

Санкт-Петербургский Государственный Университет

Медицинский факультет

Кафедра госпитальной терапии

Допускается к защите

Заведующий кафедрой

д.м.н., проф. Обрезан А.Г.,

(подпись)

« » _____ 2023г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
НА ТЕМУ:

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ЧРЕЗБРОНХИАЛЬНОЙ БИОПСИИ
ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ
КОМПЬЮТЕРНО ТОМОГРАФИЧЕСКИХ ПРИЗНАКАХ

Научный руководитель:

д.м.н. доцент
Арчакова Людмила Ивановна

Студент:

Научный руководитель:

Работа предоставлена на кафедру

«__» _____ 2023 г.

Секретарь кафедры:

Санкт-Петербург

2023

Оглавление

Список сокращений.....	3
Введение.....	5
Глава 1. Обзор литературы.....	7
1.1. Интерстициальные заболевания легких	8
1.1.1. Альвеолиты.....	9
1.1.2. Гранулематозы.....	13
1.1.3. Системные васкулиты с поражением органов дыхания.....	17
1.1.4. Лекарственные поражения легких.....	21
1.1.5. Поражение органов дыхания при диффузных заболеваниях соединительной ткани.....	23
1.2. Болезни накопления.....	27
1.3. Легочные диссеминации.....	29
1.4. Чрезбронхиальная биопсия.....	32
1.5. Компьютерная томография.....	33
Глава 2. Материалы и методы.....	36
2.1. Инструментальные методы исследования.....	37
2.2. Лабораторные и бактериологические методы исследования	38
Глава 3. Результаты и обсуждения.....	39
3.1. Общая характеристика группы пациентов.....	39
3.2. Оценка очагов на компьютерных томограммах.....	40
3.3 Оценка гистологической картины биоптатов.....	43
Заключение	46
Выводы.....	47
Список литературы	50

Список сокращений

ACE1 – альвеолярные эпителиальные клетки 1 типа

ACE2 – альвеолярные эпителиальные клетки 2 типа

ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

HLA - человеческий лейкоцитарный антиген

PDGF - тромбоцитарный фактор роста

TGF- β - трансформирующий фактор роста бета

TGF- β_1 . Трансформирующий фактор роста бета

БАР – бронхоальвеолярный рак легкого

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГКС – глюкокортикостероидами

ГП – гиперчувствительный пневмонит

ГП – гранулематоз с полиангиитом

ДЗЛ - диссеминированные заболевания легких

ДМ - дерматомиозит

иАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего факторы

ИГЛ – идиопатический гемосидероз легких

ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких

ИК – иммунный комплекс

ИНФ- γ – интерферон гамма

КТ – компьютерная томограмма

ЛУ – лимфатический узел

МПА – микроскопический полиангиит

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

РА – ревматоидный артрит

СКВ – системная красная волчанка

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

СЧС – синдром Черджа-Сторосс

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция

ЭАА – экзогенный альвеолярный альвеолит

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Дифференциальная диагностика заболеваний органов грудной полости на протяжении многих лет остается серьезной проблемой для пульмонологов, онкологов, торакальных хирургов, фтизиатров и других специалистов.

Частота ошибок в диагностике диссеминированных процессов в легких достигает 48-79%.

До настоящего времени остаются неразрешенными вопросы очередности и кратности применения того или иного способа верификации, в зависимости от рентгенологической картины поражения легких.

Актуальность проводимого исследования продиктована практическим аспектом, а именно: попытаться выявить взаимосвязь между КТ картиной диссеминированных заболеваний легких и результатами ЧББЛ.

Цель исследования:

Оценить информативность чрезбронхиальной биопсии в зависимости от различных рентгенологических паттернов диссеминированных заболеваний легких.

Задачи исследования:

1. Уточнить практическую ценность чрезбронхиальной биопсии у пациентов с диссеминированными заболеваниями легких при различных рентгенологических паттернах.
2. Разработать алгоритм постановки диагноза с использованием чрезбронхиальной биопсии и лучевых методов диагностики у пациентов с диссеминированными заболеваниями легких.

Научная новизна

Научная новизна исследования состоит в том, чтобы оценить эффективность чрезбронхиальной биопсии у пациентов с диссеминированными заболеваниями легких и различными рентгенологическими паттернами.

Практическая значимость

Работа позволит выявить группы или группу больных, которым наиболее целесообразно проводить чрезбронхиальную биопсию для верификации диагноза.

Объем и структура работы

Работа состоит из трех глав: первая – обзор актуальной отечественной и зарубежной литературы о диссеминированных заболеваниях легких, вторая – приведение полученных статистических данных, третья – вывод.

Глава I. Обзор литературы

Диссеминированные заболевания легких – группа гетерогенных заболеваний, общим признаком для которых является рентгенологический синдром лёгочной диссеминации (1).

На основании патоморфологических изменений (2) в структуре диссеминированных заболеваний легких выделяют три основные группы:

- интерстициальные заболевания легких;
- болезни накопления;
- онкогенные диссеминации.

1.1. Интерстициальные заболевания легких.

Интерстициальные заболевания легких – это гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся наличием фиброза и паренхиматозного неинфекционного воспаления (альвеолита) различной степени.

В зависимости от морфологических изменений выделяют следующие группы ИЗЛ:

- альвеолиты: идиопатический легочный фиброз, экзогенный аллергический альвеолит и экзогенный токсический альвеолит;
- гранулематозы: саркоидоз органов дыхания, гистiocитоз Х легких, пневмокониозы;
- системные васкулиты с поражением органов дыхания: гранулематоз с полиангиитом, синдром Черджа-Стросс, микроскопический полиангиит, идиопатический гемосидероз легких;
- лекарственные поражения легких:
- поражения органов дыхания при диффузных заболеваниях соединительной ткани: системная склеродермия, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, полимиозит и дерматомиозит.

Альвеолиты 1.1.1.

Идиопатический легочный фиброз – это синдром, развивающийся вследствие воздействия окружающей среды и из-за генетической предрасположенности, что в свою очередь, влечет нарушения в процессе восстановления тканей легкого.

Главным звеном патогенеза является нарушение функции ACE2 – альвеолярных эпителиальных клеток 2 типа, которые вне патологии способствуют обновлению альвеолярных эпителиальных клеток 1 типа, участвующих в процессе внешнего дыхания. Деадаптация альвеолярных эпителиальных клеток 2 типа приводит к накоплению фибриногенных факторов (например, PDGF) и цитокинов (например, TGF- β), что приводит к увеличению количества и активности миофибробластов. Миофибробласты производят большой объем измененного внеклеточного матрикса, что приводит к изменению архитектоники альвеолярных путей, а также нарушает газообмен. Помимо этого, в базальных клетках дыхательных путей происходит аномальная активация гена, которая влечет бронхиализацию альвеолярных пространств (3).

При физикальном осмотре выявляется притупление перкуторного тона над областью поражения, ослабленное везикулярное дыхание и крепитация между лопатками, по средне- и заднеподмышечной линиям.

На компьютерной томографии грудной клетки выделяются двусторонние очаги в виде «сотового» легкого одинакового размера (от 3 до 10 мм), преимущественно расположенные в нижних отделах легких. Также на рентгенографии выявляется неспецифичный симптом «матового стекла» с мозаичным типом затухания, что может затруднить диагностику заболевания (4).

По результатам исследования биоптата выделяют следующие патоморфологические паттерны: ремоделирование дыхательных путей, формирование «сотового легкого» и чередование с менее поражёнными участками в субплевральных и парасептальных областях.

Следует отметить, что раньше в терапии идиопатического фиброзирующего альвеолита активно использовались НПВС и ГКС. Последние исследования показали, что НПВС не влияют на этиологию и патогенез заболевания, а применение ГКС способствует прогрессированию заболевания. В наши дни в терапевтическом лечении идиопатического фиброзирующего альвеолита применяются противоопухолевые средства (например, нинтеданиб – ингибитор протеинкиназы) и иммунодепрессанты (например, пирфенидон).

Экзогенный аллергический альвеолит или гиперчувствительный пневмонит – синдром, при котором в лёгочной ткани возникает воспалительный процесс в результате развития сенсибилизации от неоднократной экспозиции органической пыли или низкомолекулярных агентов (6).

Этиологическими причинами ЭАА называют бактериальный факторы, грибковые агенты, растительные и медикаментозные антигены. К факторам риска относят (2) работу в сфере сельского хозяйства, пищевой, текстильной, химической и фармацевтической промышленности.

Патогенез заболевания заключается в реакции гиперчувствительности I, III или IV типа (по Gell и Coombs). В ответ на поступление мелкодисперсных агентов в дистальные концы воздухоносных путей возникает полузамедленная или замедленная реакция гиперчувствительности. Мононуклеары и Т-лимфоциты

продуцируют интерлейкины, цитокины и факторы роста, а также активируют систему комплемента. Вследствие антигенной нагрузки, В-лимфоциты производят антитела классов G и M, которые стимулируют альвеолярные макрофаги и откладываются на базальной мембране сосудов лёгких в виде иммунных комплексов. Фагоциты, поглощающие ИК, высвобождают лизосомальные ферменты, повреждающие лёгочную паренхиму (феномен Артюса).

Кроме того, макрофаги продуцируют альвеолярный фактор, который индуцирует рост фибробластов и продукцию коллагена, что приводит к фиброобразованию в тканях лёгкого.

Результаты КТ исследования зависят от течения заболевания (острое, подострое, хроническое и рецидивирующее) и стадии патологического процесса (стадия интерстициального отёка, стадия альвеолярного отёка, гранулематозная стадия, стадия фиброза).

ЭАА в остром варианте течения на КТ проявляется двусторонней инфильтрацией и отёком перибронхиального инвестиция, первичной и вторичной долики, что проявлялось, как симптом «матового стекла», в верхних и нижних долях, а также в прикорневой зоне (7). При этом стенки мелких терминальных воздухоносных путей диаметром (2-3 мм) утолщены, а просветы сужены, что соответствует гистологической картине бронхиолита. Также у большинства пациентов выявляется реактивная гиперплазия бифуркационных и трахеобронхиальных ЛУ от 12 до 15 мм.

При подостром течении ЭАА на КВРТ визуализируются двусторонние участки «матового стекла» и мелкоочаговой диссеминации без четких контуров, разных размеров, расположенные центрилобулярно и периваскулярно вдоль междольковых перегородок. При гистологическом исследовании патологические области соответствовали скоплению рыхлых

макрофагально-гистоцитарных гранулам. В случае наличия фиброза, обнаруживается крупноочаговая диссеминация вдоль мелких бронхов.

Хроническое течение экзогенного аллергического альвеолита сопровождается следующими изменениями на КТ: наличие крупных очагов фиброза и фиброателектаза с утолщением междольковых и внутридольковых перегородок, нарушение архитектоники бронхолегочных путей с формированием ацинарной и парасептальной эмфиземы, а также альвеолярных кист. «Сотовое легкое» выявляется в 20% случаев. Гистологически в составе фиброза определяются единичные макрофагально-лимфоцитарные гранулы с небольшим скоплением многоядерных макрофагов.

При рецидивирующем течении ЭАА проявляется обширный спектр рентгенологической симптоматики в связи с развитием воспалительного процесса на фоне старых фиброзных изменений. У пациентов визуализируется симптом «матового стекла» с мозаичным типом затухания и сопровождается нарушением проходимости мелких и терминальных воздухоносных путей, что ведет к обструкции терминальных бронхиол, симптом «воздушной подушки», мелкие кисты, единичные эмфизематозные образования.

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) – патологический процесс, возникающий вследствие воздействия на паренхиму легких веществ, обладающим токсическими свойствами (2).

К этиологическим агентам ГП относят огромное количество химических элементов и их соединений, которые обладают пневмотропным токсическим действием (8).

В патогенезе заболевания выделяют как само воздействие токсического агента, так и наследственную недостаточность антиоксидантной системы. Ведущими звеньями патогенеза являются: 1) некроз эндотелия капилляров,

который приводит к поражению капиллярного русла; 2) нарушение диффузии газов вследствие интерстициального отёка, утолщения перегородок за счет гиперпродукции ретикулярных и коллагеновых волокон, а также вследствие массивного некроза клеток ACE1; 3) метаплазия альвеолоцитов с потерей способности к выработке сурфактанта, что приводит к спаданию альвеол.

При использовании КТ для острого ГП характерны: картина острой интерстициальной пневмонии с симптомом «сотового легкого» и нарушением архитектоники в виде утолщения перегородок с формированием фиброзных очагов преимущественно субплеврально и базально (краниокаудальным градиентом), картина диффузного альвеолярного повреждения с некрозом эпителия, коллапсом альвеол и последующим развитием фиброза (9). Картина интерстициальной пневмонии и острой пневмонии с симметричными затенениями по типу «матового стекла» и возможными очагами консолидации воздушных пространств в субплевральных зонах.

В случае диффузного альвеолярного повреждения гистологически (10) выявляется внутриальвеолярный отёк с умеренным числом лейкоцитов, скопление фибрина в альвеолах, гиалиновые мембраны и кровоизлияния - на ранней стадии; пролиферация ACE2 клеток, утолщение межальвеолярных перегородок, внутриальвеолярная плоскоклеточная метаплазия, лимфоидная инфильтрация межальвеолярных перегородок – в поздней стадии.

В случае обострения ГП подострого течения на КТ выявляются признаки неспецифической интерстициальной пневмония и острой пневмонии, которые, в случае рецидивирования, проявляются в виде тракционных брохоэктазов, преимущественно, в нижних отделах легких.

При гистологическом исследовании клеточной стадии выявляется инфильтрация альвеол лимфоцитами и плазматическими клетками (11). В

случае фибротической стадии гистологическая картина свидетельствует о фиброзе межальвеолярных перегородок.

При хроническом типе ГП, патология, выявляемая гистологически и на КТ, соответствует фибротической стадии неспецифической интерстициальной пневмонии.

Гранулематозы 1.1.2.

Саркоидоз (болезнь Бека, синдром Бенье-Бека-Шаумана) – полисистемное заболевание неизвестной этиологии, относящиеся по своим морфологическим особенностям к группе гранулематозов (2).

Споры о причине развития саркоидоза ведутся долгие годы: сначала предполагали, что это особая форма туберкулеза, потом – что саркоидоз – один из этапов развития туберкулеза, а после выдвигали теорию о ведущей роли экзогенных химических агентов. Но за всё время исследований так и не нашлось чёткой корреляции между МБТ, экзогенными факторами и саркоидозом. Ведущей теорией является нарушение регуляции иммунной системы и ослабление Т-клеточного иммунитета, из-за чего, вероятно, образуются гранулёмы иммунного типа.

При КТ исследовании больных выявляются двусторонние очагово-интерстициальные изменения в легких и/или симметричное и/или несимметричное увеличение прикорневых ЛУ (12). В редких случаях возможно образование односторонней диссеминации, булл, фокусов, инфильтратов, полостей, а также изолированного увеличения внутригрудных ЛУ или ЛУ верхнего средостения

В гистологическом материале выявляются участки неказеозного некроза с повышенным уровнем CD4 и CD8 Т-клеток (13).

Возможно, в скором времени в диагностике саркоидоза врачам сможет помогать искусственный интеллект (14): группа учёных использовала машинное обучение при обработке данных импульсной осциллометрии и иной информации о пациенте. Итогом исследования стало то, что искусственный интеллект в 90% случаев смог определить больных с саркоидозом из контрольных групп.

Гистоцитоз легких Х (легочный лангергансоклеточный гистоцитоз) – заболевание ретикулогистиоцитарной системы неизвестной этиологии, характеризующаяся первичной пролиферацией атипичных гистиоцитов и образованием в легких и других органах гистиоцитарных гранулем (2).

При визуализации острой и первично-хронической форм гистоцитоза легких Х на КТ выявляются двусторонние мелкоочаговые затенения с диаметром до 2 мм (характерно для ранних стадий) и ячеистые структуры с последующим исходом в буллезные образования с тенденцией к рецидивирующему пневмотораксу (15).

При гистологическом исследовании легочной формы гистоцитоза Х обнаруживают пролиферацию клеток Лангерганса с формированием кластеров эозинофилов в центре клеточно-фиброзных узлов. Иммуногистохимическое исследование позволяет выявить CD1a⁺, Лангерин (CD207) и S100, характерные для данного заболевания.

Пневмокониозы – профессиональные заболевания легких от воздействия промышленной пыли, проявляющиеся хроническим диффузным пневмонитом с развитием фиброза лёгких (2).

Патогенез пневмокониозов заключается в формировании кониотических гранулем в паренхиме легких, перибронхиального, периваскулярного и межуточного фиброза посредством IgE-зависимых реакций и повреждения

ткани легкого путём высвобождения активных форм кислорода с последующим исходом в хронический фиброз (16).

При исследовании КТ картины выделяют три основные формы, расположенные в верхних и средних отделах, в зависимости от преобладания типа изменений: диссеминация, интерстициальные поражения и поражения без ведущего признака (17).

У пациентов первой группы на КТ выявлялись диссеминированные перилимфатические, центрилобулярные и хаотичные очаги от 1 до 7 мм. При динамическом наблюдении выявлено, что очаги впоследствии сливаются в фиброзные конгломераты, а ранее выявленные участки с симптомом «матового стекла» разрешались в плотные фиброзные очаги до 1 мм (18).

Больные с интерстициальной формой поражения легочной ткани при КТ исследовании имели фиброзное утолщение внутридолькового и междолькового отделов интерстиция с участками некроза и деструкции от 4 до 7 мм.

Визуализация лёгких на КТ пациентов третьей группы имела признаки как первой, так и второй формы.

Перспективным методом (19) в машинной обработке информации КТ исследования больных является «факторизованный кодер» с последующим автоматическим созданием 3D моделей и классификаций пневмокониозов. Исследования показали, что кодер может помочь в ранней диагностике пневмокониозов более чем в 90% случаев.

Туберкулез – заболевание, вызываемое *Mycobacterium tuberculosis* и протекающее в различных клинических формах, главными признаками которого являются: казеозный некроз, инфильтративные изменения,

поражения ЛУ - с возможностью к хронизации и со способностью к рецидивированию.

К группа риска развития туберкулеза относятся люди с пониженным социальным статусом: люди без определенного места жительства, потребители наркотиков, бывшие или настоящие заключенные, люди с алкоголизмом – и граждане со сниженным иммунным статусом, такие как: больные ВИЧ инфекцией, СПИД больные, люди, получающие терапию глюкокортикостероидами, цитостатиками, получающие лучевую терапию.

Патогенез туберкулеза сводится к тому, что, попадая в альвеолы, микобактерии захватываются альвеолярными макрофагами и воспроизводятся внутри последних, впоследствии убивая тот самый макрофаг при помощи CD8 лимфоцитов (20). Впоследствии, *Mycobacterium tuberculosis* распространяется гематогенно, лимфогенно или бронхогенно по легочной ткани, до различных групп ЛУ – от внутригрудных до паховых, к почкам, костям, позвоночника и т.д. (21).

В структуре диссеминированного туберкулеза выделяют две основные формы: милиарный туберкулез и диссеминированный туберкулез. (МКБ-10). При милиарном туберкулезе образуются очаги 1-2 мм без тенденции к слиянию. При диссеминированной форме выявляются очаги 5-10 мм с тенденцией к слиянию, а в окружающей ткани наблюдаются эмфизематозные изменения; очаги распространяются несимметрично, чаще – в верхних и средних отделах, также возможно вовлечение плевры.

При милиарном туберкулезе на КТ выявляются: множественные милиарные очаги до 2 мм, увеличение внутридольковых и междольковых перегородок, также возможна визуализация ацинарных узелков и ветвящихся линейных структур в виде «дерева в зародыше». (22)

На КТ у больных с диссеминированным туберкулезом визуализируются: очаги от 5 до 10 мм, при лимфогенной диссеминации возможно обнаружить симптом «галактики» с множеством милиарных очагов с тенденцией к слиянию и с сателлитными очагами, что, в сумме, образует звездчатые фигуры с неровным контуром в средних и нижних отделах легких; при гематогенном распространении характерна субтотальная очаговая диссеминация с преимущественной локализацией очагов в верхних и средних отделах легких.

1.1.3 Системные васкулиты с поражением органов дыхания

Гранулематоз с полиангиитом – гранулематозное воспаление респираторного тракта и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды (капилляры, венулы, артериолы и артерии) и обычно сочетающийся с некротизирующим гломерулонефритом (2).

Явной этиологической причины гранулематоза с полиангиитом до сих пор не выявлено. Большое значение в развитии патологии отдаётся *Staphylococcus aureus*, который часто ассоциируется с обострением заболевания. Также нет точных данных о генетической предрасположенности к данной патологии, но корреляция между носительством HLA аллелей DQ-w7 и DR4, а также персистенцией ANCA и заболеваемостью ГП прослеживается.

Предполагается, что ведущая роль в патогенезе ГП принадлежит ANCA, которые начинают вырабатываться в ответ на экзогенный агент, воздействуя на протинкиназу-3, что приводит к выделению иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов. Презентация нейтрофилами протенкиназы-3 к ANCA приводит к высвобождению лизосомальных ферментов и активных радикалов кислорода, а также к пролиферации Т-лимфоцитов.

У больных с ГП на КТ визуализируются (23) двусторонние инфильтраты диаметром от 2 до 7 мм, которые располагаются субплеврально или

перибронхиально. При этом у части больных инфильтраты неоднородны, имеются полости распада с подрытым внутренним контуром без жидкостного содержимого. В случае предшествующего геморрагического пропитывания или инфаркта легочной ткани на КТ выявляются участки с симптомами «матового стекла» и консолидации. При хроническом рецидивирующем течение ГП на КТ выявляются дольковые ателектазы, плевропульмональные спайки бронхоэктазы.

При гистологическом исследовании выляется картина острой интерстициальной пневмонии с образованием внесосудистых гранулем, фиброз сосудов малого и среднего калибра, эозинофильная инфильтрация с последующим переходом в фиброз.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Синдром Черджа-Стросс) – эозинофильное, гранулематозное воспаление респираторного тракта и некротизирующий васкулит неясной этиологии, поражающий мелкие сосуды, часто сочетающийся с астмой и эозинофилией (2).

Выделяют два типа СЧС: ANCA-положительный и ANCA-отрицательный. Первый вариант СЧС характеризуется развитием васкулита в легочной ткани, а второй вариант протекает с токсической эозинофильной инфильтрацией. Немаловажную роль в патогенезе занимает феномен Артюса и нарушение в работе иммунной системы.

При КТ исследовании (23) у пациентов с СЧС выявляется уплотнение легочной паренхимы по типу «матового стекла» и симптом консолидации в, преимущественно, периферических отделах легких вследствие эозинофильной инфильтрации. При динамическом наблюдении наблюдается миграция инфильтратов. Также регистрируется неравномерное расширение калибра легочных сосудов вследствие воспалительной эозинофильной инфильтрации и отёка их стенки с распространением на межуточную ткань.

При гистологическом исследовании (24) СЧС в биоптате выделяют большое количество эозинофилов, признаки некротизирующего васкулита и внесосудистые гранулемы.

Микроскопический полиангиит – некротизирующий васкулит неясной этиологии с минимальными иммунными депозитами, поражающий капилляры, венулы и артериолы, в клинической картине которого доминируют явления некротизирующего гломерулонефрита и легочного капиллярита (2).

Патогенез МПА также, как и другие системные васкулиты органов дыхания, зависит от активности ANCA. В частности, они активируют нейтрофилы и клетки эндотелия сосудов, что приводит к иммунному воспалению и некрозу стенок сосудов, преимущественно, микроциркуляторного русла.

У пациентов с МПА при КТ исследовании (23) выявляются участки «матового стекла» и консолидации, обусловленные различной степенью геморрагического пропитывания легочной паренхимы. При динамическом наблюдении в области легочного капиллярита определяется интерстициальный фиброз.

При гистологическом исследовании (24) выявляется неспецифическая картина с зонами некроза, воспалением и кровоизлияниями из микроцитарного сосудистого русла.

Идиопатический гемосидероз легких (синдром Гелена-Геллестера) – заболевание с неизвестной этиологией, характеризующееся эпизодическим кровохарканьем вследствие рецидивирующих внутриальвеолярных кровоизлияний, вторичной железодефицитной анемией и волнообразным рецидивирующим течением, приводящим к пневмофиброзу и дыхательной

недостаточности (2). Частота встречаемости заболевания составляет от 0,24 до 1,23 на 1000000 населения (25), и чаще всего встречается у детей до 10 лет (26).

Доказано, что немаловажную этиологическую роль в образовании гемосидероза осуществляют интоксикации и инфекционные факторы (перенесенные корь, ОРВИ, коклюш, малярия и т.п.). Также заболевание может проявляться на фоне венозного стаза в связи с развитием патологии сердца (кардиосклероз, декомпенсированные пороки сердца).

Выделяют (2) два типа гемосидероза – первичный и вторичный. Вторичный гемосидероз выявляется при тромбоцитопенических заболеваниях, при левожелудочковой недостаточности и при тромбоцитопенической пурпуре, которые сопровождаются повторными кровоизлияниями в альвеолы. При первичной ИГЛ ведущую роль (25) имеет выработка аутоантител к компонентам альвеол и сосудов микроциркуляторного русла вследствие воздействия экзогенного агента и с последующей импрегнацией солями железа структур легочной паренхимы (2).

При КТ пациентов с ИГЛ выявляются множественные мелкоочаговые тени (от 1-2 мм до 1-2 см в диаметре), которые распределяются равномерно, преимущественно в средних и нижних отделах. Характерным КТ признаком для ИГЛ является внезапное появление очагов, а после – такое же внезапное исчезновение в течение 3-5 дней. При высокой плотности теней возможно образование крупных полициклических очагов, а при повторном обострении ИГЛ исходит в пневмофиброз.

В гистологической картине биоптата выделяют многочисленные гемосидерофаги, кровоизлияния в просвете альвеол с тенденцией к лизису, слущенный альвеолярный эпителий и незначительное утолщение стенок капилляров и межальвеолярных перегородок (26).

1.1.4 Лекарственные поражения легких

Лекарственные поражения легких представляют собой широкий спектр респираторных заболеваний легких от некардиогенного отека легких до экзогенного альвеолярного альвеолита, экзогенного токсического альвеолита до бронхиальной астмы (2). Частота развития лекарственно индуцированного поражения легких составляет 17% у госпитализированных пациентов и 4-6% у амбулаторных пациентов (27).

Этиологическими причинами развития заболевания называются как индивидуальная реакция макроорганизма на лекарственные средства, так и само воздействие препаратов на дыхательную систему. К факторам риска развития лекарственного поражения легких относят: предшествующие реакции респираторной системы на используемые препараты, работа на предприятиях с повышенной профессиональной вредностью, одновременное назначение нескольких пневмотоксических препаратов, генетическая предрасположенность, нарушение выделительной функции почек, возраст > 70 лет и кислородотерапия (28).

В структуре поражений легких, вызываемых лекарственными средствами, выделяют синдромы:

- синдром нарушения дыхания,
- легочная эозинофильная инфильтрация (синдром Леффлера), наблюдаемая при использовании сульфаниламидов и ацетилсалициловой кислоты с эозинофильной инфильтрацией тканей легкого, которая пропадает после отмены препаратов;
- бронхиальная астма, возникающая в триаде с полипозом носа и гиперчувствительностью в ответ на применение ацетилсалициловой кислоты, иАПФ и бета-блокаторов;
- облитерирующий бронхолит проявляющийся при использовании нитрофуранов, сульфаниламидов, пенициллинов, наркотических

- препаратов, цитостатиков, солей золота, аспирацией минеральных масел с образованием телец Массона – фибротических масс в альвеолах и бронхиолах;
- интерстициальный пневмонит наблюдается при применении азатиоприна, бета-блокаторов, нитрофурантиона, прокарбазина с очаговыми затенениями и бронхиальной дилатацией на КТ;
 - некардиогенный отек легких возникает при назначении наркотических анальгетиков, НПВС, бета2-агонистов при их внутривенном введении, метотрексата, трициклических антидепрессантов, героина («героиновое» легкое) и др. с диффузными затенениями в нижних и средних отделах легких на КТ;
 - легочные васкулопатии наблюдаются при употреблении кокаина, аминорекса и амфетамина, при этом на КТ выявляются симптомы ТЭЛА (ателектазы, локальные инфильтраты, расширение правой нисходящей легочной артерии, симптом Вестермарка и горб Хэмптона), легочной гипертензии (симптом «мозаичной перфузии», расширение ствола и главных ветвей легочной артерии) и симптомы легочного кровотечения (рассеянное затенение в области кровотечения);
 - лекарственно-индуцированная системная красная волчанка, проявляющаяся при использовании кокаинамида, гуанидина, хлорпромазина с образованием аутоантител и последующим плевральным выпотом;
 - плевральный выпот наблюдаемый при лучевой терапии, при лечении пропранололом или алкалоидами спорыньи с исходом в фиброз (27, 28).

Ведущими КТ симптомами при лекарственном поражении легких являются участки уплотнения по типу «матового стекла», мелко- и

среднеочаговые затенения, плевральный выпот, инфильтрация и ретикулярные изменения (29).

1.1.5. Поражения органов дыхания при диффузных заболеваниях соединительной ткани

Системная склеродермия – аутоиммунное заболевание соединительной ткани с характерным повреждением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (в том числе сердца), в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз (2). Первичная заболеваемость ССД - 2,7 – 12 случаев на 1 млн. населения в год (30).

Экзогенные агенты при системной склеродермии являются триггерами для активации генетически детерминированных изменений в системе HLA с последующим синтезом антицентромерных аутоантител и повреждением органов-мишеней.

Генерализованный фиброз происходит за счет бесконтрольного увеличения синтеза коллагена фибробластами, при помощи гладкомышечных и эндотелиальных клеток, способных к фиброобразованию и осуществляющие вазоконстрикцию микроциркуляторного русла, а также при поддержке Т-лимфоцитов и тучных клеток, которые выделяют медиаторы воспаления и поддерживают патологический процесс на всех этапах.

При КТ обследовании больных с системной склеродермией регистрируются ретикулярные изменения в виде уплотнения и утолщения внутридолькового и междолькового интерстиция, как признаки минимальных изменений, симптом «матового стекла», свидетельствующий или об активности воспалительного процесса, или о «мягком фиброзе»; симптом «сотового лёгкого» указывает на позднюю стадию фиброзирующего процесса с утратой функциональной активности пораженных областей (31).

Гистологическая картина системной склеродермии легких показывает, что в тканях имеется небольшая клеточная инфильтрация при активном фиброобразовании (32).

Ревматоидный артрит – хроническое системное заболевание соединительной ткани с прогрессирующим поражением преимущественно периферических (синовиальных) суставов по типу симметричного прогрессирующего эрозивно-деструктивного полиартрита, а в ряде случаев – с характерными внесуставными поражениями (2). Частота выявления РА с поражением легких составляет 7–50 случаев на 100 тыс. населения, при этом истинная частота поражений у больных РА достигает 50%, что является непосредственной причиной летального исхода в 10-20% случаев (33).

Этиология ревматоидного артрита до конца не ясна. Ряд исследований показывает, что причиной развития РА может являться курение, увеличение показателей ИНФ- γ и TGF- β_1 в крови, нарушение в системе HLA (2). Также прослеживается корреляция между геномными нарушениями в локусах, отвечающих за иммунную систему (TNIP2 и TNFRSF11A) и суставные ткани (WISP1), и генетическая предрасположенность к РА у больных с болезнью Крона (34,35).

Патогенез РА осуществляется за счет последовательной активации макрофагов, тучных клеток, Т-хелперов и В-лимфоцитов с последующим выделением аутоантител класса G и провоспалительных цитокинов, что ведет к диссеминированному интерстициальному процессу с повреждением воздухоносных путей, сосудов и плевры.

При КТ у больных РА с повреждением легких выявляются выраженные диффузные ретикулярные изменения, расширяется просвет бронхов и бронхиол, которые чередуются с участками уплотнения по типу «матового стекла»; кроме того, характерными изменениями КТ картины являются

ревматоидные узелки, фиброателектаз долей и формирование «сотого легкого» (36, 37). В случаях высокой активности заболевания выявляется интерстициальный фиброз, пневмоторакс, и сливная эмфизема (38).

При гистологическом исследовании выявляется фиброз межальвеолярных перегородок, облитерация альвеол и перерастяжение альвеолярных мешков, в бронхах может обнаруживаться клеточный дендрит и слизь, так определяется атрофия мышечных волокон в стенке бронхов, лимфоидная инфильтрация в зоне фиброза и полнокровие артериол и вен (37).

Системная красная волчанка – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, протекающая с гиперпродукцией органонеспецифичных аутоантител к компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов (2). Распространенность СКВ составляет 50 человек на 100 тысяч населения (39).

К этиологическим факторам СКВ относят вирусную инфекцию (ЦМВ, Эпштейна-Барр), гиперэстрогению, генетическую предрасположенность (нарушения в системе HLA и системе комплемента), а также стресс, токсины, тяжелые металлы и лекарственные препараты (2, 40, 41).

Патогенез СКВ основан на нарушении функции иммунной системы, в связи с чем происходит гиперпродукция аутоантител к компонентам собственных тканей, увеличение активности Т-хелперов и В-лимфоцитов с последующим выделением IgM, IgG и IgA с исходом в хроническое воспаление (40).

Так как при СКВ у больных могут повреждаться все отделы респираторного тракта, выделяют пять основных групп повреждений: повреждение верхних дыхательных путей, волчаночный плеврит, волчаночный пневмонит, поражение сосудов легких, синдром «сдавленного

легкого» при повреждении диафрагмы. На КТ у больных с СКВ могут визуализироваться: диффузные ретикулярные изменения из-за интерстициального пневмонита и лимфоцитарной инфильтрации, локальные затенения вследствие васкулитов, высокое стояние купола диафрагмы, дисковидные ателектазы из-за нарушения дренажной функции легкого, симптомы экссудативного или сухого плеврита, а также симптомы облитерирующего бронхоолита, бронхообструктивного синдрома и бронхоэктазов (42).

При гистологическом исследовании биоптата больных с СКВ обнаруживается легочный капиллярит с инфильтрацией и некротизирующей деструкцией межальвеолярных перегородок, альвеолярным кровоизлиянием, обломками ядер и тромбозом (43).

Дерматомиозит - хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, протекающее с преимущественным поражением скелетной мускулатуры и входящее в группу диффузных болезней соединительной ткани. Частота встречаемости заболевания 2-10 на 1 млн. человек в год (2).

Патогенез заболеваний основан на образовании аутоантител к аминоксил-тРНК-синтетазы, сигнальным G белкам, блоково-ядерному комплексу Mi2, цитоплазматическому антигену Jo (анти-Jo) и др., что приводит к развитию воспаления в легочной ткани и поражению гладкомышечной мускулатуры с нарушением функции и регенерации (2, 44, 45).

КТ картина больных с ДМ характеризуется наличием «матового стекла», утолщения междольковых перегородок и стенок бронхов, бронхоэктазов, очаговыми уплотнениями интерстиция, формированием «сотового легкого» и признаками отёка легких (46).

При проведении гистологического исследования биоптата обнаруживаются участки с чередованием внутриальвеолярных грануляций и нормальной легочной ткани; кроме того, обнаруживаются отечные терминальные бронхиолы с закрытием просвета, двусторонние интерстициальные/фиброзные изменения с массивной площадью поражения (47,48).

1.2. БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ

Альвеолярный протеиноз (альвеолярный липопротеиноз/фосфолипидоз) – заболевание неясной этиологии, характеризующееся умеренно прогрессирующей одышкой вследствие накопления в альвеолах и мелких дыхательных путях внеклеточно расположенного белково-липидного вещества с положительной PAS реакцией и нарушением макрофагального клиренса (2, 49). Регистрируется от 1 до 4 случаев на 1 млн. в год.

Патогенез альвеолярного протеиноза основан на нарушении обмена сурфактанта, а именно на нарушении работы гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, который отвечает за инактивацию белков 20% невостребованного объема сурфактанта, что приводит к избыточной продукции и накоплению сурфактанта в просвете альвеол с последующим нарушением газообмена (50).

При КТ исследовании больных с альвеолярным протеинозом выявляются:

- инфильтрация в виде бабочки с двусторонними симметричными инфильтратами без повреждения вершечек и реберно-диафрагмальных углов, напоминающие отёк легких;
- диффузные мелкие затенения, напоминающие миллиарный паттерн;
- обширные диффузные зоны консолидации;

- комбинация ретикулярного и узелкового паттернов (ретикулонодулярные изменения) (51, 52).

В редких случаях возможно повреждение верхних отделов лёгких, при этом на КТ визуализируются двусторонние симптомы «матового стекла», утолщения межлобулярной перегородки (53).

При гистологическом исследовании обнаруживается скопление мембранных структур сурфактанта в виде осмиофильных пластинчатых телец и их фрагментов, фрагменты макрофагов в вакуолизированной цитоплазме, скопление гомогенных зернистых эозинофильных масс и пенистых альвеолярных макрофагов в просветах альвеол, очаговый фиброз межальвеолярных перегородок; кроме того наблюдается положительная PAS окраска на белки в альвеолах. Иммуногистохимическое окрашивание на А протеин сурфактанта также даёт положительный результат (53, 54, 55).

Легочный амилоидоз – системное заболевание, характеризующееся внеклеточным отложением в паренхиме легких, стенках сосудов, слизистой оболочке дыхательных путей, плевре лимфатических узлах средостения продуктов нарушения белкового обмена, а именно – нерастворимых депозитов β -фибрилярных белков в виде складчатых пластинок (2).

Патогенез амилоидоза обусловлен нарушениями в работе иммунной системы с угнетением синтеза Т-лимфоцитов и повышенной активацией В-лимфоцитов, что приводит к гиперсинтезу иммуноглобулинов и SAP белков, которые связываются с белками крови и откладываются в тканях в виде амилоида (2).

При КТ диагностике пациентов с легочным амилоидозом определяется: свободная жидкость в плевральных полостях, скопление жидкости в щелях лёгкого, плевральные наслоения, коллапс нижних долей, снижение воздушности легочной ткани за счет уплотнений синдрома «матового стекла»,

выраженное утолщение междольковых перегородок и внутридолькового интерстиция, усиление легочного рисунка, расширение корней легких (56).

При гистологическом исследовании биоптата определяются: депозиты амилоида в стенках кровеносных сосудов и в легочном интерстиции, утолщение стенок сосудов и альвеолярных перегородок за счет бесструктурных гиалиноподобных масс (56, 57).

1.3. ОНКОГЕННЫЕ ЛЕГОЧНЫЕ ДИССЕМИНАЦИИ

Бронхоальвеолярный рак легкого (бронхоальвеолярная карцинома) – один из основных подтипов аденокарциномы легкого, при котором карцинома развивается из эпителиальных элементов дистальных вне- и внутридольковых бронхиол, распространяющихся вдоль альвеолярных перегородок без инвазии в последние (2).

В группу риска с развитием БАР входят люди: имеющие хронические обструктивные заболевания легких, имеющие предшествующие онкологические заболевания органов дыхания, имеющие наследственную предрасположенность к развитию онкологии, курильщики старше 40 лет (2). Заболевание развивается длительно (до 10-15 лет) и в структуре онкологических заболеваний легких занимает около 5%.

При визуализации на КТ у пациента с бронхоальвеолярным раком наблюдаются локальные консолидации, диффузные консолидации с выпячиванием междольковых щелей, плевральная ретракция, очаги типа GGO (признак прохождения сосудов через опухоль), диффузные затенения и нодулярные тени (58). Возможно, как прикорневое, так и параплевральное (59).

При гистологическом исследовании выявляются клетки с ацинарным, папиллярным типом роста и LPA клетки (58).

Метастатическое поражение легких регистрируется при, преимущественно, гематогенном или лимфогенном диссеминации (2).

Гематогенные метастазы легких делятся на солитарные, единичные (2-3 очага) и множественные. Солитарные и единичные опухоли обычно развиваются в связи с метастазированием колоректального рака и рака почки, хориоэпителиоме и опухолях яичника, саркомах и меланомах. Множественные или просовидные опухоли появляются при раке щитовидной железы, раке почки и раке яичников. Полостные образования определяются при плоскоклеточном раке любого генеза (2).

При аденокарциноме желудка вследствие гематогенной диссеминации на КТ визуализируются солитарные (до 8-12 мм) и множественные метастазы легких, а также плевральные метастазы (60).

При гематогенном метастатическом поражении легких при хориокарциноме матки на КТ определяется воздушные включения, «матовое стекло»; а при внутривенном контрастировании визуализируются деформированные кровеносные сосуды и прилежащие к ним участки интенсивного контрастирования (61).

Лимфогенные метастазы в легкие чаще всего выявляются при раке молочной железы, раке поджелудочной железы, раке желудка, раке толстой кишки, реже – при раке простаты и шейки матки (2).

При лимфогенном метастазировании аденокарциномы толстой кишки на КТ определяется поражение интерстиция и лимфангоит (62).

Метастазирование любого пути подтверждается гистологически при сравнении опухолевых клеток из первичного очага и в легочных новообразованиях

Лимфангиолейомиоматоз легких – редкое заболевание неясной этиологии, характеризующееся опухолеподобным разрастанием гладкомышечных волокон в интерстициальной ткани легких вокруг кровеносных и лимфатических сосудов, бронхов и бронхиол, в лимфатических узлах с последующей трансформацией в «сотовое легкое». Частота выявления – 1,2 на 1,5 млн. человек (2).

В исследованиях этиологической причины лимфангиолейомиоматоза легких прослеживается корреляция, связанная с функцией эндокринной системы: заболевание регистрируется только у женщин, преимущественно в детородном возрасте, частота проявлений зависит от менструаций, обострения происходят в ходе беременности, а прогрессирование заболевания замедляется при наступлении менопаузы (2).

При проведении КТ выявляются симптомы «сотового легкого» в виде множественных толстостенных кист, множественные двусторонние очаговые образования, диффузная пролиферация гладкомышечных клеток по ходу межальвеолярных перегородок, артерий, вен, бронхов и бронхиол (63, 64, 65). Также возможно диффузное разрастание соединительной ткани, инфильтрация макрофагами и нейтрофилами с очаговым формированием абсцессов, склероз и деформация стенок бронхов (65).

Эпителиоидная гемангиоэндотелинома легких – многофокусное образование легких неясной этиологии со степенью злокачественности от низкой до средней степени, протекающая с симптомами гемангиомы и ангиосаркомы и возникающее из эпителиоидных или преэндотелиальных клеток (2, 66, 67).

Ряд работ показывает, что у больных эпителиоидной гемангиоэндотелиномой легких имеются генетические аномалии между 7-й и 22-й хромосомами с множественными делециями, слияние 14 й хромосомы в

области центромеры, иногда определяется потеря Y хромосомы и моносомия по 11 й паре хромосом (65).

При КТ исследовании визуализируются двусторонние диффузные круглые некальцифицированные очаги (от 1 до 2 см), или одиночные узлы (до 5 см), которые окружают сосуды мелкого и среднего калибра или среднекалиберные бронхи с последующим исходом в пневмосклероз (66, 68, 69).

Гистологическое исследование биоптата показывает соединительную ткань с участками гиалиноза и наличием вытянутых клеток, которые замещают альвеолы. Кроме того, в полученном материале можно обнаружить сублевральные узлы с распространением на соседние альвеолы, участки кровоизлияния, рядом с которыми наблюдается пролиферация сосудов, а также опухолевые клетки с эозинофильной стромой по периферии и вакуолизацией некоторых из них (66, 68).

Глава 2. Материал и методы

Исследование проводилось на базе туберкулезного легочно-хирургического (торакального) отделения №3 ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» г. Санкт-Петербург. Для проведения работы было отобрано и ретроспективно изучено 101 медицинская карта пациентов, которым была выполнена чрезбронхиальная биопсия легкого с целью постановки диагноза в период со 2 февраля 2021 по 26 декабря 2022 гг.

Критериями включения в исследования являлись: больные старше 15 и младше 85 лет; диагноз при поступлении: интерстициальная легочная болезнь неуточненная, или подозрение на туберкулёз, или саркоидоз, или другие заболевания, имеющие схожую картину; наличие на компьютерных томограммах признаков диссеминированных заболеваний легких в предшествующих исследованиях и/или характерная КТ картина в момент

госпитализации; проведенная чрезбронхиальная биопсия с последующим гистологическим исследованием биоптата.

Критерии исключения: отсутствие КТ картины, характерной для диссеминированных заболеваний легкого.

При сборе данных были изучены: диагноз при поступлении, жалобы, сопутствующие заболевания, стаж курения, наличие туберкулеза в анамнезе заболевания, наличие КТ архива, динамика архивного КТ и КТ при госпитализации, характер распространения очагов в легких на КТ, сегменты, из которых проводилась чрезбронхиальная биопсия, наличие Rg-контроля при проведении ЧББЛ, результат гистологического исследования, объем ПЦР и его результаты, результаты ВАСТЕС анализа, диагноз заключительный клинический, изменение или подтверждение диагнозов в ходе проведенных исследований.

В исследуемой группе было 54 (53.4%) женщин и 47 (46.6%) мужчины. Возраст пациентов варьировал от 16 до 85 лет (медиана 43 ±10 лет). Распределение больных по полу и возрастным группам представлено в Таблице 1.

Таблица 1 - Распределение пациентов по полу и возрастным группам

Пол \ Возраст	20≤	21-30	31-40	41-50	≥51	Всего
Мужчины	1 (0,9%)	9 (8.9%)	14 (13.8%)	10 (9.9%)	13 (12.8%)	47 (46.6%)
Женщины	2 (1.9%)	7 (6.9%)	8 (7.3%)	12 (11.8%)	25 (24.7%)	54 (53.4%)
Всего	3 (2,9%)	16 (15,8%)	22 (21,7%)	22 (21,7%)	38 (37,9%)	101 (100%)

Среди пациентов с выполненной чрезбронхиальной биопсией по поводу диссеминированных заболеваний легких большую часть составила группа старше 50 лет (n=38; 37,9%). В этой группе преобладали женщины (n=25; 24,7%). Наименьшей была группа младше 21 года (n=3; 2,9%)

2.1 Инструментальные методы исследования

Компьютерная томография проводилась всем пациентам (n=101) в предоперационный период и после проведения чрезбронхиальной биопсии.

Исследования выполнялись на аппаратах Aquilion 32 производства фирмы Toshiba (Япония) и Aquilion Prime от компании Canon (Япония). Aquilion 32 – мультисрезовый КТ сканер, способный одновременно получать 32 среза толщиной 0,5 мм. Производительность Aquilion Prime составляет до 160 срезов с той же минимальной толщиной среза. Исследования проводились в положении больного лежа на спине. При этом оценивался характер и распространённость специфических изменений в структуре тканей обоих легких.

Эндоскопические методы исследования органов дыхания проводились по общепринятым методикам.

Чрезбронхиальная биопсия проводилась под местной анестезией у 60 (59,4%) пациентов или при помощи внутреннего или эндотрахеального наркоза у 41 (40,6%) пациента при помощи видеобронхоскопа «Pentax EB-1975 К». Все манипуляции (n=101; 100%) производились в условиях рентгеноперационной.

2.2 Лабораторные и бактериологические методы исследования

Микроскопия полученных образцов тканей (n=101) производилась при помощи аппаратов фирм Nikon (Япония) и Micromed (КНР).

ПЦР диагностика (n=93) проводилась на аппаратах Bio-Rad Real-time CFX96 Touch. ПЦР был положителен в 18 (19,3%) случаях.

Культуральные исследования (n=95) проводились в том числе при помощи Bactec MGIT 960 (производство США) с использованием сертифицированных наборов из 44 реагентов. Результаты были положительны в 10 случаях (10.5%). В случае роста культуры проводилось определение чувствительности к противотуберкулезным препаратам с использованием метода абсолютных концентраций.

2.3 Статистический анализ результатов

Обработка статистических данных осуществлялась с помощью сайта-программы «Google Таблицы». При описании результатов, полученных при клинических, лабораторных и инструментальных исследованиях, использовались методы описательной статистики. Дискретные показатели описывались абсолютным значением и долей от целого n(%).

Для сравнения параметров использовалась сводка и группировка материалов статистического наблюдения с изучением сходств и различий и исследованием зависимостей.

Для анализа данных использовался t-критерий Стьюдента для несвязных выборок и критерий Фишера.

2.4 Классификация Флейшнеровского сообщества

Для оценки характера изменений в легких в целом и легочного рисунка в частности использовалась классификация Флейшнеровского сообщества, модифицированная для упрощения сбора статистики. Предложенная модификация таблиц 2 и 3 представлена в Приложение 1.

Изменения, выявленные на КТ органов грудной клетки, в данной работе анализировались согласно рекомендациям Флейшнеровского сообщества (70).

Согласно рекомендациям, узлом/узелком называется образование овальной или неправильной формы с хорошо или плохо отграниченными структурами. В зависимости от строения выделяются типы легочных узлов/узелков:

- солидные узлы/узелки;
- субсолидные узлы/узелки, которые в свою очередь делят на узлы/узелки:
 - Частично солидные узлы/узелки;
 - Узлы/узелки по типу матового стекла.

Таблица 2 - Характеристики солидного узла по рекомендациям Флейшнеровского сообщества

Размер	Количество	Степень риска	Рекомендации
<6 мм (<100 мм ³)	Единичный узел	Низкий риск	Повторное исследование не требуется.
		Высокий риск	КТ через 12 мес., если нет изменений – повторное сканирование больше не требуется.
	Множественные узлы	Низкий риск	Повторное исследование не требуется.
		Высокий риск	КТ через 12 мес., если нет изменений – повторное сканирование больше не требуется.
	Единичный узел	Низкий риск	КТ через 6-12 мес., если нет изменений, через 18-24 мес.

6-8 мм (100-250 мм ³)		Высокий риск	КТ через 6-12 мес., если нет изменений, через 18-24 мес.
	Множественные узлы	Низкий риск	КТ через 6-12 мес., если нет изменений, через 18-24 мес.
		Высокий риск	КТ через 6-12 мес., если нет изменений, через 18-24 мес.
>8 мм (>250 мм ³)	Единичный узел	Все группы риска	КТ через 3 мес., ПЭТ/КТ биопсия
	Множественные узлы	Низкий риск	КТ через 6-12 мес., если нет изменений, через 18-24 мес.
		Высокий риск	КТ через 6-12 мес., если нет изменений, через 18-24 мес.

Согласно рекомендациям Флейшнеровского сообщества большинство субсолидных узлов/узелков связаны с перенесенной инфекцией или с кровоизлиянием. Классификация субсолидных узлов/узелков представлена в Таблице 3.

Таблица 3 - Характеристики субсолидного узла по рекомендациям Флейшнеровского сообщества

Тип узла/узелка	Размер	Рекомендации
«матовое стекло»	>6 мм	Контроль не требуется.
	≤6 мм	КТ контроль через 6-12 мес, далее – через 3 года и 5 лет.
Частично солидные	>6 мм	Контроль не требуется.
	≤6 мм	КТ контроль через 3-6 мес., далее – ежегодное КТ в течение 5 лет.
Множественные узелки по типу «матового стекла»	>6 мм	КТ контроль через 3-6 мес., если нет изменений, то КТ через 2 года и через 4 года.
	≤6 мм	КТ контроль через 3-6 мес., далее -контроль за наибольшим узлом.

Для оценки размеров узлов/узелков рекомендуется проводить 2D или 3D волнометрию. Размеры оцениваются в поперечной, сагиттальной и корональной плоскостях, при этом для анализа выбираются наибольшие размеры. Размеры округляются до целых миллиметров в большую сторону, согласно схеме в рекомендациях Флейшнеровского сообщества. В частично солидных и субсолидных узлах/узелках измерение производится отдельно солидной и патологической части по типу матового стекла, согласно схеме из рекомендаций.

Центролобулярными (ацинарными) узелками называются узлы/узелки нечёткой плотности с размерами от 5 до 10 мм., зачастую сочетающиеся с альвеолярной консолидацией, располагающиеся вокруг периферических бронхов и бронхиол в центре легочной доли (вторичные легочные доли) (71).

Перилимфатическими (интерстициальными) узлами/узелками называются хорошо очерченные мелкие узелки, которые располагаются перибронховаскулярно в аксиальной интерстиции, в интерлобулярных (междольковых) перегородках, по ходу плевральных листков и в центральных зонах легочной доли (72).

Перифиссуральными узлами/узелками называются образования, в 6 мм. в среднем, которые представляют собой внутрилегочные лимфатические узлы, хотя могут располагаться и субплевральной области; как правило перифиссуральные узлы/узелки имеют треугольную или овальную форму в поперечном разрезе и чечевицеобразную форму в сагиттальной проекции (70).

Хаотическими узлами/узелками называют образования до 10 мм. с четкими контурами и распределением без предпочтительной локализации – используется как исключение.

Для оценки характера изменений в легких в целом и легочного рисунка в частности использовалась классификация Флейшнеровского сообщества, модифицированная для упрощения сбора статистики. Предложенная модификация таблиц 2 и 3 представлена в Таблице 4.

Таблица 4 - Модифицированная классификация Флейшнеровского сообщества

L			R		
и/или					
А – верхние доли В – нижние доли С – средние доли и/или прикорневая зона					
и/или					
1. Перибронхиальное расположение 2. Перилимфатическое расположение 3. Перибронховаскулярное расположение 4. Центрилобулярное расположение 5. Субплевральное расположение 6. Парасептальное расположение 7. Повсеместно					
и/или					
Солидные 1	менее 6 мм 1	Единичные 1	Субсолидные 2	Матовое стекло 1	Более 6 мм 1
		Множественные 2			Менее или равно 6 мм 2
	6- 8мм 2	Единичные 1		Частично солидные 2	Более 6 мм 1
		Множественные 2			Менее или равно 6 мм 2
	более 8 мм 3	Единичные 1		Множественное матовое стекло 2	Более 6 мм 1
		Множественные 2			Менее или равно 6 мм 2
Или					
G – увеличение ВГЛУ Вu – булла Em – эмфизема S – сливные очаги Co – консолидация Ca – кальцинация				Индекс: x – до 10 мм 1. 11-14 мм 2. 15-20 мм 3. более 20 мм	

3. Результаты и обсуждения

3.1. Общая характеристика группы пациентов

Самым частым диагнозом при поступлении являлась интерстициальная легочная болезнь неуточненная.

Таблица 5 - Диагноз при поступлении

Диагноз при поступлении	Количество диагнозов	
	Абс.	%
Интерстициальная легочная болезнь неуточненная	76	75.2%
Подозрение на туберкулез	16	15.8%
Подозрение на саркоидоз	6	5.9%
Прочие	3	2.9%
Всего диагнозов	101	100%

Туберкулез в анамнезе жизни был у 10 (9.9%) пациентов. Больных с табакокурением - 42 (41.5%). Средний стаж курения был 14.8 пачка/лет.

Все пациенты имели КТ архив, в связи с чем проводилось сравнение с данными, полученными в ходе госпитализации. Информация представлена в Таблице 6.

Таблица 6 - Оценка динамики КТ картины

Динамика КТ картины	Количество архивных КТ	
	Абс.	%
Без динамики	25	24.7
Ухудшение	43	42.5
Улучшение	13	12.9
Разноплановая	20	19.9

3.2 Оценка очагов на компьютерных томограммах

При анализе компьютерных томограмм (n=101) нами были выделены три ведущие группы визуализируемых паттернов: солидные очаги (68; 67.3%), субсолидные очаги (24; 23.8%) и очаги типа матовое стекло (9; 8.9%).

Солидные очаги чаще всего были представлены во множественном числе (67.6%), среди субсолидных очагов и при матовом стекле бóльший объем занимали тени менее 6 мм (62.5% и 66.7% соответственно).

Фокусы главным образом располагались в одной-двух долях обоих легких (54.4%). Реже всего наблюдалось изолированное поражение левого лёгкого (3.9%).

Доминирующими признаками среди солидных очагов (n=68) являлись: тени, расположенные центрилобулярно (26.4%), в верхних сегментах (33.8%) легких.

При субсолидных фокусах (n=24) наибольший вес имели: очаги, локализующиеся в верхних и средних сегментах (29.2%), а именно – перибронхиально (52.9%) и перилимфатически (35.2%).

Тени типа матовое стекло (n=9) чаще всего визуализировались в верхних сегментах (44.5%) и преимущественно перилимфатически (55.5%).

Эффективная биопсия солидных очагов заняла лидирующую позицию – она была успешна в 78% случаев. Промежуточное место заняли биоптаты субсолидных очагов – результативность составила 66.7%. Гистологические образцы из очагов типа матовое стекло были информативны лишь в 55.5% случаев. Подробная информация изложена в Таблице 7.

Таблица 7 – Оценка очагов ДЗЛ на компьютерных томограммах

Качество	Солидные (n=68)		Субсолидные (n=24)		Матовое стекло (n=9)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Единичные очаги (солидные)	22	32.3	9	37.5	3	33.3
Более 6 мм (субсолидные)						
Множественные очаги (солидные)	46	67.6	15	62.5	6	66.7
Менее 6 мм (субсолидные)						
Распределение очагов по легким и их долям						
Оба легких, две доли и менее	39	57.3	12	50.0	4	44.5
Оба легких, две доли и более	16	23.5	9	37.5	2	22.2
Только правое легкое	10	14.7	3	12.5	2	22.2
Только левое легкое	3	4.4	-	-	1	11.1
Распределение очагов по сегментам						
Верхние сегменты	23	33.8	5	20.8	4	44.5
Средние сегменты	12	17.6	3	12.5	3	33.3
Нижние сегменты	11	16.1	5	20.8	1	11.1
Верхние и средние сегменты	13	19.1	7	29.2	1	11.1
Верхние и нижние сегменты	6	8.8	2	8.3	-	-
Средние и нижние сегменты	3	4.4	2	8.3	-	-
Распределение очагов в тканях легкого						
Перибронхиальные	15	22.1	12	52.9	4	44.4
Перилимфатические	11	16.1	9	35.2	5	55.5
Центрилобулярные	18	26.4	5	11.7	-	-
Перибронховаскулярные	9	13.2	-	-	-	-
Субплевральные	10	14.7	-	-	-	-
Парасептальные	5	7.3	-	-	-	-
Эффективность биопсии						
Биопсия эффективна	53	78.0	16	66.7	5	55.5
Биопсия неэффективна	15	22.0	8	33.3	4	44.5

В нашем исследовании наибольшая информативность выявлена при наличии в легочной ткани солидных очагов 78,0% против 55,5% при наличии очагов в виде матового стекла (табл. №8).

Нами установлено, что основанными группами заболеваний, формирующих диссеминированные заболевания, являются: саркоидоз – 38.6%, туберкулез легких – 25.7%, онкопатология – у 8.9 %.

У пациентов с саркоидозом в 1,8 раза чаще определяли солидные очаги чем у больных туберкулезом, в 44.4% против 26.3% соответственно.

Онкологические заболевания в два раза чаще выявляли у пациентов имеющих КТ картину субсолидных очагов в 16,8% против 7.3% - солидных очагов, и ни у одного больного с очагами в виде матового стекла (табл. №8).

Подробная информация представлена в Таблице 8.

Таблица 8 – Окончательные диагнозы

	Солидные n=68		Субсолидные n=24		Матовое стекло n=9	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Туберкулез	18	26.3	6	24.9	2	22.2
Саркоидоз	30	44.4	6	25.0	3	33.3
Онкологические заболевания	5	7.3	4	16.8	-	-
Диагноз не установлен	15	22.0	8	33.3	4	44.5

При сравнении полученных данных выявлена прямая зависимость: при сравнении эффективности ЧББЛ солидных и субсолидных очагов, солидных очагов и матового стекла, субсолидных очагов и матового стекла, мы получили р-уровень значимости равный 0.05, а анализ по критерию Фишера выявил линейную регрессию.

Доминирующей зоной поражения для туберкулеза были сегменты верхних долей – 38.4%, при саркоидозе в 33.3% - сегменты верхних и средней долей. Новообразования (в нашем исследовании) чаще всего занимали верхние сегменты – в 55.5% случаев (табл. №9).

Информативность биопсии не зависела от зоны легочной ткани, где проводилась манипуляция.

Подробная информация представлена в Таблице 9.

Таблица 9 – Характерные локализации для разных типов ДЗЛ

	Туберкулез (n=26)		Саркоидоз (n=39)		Онкологические заболевания (n=9)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Верхние сегменты	10	38.4	10	25.6	5	55.5
Средние сегменты	4	15.3	7	17.9	1	11.1
Нижние сегменты	6	5.9	3	7.6	1	11.1
Верхние и средние сегменты	4	15.3	13	33.3	1	11.1
Верхние и нижние сегменты	1	3.8	5	12.8	-	-
Средние и нижние сегменты	1	3.8	1	2.5	1	11.1

Заключение:

Мы оценили информативность и уточнили практическую ценность ЧББЛ у больных с ДЗЛ в зависимости от рентгенологических признаков. В ходе анализа выявлены следующие закономерности:

- солидные очаги чаще всего располагались в верхних сегментах и, преимущественно, центрилобулярно; по большей части, они были представлены саркоидозом и туберкулезом; эффективность биопсии данных фокусов достигала 78.0%;

- субсолидные очаги в подавляющем числе случаев выявлялись перибронхиально и перилимфатически сочетано в верхних и средних сегментах; патология может быть представлена как гранулематозами, так и опухолью; биопсия была результативна в 66.7% случаях;

- ведущими признаками при очагах типа матовое стекло являлись: нахождение в верхних сегментах, а именно – в перилимфатической зоне; практическая ценность оказалась мала – всего 55.5%.

- онкологические заболевания на КТ зачастую имеют вид субсолидных очагов (16.8%), по сравнению с солидными фокусами (7.3%).

Резюмируя все вышесказанное, по данным нашей работы, солидные и субсолидные очаги должны подвергаться ЧББЛ, а при неэффективности первой процедуры целесообразно повторить малоинвазивный вид биопсии. Субсолидные образования должны вызывать настороженность у лечащего врача, так как чаще они могут являться проявлениями онкологического заболевания. Ввиду того, что при «матовом стекле» нами не были выявлены онкологические заболевания, а отрицательный результат ЧББЛ был у 45,0% пациентов, по-видимому, больные с такими изменениями в легких могут динамически наблюдаться, что требует дальнейшего изучения.

Выводы:

1. При проведении чрезбронхиальной биопсии отмечена большая эффективность при визуализации в легочной ткани солидных очагов, только в 22,0% случаев не удалось установить диагноз, при очагах типа «матового стекла» в 2 раза чаще – в 44,0%.
2. Онкопатологию выявляли чаще при наличии субсолидных очагов, в 16,8%, солидных – в 7,3%, и ни у одного пациента с наличием очагов в виде «матового стекла».
3. Исследование подтвердило, что вне зависимости от типа очагов наиболее распространенным заболеванием с синдромом диссеминации в легочной ткани был саркоидоз – от 25,0% до 44,4%, на втором месте туберкулез - от 22,2% до 26,3%, и онкопатология – в 7,3% и 16,8% наблюдений.

Схема 1 – Алгоритм диагностики ДЗЛ на основе КТ картины при помощи ЧББЛ



Список литературы

1. Илькович Ю.М. Диссеминированные заболевания легких в практике семейного врача // Российский семейный врач. 2012.
2. Илькович М.М. Диффузные паренхиматозные заболевания легких; Москва, ГЭОТАР-Медиа 2021.
3. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet. 2017 May 13;389(10082):1941-1952. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30866-8. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28365056.
4. Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Нагаткина О.В. Идиопатический легочный фиброз: новые международные клинические рекомендации. Пульмонология. 2019;29(5):525-552. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552>
5. Bazdyrev E, Rusina P, Panova M, Novikov F, Grishagin I, Nebolsin V. Lung Fibrosis after COVID-19: Treatment Prospects. Pharmaceuticals (Basel). 2021 Aug 17;14(8):807. doi: 10.3390/ph14080807. PMID: 34451904; PMCID: PMC8398080.
6. Макарьянц, Н. Н. Применение новых схем в лечении экзогенного аллергического альвеолита / Н. Н. Макарьянц, Е. И. Шмелев, Л. Н. Лепеха // Медицинский совет. – 2013. – № 1-3. – С. 8-14. – EDN RURJJR.
7. Макарьянц Н.Н., Амансахедов Р.Б., Лепеха Л.Н., Семенова А.Х., Шмелев Е.И., Демьяненко Н.Г. Клинико-рентгенологические особенности различных вариантов экзогенного аллергического альвеолита. Вестник рентгенологии и радиологии. 2019;100(3):136-144. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-3-136-144>
8. Одинаев Шухрат Фарходович Профессиональный экзогенный аллергический альвеолит (распространенность, факторы риска,

- особенности течения, принципы диагностики и терапия) // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. 2019. №3 (31). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/professionalnyu-ekzogennyu-allergicheskiiy-alveolit-rasprostranennost-factory-riska-osobennosti-techeniya-printsipy-diagnostiki-i>
9. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием по программам инноваций в области медицины труда "Трудовое долголетие: инновационная кристаллизация проблем ранней диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических заболеваний" : Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Новосибирск, 06–07 июня 2019 года. – Новосибирск: Новосибирский государственный медицинский университет, 2019. – 284 с. – ISBN 978-5-85979-313-6. – EDN XUJWGC.
10. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Диффузное альвеолярное повреждение: этиология, патогенез и патологическая анатомия. Пульмонология. 2005;(4):65-69. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2005-0-4-65-69>
11. Авдеев Сергей Николаевич, Авдеева Ольга Евгеньевна Неспецифическая интерстициальная пневмония // Практическая пульмонология. 2007. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nespetsificheskaya-interstitsialnaya-pnevmoniya> (дата обращения: 02.04.2023).
12. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Баранова О.П., Борисов С.Е., Геппе Н.А., Визель А.А., Визель И.Ю., Зайцев А.А., Кравченко Н.Ю., Илькович М.М., Ловачева О.В., Малахов

- А.Б., Малявин А.Г., Петров Д.В., Романов В.В., Сивокозов И.В., Самсонова М.В., Соловьева И.П., Степанян И.Э., Терпигорев С.А., Тюрин И.Е., Французевич Л.Я., Черняев А.Л., Шмелев Е.И., Шмелева Н.М. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022;32(6):806-833. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833>
13. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. Nat Rev Dis Primers. 2019 Jul 4;5(1):45. doi: 10.1038/s41572-019-0096-x. Erratum in: Nat Rev Dis Primers. 2019 Jul 16;5(1):49. PMID: 31273209.
14. Calandriello L, D'Abronzio R, Pasciuto G, Cicchetti G, Del Ciello A, Farchione A, Strappa C, Manfredi R, Larici AR. Novelty in Imaging of Thoracic Sarcoidosis. J Clin Med. 2021 May 21;10(11):2222. doi: 10.3390/jcm10112222. PMID: 34063811; PMCID: PMC8196662.
15. Леншин Анатолий Васильевич, Ильин Андрей Валерьевич, Крайнов Сергей Александрович Лучевая диагностика гистиоцитоза из клеток Лангерганса // Бюл. физ. и пат. дых.. 2017. №63. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/luchevaya-diagnostika-gistiotsitoza-iz-kletok-langergansa> (дата обращения: 02.04.2023).
16. Николенко, О. Ю. Пылевые заболевания органов дыхания (пневмокониоз и хроническая обструктивная болезнь легких): сравнительная характеристика патогенеза и лечения / О. Ю. Николенко // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Т. 29, № 1. – С. 82-86. – EDN AINOUF.

17. Ковалева А.С., Серова Н.С., Бухтияров И.В., Егорова Е.М., Семенова М.С. Компьютерная томография в оценке динамики развития пневмокониоза. REJR 2018; 8(4):95-102.
DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-4-95-102.
18. Huang Y, Si Y, Hu B, Zhang Y, Wu S, Wu D, Wang Q. Transformer-based factorized encoder for classification of pneumoconiosis on 3D CT images. Comput Biol Med. 2022 Sep 22;150:106137. doi: 10.1016/j.compbimed.2022.106137. Epub ahead of print. PMID: 36191395.
19. Pere-Joan Cardona, Patogénesis de la tuberculosis y otras micobacteriosis, Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Volume 36, Issue 1, 2018, Pages 38-46, ISSN 0213-005X, <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.015>.
20. Кудлай Д.А., Докторова .П. Антигены ESAT-6 И CFP-10 как субстрат биотехнологической молекулы. Возможности применения в медицине // Инфекция и иммунитет. - 2022. - Т. 12. - №3. - С. 439-449. doi: 10.15789/2220-7619-EAC-1763
21. Pere-Joan Cardona. Pathogenesis of tuberculosis and other mycobacteriosis. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica Volume 36, Issue 1, January 2018, Pages 38-46
22. SURENDRA K. SHARMA, ALLADI MOHAN. Miliary Tuberculosis. Microbiology Spectrum. Microbiology Spectrum Volume 5 • Number 2 • 10 March 2017
23. Винокуров А.С., Соколина И.А., Винокурова О.О. Клинико-рентгенологические особенности лимфогенной диссеминации при туберкулезе легких. Вестник рентгенологии и радиологии. 2020;101(4):253-262. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2020-101-4-253-262>

24. Соколина И.А., Королева И.М. ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНЫХ ЛЕГОЧНЫХ ВАСКУЛИТОВ. Вестник рентгенологии и радиологии. 2014;(1):10-18. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2014-0-1-10-18>
25. Jeong YJ, Kim KI, Seo IJ, Lee CH, Lee KN, Kim KN, Kim JS, Kwon WJ. Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview. *Radiographics*. 2007 May-Jun;27(3):617-37; discussion 637-9. doi: 10.1148/rg.273065051. PMID: 17495282.
26. Collins, Christopher E; Quismorio, Francisco P (2005). Pulmonary involvement in microscopic polyangiitis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 11(5), 447–451. doi:10.1097/01.mcp.0000170520.63874.fb
27. Клинические особенности течения идиопатического гемосидероза легких / Е. Р. Окрадзе, О. Б. Приходько, Л. М. Котова [и др.] // Материалы VII съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (с международным участием), Благовещенск, 30–31 мая 2017 года. – Благовещенск: Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 2017. – С. 185-189. – EDN YSSTPP.
28. Идиопатический гемосидероз легких (клиническое наблюдение в динамике) / Е. В. Болотова, Л. В. Шульженко, Е. А. Терман, В. А. Порханов // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 1. – С. 115-120. – DOI 10.18093/0869-0189-2020-30-1-115-120. – EDN QMSIJW.
29. Косарев, В. В. Поражения легких, обусловленные воздействием лекарственных средств / В. В. Косарев, С. А. Бабанов // Медицина

- неотложных состояний. – 2015. – № 4(67). – С. 63-72. – EDN UAUCFR.
30. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Лекарственно-индуцированные интерстициальные поражения легких // МС. 2016. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lekarstvenno-indutsirovannyye-interstitsialnyye-porazheniya-legkih-1> (дата обращения: 02.04.2023).
31. Частота встречаемости и клиническая картина лекарственно-индуцированных поражений легких у онкогематологических пациентов / В. Р. Янбухтина, И. С. Зюзгин, Т. В. Шнейдер [и др.] // Практическая пульмонология. – 2021. – № 3. – С. 26-32. – DOI 10.24412/2409-6636-2021-12421. – EDN NOLRCP.
32. ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ» ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGISTS OF RUSSIA. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ (ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО СИСТЕМНОГО СКЛЕРОЗА. 2013
33. Ананьева Л.П. Диагностика и лечение интерстициального поражения легких при системной склеродермии. Современная ревматология. 2018;12(2):12-21. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-12-21>
34. Войцеховский В. В, Гоборов Н. Д., Погребная М. В., Горячева С. А., Фомина О. П., Приходько О. Б., Филиппова М. И., Крымцев А. В., Анисенков В. И. Поражение легких при системной склеродермии // Бюл. физ. и пат. дых.. 2018. №70. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-legkih-pri-sistemnoy-sklerodermii> (дата обращения: 02.04.2023).

35. Аверкиева Ю.В., Раскина Т.А., Малышенко О.С., Волькова М.А., Маслова О.М. Интерстициальное поражение легких у больной ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2014;8(1):27-30. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-27-30>
36. Ishigaki K, Sakaue S, Terao C, Luo Y, Sonehara K, Yamaguchi K, Amariuta T, Too CL, Laufer VA, Scott IC, Viatte S, Takahashi M, Ohmura K, Murasawa A, Hashimoto M, Ito H, Hammoudeh M, Emadi SA, Masri BK, Halabi H, Badsha H, Uthman IW, Wu X, Lin L, Li T, Plant D, Barton A, Orozco G, Verstappen SMM, Bowes J, MacGregor AJ, Honda S, Koido M, Tomizuka K, Kamatani Y, Tanaka H, Tanaka E, Suzuki A, Maeda Y, Yamamoto K, Miyawaki S, Xie G, Zhang J, Amos CI, Keystone E, Wolbink G, van der Horst-Bruinsma I, Cui J, Liao KP, Carroll RJ, Lee HS, Bang SY, Siminovitch KA, de Vries N, Alfredsson L, Rantapää-Dahlqvist S, Karlson EW, Bae SC, Kimberly RP, Edberg JC, Mariette X, Huizinga T, Dieudé P, Schneider M, Kerick M, Denny JC; BioBank Japan Project; Matsuda K, Matsuo K, Mimori T, Matsuda F, Fujio K, Tanaka Y, Kumanogoh A, Traylor M, Lewis CM, Eyre S, Xu H, Saxena R, Arayssi T, Kochi Y, Ikari K, Harigai M, Gregersen PK, Yamamoto K, Louis Bridges S Jr, Padyukov L, Martin J, Klareskog L, Okada Y, Raychaudhuri S. Multi-ancestry genome-wide association analyses identify novel genetic mechanisms in rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2022 Nov;54(11):1640-1651. doi: 10.1038/s41588-022-01213-w. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36333501.
37. Hua L, Xiang S, Xu R, Xu X, Liu T, Shi Y, Wu L, Wang R, Sun Q. Causal association between rheumatoid arthritis and celiac disease: A bidirectional two-sample mendelian randomization study. *Front*

- Genet. 2022 Oct 18;13:976579. doi: 10.3389/fgene.2022.976579. PMID: 36330450; PMCID: PMC9623103.
38. Аверкиева Ю.В., Раскина Т.А., Малышенко О.С., Волькова М.А., Маслова О.М. Интерстициальное поражение легких у больной ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2014;8(1):27-30. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-27-30>
39. Ночевная К.В., Нестерович И.И., Рабик Ю.Д., Сперанская А.А., Золотницкая В.П., Амосов В.И., Власов Т.Д., Трофимов В.И. Случай тяжелого поражения легких у больной с длительным течением ревматоидного артрита. Пульмонология. 2017;27(5):681-686. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-5-681-686>
40. Цветкова О.А., Варшавский В.А., Фоминых Е.В., Колосова К.Ю., Мустафина М.Х., Буянова О.Е. Редкий вариант поражения легких при ревматоидном артрите. Пульмонология. 2011;(5):113-118. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-5-113-118>
41. Теппеева, А. Р. Системная Красная волчанка: этиология, диагностика, симптоматика / А. Р. Теппеева // В МИРЕ СТУДЕНЧЕСКОЙ науки : сборник статей Международного научно-исследовательского конкурса, Пенза, 10 мая 2021 года. – Пенза: Общество с ограниченной ответственностью "Наука и Просвещение", 2021. – С. 148-150. – EDN ХМҮNUW.
42. Роженцева, Д. А. Современный взгляд на этиологию, патогенез и лечение системной красной волчанки / Д. А. Роженцева, В. К. Данилова, М. И. Казанцева // . – 2017. – № 4-5. – С. 641-644. – EDN ZEGMMP.
43. Liu JL, Woo JMP, Parks CG, Costenbader KH, Jacobsen S, Bernatsky S. Systemic Lupus Erythematosus Risk: The Role of Environmental

- Factors. *Rheum Dis Clin North Am.* 2022 Nov;48(4):827-843. doi: 10.1016/j.rdc.2022.06.005. Epub 2022 Oct 1. PMID: 36332998.
44. Петрова Д.В., Шойхет Я.Н., Берестов С.А., Дорохов А.Е. Клинические особенности системной красной волчанки, протекающей с поражением органов дыхания. *Пульмонология.* 2012;(3):88-92. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-3-88-92>
45. Quadrelli SA, Alvarez C, Arce SC, Paz L, Sarano J, Sobrino EM, Manni J. Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus: analysis of 90 necropsies. *Lupus.* 2009 Oct;18(12):1053-60. doi: 10.1177/0961203309106601. PMID: 19762378.
46. Lemmer D, Schmidt J, Kummer K, Lemmer B, Wrede A, Seitz C, Balcarek P, Schwarze K, Müller GA, Patschan D, Patschan S. Impairment of muscular endothelial cell regeneration in dermatomyositis. *Front Neurol.* 2022 Oct 18;13:952699. doi: 10.3389/fneur.2022.952699. PMID: 36330424; PMCID: PMC9623165.
47. Aurangabadkar GM, Aurangabadkar MY, Choudhary SS, Ali SN, Khan SM, Jadhav US. Pulmonary Manifestations in Rheumatological Diseases. *Cureus.* 2022 Sep 26;14(9):e29628. doi: 10.7759/cureus.29628. PMID: 36321051; PMCID: PMC9612897.
48. Котляров П.М., Георгиади С.Г. Новые технологии и прогресс лучевой диагностики диффузных заболеваний легких. *Пульмонология.* 2005;(6):61-69. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2005-0-6-61-69>
49. Евстигнеева, Л. П. Интерстициальное поражение легких при полимиозите и дерматомиозите (клинический случай) / Л. П. Евстигнеева, Е. Ю. Ган, Т. В. Баркан // *Медицинский алфавит.* –

2020. – № 31. – С. 27-33. – DOI 10.33667/2078-5631-2020-31-27-33. – EDN FDQQJS.
50. Tazelaar, H. D., Viggiano, R. W., Pickersgill, J., & Colby, T. V. (1990). Interstitial Lung Disease in Polymyositis and Dermatomyositis: Clinical Features and Prognosis as Correlated with Histologic Findings. *American Review of Respiratory Disease*, 141(3), 727–733. doi:10.1164/ajrccm/141.3.727
51. Chevereau-Choquet M, Marchand-Adam S, Mankikian J, Bergemer-Fouquet AM, Eymieux S, Flament T. Protéinoase pulmonaire secondaire chez un patient greffé [Secondary pulmonary alveolar proteinosis in a transplant patient]. *Rev Mal Respir*. 2022 Nov;39(9):795-800. French. doi: 10.1016/j.rmr.2022.09.004. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36273938.
52. Хабибуллина Д.Ф., Черняев А.Л., Папышев И.П., Самсонова М.В. Легочный альвеолярный протеиноз со смертельным исходом. *Пульмонология*. 2013;(1):112-115. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-1-112-115>
53. Frazier AA, Franks TJ, Cooke EO, Mohammed TL, Pugatch RD, Galvin JR. From the archives of the AFIP: pulmonary alveolar proteinosis. (2008) *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 28 (3): 883-99; quiz 915. doi:10.1148/rg.283075219 – Pubmed
54. Miller PA, Ravin CE, Smith GJ, Osborne DR. Pulmonary alveolar proteinosis with interstitial involvement. (1981) *AJR. American journal of roentgenology*. 137 (5): 1069-71. doi:10.2214/ajr.137.5.1069 - Pubmed
55. Goda M, Takigawa Y, Fujiwara K, Shinno Y. Upper Lobe-predominant Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Intern*

- Med. 2022 Oct 12. doi: 10.2169/internalmedicine.0226-22. Epub ahead of print. PMID: 36223923.
56. Хмелькова И.Г., Шмелев Е.И., Евгушенко Г.В., Лепеха Л.И., Котов В.С. Случай альвеолярного протеиноза. Пульмонология. 1995;(4):86-89.
57. Хабибуллина Д.Ф., Черняев А.Л., Папышев И.П., Самсонова М.В. Легочный альвеолярный протеиноз со смертельным исходом. Пульмонология. 2013;(1):112-115. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-1-112-115>
58. Третьяков А.Ю., Захарченко С.П., Третьякова В.А. Легочный амилоидоз. Пульмонология. 2018;28(1):75-83. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-75-83>
59. Татаринцева, З. Г. Описание редкого клинического случая АА-амилоидоза с вовлечением в патологический процесс сердца и легких / З. Г. Татаринцева, Е. Д. Космачева // Инновационная медицина Кубани. – 2020. – № 1(17). – С. 56-60. – DOI 10.35401/2500-0268-2020-17-1-56-60. – EDN ZAREWL.
60. Huo JW, Huang XT, Li X, Gong JW, Luo TY, Li Q. Pneumonic-type lung adenocarcinoma with different ranges exhibiting different clinical, imaging, and pathological characteristics. Insights Imaging. 2021 Nov 17;12(1):169. doi: 10.1186/s13244-021-01114-2. PMID: 34787725; PMCID: PMC8599601.
61. Usacheva A.Y., Silanteva N.K., Petrosian A.P., и др. Pulmonary Mucinous Adenocarcinoma // Journal of radiology and nuclear medicine. - 2021. - Т. 102. - №1. - С. 42. doi: 10.20862/0042-4676-2021-102-1-42-46
62. Restrepo J, Carvajal-Fierro CA, Facundo H, González F, Ramírez AM, Beltran R, Buitrago R, Jimenez A-F, Carreño J and Oliveros R

- (2022) Pleural and pulmonary dissemination patterns from gastric adenocarcinoma among patients with treated primary disease in Latin America. *Front. Surg.* 9:969397. doi: 10.3389/fsurg.2022.969397
63. Сударкина А.В., Дергилев А.П., Чикинев Ю.В., Дробязгин Е.А., Кочура В.И., Горбунов Н.А. Лучевая диагностика метастатического поражения легких при хориокарциноме матки. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2018;99(6):326-330. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2018-99-6-326-330>
64. Ахмедов В.А., Гаус О.В., Петров Д.В. Редкое клиническое наблюдение аденокарциномы толстой кишки с метастазами в легкие у пациентки средних лет. *Пульмонология.* 2016;26(1):113-115. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-1-113-115>
65. Сперанская А.А., Новикова Л.Н., Баранова О.П., Двораковская И.В., Каменева М.Ю., Амосова Н.А. Компьютерная томография в оценке формирования различных типов пневмофиброза у больных интерстициальными заболеваниями легких. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2015;(4):5-11. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2015-0-4-5-11>
66. Лифанова, Д. В. Лимфангиолейомиоматоз легких (клиническое наблюдение) / Д. В. Лифанова, Е. Е. Архангельская, М. А. Чернышкова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т. 7, № 6. – С. 886. – EDN ZGCBKP.
67. Дубяга, Е. В. Лимфангиолейомиоматоз легких / Е. В. Дубяга // Сборник трудов врачей-патологоанатомов и судебно-медицинских экспертов за 2018-2019 гг. / Под редакцией И.Ю. Макарова, Е.В. Дубяга. – БЛАГОВЕЩЕНСК : Амурская государственная медицинская академия, 2019. – С. 20-22. – EDN BOQWZC.

68. Mesquita RD, Sousa M, Trinidad C, Pinto E, Badiola IA. New Insights about Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma: Review of the Literature and Two Case Reports. *Case Rep Radiol.* 2017;2017:5972940. doi: 10.1155/2017/5972940. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28884037; PMCID: PMC5573100.
69. Wu R, Xia X, Hu F, Zhang Y, Wang J, He Y and Gao Z (2022) Case Report: 18F-FDG PET/CT Demonstrating Malignant Spread of a Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma. *Front. Med.* 9:862690. doi: 10.3389/fmed.2022.862690
70. Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И., Пикунов М.Ю. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома легких. *Пульмонология.* 2007;(3):122-125.
71. Dvorakovskaya IV, Bugrov SN, Novikova LN, Skryabin SA, Ariel BM. Epitelioidnaya gemangioendotelioma legkikh [Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma]. *Arkh Patol.* 2022;84(2):29-35. Russian. doi: 10.17116/patol20228402129. PMID: 35417946.
72. Heber MacMahon, David P. Naidich, Jin Mo Goo, Kyung Soo Lee, Ann N. C. Leung, John R. Mayo, Atul C. Mehta, Yoshiharu Ohno, Charles A. Powell, Mathias Prokop, Geoffrey D. Rubin, Cornelia M. Schaefer-Prokop, William D. Travis, Paul E. Van Schil, and Alexander A. Bankier. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology* 2017 284:1, 228-243