млн чоловік, у тому числі 5,4 млн чоловіків, 3,2 млн жінок та 1,0 млн дітей. У світовому масштабі 1,2 млн (12%) чоловік хворих на ТБ були ВІЛ-інфіковані, в тому числі 74% випадків припало на Африканський регіон. У 2014 р. від ТБ у світі померло 1,5 млн чоловік (1,1 млн ВІЛ-негативних та 0,4 млн ВІЛ-позитивних), у тому числі 890 тис. чоловік, 480 тис. жінок та 140 тис. дітей. У 2014 р. ВООЗ були зареєстровані 6 млн нових випадків ТБ, що склало 2/3, або 63%, від 9,6 млн людей, які захворіли. Такі дані

світової статистики означають, що нові випадки захворювання на ТБ в 37% випадків лишаються недіагностованими або нерепортованими [6].

З 5,2 млн випадків (нові та рецидивні) легеневого ТБ, які були зареєстровані в 2014 р., 3,0 млн (58%) були етіологічно підтверджені за допомогою дослідження мазка мокротиння, або отримання позитивної культури збудника, або, за рекомендацією ВООЗ, за допомогою швидкого діагностичного тесту Xpert® МТВ/RIF, який дає змогу визначити мікобактерію ТБ (МБТ) у біологічному матеріалі від хворого та чутливість збудника до протитуберкульозного препарату I ряду рифампіцину з визначенням групи ризику за мультирезистентним ТБ (МРТБ), а також обстеження сечі на наявність антигену клітинної стінки МБТ (ТБ-LAM Ag-test), який рекомендований ВООЗ для діагностики активного ТБ у хворих з ВІЛ/СНІДом [6].

Серед нових випадків бактеріологічно підтвердженого ТБ у хворих, які раніше не отримували лікування, доступ до тесту медикаментозної чутливості мали 12%, а серед раніше пролікованих хворих – 58%, адже до цих пір однією з важливих та невирішених проблем у боротьбі з ТБ залишається МРТБ. За оцінками, в 2014 р. з 480 тис. випадків МРТБ лише 123 тис. були виявлені та зареєстровані, в тому числі 111 тис. чоловік розпочали лікування, що на 14% більше у порівнянні з 2013 р. [6].

Напруженою залишається ситуація з епідемією ТБ і у Волинській області – північній частині західного регіону України. Так, після запровадження електронного реєстру об'єктивний показник захворюваності на всі форми ТБ в 2013 р. становив 67,49 на 100 тис. населення (n = 700) з показником захворюваності на ТБ органів дихання 63,05 на 100 тис. (n = 654) та питомою вагою бацилярного ТБ 49,39% (n = 285). Приріст захворюваності становив 30,9% у порівнянні з показником 2012 р. У 2014 р., за даними електронного реєстру, показник захворюваності на всі форми ТБ в області становив 68,65 на 100 тис. населення (n = 713) з показником захворюваності на ТБ органів дихання 64,13 на 100 тис. (n = 666) та збільшенням питомої ваги бацилярного ТБ до 55,57% (n = 329) як результат покращення лабораторної діагностики внаслідок запровадження лабораторної експрес-діагностики Хрет® МТВ/РИФ [18, 19].

Під час епідемії ТБ складною та невирішеною проблемою залишається діагностика інтерстиційних захворювань легень (ІЗЛ) та саркоїдозу легень, які помилково під час первинного обстеження сприймають як дисемінований ТБ легень та інші форми небацилярного ТБ легень [19]. Питома вага дисемінованого ТБ легень у 2013 р. становила 17,5% (n = 101), 2014 р. – 19,93% (n = 118). Питома вага небацилярного ТБ у 2013 р. – 50,61%, 2014 р. – 44,43%. Це свідчить про низьку специфічність мікроскопічного методу лабораторного скринінгу на ТБ та можливу гіпердіагностику ТБ за рахунок ІЗЛ, показник поширеності яких у Волинській області становить, за власними розрахунками, 8,84 на 100 тис. населення (J84) та, на нашу думку, є заниженим. ІЗЛ представляють собою групу дифузних захворювань паренхіми легень, які пов'язані з високим показником захворюваності та смертності [8, 17].

Класифікація ІЗЛ

Ідіопатична інтерстиційна пневмонія	Саркоїдоз
Ідіопатичний легеневий фіброз (ІЛФ)	Гіперсенситивний пневмоніт
Неспецифічна інтерстиційна пневмонія (NSIP)	Ятрогенний пневмоніт/фіброз (drug-induced ILD, radiation injury)
Криптогенна організуюча пневмонія (COP)	Еозинофільне інтерстиційне захворювання легень (еозинофільна пневмонія)
Респіраторний бронхіоліт ІЗЛ (RBILD)	Професійні захворювання органів дихання (пневмокозіоз, асбестоз)
Десквамативна інтерстиційна пневмонія (DIP)	Спадкові захворювання органів дихання (сімейний легеневий фіброз, Hermansky–Pudlak-синдром)
Гостра інтерстиційна пневмонія (AIP)	Первинні захворювання (наприклад, легеневий гістіоцитоз Лангерганса)
Лімфоцитарна інтерстиційна пневмонія (LIP)	Рідкісні ІЗЛ (лімфангіолейоміоматоз, альвеолярний протеїноз, ідіопатичний гемосидероз легень, ідіопатичний бронхолегеневий амілоїдоз, остеопластична пневмопатія)
ІЗЛ, асоційоване з системними захворюваннями (CTD-ILD)	ІЗЛ, які не класифікуються

Нова класифікація ІЗЛ, згідно з якою виділяють три групи: основні ІЗЛ, рідкісні ІЗЛ та ІЛЗ, які не класифікуються (див. таблицю), виходить з того факту, що тяжкі для класифікації нозологічні одиниці можуть бути проліковані в залежності від перебігу захворювання [8].

ІЗЛ характеризуються багатьма спільними клінічними ознаками: невідома природа захворювання, прогресуюча задишка під час фізичного навантаження, непродуктивний кашель, інспіраторна крепітація при аускультативній та/або інші аускультативні феномени, ознаки вторинної легеневої гіпертензії, зміни на спіральній комп'ютерній томографії легень (СКТ), рестриктивні вентиляційні зміни та зниження дифузної властивості легень (DLCO), розширення альвеоло-артеріального градієнту та порушення газового складу крові [8, 15, 17].

Дифузні інфільтративні розлади в легенях характеризуються запаленням та пошкодженням інтерстиційної тканини легень у вигляді різних ІЗЛ, які можуть бути диференційовані між собою комплексно для встановлення правильного діагнозу за клінічними проявами, рентгенологічною картиною, цитологією бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ) та патогістологічними знахідками при необхідній біопсії легень [11, 12, 15].

Гістологічні зміни в легенях при ІЗЛ можуть коливатись від поширеного легеневого фіброзу з архітектурним викривленням легень у хворих з ідіопатичним легенеvim фіброзом (ІЛФ) до гранулематозного запалення з розвитком центрального фібриноїдного некрозу з або без паренхіматозного фіброзу у пацієнтів з саркоїдозом [10, 12, 16]. Показник поширеності останнього у Волинській області, за власними розрахунками, становить 2,98 на 100 тис. населення (D 86) та, на нашу думку, також є заниженим. Саркоїдоз є «діагнозом винятку» після гістологічного підтвердження [16, 17] і першочергового виключення інших ІЗЛ, пов'язаних з гострою або хронічною інфекцією (вірусною, бактеріальною, грибовою), системними захворюваннями сполучної тканини та системними васкулітами, професійною патологією органів дихання, онкологічною та онкогематологічною, лімфопроліферативною патологією, токсичним впливом медикаментів та радіаційного опромінення, та після виключення спадкових захворювань та інших ІЗЛ, які представлені в таблиці [8, 10, 17].

Враховуючи актуальність проблеми, шляхом ретроспективного аналізу історій хворих на ІЗЛ (n = 90) та саркоїдоз (n = 31), які були проліковані у Волинській обласній клінічній лікарні з 2010 по 2015 р., було виявлено, що у 23,96% випадків (n = 29) дана категорія хворих попередньо була помилково госпіталізована у фтизіатричний стаціонар зі встановленим діагнозом «Вперше діагностований туберкульоз легень, МБТ (–)» (ВДТБ-МБТ (–) на основі лише рентгенологічного паттерну на знімку органів грудної клітки з наступним призначенням емпіричного лікування протитуберкульозними препаратами I ряду впродовж від 2 тиж до 8 міс. У свою чергу, це слугувало приводом для обстеження даної категорії хворих за допомогою квантиферонового тесту IV покоління (QuantiFERON-TB Gold) з ІЛД (J84) та саркоїдозом легень (D86) на предмет латентної та/або активної ТБ-інфекції (n = 18) в лабораторії Редгера [MDI Laboratorien

GmbH, Medizinisches Versorgungszentrum, Sonnenburger Straße 70, 10437 Berlin].

QuantiFERON-TB Gold являє собою аналіз крові, є альтернативою туберкуліновій шкірній пробі (проба Манту) для виявлення ТБ-інфекції, за допомогою якого визначається клітинно-медіаторна (цитокінова) імунна відповідь на специфічні антигени МБТ з визначенням специфічного гамма-інтерферону типу IGRA4 [13]. Згідно з міжнародними настановами та рекомендаціями, визначення гамма-інтерферону типу IGRA4 показане для скринінгу латентної ТБ-інфекції (ЛТБІ) у пацієнтів, які отримують ФНП-інгібітори (TNF-inhibitors), проте в діагностиці ТБ також має бути врахована історія хвороби та рентгенографія органів грудної клітки [4, 13]. QuantiFERON-TB Gold характеризується високою специфічністю, що виключає хибнопозитивні результати в порівнянні зі шкірним тестом [3, 5], а також у пацієнтів, які мали попередню БЦЖ-вакцинацію [1, 2], та у тих, які отримують імуносупресивну терапію (кортикостероїди, метотрексат, TNF-інгібітори) [5, 7, 14]; більш точно дає змогу виявити пацієнтів, які мають ТБ-інфекцію та ризик розвитку активного ТБ [5, 7].

Під час лабораторного скринінгу QuantiFERON-TB Gold було виявлено, що 22,2% хворих (n = 4) мали позитивний результат, що свідчить про наявність ТБ-інфекції. Серед цих хворих 1 – з перенесеним ТБ легень (n = 1), 2 – з ІЗЛ (n = 2) та 1 – із саркоїдозом легень (n = 1), які раніше помилково перебували у фтизіатричному стаціонарі, що, своєю чергою, може бути наслідком внутрішньо-лікарняного інфікування.

У 5,5% (n = 1) квантифероновий тест IV покоління QuantiFERON-TB Gold був невалідний у хворого з гострою інтерстиційною пневмонією на тлі ВІЛ-інфекції; у 77,77% випадків у первинних пацієнтів з ІЗЛ (n = 11) та саркоїдозом (n = 3) тест показав негативний результат, що дає змогу використовувати даний метод для скринінгу та диференційної діагностики ТБ органів дихання з ІЗЛ та саркоїдозом, а також визначати тактику імуносупресивної терапії у хворих з ІЗЛ та саркоїдозом, які мають латентну ТБ-інфекцію.

Таким чином, на нашу думку, з метою покращення надання спеціалізованої допомоги хворим на ІЗЛ, саркоїдоз та ТБ органів дихання необхідно:

1. Пацієнтам, які мають клінічні і рентгенологічні ознаки ІЗЛ та саркоїдозу, обов'язково проводити СКТ легень та первинно скеровувати на обстеження до лікаря-пульмонолога III–IV рівня з веденням реєстру хворих за шифром J84 та D86 згідно з МКХ-10 в кожній області.
2. Пацієнтам, які мають рентгенологічні та/або СКТ-ознаки ІЗЛ, з диференційно-діагностичною метою рекомендовано проводити обстеження за допомогою квантиферонового тесту на предмет виявлення латентної та/або активної ТБ-інфекції.
3. Пацієнтам, які мають рентгенологічні та/або СКТ-ознаки ІЗЛ з позитивним результатом квантиферонового тесту, проводити обов'язкове обстеження на ВІЛ-інфекцію, обстеження мокротиння та/або дослідження БАЛ на МБТ методом експрес-діагностики Xpert® МТВ/RIF з направленням до пульмонолога та фтизіатра III–IV рівня.

4. Пацієнтам, які мають рентгенологічні та/або СКТ-ознаки ІЗЛ з невалідним результатом квантиферонового тесту та підозрою на ТБ легень, проводити обов'язкове обстеження на ВІЛ, обстеження мокротиння та/або дослідження БАЛ на МБТ методом експрес-діагностики Xpert® МТВ/RIF з направленням до пульмонолога та фтизіатра III–IV рівня.
5. Первинним пацієнтам, які мають рентгенологічні та/або СКТ-ознаки ІЗЛ з наявним статусом ВІЛ (+), не рекомендовано проводити обстеження за допомогою квантиферонового тесту, а проводити лише обстеження мокротиння та/або дослідження БАЛ на МБТ з використанням методу експрес-діагностики Xpert® МТВ/RIF, з обстеженням сечі на наявність антигену клітинної стінки МБТ (TB-LAM Ag-test), який рекомендований ВООЗ для діагностики ТБ у даній категорії хворих.
6. Пацієнтам, які мають рентгенологічні та/або СКТ-ознаки ІЗЛ з підозрою на ТБ легень без лабораторного підтвердження МБТ, діагноз ВДТБ-МБТ (–) та лікування на центральній лікарсько-консультативній комісії з ТБ узгоджувати спільно з лікарем-пульмонологом III–IV рівня.
7. Пацієнтам, які мають рентгенологічні та/або СКТ-ознаки ІЗЛ з латентною ТБ-інфекцією та/або встановленим діагнозом ВДТБ-МБТ (–), лікування проводити лише амбулаторно під динамічним спостереженням лікаря-пульмонолога та фтизіатра III–IV рівня.

Література

1. Chang B et al. Clin Rheumatol. 2011; article accepted in press. DOI: 10.1007/s10067-011-1771-9.
2. Chiu H-Y et al. Br J Dermatol. 2011; 164: 553–559.
3. Cobanoglu N et al. Int J Tuberc Lung Dis. 2007; 11: 1177–1182.
4. Diel R et al. Pneumologie. 2009; 63: 329–334.
5. Garcovich S et al. J Eur Acad Derm Venereol 2011; article accepted in press; DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04220.x.
6. Global tuberculosis report. 2015.
7. Inanc N et al. J Rheumatol. 2009; 36: 2675–2681.
8. Antoniou KM, Margaritopoulos GA et al.: Interstitial lung disease. Eur Respir Rev. 2014; 23: 40–54.
9. Mazurek GH et al. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection. MMWR. 2010; 5: 1–28.
10. Meyer KC et al.: Diagnosis and management of interstitial lung disease. Translational Respiratory Medicine. 2014; 2: 4.
11. Meyer KC, Raghu G: Patient evaluation. In Interstitial Lung Disease: A Practical Approach. Second edition. Edited by: Baughman RP, Du Bois RM. New York: Springer. 2011; 3–16.
12. Meyer KC: Interstitial lung disease in the elderly: pathogenesis, diagnosis and management. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2011; 28: 3–17.
13. Sauzullo I et al. Int J Tuberc Lung Dis. 2010; 14 (7): 834–840.
14. Mazurek GH et al. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection. MMWR. 2010; 5: 1–28.
15. Гаврисюк В.К. Редкие интерстициальные заболевания легких / Под ред. В.К. Гаврисюка. – Киев, 2012. – 148 с.
16. Гаврисюк В.К. Саркоїдоз органів дихання / Под ред. В.К. Гаврисюка. – Киев, 2015. – 192 с.
17. Чучалин А.Г. Пульмонология: национальное руководство / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: 2009. – 960 с.
18. Яковенко О.К. Своєчасне виявлення та тактика ведення хворих на туберкульоз в закладах охорони здоров'я області I–II рівня / О.К. Яковенко // Методичні рекомендації для лікарів та середнього медичного персоналу. – Луцьк, 2014. – С. 2–52.
19. Яковенко О.К. Стан надання протитуберкульозної допомоги в області / О.К. Яковенко // Матеріали колегії управління охорони здоров'я облдержадміністрації. – Луцьк, 2014.