

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
Направление «Медицина»
Кафедра госпитальной терапии

Допускается к защите
Заведующий кафедрой
д.м.н., проф. Обрезан А.Г.,

(подпись)

« » _____ 2017 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

НА ТЕМУ:

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА У БОЛЬНЫХ С
ДИССЕМИНИРОВАННЫМИ ПРОЦЕССАМИ В ЛЕГКИХ

OPTIMISATION OF DIAGNOSTIC ALGORITHM IN PATIENTS WITH DIS-
SEMINATED INTERSTITIAL LUNG LESIONS

Выполнил студент:
Шорохов Никита Сергеевич
602 группы
Научный руководитель:
к.м.н., Торкатюк Елена Александровна

Санкт-Петербург
2017 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	7
1.1 ПРОБЛЕМАТИКА ДЗЛ.....	7
1.2 МОРФОЛОГИЯ ВТОРИЧНОЙ ЛЕГОЧНОЙ ДОЛЬКИ И ИНТЕРСТИЦИЯ ЛЕГКИХ.....	12
1.3 ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПРИ ДЗЛ.....	16
1.3.1 НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ	17
КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ	17
МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ.....	23
ПЭТ-КТ	23
ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИЙ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И ДИФФУЗИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ЛЕГКИХ	23
1.3.2 ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ.....	24
1.3.3 МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ	25
1.3.4 ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ.....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	28
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	32
3.1 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛУЧАЕВ ДЗЛ	32
3.2 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛУЧАЕВ ДЗЛ.....	33
3.3 ПОКАЗАТЕЛИ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ДЗЛ	35
3.3.1 МСКТ	35
3.3.2 ЧББ.....	36
3.3.3 ВТС	38
3.4 АНАЛИЗ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ НА ПРЕДШЕСТВУЮЩИХ	39
ЭТАПАХ	39
3.5 АНАЛИЗ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ.....	41
ВЫВОДЫ.....	44
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	46

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АМП – антимикробные препараты

АПЛ – альвеолярный протеиноз легких

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

БЭБ – бронхоэктатическая болезнь

ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы

ВРКТ – высокоразрешающая компьютерная томография

ВТС – видеоторакоскопия

ДЗЛ – диссеминированные заболевания легких

ДИП – десквамативная интерстициальная пневмония

ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких

ИИП – идиопатическая интерстициальная пневмония

ИЛФ/ИФА – идиопатический легочной фиброз / идиопатический фиброзирующий альвеолит

ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз

ЛИП – лимфоидная интерстициальная пневмония

МБТ – микобактерия туберкулёза

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония

ОИП – обычная интерстициальная пневмония

ОСИП – острая интерстициальная пневмония

ПП – полисегментарная пневмония

ПТП – противотуберкулезные препараты

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

РА – ревматоидный артрит

РБ-ИЗЛ – респираторный бронхит, ассоциированный с ИЗЛ

СКВ – системная красная волчанка

СС – системная склеродермия

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧББ – чрезбронхиальная биопсия легкого

ЭАА – экзогенный аллергический альвеолит

EBUS – endobronchial ultrasound (эндобронхиальное ультразвуковое исследование)

ATS – American Thoracic Society

ERS – European Respiratory Society

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика диссеминированных заболеваний легких является актуальной и сложной проблемой в современной медицине. Имея множество клинических проявлений и в большинстве случаев длительное течение, эти болезни часто диагностируются и лечатся неправильно, что ведет к ухудшению прогноза для пациентов. Путь от первых проявлений болезни до выявления конкретной нозологической единицы зачастую занимает до 5 лет [2, 6]. С появлением новых способов исследования больных, таких как КТ, МРТ, различные виды биопсии легкого, врач получает возможность устанавливать диагноз более точно, и, что самое главное, своевременно, а это в свою очередь позволяет раньше начать лечение, что, в ряде случаев, не только продлевает жизнь пациенту, но и предотвращает его смерть [7, 8].

В данной работе приводится исследование, проходившее на базе дифференциально-диагностического отделения ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с октября 2016 г. по март 2017 г.

Работа состоит из следующих разделов и глав:

Литературный обзор из трех глав.

Материалы и методы. Описание использованных в работе материалов; характеристика изучаемой когорты пациентов, указание на использованные статистические методики;

Обсуждение и результаты;

Список литературы.

Цель работы: оптимизировать алгоритм диагностики у пациентов с рентгенологическим синдромом легочной диссеминации, нуждающихся в верификации диагноза.

Для достижения этой цели требуется выполнить следующие задачи:

1. Выявить характеристики больных, поступающих с синдромом легочной диссеминации, нуждающихся в верификации диагноза;
2. Оценить чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную прогностическую ценность используемых диагностических методик при синдроме легочной диссеминации;
3. Выявить факторы, влияющие на длительность постановки диагноза
4. Выявить новые предиктивные факторы, помогающие диагностике состояний, проявляющихся синдромом легочной диссеминации.

В рамках данного исследования был проведен анализ историй болезней пациентов, поступивших в дифференциально-диагностическое отделение ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с октября 2016 г. по март 2017 г. Выявлено распределение больных по установленным диагнозам, внутригрупповые характеристики по нозологиям. Проведен поиск предиктивных маркеров этих заболеваний.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 ПРОБЛЕМАТИКА ДЗЛ

Среди большого спектра вопросов, рассматриваемых в рамках современной респираторной медицины, вопросы классификации, диагностики и лечения диссеминированных заболеваний легких являются одними из самых спорных.

Наиболее широким понятием в этой предметной области, является собственно «диссеминированные заболевания легких», под которым понимается вся совокупность патологических процессов, проявляющихся рентгенологическим синдромом легочной диссеминации. Характер, размеры, расположение диссеминированных, или рассеянных, изменений могут быть совершенно различными, что подробно описано в разделе, посвященном диагностике ДЗЛ.

Синонимично понятию «ДЗЛ» используются термины «диффузные заболевания легких», «паренхиматозные заболевания легких», «диффузные паренхиматозные заболевания легких» и некоторые другие.

Существует несколько подходов к классификации ДЗЛ. В нашей стране широко используется классификация, предложенная Ильковичем М.М.[7, 8], основанная на морфологической основе поражения легких, и согласно которой выделяются три группы ДЗЛ: (1) *диссеминации опухолевой природы*, (2) *ИЗЛ* и (3) *болезни накопления* (см. Рисунок 1) .

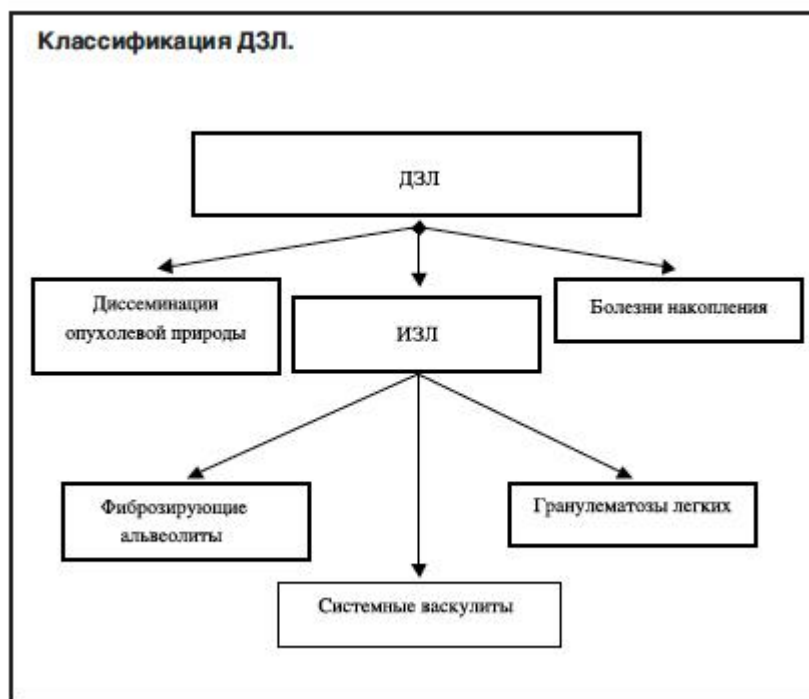


Рисунок 1 Классификация ДЗЛ по Ильковичу [8]

В свою очередь, ИЗЛ также подразделяются на группы:

1. Фиброзирующие альвеолиты:

- ИФА;
- экзогенные аллергические альвеолиты;
- экзогенные токсические альвеолиты;
- синдром фиброзирующего альвеолита при других заболеваниях (диффузные болезни соединительной ткани, хронический гепатит, билиарный цирроз печени и др.);

2. Гранулематозы легких:

- саркоидоз органов дыхания;
- диссеминированный туберкулез легких;
- гистиоцитоз X легких из клеток Лангерганса;
- пневмомикозы;
- пневмокониозы;

3. Системные васкулиты с поражением легких:

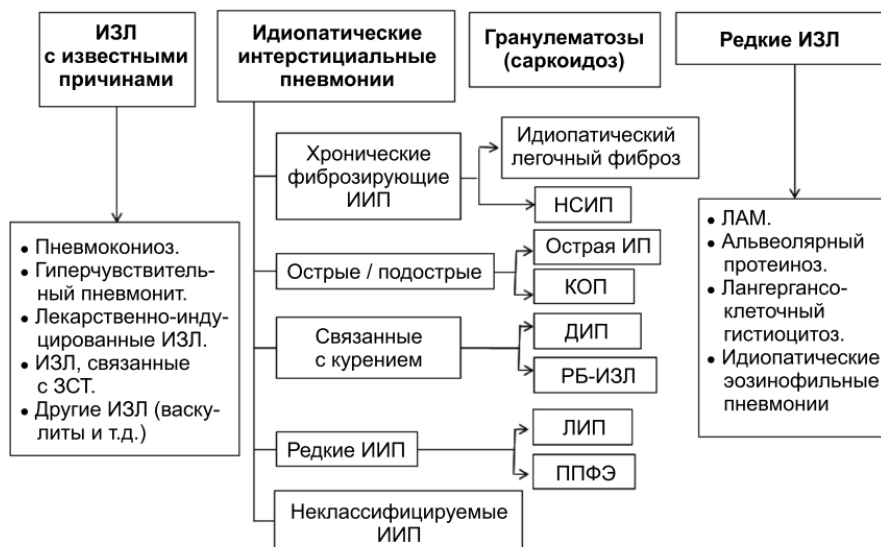
- гранулематоз Вегенера;
- синдром Черджа–Стросса;

- микроскопический полиангиит;
- синдром Гудпасчера;
- идиопатический гемосидероз легких и др.

Болезни накопления не могут быть отнесены к категории ИЗЛ, и выделены отдельно, так как для них не характерно и может наблюдаться только на заключительных стадиях болезни, первичное поражение интерстиция, а основной морфологический субстрат – отложение и накопление в альвеолах белково-липоидного вещества [6]. К этой группе относятся альвеолярный протеиноз, бронхолегочный амилоидоз, альвеолярный микролитиаз и другие.

В группу диссеминаций опухолевой природы, по данной классификации, относят бронхиолоальвеолярный рак, метастатическое поражение легких, ЛАМ и прочие [8].

Несколько иного подхода к классификации, критикуемого школой профессора Ильковича, придерживаются в других странах [7, 8]. Одной из наиболее широко используемых в мире является классификация ДЗЛ, представленная в рекомендациях 2002 года, выпущенных членами Американского торакального общества (ATS), Европейского респираторного общества (ERS) и другими экспертами [58]. В основе этой классификации лежат эпидемиологические, этиологические, клинические и патоморфологические признаки, что определенно может затруднять её восприятие и использование (см. Рисунок 2).



ИИП — идиопатическая интерстициальная пневмония; НСИП — неспецифическая интерстициальная пневмония; КОП — криптогенная организующая пневмония; ДИП — десквамативная интерстициальная пневмония; РБ-ИЗЛ — респираторный бронхиолит с ИЗЛ; ЛИП — лимфоидная интерстициальная пневмония; ППФЭ — плевропаренхимальный фиброэластоз; ЗСТ — заболевания соединительной ткани

Рисунок 2 Классификация ДЗЛ ETS/ERS по [4, 42]

Вышедшее в 2013 году обновление этих рекомендаций, уточнило морфологические особенности различных нозологических единиц (см. Рисунок 3), а также предложило дифференцированные подходы к лечению пациентов с данными заболеваниями [9, 53].

Группа «больших» ИИП	Клинический диагноз	Гистологический тип
Хронические фиброзирующие	Идиопатический легочный фиброз	Обычная ИП
	Идиопатическая неспецифическая ИП	Неспецифическая ИП
Острые/подострые фиброзирующие	Криптогенная организующая пневмония	Организующая пневмония
	Острая ИП	Диффузное альвеолярное повреждение
Связанные с курением	Респираторный бронхиолит, ассоциированный с ИЗЛ	Респираторный бронхиолит
	Десквамативная ИП	Десквамативная ИП

Рисунок 3 Группы "больших" ИИП по ATS/ERS 2013

Группа ДЗЛ очень гетерогенна и включает более 200 нозологий, имеющих разное течение, способ лечения и прогноз [6, 20, 22]. И, несмотря на колоссальный прогресс в понимании ДЗЛ, на появление и распространение новых рекомендаций по диагностике и лечению этих болезней, на появление принципиально новых лекарств, позволяющих продлевать жизнь на года там,

где раньше не дали бы и четырех месяцев, несмотря на все это, процент ошибок в постановке диагноза и количество «запущенных» случаев ДЗЛ, остается стабильно высоким, что стимулирует поиск новых подходов к диагностике.

1.2 МОРФОЛОГИЯ ВТОРИЧНОЙ ЛЕГОЧНОЙ ДОЛЬКИ И ИНТЕРСТИЦИА ЛЕГКИХ

Понимание заболеваний легких невозможно без понимания их анатомии и физиологии. В настоящее время основной морфофункциональной единицей легкого считается *вторичная легочная доля* (далее – *легочная доля*) [56]. Эта структура была описана Miller в начале XX века и её можно определить как “...единицу структуры легкого, состоящую из переменного числа первичных легочных долек (ацинусов) и разделенную от остальных вторичных легочных долек соединительно-ткаными перегородками”[31]. Размер легочной доли составляет от 1 до 2.5 см, она имеет полигональную форму. Каждая легочная доля состоит из примерно дюжины ацинусов, которые определяются как единицы структуры легкого, располагающиеся дистальнее терминальных бронхиол [56].

Строение легочной доли схематично изображено на Рисунок 4. Она состоит из бронхиолы, от которой отходят несколько терминальных бронхиол, переходящих в респираторные бронхиолы, затем в альвеолярные ходы, альвеолярные мешки и наконец альвеолы. Совокупность структур, отходящих от терминальных бронхиол, является наименьшей функциональной единицей легкого – *ацинусом*, в котором и происходит газообмен между воздухом в альвеолах и кровью. Параллельно с бронхиолой в долю входит дольковая артерия, несущая венозную кровь, которая далее распадается на капиллярную сеть, оплетающую альвеолы. Далее капилляры с оксигенированной кровью собираются в вены и вены, которые возвращаются вместе с лимфатическими сосудами к корню доли легкого в составе междольковых перегородок – септ.

Соответственно, в доле разделяют центрлобулярную зону и перилимфатическую, которые могут изолированно или сочетано поражаться при различных заболеваниях [10, 20, 22].

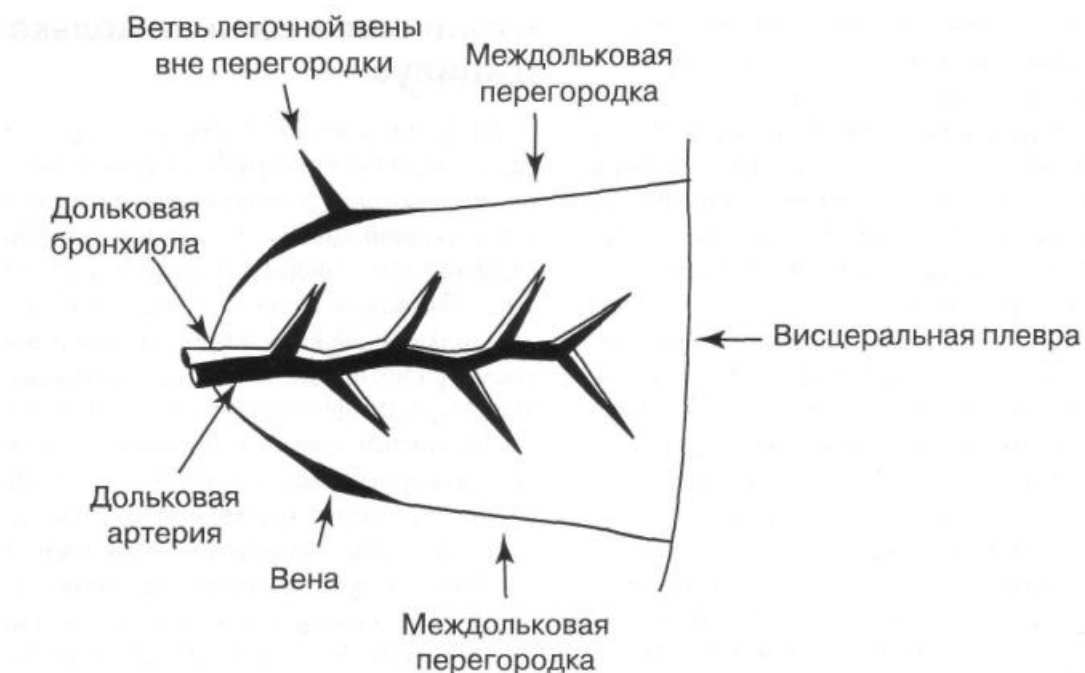


Рисунок 4 Изображение вторичной доли при ВРКТ [10]

Интерстиций легких представляет собой рыхлую соединительную ткань, связывающую бронхиальный, сосудистый и альвеолярный компоненты ткани легкого, а также разграничивающий морфологические субъединицы легкого (дольки, сегменты, доли). Интерстиций легких в норме не виден при рентгенологическом исследовании и становится заметным только при его поражении (отеке, клеточной инфильтрации или фиброзе), которое увеличивает его объем и, соответственно, способность задерживать рентгеновское излучение. Исключение составляют изображения, получаемые при МСКТ, на которых иногда можно различить междольковые септы, особенно на передних поверхностях верхушек легких и в области медиастинальной плевры [56].

Легочный интерстиций организован в три взаимосвязанные системы: *перибронховаскулярный инвестиций* (аксиальный интерстиций), *субплевральный инвестиций* (периферический интерстиций = междольковая соединительная ткань) и *внутридольковый инвестиций* (паренхиматозный инвестиций). Эти три части формируют своеобразный скелет легкого, который поддерживает легкое на всем протяжении от корня до плевральных листков (см. Рисунок 5).

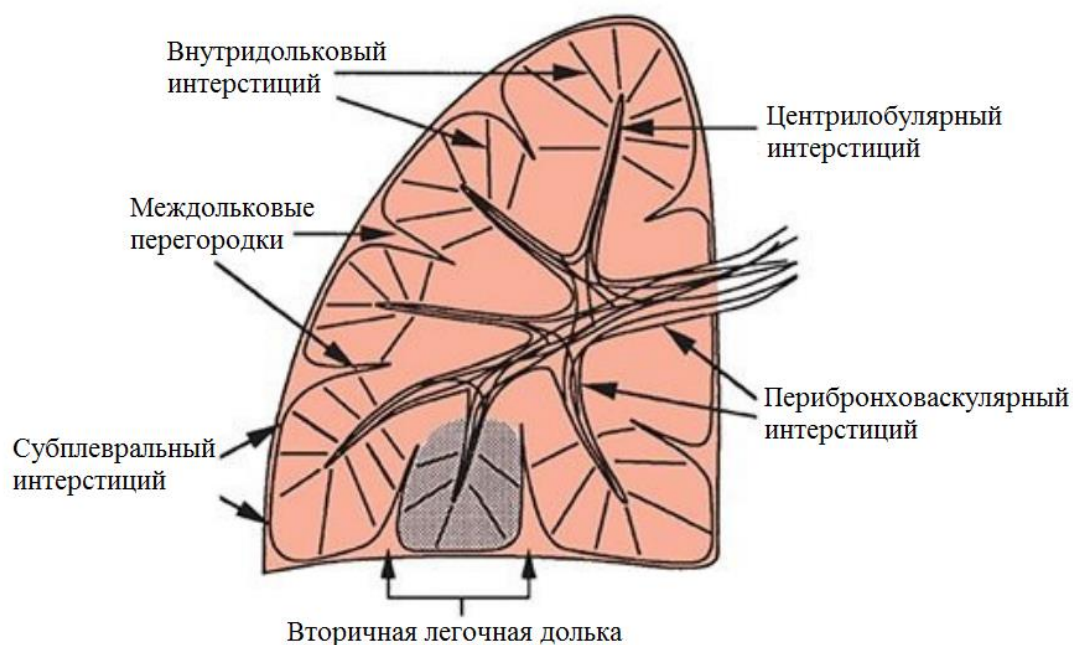


Рисунок 5 Строение легочного интерстиция (с изменениями, по [55])

Перибронховаскулярный интерстиций представляет собой систему волокон, окружающих артерии и бронхи, от наиболее крупных до самых мелких. В области корня легкого этот интерстиций образован плотными эластическими волокнами, которые образуют единый футляр вокруг артерий и бронхов. По направлению к периферии толщина и количество волокон уменьшается, однако соединительнотканые структуры продолжают вглубь легочной ткани вплоть до альвеолярных ходов и альвеолярных мешочков. Эта система обычно определяется как «аксиальный» или «центральный» легочный интерстиций.

Субплевральный интерстиций расположен под висцеральной плеврой и образует своеобразный соединительнотканый мешок, в который заключена легочная ткань. От него вглубь легочной ткани распространяются относительно толстые волокна соединительной ткани, формирующие междольковые перегородки. Субплевральный интерстиций и междольковые перегородки в сумме образуют периферический легочный интерстиций.

Внутридольковый интерстиций представляет собой тонкую сеть волокон в межалвеолярных и междацинарных перегородках. Эта часть интерсти-

ция поддерживает нормальную форму альвеол и капилляров для осуществления полноценного газообмена. Внутридольковый интерстиций объединяет все три части соединительнотканного каркаса легкого в единую функциональную систему. [55]

Как видно из описания анатомии вторичной долики, основными её компонентами являются (1) бронхиола и (2) артериола, находящиеся в центре долики, (3) венулы и (4) лимфатические сосуды, следующие в составе (5) междольковых перегородок и плевры. Итак, именно эти пять компонентов являются субстратом, который поражается при множестве заболеваний легких, в том числе ДЗЛ. И при поражении каждого компонента, проявляются свои, прежде всего рентгенологические, симптомы [10, 20, 22]. Подробнее эти вопросы освещены в следующем разделе.

1.3 ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПРИ ДЗЛ

Сегодня существует большое количество методов, позволяющих оценить состояние легочной ткани, выяснить характеристики патологического процесса и получить информацию о возможной этиологии заболевания. В данном разделе приводится обзор основных используемых методов, а также их место в диагностике ДЗЛ. Стоит оговориться, что, несомненно, для установления диагноза крайне важны также и данные анамнеза жизни и заболевания. Характер течения процесса (острое или хроническое), наличие факторов риска (контакт с органической или неорганической пылью, работа со сваркой, прием определенных препаратов), семейный анамнез и другие факторы – все это является важными ключами в диагностике ДЗЛ [1, 2, 5]. Немаловажны и данные клинического осмотра, которые позволяют выявить некоторые специфичные симптомы, например феномен Рейно при СС, нодозная эритема, увеит и паротит при саркоидозе, или множественные кожные нейрофибромы при болезни Реклингаузена [37, 39].

Также стоит определить место лабораторной диагностики при ДЗЛ. Так как довольно большая часть ДЗЛ может быть проявлением какого-либо определенного аутоиммунного заболевания (либо иметь в основе аутоиммунный процесс, не являясь конкретной классифицированной болезнью), важным бывает определить титры аутоантител. В ситуации диагностической неясности, целесообразно определить содержание следующих антител: ANA, Jo-1 (полимиозиты и антисинтетазный синдром), SSA и SSB (синдром Шегрена и СКВ), RF и anti-CCP (РА), ANCA (ассоциированные гранулематозы), anti-TPO (АИТ) [22]. При саркоидозе характерным признаком может быть повышение уровня АПФ в крови выше 60 ЕД/л, а также кальция крови и мочи выше референсных значений [4]. В настоящее время ведется поиск возможных биомаркеров при ДЗЛ, но валидированных методик пока что не разработано [51].

1.3.1 НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Метод компьютерной томографии впервые был применен в медицинских целях в 1972 году, когда инженер компании ЕМІ, Годфри Хаунсфилд использовал однодетекторный компьютерный томограф для исследования кисты в головном мозге живого пациента [15]. После этого сам метод КТ и используемые аппараты претерпели ряд изменений, направленных на увеличение числа детекторов и уменьшение продолжительности исследования [20].

В настоящее время различают типы (поколения) сканирующих устройств и технологии сканирования. Первое определяется характером движения источника излучения и детекторов вокруг объекта исследования, а также конструктивными особенностями излучателя и воспринимающего устройства. Второе зависит от взаимного перемещения сканирующего устройства и объекта исследования в процессе сбора проекционных данных (пошаговое и спиральное сканирование). [10, 11]

Чаще всего выделяют четыре поколения аппаратов КТ, в ряду которых растет разрешающая способность и уменьшается скорость исследования и лучевая нагрузка. Томографы первого поколения были пошаговыми и односрезовыми, второе поколение оставалось пошаговым, но за один оборот трубки производилась съемка более одного среза. Третье поколение ввело понятие мультиспиральной (многосрезовой) КТ, технология которой позволяет получать изображения высокого качества.

В томографах четвертого поколения содержится стационарное кольцо детекторов и вращается только трубка. Преимуществом таких аппаратов является более высокое пространственное разрешение, однако по ряду причин (высокая стоимость детектора, высокий уровень рассеянного излучения) четвертое поколение томографов распространения не получило.

В настоящее время на стадии разработки находятся аппараты пятого поколения, в которых реализована технология использования двух пар «трубка-детектор» с главной целью уменьшения времени сканирования.

Пошаговое сканирование (последовательная КТ) подразумевает прерывистую работу источников излучения, с обязательной остановкой после каждого полного оборота гентри, во время которой происходит продвижение стола с пациентом на заданную величину (шаг, или питч). При выполнении спиральной КТ, происходит непрерывное вращение источника излучения и непрерывное поступательное движение стола с пациентом через окно гентри. Последняя технология сканирования позволяет быстро проводить само исследование, а также проводить преобразования аксиальных томограмм в многоплоскостные реформации и трехмерные изображения [10].

Высокоразрешающая КТ (ВРКТ) является видом традиционной последовательной КТ, при которой выполняются определенные условия проведения исследования: толщина томографического слоя до 1-2 мм, производится прицельная реконструкция измененного участка легкого с максимально возможным ограничением поля изображения (достигается оптимальное разрешение) и реконструкцией томограмм на основе использования алгоритма высокого пространственного разрешения. В настоящее время ВРКТ используется для диагностики ДЗЛ, эмфиземы и бронхоэктазов, так как во всех этих случаях может потребоваться получение тонких срезов на достаточно большом расстоянии. Применение спиральной КТ с такой толщиной среза, требует применения и очень малого шага, что ведет к значительному увеличению и длительности исследования, и лучевой нагрузки. [10]

При многих ДЗЛ ВРКТ показывает высокую диагностическую ценность, что является следствием тесной связи между гистопатологическими изменениями в легких и их проявлением на томограммах при ВРКТ [20]. С момента появления метода ВРКТ и его внедрения в диагностику заболеваний легких прошло уже больше 30 лет и сегодня имеется огромный объем литературы,

посвященной использованию этого метода в том числе, и при ДЗЛ [20, 28]. Кроме опыта рентгенологов, правильной установке диагноза по данным ВРКТ, способствует тот факт, что некоторые ДЗЛ имеют высокоспецифичные признаки, что в некоторых случаях позволяет установить окончательный диагноз, не используя инвазивные методы диагностики. Так, в исследовании Mathieson, опытным лучевым диагностам предлагалось оценить отдельно рентгенограммы и томограммы ВРКТ 118 пациентов с ДЗЛ, и предположить диагноз, указав степень уверенности в нем [40]. Самые верные оценки (77-93% верно оцененных томограмм) давались при ОИП, силикозе, саркоидозе и лимфогенном карциноматозе. В другом исследовании Aziz показала, как наличие заключения ВРКТ в распоряжении у пульмонолога влияет на постановку диагноза: в 51% случаев доктора изменяли предполагаемый диагноз (до ознакомления с заключением ВРКТ, они имели в распоряжении данные клинического осмотра и рентгенограммы грудной клетки) [13].

В описании изображений, полученных с помощью лучевых методов, в частности ВРКТ, при ДЗЛ выделяют несколько основных лучевых синдромов, или паттернов, поражения легочной ткани. В настоящее время у лучевых диагностов нет общепринятого устоявшегося тезауруса для именованя этих изменений, в силу как языковых барьеров, так и несколько различных взглядов на интерпретацию КТ-изображений. Тем не менее ситуация меняется в пользу создания унифицированных глоссариев, общих как для практикующих докторов разных стран, так и для разных специальностей [12, 25, 30]. В России наиболее распространенным является описание изменений по Тюрину [10]. Согласно его классификации, при ДЗЛ описывают следующие симптомы:

1. Линейные и ретикулярные изменения
2. Очаговые изменения
3. Симптом матового стекла
4. Безвоздушные участки уплотнения (консолидация)
5. Кистовидные изменения

Линейные и ретикулярные изменения

Морфологический субстрат линейных и ретикулярных изменений – утолщение легочного интерстиция при его заполнении жидкостью, клеточными элементами, фиброзной тканью или другими патологическими субстанциями. При этом на рентгене и ВКРТ может появляться утолщение междольковых перегородок, стенок бронхов (перибронхиальные муфты) и внутридолькового интерстиция [10]. В англоязычной литературе такие изменения описывают как перегородочный паттерн поражения (*septal pattern*) [17, 22]. Характер поражения (*subset*) также подразделяется на равномерное (*smooth*), неравномерное (*irregular*) и очаговое, или четкообразное (*nodular, beaded*).

К заболеваниям, протекающим с преимущественным поражением по типу ретикулярных изменений относят лимфогенный карциноматоз, интерстициальный отек легких, амилоидоз, болезнь Эдгейма-Честера («не-Лангергансоклеточный гистиоцитоз») и такая редко встречающаяся причина легочной гипертензии, как веноокклюзивная болезнь легких (изолированный склероз легочных вен). Большое число других ДЗЛ также могут протекать с септальным характером поражения [16].

Очаговые изменения

При различных ДЗЛ, часто выявляются очаги затенения размером от 1 до 10 мм. Их морфология, плотность и распределение в легких зависит от того, каким путем был привнесен субстрат этих поражений. Очаги высокой плотности с ровными контурами (*ball-like nodules*) чаще локализуются в интерстиции легких, тогда как очаги низкой плотности с нечеткими контурами (*snowflake nodules*) в большинстве случаев отражают поражение респираторных отделов легкого [10, 22].

Очаги первого типа часто встречаются при гиперчувствительном пневмоните и при ОПОБ. Плотные очаги – регулярный признак гематогенного метастазирования, миллиарного туберкулеза, саркоидоза, силикоза, ЛИП и гистиоцитоза Х [22].

Отдельно описывают *очаговые поражения с полостями внутри* (чаще при инфекционном процессе с некрозом, например туберкулезе, гистиоцитозе Х, ревматологических заболеваниях), *кальцифицированные очаги* (последствия перенесенной вирусной инфекции, леченного туберкулеза, силикоза, отложения кальция при гиперпаратирозидизме, идиопатическом легочном гемохроматозе), а также узелки с очагом затенения вокруг – симптом гало (аспергиллез и другие инфекции) [10, 22].

Очень важным при описании очаговых поражений является оценка распределения очагов в легочной ткани. Общепринятым является выделение следующих типов распределения (по [10, 22]):

1. Перилимфатическое (саркоидоз, лимфогенный туберкулез, антракоз, лимфогенный карциноматоз). Основа – гранулемы или метастатические узелки, возникающие вдоль лимфатических сосудов в легочной ткани и в плевре;
2. Центрилобулярное:
 - Узелки вокруг внутридольковых артерий и бронхов (ГП, эндобронхиальное распространение туберкулеза, бронхоолиты). Субстрат - гранулемы в стенках этих структур или их утолщение за счет накопления патологического бронхиального секрета. Характерный признак – «дерево-в-почках»;
 - Вокруг внутридольковых бронхов за счет скопления клеточных элементов (ГП и некоторые формы бронхоолитов);
3. Хаотичное (милиарный и гематогенно-диссеминированный туберкулез, гематогенная грибковая инфекция, метастазы). Характерна для гематогенных процессов. Узелки располагаются в легочной ткани вне связи с отдельными элементами вторичной долики.

Изменения по типу матового стекла; консолидация

Довольно часто при ДЗЛ на томограммах присутствуют затенения по типу матового стекла, а также безвоздушные участки легочной ткани – консолидация [20]. Оба этих симптома наблюдаются при замещении воздуха в дольке жидкостью, клетками или соединительной тканью. При затенении по типу матового стекла, воздух во внутридольковом бронхе выглядит темнее, чем окружающий его воздух в альвеолах – признак «тёмного бронха». При консолидации воздух остается только в бронхе, и он становится хорошо заметным – симптом «воздушной бронхограммы» [10, 11].

Затенения по типу матового стекла соответствуют либо заполнению альвеол трансудатом, экссудатом, кровью или опухолевыми клетками, либо начальными стадиями фиброза (когда утолщение альвеолярного интерстиция еще остается ниже разрешающей способности МСКТ) [22]. Это очень частый признак, сопровождающий различные ДЗЛ и может быть проявлением очень широкого спектра заболеваний от отека легких при ХСН, до начальных стадий ИЛФ или аденокарциномы легкого [26, 27].

Консолидация легочной ткани возникает бактериальных и грибковых пневмониях, туберкулезе легких, альвеолярном отеке легких, РДС, различных видах интерстициальных пневмоний. Как правило, участки консолидации на обзорной рентгенограмме и ВРКТ не различаются, хотя при последнем методе возможна более точная оценка распространения изменений [10].

Кистовидные изменения

К этому типу изменений относятся поражения легких, при которых в паренхиме легких присутствуют множественные округлые, четко очерченные, содержащие воздух пространства [49]. Это могут быть тонко- и толстостенные кисты; правильной и неправильной формы; одиночные или множественные.

Примеры ДЗЛ, при которых встречается этот лучевой паттерн поражения: эмфизема различных подтипов, бронхэктазы и БЭБ, ЛАМ, гистиоцитоз Х, ЛИП, ИЛФ, метастазы из различных первичных очагов [22].

К этой группе изменений относится и конечная стадия большого числа ДЗЛ – сотовое легкое (*honeycombing*) [17, 22].

И тем не менее, как было уже указано в этом разделе, ВРКТ не может быть единственным необходимым и достаточным методом диагностики при легочных диссеминациях [13, 40].

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Несмотря на появляющиеся в настоящее время публикации, заявляющие об эффективности использования МРТ в ранней диагностике ДЗЛ, в частности ИЛФ [41], стоит заметить, что именно ВРКТ всё же является основным методом ранней диагностики, так как превосходит МРТ по таким параметрам как толщина среза, присутствию артефактов при исследовании легочной ткани и продолжительности исследования [46]. По имеющимся данным, МРТ может помочь в оценке прогрессирования ИЛФ, а также в ответе на лечение, так как довольно хорошо помогает различать активное воспаление и стационарный фиброзирующий процесс [50].

ПЭТ-КТ

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ заняла свое место в диагностике, стадировании и контроле за лечением при онкологических заболеваниях [52], хотя в решении проблемы ДЗЛ она не нашла широкого применения. Этот метод может также использоваться для оценки лечения при подтвержденном туберкулезном поражении легких, но высокой диагностической ценности при ДЗЛ, в том числе при туберкулезе, не имеет [18].

ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИЙ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И ДИФФУЗИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ЛЕГКИХ

Определение вентиляционных нарушений играет довольно важную роль в диагностике, оценке функциональных резервов, контроле за течением болезни и эффективности лечения, но тем не менее по параметрам дыхания нельзя предположить определенного ДЗЛ. При этих заболеваниях параметры

спирограммы могут быть нормальными, а нарушения чаще всего имеют рестриктивный характер (сниженные ОЕЛ, ОО, ОФВ, ОФВ₁; нормальные ОФВ₁/ОФВ, ОО/ФЕЛ)[22]. В работе Nakagawa была показана отрицательная корреляционная взаимосвязь между показателем DL_{CO} и площадью изменений по типу сотового легкого [43].

1.3.2 ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ

К инвазивным относят различные методы непосредственного взятия ткани легкого.

«Золотым стандартом» получения биопсийного материала при ДЗЛ является выполнение хирургической биопсии легкого с последующим гистологическим исследованием [22]. Возможны различные модификации этого метода, различающиеся прежде всего степенью инвазивности: от открытой торакотомной резекции легкого, до малоинвазивной видеоторакоскопической хирургической биопсии. Но, несмотря на попытки снизить степень инвазивности вмешательства, 30-дневная смертность после ВТС составляет 2.4%, что практически идентично таковой после лобэктомии по поводу рака легкого [32], что определенно дает повод не прибегать к этой диагностической операции без лишней необходимости. И тем не менее, именно хирургическая биопсия легкого позволяет поставить точный гистологический диагноз ДЗЛ примерно в 95-98% случаев [22].

Чрезбронхиальная щипцовая биопсия (ЧББ, или ТВВ), чрезбронхиальная пункционная биопсия (ТВНА), ЧББ под УЗ-контролем (EBUS-ТВНА) и чрезпищеводная тонкоигольная биопсия под УЗ-контролем (EUS-FNA) – вот основные методы инвазивной диагностики ДЗЛ, часто играющие главную роль в их диагностике, и имеющие преимущества перед хирургической биопсией легкого [24]. Получение пораженного участка легкого или лимфоузла позволяет определить с различной точностью многие ДЗЛ, особенно сопровождающиеся поражением перибронхиального интерстиция и медиастинальных лимфоузлов. Так, EBUS-ТВНА и EBUS-FNA при диагностике саркоидоза

имеют чувствительность и специфичность в диапазоне 80-90%, что выше «слепой» ЧББ без УЗ-контроля [54].

Классическая ЧББ отличается низкими показателями чувствительности и специфичности в диагностике различных ДЗЛ, в т.ч. саркоидоза, рака легкого, лимфопролиферативных заболеваний [22]. Но модификация ЧББ, *трансбронхиальная криобиопсия*, за последние годы показала себя полезным и безопасным диагностическим методом, который позволяет установить диагноз в 74-80% случаев ДЗЛ, а также избежать применение хирургической биопсии легких в 50% всех случаев применения [22, 23]. 30-дневная смертность после проведения криобиопсии составляет по различным оценкам от 0.7 до 2.3%, что может выгодно отличать этот метод от хирургической биопсии [29].

1.3.3 МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Долгое время гистологическое исследование биоптата легочной ткани считалось «золотым стандартом» диагностики ДЗЛ. Но сегодня с накоплением данных касательно течения, причин и прогноза при различных диссеминациях, существует несколько заболеваний, для которых гистологическое подтверждение не обязательно – это ИЛФ, с уверенностью определенный на ВРКТ, а также РБ-ИЗЛ, проявляющийся довольно специфичными КТ-признаками у людей с большим стажем у курения [47, 53]. Более того, на сегодняшний день «золотым стандартом» диагностики ДЗЛ является мультидисциплинарный подход. Иными словами, для установления диагноза наилучшим вариантом сейчас считается междисциплинарная дискуссия между пульмонологами, лучевыми диагностами, торакальными хирургами, патоморфологами и ревматологами, причем уточняется, что эти дискуссии должны быть регламентированными и, что самое важное, регулярными [22, 36].

Но для диагностики многих других ДЗЛ, участие опытного патоморфолога обязательно. При этом, в зависимости от клинической ситуации, данных других методов исследования, может использоваться весь спектр имеющихся

методик работы с тканью и клетками. Вообще, работа с тканями легкого пациента с ДЗЛ, признается патологами одной из самых сложных [38]. Несмотря на то, что образцы ткани, получаемые с помощью ЧББ, EBUS или ВТС чаще пригодны для гистологического исследования, чем нет, характеристики ДЗЛ таковы, что и на микроскопическом уровне далеко не всегда можно найти специфические изменения. Иногда на препаратах пациентов с ИИП обнаруживают несколько разных гистологических подтипов, имеющих отличный прогноз и течение [42, 45].

Существуют работы, в которых исследуется воспроизводимость заключений разных патоморфологов по поводу одного образца. И хотя раньше указывалось, что классификация ATS/ERS довольно неудобна в использовании, частота совпадений диагнозов была больше половины [44], что еще раз косвенно подтверждает необходимость мультидисциплинарного подхода.

1.3.4 ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

Кроме довольно традиционных для медицины методов, с развитием информационных технологий, появились новые методы, основанные на вычислительных операциях с большими массивами данных. Нейронные сети, глубокое обучение, датамайнинг, автоматическое распознавание паттернов – все эти методы науки о данных постепенно внедрялись в медицину в последние десятилетия, и сегодня именно использование этих методов в решении медицинских задач позволяет добиваться настоящих прорывов во всех её отраслях. Медицина становится более персонализированной и более точной.

В диагностике ДЗЛ сейчас широко разрабатываются и апробируются методы автоматического распознавания и оценки изменений на ВРКТ [33, 48]. Так, в клинике Mayo в США, была разработана программа CALIPER (The Computer-Aided Lung Informatics for Pathology Evaluation and Rating – компьютеризированная информационная система распознавания и оценки патологии

легкого, возможный акроним – КИСРОПЛ), обеспечивающая эффективное распознавание патологии легких при ВРКТ, сравнимое по точности с заключениями лучевых диагностов. Дословный перевод CALIPER – каверномер или штангенциркуль – прибор для измерения размеров различных объектов. Результат работы этой программы – индексы выраженности различных паттернов поражения (ретикулярные изменения, по типу матового стекла, наличие тракционных бронхэктазов, участков сотового легкого и т.д.). С использованием CALIPER создано несколько предсказательных моделей смертности при ИЗЛ, ассоциированных с ЗСТ; при ИЛФ; гиперчувствительном пневмоните [33–35].

Отдельного упоминания заслуживает тенденция к созданию открытых баз данных с анонимизированными данными пациентов, обеспечивающих доступ к этой информации, и более удобную её обработку. Так, например, по инициативе и на средства National Heart, Lung, and Blood Institute в Соединенных Штатах Америки был создан «Консорциум исследования ткани легкого» – «Lung Tissue Research Consortium», который аккумулирует биопсийные образцы ткани легкого пациентов с ХОБЛ и различными ДЗЛ, а также собирает максимально подробную (но на условиях полной анонимности) медицинскую информацию об этих пациентах. Любой заинтересованный исследователь может выйти на контакт с представителями Консорциума и договориться о предоставлении доступа к базе данных, а также оставить запрос на бесплатную передачу интересующих его образцов (в том числе биоптаты легкого, сыворотка крови пациентов) [14, 57].

Подобные инициативы несомненно ведут к прогрессу в изучении ДЗЛ, и в обозримом будущем сделают диагностику этой группы заболеваний менее инвазивной, более точной и куда менее затратной [19].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе 2го легочно-хирургического отделения ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» г. Санкт-Петербург. Для проведения работы было отобрано 256 историй болезни пациентов, поступивших с рентгенологическим синдромом легочной диссеминации в 2015-2016 гг., из которых впоследствии 82 истории были включены в исследование и ретроспективно изучены.

Критериями включения в исследование являлись: диагноз при поступлении – *диссеминированное заболевание легких неясной этиологии, интерстициальное заболевание легких неясной этиологии.*

Всем пациентам проводились общепринятое клиническое, физикальное обследование с оценкой общего состояния и выделением ведущего клинического синдрома, лабораторное обследование (клинический анализ крови, биохимический анализ крови (с определением показателей - общий белок, билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза, холестерин, мочевины, креатинин, электролиты), коагулограмма, общий анализ мочи, анализ кала на яйца глистов, анализы крови на ВИЧ, гепатит В, гепатит С, сифилис, определение группы крови), проба с аллергеном рекомбинантным туберкулезным (диаскинтест).

Особое внимание уделялось тщательному сбору анамнеза с целью выявления факторов риска: профессиональных вредностей, контакту с возможными провоцирующими веществами, аллергических, иммунопатологических и онкологических заболеваний, приему различных лекарственных препаратов, контакту с больными туберкулезом, предшествующих заболеваний.

Среди пациентов с легочными диссеминациями жителей г. Санкт-Петербурга было 32 человека (39,5%), жителей Ленинградской области – 39 человек (48,1%) и иногородних граждан 10 человек (12,3%). Мужчин – 36 (44,4%),

женщин – 45 (55,6%) в возрасте от 23 до 82 лет, общая медиана возраста составила 43 года (мужчины – 33,5 лет, женщины – 49 лет). Подробное описание распределения больных по полу и возрасту представлено в Таблица 1.

Среди госпитализированных большую часть составила группа от 20 до 30 лет (n=26, 32.1%). Наименьшей была группа от 71 года и старше.

Возрастной интервал	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
От 20 до 30 лет	16	44,4	10	22,2	26	32,1
От 31 до 40 лет	7	19,4	5	11,1	12	14,8
От 41 до 50 лет	6	16,7	10	22,2	16	19,8
От 51 до 60 лет	4	11,1	10	22,2	14	17,3
От 61 до 70 лет	2	5,6	7	15,6	9	11,1
От 71 и старше	1	2,7	3	6,7	4	4,9
Всего	36	44,4	45	55,6	81	100,0%

Таблица 1 Характеристика больных по полу и возрасту

Почти у половины пациентов (n=41, 50,6%) рентгенологические изменения в виде легочной диссеминации выявлены при обращении с жалобами, у

остальных (n=40, 49,4%) - при профилактических осмотрах при проведении ФЛГ.

Методы визуализации

Компьютерная томография высокого разрешения (ВРКТ) выполнена всем (n = 81) пациентам на аппарате СТ МАХ-640 (General Electric). Эндоскопические методы исследования органов дыхания проводились по общепринятым методикам.

Диагностическая фибробронхоскопия (ФБС) выполнена под местной анестезией всем (n = 81) пациентам бронхоскопами Olympus 1Т-10 и 1Т-40. Эндобронхиальная биопсия проводилась гибкими биопсийными щипцами FB 15С или FB 20В.

Чрезбронхиальная биопсия легкого (ЧББ) выполнена 57 (66,7%) больных больным теми же фибробронхоскопами под рентгеноскопическим контролем. Использовали биопсийные щипцы FB 15С или FB 20В. Предварительно совместно с врачом-рентгенологом определяли участок биопсии зону наиболее выраженных изменений. Во время биопсии брали 2-5 кусочков легочной ткани. Материал, полученный при ЧББ направлялся на цитологическое, гистологическое и бактериологическое исследования.

Хирургические методы биопсии проведены 33 (40,7%) пациентам – диагностическая видеоторакоскопия легких.

Методы функциональной диагностики

Всем пациентам на этапе первичного обследования выполнялась ЭКГ. Исследование функции внешнего дыхания проводилось с использованием спироанализатора Flowscreen фирмы Erich Jaeger.

Бактериологические исследования мокроты и промывных вод бронхов

Люминесцентная микроскопия с использованием флюорохромных красителей 0,1% аурамина О и 0,01% родамина С. Методика приготовления мазка из осадка и приготовление красителей соответствовали инструкции №

10 Приказа № 109 от 21.03.2003. Положительным считали результат, при котором обнаруживали не менее 3 кислотоустойчивых бактерий в 300 полях зрения.

Посев биологического материала на плотные и жидкую питательные среды. Использовали для культивирования МБТ плотные яичные питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финн-П. Для работы с автоматизированной системой ВАСТЕС MGIT 960 использовали сертифицированные наборы реагентов.

Идентификация микроорганизма. Принадлежность выделенной культуры к *M. tuberculosis* подтверждали микроскопией с окрашиванием по Цилю-Нильсену и последующим исследованием методом ПЦР в режиме реального времени (РТ-ПЦР) амплификацией нуклеотидной последовательности IS6110 – маркера *Mycobacterium tuberculosis-complex* на анализаторе iCycleriQ5, Bio-Rad (США).

Статистический анализ результатов

Данные заносятся в электронную таблицу с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Access 2010. Дальнейшая статистическая обработка и графическое сопровождение выполняется с помощью языка программирования R версии 3.3.1 в интегрированной среде разработки R Studio версии 0.99.902, а также с помощью приложения Microsoft Office Excel 2010.

Дискретные показатели описывались абсолютным значением и долей от целого n (%). Проверка распределения исследуемой переменной на нормальность проводилась по критерию Шапиро-Уилка.

Достоверность различий между сравниваемыми средними величинами осуществляли с помощью непараметрического критерия Уилкоксона, критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность; разница сравниваемых показателей считалась достоверной при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛУЧАЕВ ДЗЛ

Поступившие пациенты преимущественно были жителями Санкт-Петербурга и Ленинградской области (n=71). Остальные поступали из различных регионов Российской Федерации: Псковская область (n=2), Калининградская область (n=2), Новгородская область (n=1), Тверская область (n=1), Вологодская область (n=1), Владимирская область (n=1), Республика Карелия (n=1), Чукотский автономный округ (n=1). Поступившие пациенты не проживали вблизи экологически неблагоприятных объектов, а также не имели профессиональных вредностей.

После комплексного обследования диагноз был верифицирован у 70 пациентов (86%). 11 пациентов (14%) были выписаны с диагнозом неуточненного ИЗЛ.

Среди пациентов с верифицированным диагнозом у 47 человек был определен саркоидоз органов дыхания, у 8 полисегментарная пневмония, у 7 туберкулез органов дыхания, у 4 метастатическое поражение легких, у 4 какое-либо ИЗЛ (см. Таблица 2 и Рисунок 6). У 11 больных диагноз не был верифицирован, и они были выписаны с диагнозом «ИЗЛ неуточненное» (на рисунках и далее – ДПЛ).

Нозологическая группа	Саркоидоз	ДПЛ	ИП	Туберкулез	Метастазы	ИЗЛ	Всего
Абс. число	47 (58%)	11 (13,6%)	8 (9,8%)	7 (8,6)	4 (4,9%)	4 (4,9%)	81 (100%)

Таблица 2 Распределение больных с ДЗЛ по нозологиям



Рисунок 6 Распределение диагнозов у пациентов с ДЗЛ

Среди пациентов с верифицированным ИЗЛ 3 человека имели ИЛФ, 1 человек – ЭАА.

Туберкулез органов дыхания у всех 7 человек был в диссеминированной форме, при этом только у 2 человек присутствовало бактериовыделение МБТ, подтвержденное посевами мокроты. У всех пациентов с туберкулезом, диагноз был подтвержден ПЦР на ДНК МБТ биоптата, полученного при ЧББ.

Метастатическое поражение легких было представлено двумя случаями колоректального рака, одним случаем диффузной В-крупноклеточной лимфомы и одним случаем метастазирования саркомы неизвестной первичной локализации (результаты иммуногистохимического исследования находились в работе на момент работы с источниками информации).

3.2 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛУЧАЕВ ДЗЛ

Течение болезни без каких-либо симптомов отмечено у 40 (49%) из 82 больных. Остальные пациенты предъявляли различные жалобы (см. Таблица 3), самыми частыми из которых были непродуктивный кашель (38%), одышка различной степени выраженности (16%), слабость (14%) и повышение температуры тела (11%). Состояние всех больных не требовало незамедлительного проведения терапии или оперативного вмешательства.

Признак	Нет симптомов	Кашель	Одышка	Слабость	Гипертермия	Ночная потливость	Потеря веса	Кровохарканье	Снижение аппетита
Есть	40 (49,3%)	31 (38,3%)	13 (16,0%)	11 (13,6%)	9 (11,1%)	4 (4,9%)	3 (3,7%)	1 (1,2%)	1 (1,2%)
Нет	41 (50,7%)	50 (61,7%)	68 (84,0%)	70 (86,4%)	72 (88,9%)	77 (95,1%)	78 (96,3%)	80 (98,8%)	80 (98,8%)

Таблица 3 Жалобы больных с ДЗЛ

Подробная характеристика различий заболеваний по симптоматике представлена в Таблица 4.

Признак	Нет симптомов	Кашель	Одышка	Слабость	Гипертермия	Ночная потливость	Потеря веса	Кровохарканье	Снижение аппетита
Саркоидоз	30 63,8%	14 29,8%	5 10,6%	3 6,4%	3 6,4%	3 6,4%	0	0	0
ТБ	2 28,6%	4 57,1%	1 14,3%	0	0	1 14,3%	0	0	0

ПП	3 42,9%	3 42,9%	2 28,6%	2 28,6%	3 42,9%	0	1 14,3%	1 14,3%	0
ДПЛ	3 27,3%	4 36,4%	2 18,2%	2 18,2%	2 18,2%	3 27,3%	1 9,1%	0	0
ИЗЛ	1 25%	2 50%	2 50%	1 25%	0	0	0	0	0
Опухо- левое пораже- ние	1 25%	3 75%	1 25%	3 75%	1 25%	0	1 25%	0	1 25%

Таблица 4 Характеристика жалоб при различных ДЗЛ

3.3 ПОКАЗАТЕЛИ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ДЗЛ

3.3.1 МСКТ

МСКТ была проведена всем больным, включенным в исследование. Во всех случаях характер поражения легких был диссеминированным.

Двустороннее поражение в анализируемой выборке было в 46 случаях (57%). Левое легкое поражалось в 48 случаях (59%), правое в 56 (69%), но статистически значимых различий при поражении легких как между левым и правым легким, так и между сегментами не выявлено ($p \gg 0.05$).

При анализе распределения поражения легких по группам заболеваний, ни в одной группе не было выявлено статистически значимых различий между поражением правого и левого легких; избирательность поражения по легочным сегментам также была статистически незначимой.

Увеличение внутригрудных лимфоузлов наблюдалось в 51 случае (63%), отсутствовало в 30 случаях (37%).

При сравнении группы саркоидоза и всех прочих случаев (Таблица 5), наблюдалось статистически значимое преобладание увеличения ВГЛУ у пациентов с саркоидозом (78% в группе саркоидоза, против 42% в группе других ДЗЛ, $p=0,002$), что подтверждает данные литературы о преобладании поражения ВГЛУ при саркоидозе.

	Саркоидоз	Другие ДЗЛ
Есть увеличение ВГЛУ	37 (78%)	14 (42.4%)
Нет увеличения ВГЛУ	10 (21%)	19 (67,6%)

Таблица 5 Увеличение ВГЛУ при саркоидозе и других ДЗЛ

Характеристика ВГЛУ при других заболеваниях представлена на Таблица 6. Достаточно часто увеличение ВГЛУ наблюдалось при неуточненных ИЗЛ (ДПЛ), при туберкулезе и при полисегментарной пневмонии.

	ДПЛ	ИЗЛ	Метастазы	Туберкулез	ПП
Есть	5 (45,5%)	1 (25%)	1 (25%)	4 (57,2%)	3 (42,8%)
Нет	6 (54,5%)	3 (75%)	3 (75%)	3 (42,8%)	4 (57,2%)

Таблица 6 Увеличение ВГЛУ при ДЗЛ

3.3.2 ЧББ

ЧББ проведена 57 пациентам (71,3%) из общего числа больных. Информативные результаты ЧББ получены у 32 больных (56,1%), неинформативные – у 25 (43,9%). Неинформативными данными считалось обнаружение неспецифического воспаления в легочной ткани или стенке бронха, признаков фиброза, склероза и альвеолита, а также обнаружение неизменной легочной ткани. Проведение только ЧББ (из инвазивных методов диагностики) позволило поставить диагноз в 28 случаях (34,6% от всех ЧББ).

Результаты ЧББ, а также показатели информативности этого метода представлены на Таблица 7 и Таблица 8.

Заболевание	n	ИП	ИО	ЛП	ЛО
Саркоидоз	37	26	20	0	11
Полисегментарная пневмония	2	0	55	0	2
Туберкулез	7	0	50	0	7
Метастазы	4	2	53	0	2
ИЗЛ	4	1	53	0	3

Таблица 7 Результаты ЧББ при ДЗЛ

Заболевание	Ч, %	С, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %
Саркоидоз	70,3	64,5	100	64,5
Полисегментарная пневмония	0	100	0	96,5
Туберкулез	0	100	0	87,7
Метастазы	50	100	100	96,4
ИЗЛ	25	100	100	94,6

Таблица 8 Показатели информативности ЧББ при ДЗЛ

Как видно из представленных данных, самый высокий показатель чувствительности ЧББ проявляется в диагностике саркоидоза (70,3%). Более чем в половине случаев, ЧББ с последующим гистологическим исследованием биоптата оказалось достаточно для установления диагноза саркоидоза, но тем не менее, в 30% случаев для подтверждения диагноза потребовалось дополнительно провести ВТС. Показатель прогностической ценности положительного результата составил 100%, то есть не было ни одного ложноположительного случая по саркоидозу.

Чувствительность ЧББ при метастатическом поражении составила 50%, специфичность 100%. Кроме влияния малого количества случаев, невысокий

показатель чувствительности ЧББ при метастазировании можно объяснить, характером метастазирования. Так, при лимфогенной диссеминации, опухолевые клетки инфильтрируют интерстиций неравномерно, что снижает диагностическую ценность биопсий малого объема, как при ЧББ.

В отношении полисегментарной пневмонии столь низкий показатель чувствительности объясняется характером течения процесса. Все пациенты на момент госпитализации длительное время получали АМП, и патологический процесс находился на стадии разрешения, поэтому отсутствовали ожидаемые данные биопсии, такие как лейкоцитарная инфильтрация и присутствие бактерий.

3.3.3 ВТС

ВТС проведена в 33 случаях (40,7%). Результаты и показатели информативности ВТС при ДЗЛ представлены на Таблица 9 и Таблица 10. ЧББ и ВТС проводилась 23 пациентам (28,4%).

При саркоидозе в семи случаях ВТС производилась без предшествующей ЧББ. В остальных случаях ЧББ было выполнено, но либо результаты были неинформативными (n=9), либо данные анамнеза обосновывали необходимость окончательной верификации с помощью ВТС (прием ПТП, присутствие беспокоящих больного симптомов, в виде кашля, одышки или ночной потливости).

Заболевание	n	ИП	ИО	ЛП	ЛО
Саркоидоз	23	21	10	2	4
Туберкулез	2		0	2	0
Метастазы	2	2	31	0	2
ИЗЛ	3	3	30	0	0

Таблица 9 Результаты ВТС при ДЗЛ

Заболевание	Ч, %	С, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %
Саркоидоз	84	83	91,3	71,4
Туберкулез	0	100	0	87,7
Метастазы	50	100	100	96,4
ИЗЛ	25	100	100	94,6

Таблица 10 Показатели информативности ВТС при ДЗЛ

3.4 АНАЛИЗ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ НА ПРЕДШЕСТВУЮЩИХ ЭТАПАХ

При анализе длительности установления диагноза после появления симптомов, медиана этой переменной составила 120 дней, с разбросом от 41 до 6818 дней. Распределение значения сильно отличается от нормального и имеет несколько выбросов, которые целесообразно оценить отдельно.

Распределение времени пребывания на отделении не отличается от нормального, среднее время на отделении составляет 17,9 дней \pm 12.7 дней.

39 пациентов до поступления в стационар не получали никакой терапии. 42 пациента лечились после появления каких-либо симптомов антимикробными препаратами (антибиотики амоксициллин, пенициллин, цефтриаксон, левофлоксацин); противотуберкулезными препаратами; принимали отхаркивающие или пользовались средствами традиционной медицины (мази).

Наибольшая продолжительность от появления симптомов до установления диагноза наблюдалась у 8 больных. Этот показатель составил от 744 до 6818 дней. Данные этих больных представлены на Таблица 11.

Номер п/п	Диагноз	Время от начала симптомов	Терапия до поступления
1	Саркоидоз 3 ст.	6818	ПТП
2	Саркоидоз 3 ст.	3843	ПТП
3	Саркоидоз 3 ст.	2765	ПТП
4	Бронхиолит	1461	АМП
5	Саркоидоз 2 ст.	1195	нет
6	Дисс. туберкулез МБТ (+)	1129	отхаркивающие
7	Диффузная В- крупноклеточная лимфома	999	АМП
8	ИЗЛ некласс.	744	нет

Таблица 11 Пациенты с долгим диагностическим путем

При изучении историй болезни этих пациентов, было обнаружено, что во всех случаях, первоначальная тактика врачей, к которым обратились эти больные, была неверной. Так, больная №7 длительное время получала антибиотики по поводу лимфаденита. Больные №№1-3 после проведения ФЛГ и обнаружения увеличенных ВГЛУ долгое время лечились ПТП, которые несколько не улучшали течение процесса. В случае больного с бронхиолитом (№4), возможной причиной можно предполагать неправильный подбор терапии.

Больная №8 диагностически была крайне сложна, и даже учитывая раннее начало диагностического поиска (изначально велась как ревматологическая больная), на момент выписки из стационара, не имела установленного диагноза.

3.5 АНАЛИЗ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Здесь приведены описательные статистики некоторых лабораторных показателей.

Средние значения большинства лабораторных показателей были нормально распределены, но оценить статистическую значимость различий между малыми группами не представляется возможным.

На Таблица 12 видно, что у пациентов с метастатическим поражением легких наиболее низкие показатели гемоглобина крови, высокие показатели тромбоцитов и СОЭ; так же у этих пациентов снижена функция почек.

Средние значения АПФ наиболее высокие в группе больных с саркоидозом и неуточненных ДПЛ. Из литературы известно, что при саркоидозе показатель АПФ растет, тогда как в целом при ДЗЛ он остается в пределах нормы. Высокий уровень АПФ в группе неverified ДЗЛ позволяет предполагать, что среди этих больных имеются больные саркоидозом.

Показатель	Саркоидоз	ПП	ТБ	ДПЛ	ИЗЛ	Мета-стазы
Лейкоциты	10	7,5	9,2	7,2	6,8	7,3
Эритроциты	4,6	4,3	4,5	4,6	4,1	3,8
Гемоглобин	135,4	132,6	130,7	133,0	127,0	116,3
Тромбоциты	229,7	254,1	241,6	253,0	195,5	383,0
Палочкоядерные	2,7	1,3	2,0	1,4	2,5	3,0
Сегментоядерные	60,4	57,1	63,3	57,0	43,0	67,3

Эозинофилы	3,8	2,3	1,3	2,9	5,8	1,8
Лимфоциты	27,7	33,6	29,1	33,0	42,3	18,8
Моноциты	5,2	6,9	4,3	5,4	5,8	9,3
СОЭ	13,5	14,3	16,7	13,9	20,5	31,0
Общий белок	69,6	60,0	71,6	74,9	66,5	59,5
Глюкоза	4,9	5,4	5,1	5,4	4,9	4,7
Креатинин	74,5	82,0	74,1	72,3	73,5	56,8
Мочевина	4,3	6,9	4,5	3,7	4,5	3,0
АЛТ	22,1	26,8	16,7	24,0	24,0	13,7
АСТ	24,6	26,2	23,0	28,6	27,8	19,3
Билирубин	17,3	16,4	16,7	17,3	13,9	13,7
Калий	4,2	4,3	4,5	4,6	4,5	4,3
Натрий	139,6	125,5	140,8	140,1	142,5	140,5
Кальций	2,3		2,4	2,2	2,4	
Кальций ионизиро- ванный	1,1	1,1	1,2	1,0	1,1	1,2
Общий холе- стерин	5,1	6,5	4,9	5,3	6,0	5,7
АПФ	70,2	23,6		67,2		
МНО	1,1	1,0	1,1	1,6	1,1	1,1
АЧТВ	29,4	27,4	26,0	27,6	28,3	30,0
Фибриноген	55,0	3,4	3,9	3,4	3,6	4,2

ПВ	13,1	9,0	12,1	19,0	11,2	18,6
-----------	------	-----	------	------	------	------

Таблица 12 Средние значения лабораторных показателей у пациентов с ДЗЛ

	I	II	III	IV	Сумма
Саркоидоз	13 (27,7%)	13 (27,7%)	17 (36,1%)	4 (8,5%)	47
ПП	1 (14,3%)	4 (57,1%)	2 (28,6%)	0	7
ТБ	3 (42,9%)	3 (42,9%)	1 (14,3%)	0	7
ДПЛ	5 (45,5%)	1 (9,0%)	5 (45,5%)	0	11
ИЗЛ	1 (25%)	2 (50%)	0	1 (25%)	4
Метастазы	3 (75%)	1 (25%)	0	0	4
Сумма	26 (32,1%)	25 (30,9%)	25 (30,9%)	5 (6,2%)	81 (100 %)

Таблица 13 Встречаемость различных групп крови при ДЗЛ

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов с верифицированным диагнозом ДЗЛ у большинства диагностируется саркоидоз органов дыхания (65%), затем следует полисегментарная пневмония (12%) и туберкулез легких (10%), метастатическое поражение легких и определенные ИЗЛ (чаще всего – ИЛФ) составили по 4% от всех больных. 13% всех ДЗЛ выписываются из стационара без установленного диагноза. Почти у половины пациентов (n=41, 50,6%) рентгенологические изменения в виде легочной диссеминации выявлены при обращении с жалобами, у остальных (n=40, 49,4%) - при проведении ФЛГ во время профилактических осмотров.

2. Чувствительность ЧББ при саркоидозе составила 70.3%, при метастатическом поражении легких – 50%, при ИЗЛ – 25%, при полисегментарной пневмонии – 0%, при туберкулезе легких – 0%. Специфичность ЧББ при тех же заболеваниях составила 64,5%, 100%, 100%, 100%, 100%, соответственно.

Чувствительность ВТС составила 84% при саркоидозе, 50% при метастатическом поражении легких, 25% при ИЗЛ и 0% при туберкулезе. Специфичность этого метода при указанных заболеваниях составила, соответственно, 83%, 100%, 100%, 100%.

Сочетанное применение ЧББ и ВТС потребовалось в 28,4% случаев.

3. На продолжительность установления диагноза прежде всего влияет применение АМП и ПТП в анамнезе, обусловленное изначально неправильным диагнозом. Медиана продолжительности установления диагноза среди пациентов, получавших ранее терапию составила 117 дней (разброс от 42 до 6818 дней), не получавших – 111 (разброс от 41 до 1195 дня). Доля пациентов с продолжительностью периода от первых симптомов до постановки диагноза дольше 100 дней в группе получавший терапию составила 71%, в группе без терапии – 56,4%.

4. В результате анализа лабораторных данных пациентов с ДЗЛ, новых статистически значимых маркеров конкретных заболеваний не выявлено. Обнаруженные особенности лабораторных данных согласуются с указанными в литературе.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барламов П.Н. Случай позднего развития бериллиоза, протекающего под маской саркоидоза легких / П. Н. Барламов, В. В. Щекотов, Е. В. Боронникова, Т. Ю. Кравцова // Пермский медицинский журнал – 2015. – Т. 8 – № 342– 125–130с.
2. Белокуров М.А. Случаи дифференциальной диагностики туберкулеза с другими заболеваниями легких / М. А. Белокуров, И. В. Чернохаева, В. А. Цинзерлинг, И. В. Двораковская, Т. А. Новицкая, Ф. М. Мазитова, В. Е. Карев, М. В. Павлова, Л. И. Арчакова, А. Р. Козак, М. Belokurov, I. Chernokhaeva, V. Tsinslerling, I. Dvorakovskaiy // Медицинский альянс – 2015. – № 4– 99–109с.
3. Вершинина М. Идиопатические интерстициальные пневмонии | #01/13 | Журнал «Лечащий врач» [Электронный ресурс]. URL: <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435609/> (accessed: 25.04.2017).
4. Визель А.Саркоидоз. Рекомендации РРО / А. Визель, Е. Шмелёв, И. Тюрин, М. Илькович / под ред. Ч. АГ. – – , 2016.– 65с.
5. Викторова И.Б. Диссеминированные заболевания легких: клиника, диагностика, врачебная тактика / И. Б. Викторова – 2005.
6. Илькович М.Диссеминированные заболевания легких / М. Илькович – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.– 480с.
7. Илькович М. Интерстициальные заболевания легких: рассуждения на актуальную тему. Часть 1 / М. Илькович // Cons. Medicum. Болезни органов дыхания – 2014. – № 1– 4–7с.
8. Илькович М. Интерстициальные заболевания легких: рассуждения на актуальную тему. Часть 2 / М. Илькович // Cons. Medicum. Болезни органов дыхания – 2014. – № 1– 7–9с.
9. Капустина В. Эволюция классификации интерстициальных заболеваний легких. Что нового дает пересмотр классификации 2012 г. (по результатам XXII конгресса Европейского респираторного общества) / В. Капустина, С. Овчаренко // Cons. Medicum – 2013. – № 3– 33–35с.
10. Тюрин И.Компьютерная томография органов грудной полости / И. Тюрин – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2003.– 359с.
11. Тюрин И.Рентгенологическое исследование больных идиопатическим легочным фиброзом / И. Тюрин – М., 2016.– 34с.
12. Юдин А.Компьютерная томография высокого разрешения в дифференциальной диагностике интерстициальных пневмоний / А. Юдин – М.: Издательский дом “Русский врач,” 2007.– 72с.
13. Aziz Z. Interstitial Lung Disease : Effects of Thin-Section CT on Clinical Decision Making / Z. Aziz, A. U. Wells, E. D. Bateman, S. J. Copley, J. C. Grutters, D. G. Milne, G. D. Phillips, D. Smallwood, J. Wiggins, M. L. Wilsher, D. M. Hansell // Radiology – 2006. – Т. 238 – № 2– 725–733с.
14. Bartholmai B.J. Quantitative computed tomography imaging of interstitial lung diseases. / B. J. Bartholmai, S. Raghunath, R. A. Karwoski, T. Moua, S. Rajagopalan, F. Maldonado, P. A. Decker, R. A. Robb // J. Thorac. Imaging – 2013. – Т. 28 – № 5– 298–307с.
15. Beckmann E.C. CT scanning the early days / E. C. Beckmann // Br. J. Radiol. – 2006. – Т. 79 – № 937– 5–8с.
16. Biswas A. Getting the Whole Picture: Lymphangitic Carcinomatosis / A. Biswas, P. S. Sriram // Am. J. Med. – 2015. – Т. 128 – № 8– 837–840с.

17. Cancellieri A. Diffuse lung diseases: clinical features, pathology, HRCT / A. Cancellieri, M. Maffessanti, G. Dalpiaz / под ред. М. Maffessanti, G. Dalpiaz. – Springer, 2006. – 240с.
18. Capitanio S. PET/CT in nononcological lung diseases: current applications and future perspectives / S. Capitanio, A. J. Nordin, A. R. Noraini, C. Rossetti // *Eur. Respir. Rev.* – 2016. – Т. 25 – № 141.
19. Ciompi F. Towards automatic pulmonary nodule management in lung cancer screening with deep learning. / F. Ciompi, K. Chung, S. J. van Riel, A. A. A. Setio, P. K. Gerke, C. Jacobs, E. Th Scholten, C. Schaefer-Prokop, M. M. W. Wille, A. Marchianò, U. Pastorino, M. Prokop, B. van Ginneken // *Sci. Rep.* – 2017. – Т. 7 – 46479с.
20. Costabel U. Diffuse parenchymal lung disease / U. Costabel, R. du Bois, J. Egan – Karger, 2007. – 348с.
21. Cottin D. Nonspecific Interstitial Pneumonia. Individualization of a Clinicopathologic Entity in a Series of 12 Patients / D. Cottin, R. Anne-Valerie, L. Didier, R. Cordier // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Т. 158 – № 4 – 1286–1293с.
22. Dalpiaz G. Atlas of Diffuse Lung Diseases / G. Dalpiaz, A. Cancellieri – Bologna: Springer, 2017.
23. Dhooria S. Diagnostic Yield and Safety of Cryoprobe Transbronchial Lung Biopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis / S. Dhooria, I. S. Sehgal, A. N. Aggarwal, D. Behera, R. Agarwal // *Respir. Care* – 2016. – Т. 61 – № 5 – 700–712с.
24. Dooms C. Diagnostic bronchoscopy: state of the art / C. Dooms, L. Seijo, S. Gasparini, R. Trisolini, V. Ninane, K. G. Tournoy // *Eur. Respir. Rev.* – 2010. – Т. 19 – № 117.
25. Dr. Mario Лучевая диагностика диффузных интерстициальных заболеваний лёгких (ДИЗЛ). Общие положения. | radiographia.ru [Электронный ресурс]. URL: <http://www.radiographia.ru/node/3564> (accessed: 13.05.2017).
26. Engeler C.E. Ground-glass opacity of the lung parenchyma: a guide to analysis with high-resolution CT / C. E. Engeler, J. H. Tashjian, S. W. Trenkner, J. W. Walsh // *AJR. Am. J. Roentgenol.* – 1993. – Т. 160 – № 2 – 249–51с.
27. Gao J.-W. Pulmonary ground-glass opacity: computed tomography features, histopathology and molecular pathology. / J.-W. Gao, S. Rizzo, L.-H. Ma, X.-Y. Qiu, A. Warth, N. Seki, M. Hasegawa, J.-W. Zou, Q. Li, M. Femia, T.-F. Lv, Y. Song, written on behalf of the A. L. C. C. written on behalf of the AME Lung Cancer Collaborative Group // *Transl. lung cancer Res.* – 2017. – Т. 6 – № 1 – 68–75с.
28. Graves W.A. Why is high resolution computerized tomography scanning used in evaluating the lungs? / W. A. Graves, J. D. Collins, T. Q. Miller // *J. Natl. Med. Assoc.* – 1989. – Т. 81 – № 10 – 1041–6с.
29. Hagemeyer L. Validation of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease - interim analysis of a prospective trial and critical review of the literature / L. Hagemeyer, D. Theegarten, M. Treml, C. Priegnitz, W. Randerath // *Sarcoidosis, Vasc. Diffus. lung Dis. Off. J. WASOG* – 2016. – Т. 33 – № 1 – 2–9с.
30. Hansell D.M. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging / D. M. Hansell, A. A. Bankier, H. MacMahon, T. C. McLoud, N. L. Müller, J. Remy // *Radiology* – 2008. – Т. 246 – № 3 – 697–722с.
31. Heitzman E.R. The secondary pulmonary lobule: a practical concept for interpretation of chest radiographs. I. Roentgen anatomy of the normal secondary pulmonary lobule. / E. R. Heitzman, B. Markarian, I. Berger, E. Dailey // *Radiology* – 1969. – Т. 93 – № 3 – 507–12с.
32. Hutchinson J.P. Surgical lung biopsy for the diagnosis of interstitial lung disease in England: 1997-2008 / J. P. Hutchinson, T. M. McKeever, A. W. Fogarty, V. Navaratnam, R. B. Hubbard // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Т. 48 – № 5 – 1453–1461с.

33. Jacob J. Chronic hypersensitivity pneumonitis: identification of key prognostic determinants using automated CT analysis. / J. Jacob, B. J. Bartholmai, R. Egashira, A. L. Brun, S. Rajagopalan, R. Karwoski, M. Kokosi, D. M. Hansell, A. U. Wells // *BMC Pulm. Med.* – 2017. – T. 17 – № 1– 81c.
34. Jacob J. Evaluation of computer-based computer tomography stratification against outcome models in connective tissue disease-related interstitial lung disease: a patient outcome study. / J. Jacob, B. J. Bartholmai, S. Rajagopalan, A. L. Brun, R. Egashira, R. Karwoski, M. Kokosi, A. U. Wells, D. M. Hansell // *BMC Med.* – 2016. – T. 14 – № 1– 190c.
35. Jacob J. Automated computer-based CT stratification as a predictor of outcome in hypersensitivity pneumonitis / J. Jacob, B. J. Bartholmai, S. Rajagopalan, R. Karwoski, S. M. Mak, W. Mok, G. Della Casa, K. Sugino, S. L. F. Walsh, A. U. Wells, D. M. Hansell // *Eur. Radiol.* – 2017.
36. Jo H.E. Evaluating the interstitial lung disease multidisciplinary meeting: a survey of expert centres / H. E. Jo, T. J. Corte, Y. Moodley, K. Levin, G. Westall, P. Hopkins, D. Chambers, I. Glaspole // *BMC Pulm. Med.* – 2016. – T. 16 – № 1– 22c.
37. Kinder B.W. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? / B. W. Kinder, H. R. Collard, L. Koth, D. I. Daikh, P. J. Wolters, B. Elicker, K. D. Jones, T. E. King, Jr. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – T. 176 – № 7– 691–7c.
38. Leslie K.O. My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns / K. O. Leslie // *J. Clin. Pathol.* – 2009. – T. 62 – № 5– 387–401c.
39. Mathai S.C. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease / S. C. Mathai, S. K. Danoff // *BMJ* – 2016. – T. 352 – № 1– h6819c.
40. Mathieson R. Thoracic Radiology Chronic Diffuse Infiltrative Comparison of Diagnostic of CT and Chest Radiography / R. Mathieson, L. Muller, A. Staples // *Thorac. Radiol.* – 1989. – № 171– 111–116c.
41. Mirsadraee S. T1 characteristics of interstitial pulmonary fibrosis on 3T MRI-a predictor of early interstitial change? / S. Mirsadraee, M. Tse, L. Kershaw, S. Semple, N. Schembri, C. Chin, J. T. Murchison, N. Hirani, E. J. R. van Beek // *Quant. Imaging Med. Surg.* – 2016. – T. 6 – № 1– 42–9c.
42. Monaghan H. Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias / H. Monaghan, A. U. Wells, T. V Colby, R. M. du Bois, D. M. Hansell, A. G. Nicholson // *Chest* – 2004. – T. 125 – № 2– 522–6c.
43. Nakagawa H. Quantitative CT analysis of honeycombing area in idiopathic pulmonary fibrosis: Correlations with pulmonary function tests / H. Nakagawa, Y. Nagatani, M. Takahashi, E. Ogawa, N. Van Tho, Y. Ryujin, T. Nagao, Y. Nakano // *Eur. J. Radiol.* – 2016. – T. 85 – № 1– 125–130c.
44. Nicholson A.G. Inter-observer variation between pathologists in diffuse parenchymal lung disease / A. G. Nicholson, B. J. Addis, H. Bharucha, C. a Clelland, B. Corrin, a R. Gibbs, P. S. Hasleton, K. M. Kerr, N. B. N. Ibrahim, S. Stewart, W. a H. Wallace, a U. Wells // *Thorax* – 2004. – T. 59 – № 6– 500–505c.
45. Purohit S. Transbronchial lung biopsy in diffuse parenchymal lung disease - Question still remains whether to go for surgical lung biopsy or not? / S. Purohit, N. Dutt, L. K. Saini // *Lung India* – 2016. – T. 33 – № 1– 117–8c.
46. Raghu G. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management / G. Raghu, H. R. Collard, J. J. Egan, F. J. Martinez, J. Behr, K. K. Brown, T. V. Colby, J. F. Cordier, K. R. Flaherty, J. A. Lasky, D. A. Lynch, J. H. Ryu, J. J. Swigris, A. U. Wells, J. Ancochea, D. Bouros, C. Carvalho, U. Costabel, M. Ebina, D. M. Hansell, T. Johkoh, D. S. Kim, T. E. King, Y. Kondoh, J. Myers, N. L. M??ller, A. G. Nicholson, L. Richeldi, M. Selman, R. F. Dudden, B. S. Griss, S. L. Protzko, H. J. Sch??nemann // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – T. 183 – № 6– 788–824c.
47. Raghu G. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: Treatment of idiopathic

- pulmonary fibrosis: An update of the 2011 clinical practice guideline / G. Raghu, B. Rochwerg, Y. Zhang, C. A. C. Garcia, A. Azuma, J. Behr, J. L. Brozek, H. R. Collard, W. Cunningham, S. Homma, T. Johkoh, F. J. Martinez, J. Myers, S. L. Protzko, L. Richeldi, D. Rind, M. Selman, A. Theodore, A. U. Wells, H. Hoogsteden, H. J. Schünemann, ATS, ERS, JRS // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – T. 192 – № 2– e3–e19c.
48. Raghunath S. Quantitative Stratification of Diffuse Parenchymal Lung Diseases / S. Raghunath, S. Rajagopalan, R. A. Karwoski, F. Maldonado, T. Peikert, T. Moua, J. H. Ryu, B. J. Bartholmai, R. A. Robb // *PLoS One* – 2014. – T. 9 – № 3– e93229c.
49. Raof S. Cystic Lung Diseases / S. Raof, P. Bondalapati, R. Vydyula, J. H. Ryu, N. Gupta, S. Raof, J. Galvin, M. J. Rosen, D. Lynch, W. Travis, S. Mehta, R. Lazzaro, D. Naidich // *Chest* – 2016. – T. 150 – № 4– 945–965c.
50. Rea G. Magnetic resonance imaging in the evaluation of idiopathic pulmonary fibrosis: a real possibility, or an attractive challenge? / G. Rea // *Quant. Imaging Med. Surg.* – 2016. – T. 6 – № 3– 331–3c.
51. Su Y. Association of serum levels of laminin, type IV collagen, procollagen III N-terminal peptide, and hyaluronic acid with the progression of interstitial lung disease. / Y. Su, H. Gu, D. Weng, Y. Zhou, Q. Li, F. Zhang, Y. Zhang, L. Shen, Y. Hu, H. Li // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – T. 96 – № 18– e6617c.
52. Suga K. Differential diagnosis between 18F-FDG-avid metastatic lymph nodes in non-small cell lung cancer and benign nodes on dual-time point PET/CT scan / K. Suga, Y. Kawakami, A. Hiyama, K. Sugi, K. Okabe, T. Matsumoto, K. Ueda, N. Tanaka, N. Matsunaga // *Ann. Nucl. Med.* – 2009. – T. 23 – № 6– 523–531c.
53. Travis W.D. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias / W. D. Travis, U. Costabel, D. M. Hansell, T. E. King, D. A. Lynch, A. G. Nicholson, C. J. Ryerson, J. H. Ryu, M. Selman, A. U. Wells, J. Behr, D. Bouros, K. K. Brown, T. V. Colby, H. R. Collard, C. R. Cordeiro, V. Cottin, B. Crestani, M. Drent, R. F. Dudden, J. Egan, K. Flaherty, C. Hogaboam, Y. Inoue, T. Johkoh, D. S. Kim, M. Kitaichi, J. Loyd, F. J. Martinez, J. Myers, S. Protzko, G. Raghu, L. Richeldi, N. Sverzellati, J. Swigris, D. Valeyre // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – T. 188 – № 6– 733–748c.
54. Trisolini R. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for diagnosis of sarcoidosis in clinically unselected study populations / R. Trisolini, L. Lazzari Agli, C. Tinelli, A. De Silvestri, V. Scotti, M. Patelli // *Respirology* – 2015. – T. 20 – № 2– 226–34c.
55. Webb W. High-resolution CT of the lung / W. Webb, N. Muller, D. Naidich – Lippincott Williams & Wilkins, 2014. Вып. 5– 1108c.
56. Webb W.R. Thin-section CT of the secondary pulmonary lobule: anatomy and the image - the 2004 Fleischner lecture / W. R. Webb // *Radiology* – 2006. – T. 239 – № 2– 322–338c.
57. Yilmaz C. Quantification of Regional Interstitial Lung Disease from CT-derived Fractional Tissue Volume / C. Yilmaz, S. S. Watharkar, A. Diaz de Leon, C. K. Garcia, N. C. Patel, K. G. Jordan, C. C. W. Hsia // *Acad. Radiol.* – 2011. – T. 18 – № 8– 1014–1023c.
58. American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – T. 166 – № 6– 518–626c.

